

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-504126

(P2012-504126A)

(43) 公表日 平成24年2月16日(2012.2.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07K 5/08 (2006.01)	C07K 5/08	4C076
A61K 38/00 (2006.01)	A61K 37/02	4C084
A61K 38/21 (2006.01)	A61K 37/66 G	4C086
A61K 31/7052 (2006.01)	A61K 31/7052	4H045
A61P 31/14 (2006.01)	A61P 31/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 125 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-529117 (P2011-529117)
 (86) (22) 出願日 平成21年9月17日 (2009.9.17)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年5月27日 (2011.5.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/057235
 (87) 国際公開番号 W02010/036551
 (87) 国際公開日 平成22年4月1日 (2010.4.1)
 (31) 優先権主張番号 61/100,907
 (32) 優先日 平成20年9月29日 (2008.9.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 12/559,179
 (32) 優先日 平成21年9月14日 (2009.9.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

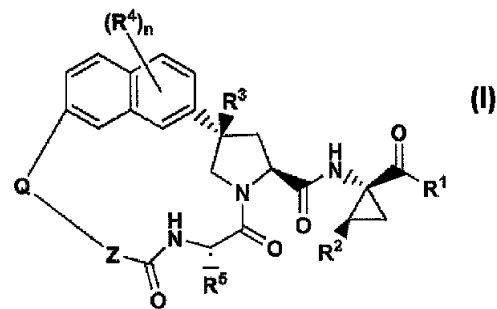
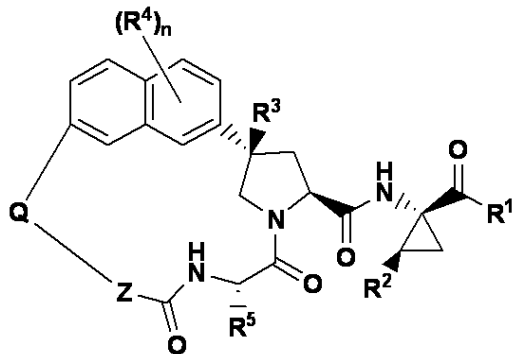
(71) 出願人 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
 4 ニューヨーク パーク アベニュー
 345
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルス阻害剤

(57) 【要約】

一般式：



(I)

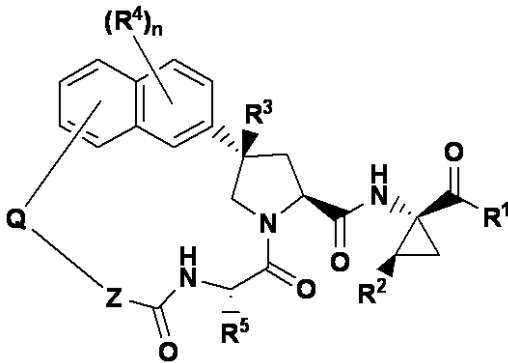
を有するC型肝炎ウイルス阻害剤が開示される。また、
 該化合物を含む組成物、およびHCVを阻害するための
 該化合物の使用方法も開示される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

[式中、

n は 0、1、2、または 3 であり；

R¹ は、ヒドロキシおよび -NHSO₂R⁶ から選択され；

R² は、水素、アルケニル、アルキル、およびシクロアルキルから選択され、ここでアルケニル、アルキル、およびシクロアルキルは各々、適宜、1、2、3、または 4 つのハロ基で置換されてもよく；

R³ は、水素、アルコキシ、アルコシアルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホキシル、ヒドロキシ、および (NR^cR^d)カルボニルオキシから選択され；

各 R⁴ は独立して、アルコキシ、アルキル、シアノ、ジアルキルアミノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、単環式ヘテロ環、ヒドロキシ、およびフェニルから選択され；ここで単環式ヘテロ環およびフェニルは各々、アルコキシ、アルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ハロアルコキシ、およびハロアルキルから独立して選択される、1、2、3、4、または 5 つの置換基で適宜置換されてもよく；

R⁵ は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルキルから選択され；ここでアルキルおよびシクロアルキルは各々、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、およびジアルキルアミノから選択される 1 つの基で適宜置換されてもよく；

R⁶ は、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロサイクリル、および -NR^aR^b から選択され；ここでアルキルおよびシクロアルキルは各々、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびハロアルコキシから選択される 1 つの基で適宜置換されてもよく；

R^a および R^b は各々独立して、水素、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ハロアルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルキルから選択され；

R^c および R^d は各々独立して、水素およびアルキルから選択され；

Q は C₄ - 8 飽和または不飽和鎖であり、ここで鎖は、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの基で適宜置換されてもよく、また、アルキルおよびハロアルキル基は適宜、それらが結合する炭素原子と 3 ~ 7 員環を形成することができ；並びに

Z は、CH₂、O、および NR^z から選択され；ここで R^z は、水素およびアルキルから選択される]

の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

10

20

30

40

50

R^1 が $-NH SO_2 R^6$ である、請求項 1 の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

n が、0、1、または 2 である、請求項 2 の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

Q が、 C_{4-8} 飽和または無置換鎖であり、ここで鎖は 2 つのアルキル基で適宜置換されてもよく、またアルキル基は適宜それらが結合する炭素原子と 3 員環を形成してもよい、請求項 3 の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

R^3 が、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ヒドロキシ、および $(NR^c R^d)$ カルボニルオキシから選択される、請求項 4 の化合物またはその医薬的に許容される塩。

10

【請求項 6】

R^2 が、アルケニル、アルキル、および無置換シクロアルキルから選択され、ここでアルキルは適宜、2 つのハロ基で置換されてもよい、請求項 5 の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

R^5 が、アルキルおよびヘテロサイクリルから選択される、請求項 6 の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

R^1 が $-NH SO_2 R^6$ であり；

R^2 が、アルケニル、アルキル、および無置換シクロアルキルから選択され、ここでアルキルは適宜、2 つのハロ基で置換されてもよく；並びに

20

R^5 が、アルキルおよびヘテロサイクリルから選択される、請求項 1 の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

n が、0、1、または 2 であり；

R^1 が $-NH SO_2 R^6$ であり；ここで R^6 はシクロアルキルであり；

R^2 が、アルケニル、アルキル、および無置換シクロアルキルから選択され、ここでアルキルは適宜、2 つのハロ基で置換されてもよく；

R^3 が、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ヒドロキシ、または $(NR^c R^d)$ カルボニルオキシであり；

30

各 R^4 が、アルコキシ、ジアルキルアミノ、およびハロから選択され；

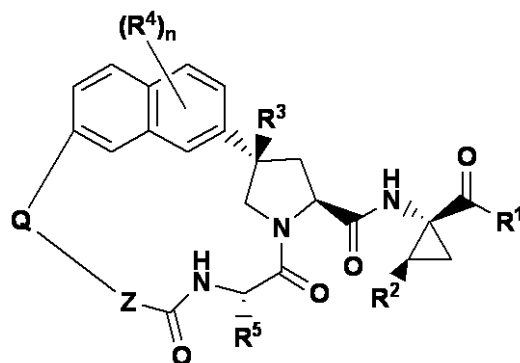
R^5 が、アルキルおよびヘテロサイクリルから選択され；並びに

Q が、 C_{4-8} 飽和または無置換鎖であり、ここで鎖は 2 つのアルキル基で適宜置換されてもよく、またアルキル基は適宜それらが結合する炭素原子と 3 員環を形成してもよい、請求項 1 の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

式 (II)：

【化 2】



(II)

40

50

[式中、

n は、0、1、2、または3であり；

R¹ は、ヒドロキシおよび -NH₂SO₂R⁶ から選択され；

R² は、水素、アルケニル、アルキル、およびシクロアルキルから選択され、ここでアルケニル、アルキル、およびシクロアルキルは各々、適宜、1、2、3、または4つのハロ基で置換されてもよく；

R³ は、水素、アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホキシル、およびヒドロキシから選択され；

各R⁴ は独立して、アルコキシ、アルキル、シアノ、ジアルキルアミノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、単環式ヘテロ環、ヒドロキシ、およびフェニルから選択され；ここで単環式ヘテロ環およびフェニルは各々、アルコキシ、アルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ハロアルコキシ、およびハロアルキルから独立して選択される、1、2、3、4、または5つの置換基で適宜置換されてもよく；

R⁵ は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルキルから選択され、ここでアルキルおよびシクロアルキルは各々、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、およびジアルキルアミノから選択される1つの基で適宜置換されてもよく；

R⁶ は、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロサイクリル、および -NR^aR^b から選択され、ここでアルキルおよびシクロアルキルは各々、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびハロアルコキシから選択される1つの基で適宜置換されてもよく；

R^a および R^b は独立して、水素、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ハロアルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルキルから選択され；

Q は C₄ - ₈ 飽和または不飽和鎖であり、ここで鎖は、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの基で適宜置換されてもよく、また、アルキルおよびハロアルキル基は適宜、それらが結合する炭素原子と3~7員環を形成することができ；並びに

Z は、CH₂、O、および NR^z から選択され、ここで R^z は水素およびアルキルから選択される]

の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項11】

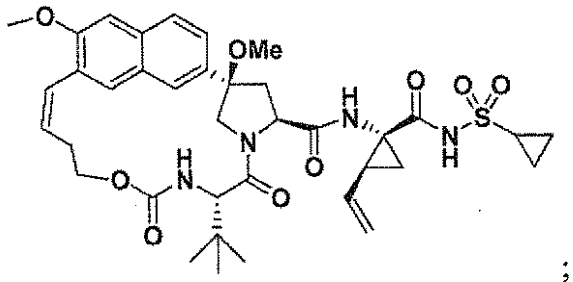
以下：

10

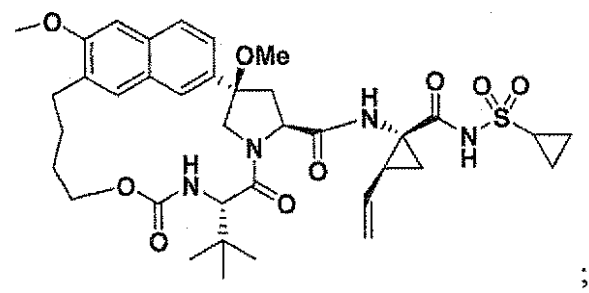
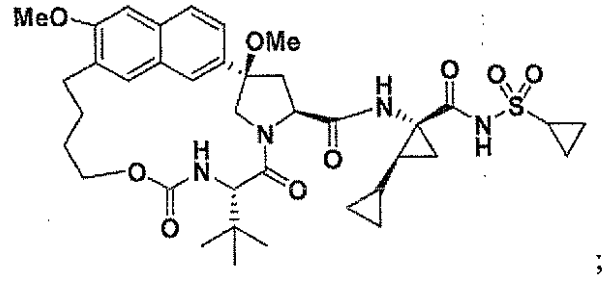
20

30

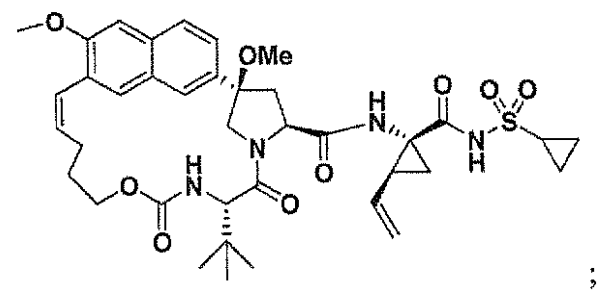
【化 3】



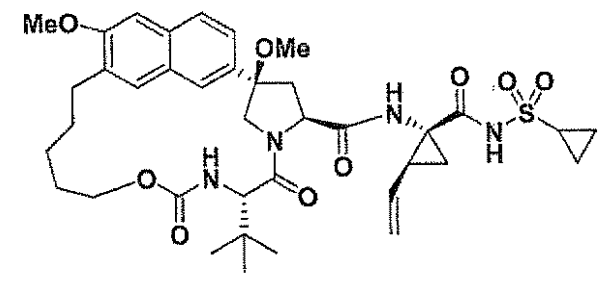
10



20

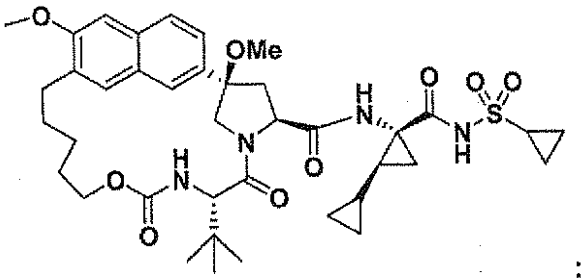


30



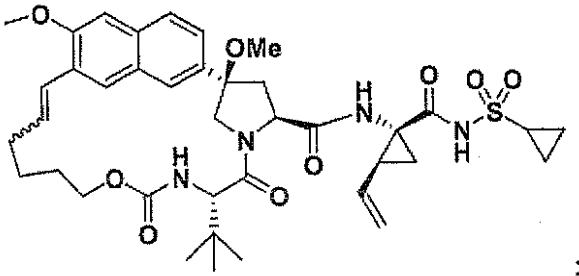
40

【化 4】

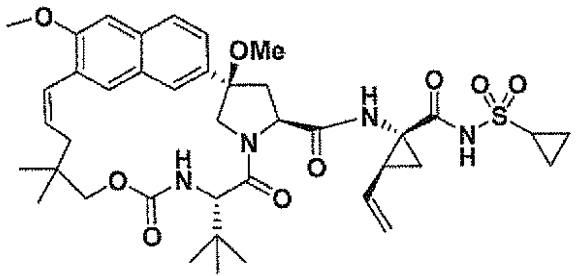


;

10

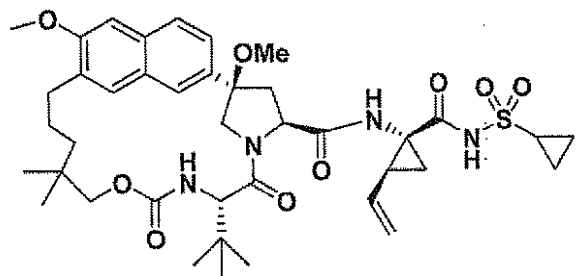


;



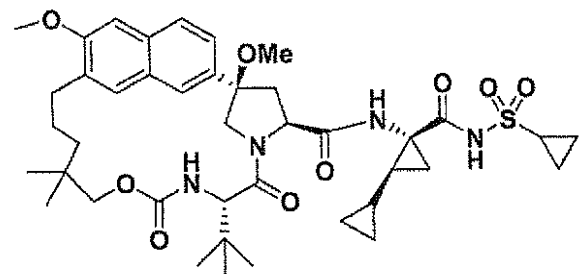
;

20



;

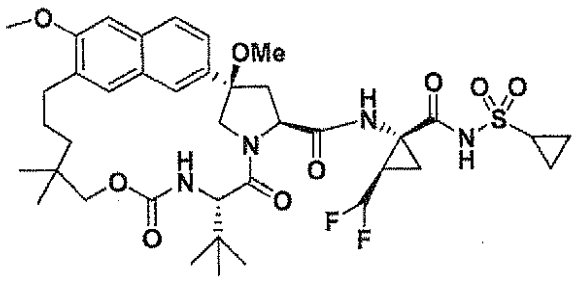
30



;

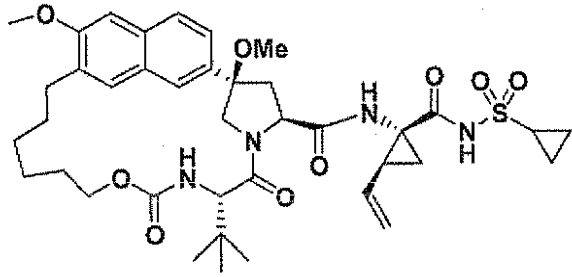
40

【化 5】

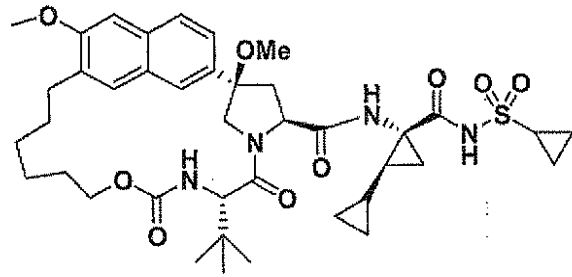


;

10

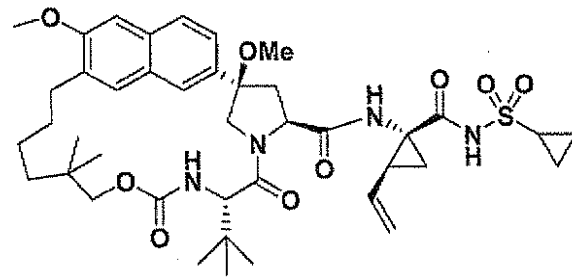


;



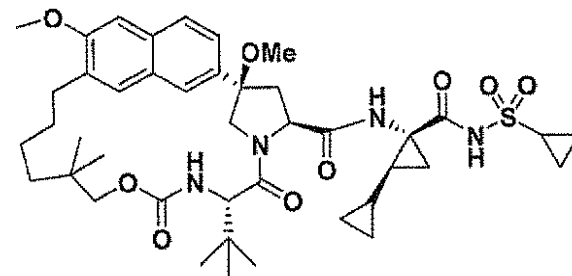
;

20



;

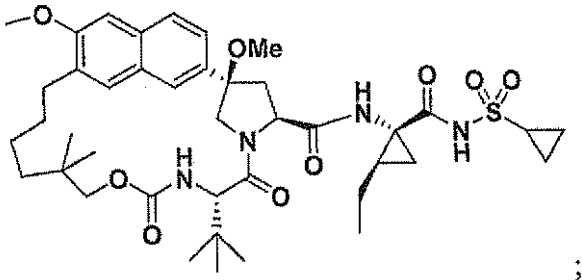
30



;

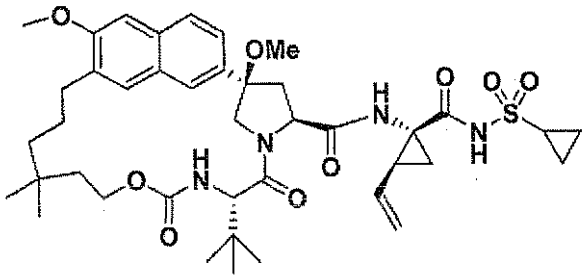
40

【化 6】

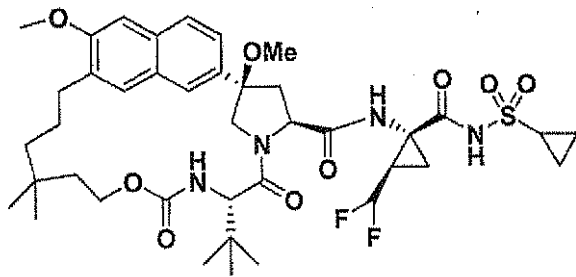


;

10

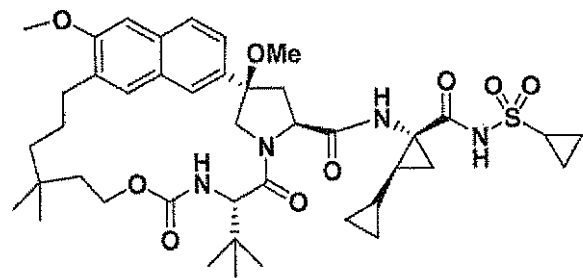


;



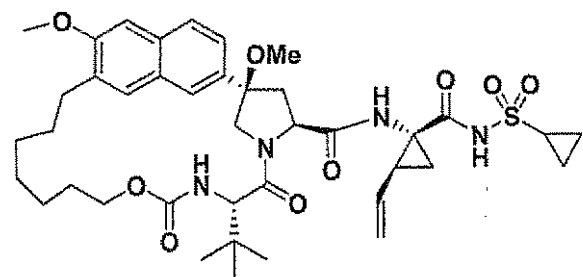
;

20



;

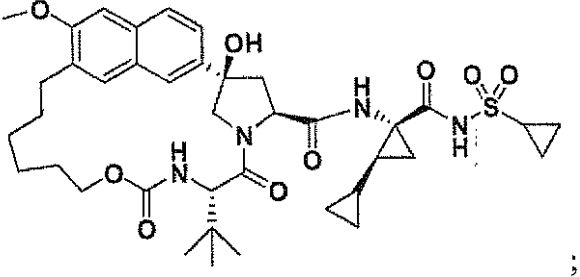
30



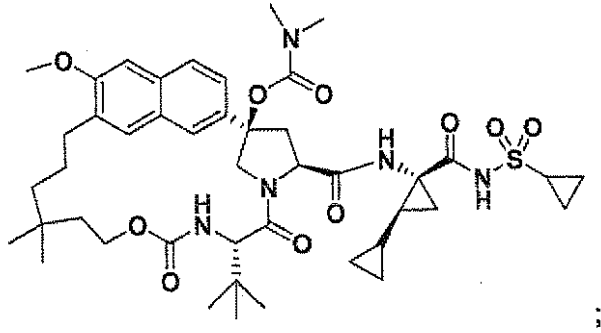
;

40

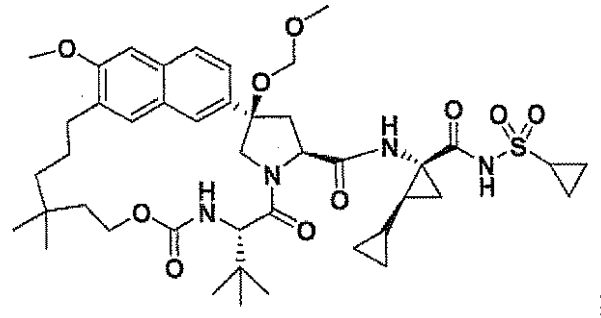
【化 8】



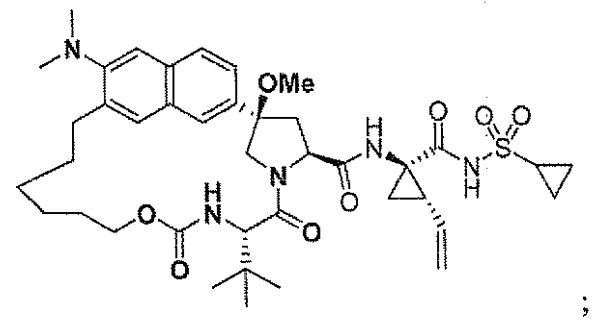
10



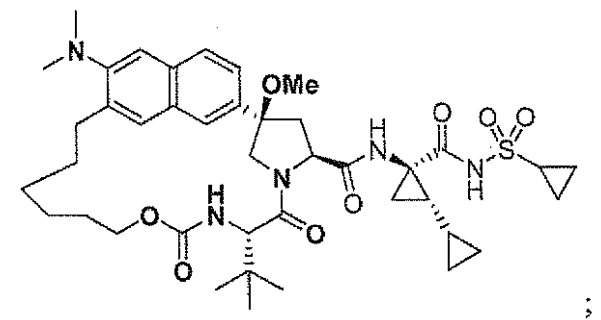
20



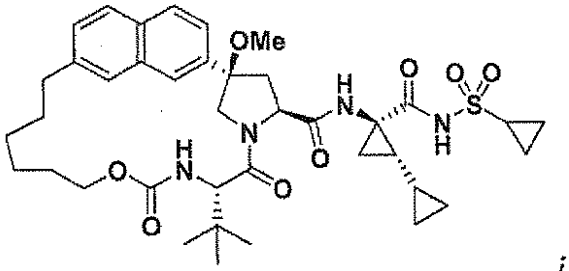
30



40

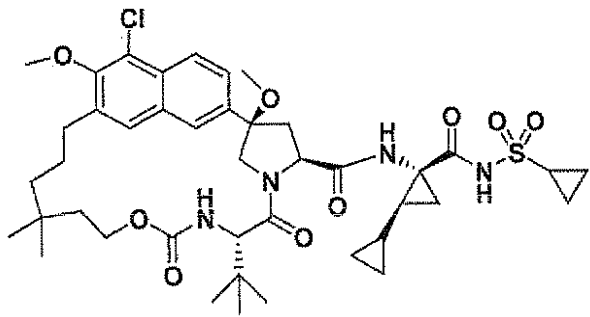


【化 9】



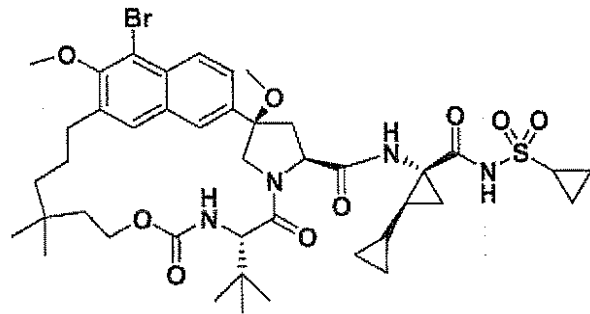
;

10



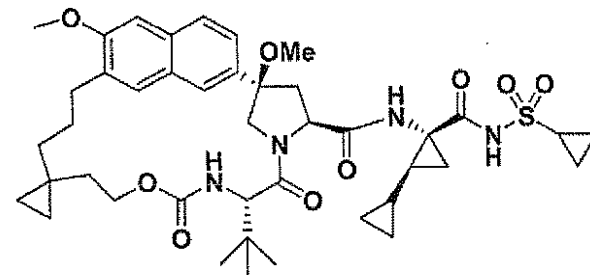
;

20



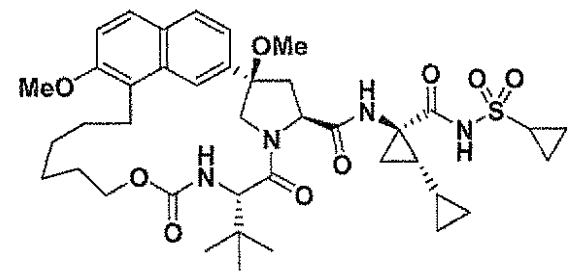
;

30



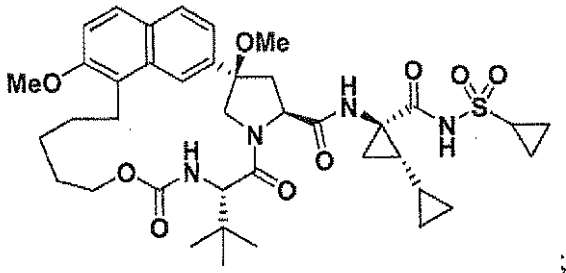
;

40

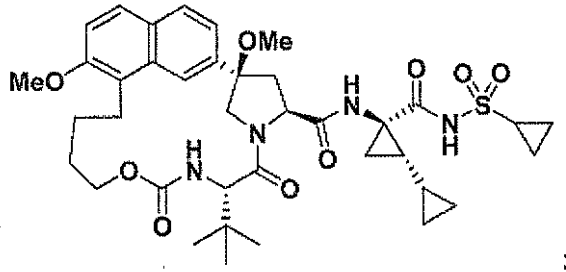


;

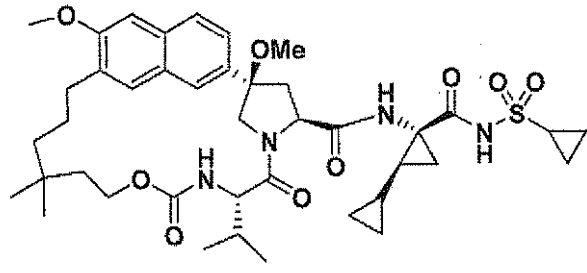
【化10】



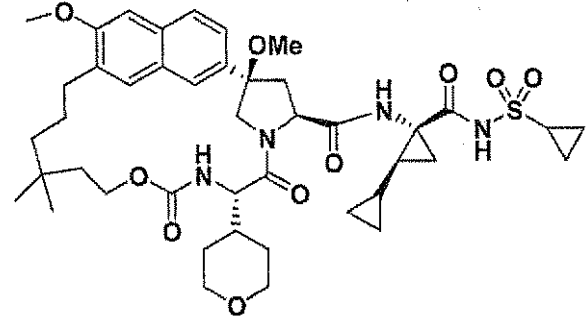
;



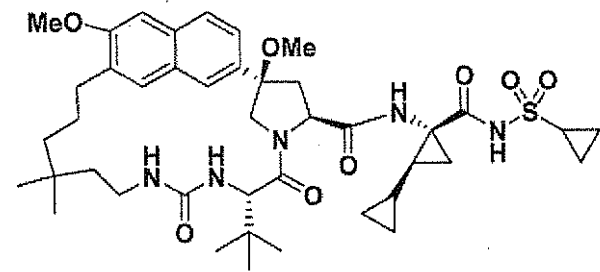
;



;

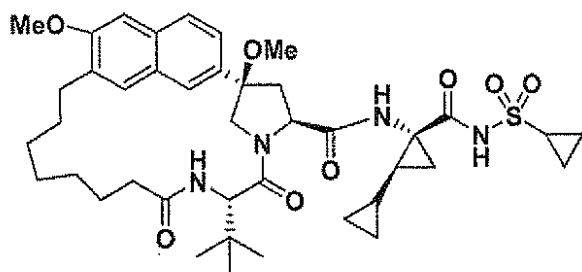


;



; および

【化11】



10

20

30

40

50

から選択される化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 1 2】

請求項 1 の化合物またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む組成物。

【請求項 1 3】

抗 H C V 活性を有する、少なくとも 1 つの別の化合物をさらに含む、請求項 1 2 の組成物。

【請求項 1 4】

少なくとも 1 つの別の化合物が、インターフェロンまたはリバビリンである、請求項 1 3 の組成物。

【請求項 1 5】

インターフェロンが、インターフェロンアルファ 2 B、ペグ化インターフェロンアルファ、コンセンサスインターフェロン、インターフェロンアルファ 2 A、およびリンパ芽球インターフェロンタウから選択される、請求項 1 4 の組成物。

【請求項 1 6】

少なくとも 1 つの別の化合物が、インターロイキン 2、インターロイキン 6、インターロイキン 1 2、1 型ヘルパー T 細胞応答の発生を増強する化合物、干渉 R N A、アンチセンス R N A、イミキモド、リバビリン、イノシン 5 ' - ーリン酸脱水素酵素阻害剤、アマンタジン、およびリマンタジンから選択される、請求項 1 3 の組成物。

【請求項 1 7】

少なくとも 1 つの別の化合物が、H C V 感染の治療のために、H C V メタロプロテアーゼ、H C V セリンプロテアーゼ、H C V ポリメラーゼ、H C V ヘリカーゼ、H C V N S 4 B タンパク質、H C V エントリー (H C V entry)、H C V アセンブリ (H C V assembly)、H C V イグレス (H C V egress)、H C V N S 5 A タンパク質、および I M P D H から選択される標的の機能を阻害するのに有効である、請求項 1 3 の組成物。

【請求項 1 8】

請求項 1 の化合物またはその医薬的に許容される塩の治療上有効な量を患者に投与することを特徴とする、H C V 感染の治療方法。

【請求項 1 9】

抗 H C V 活性を有する、少なくとも 1 つの別の化合物を、請求項 1 の化合物またはその医薬的に許容される塩の前に、後に、または同時に投与することをさらなる特徴とする、請求項 1 8 の方法。

【請求項 2 0】

少なくとも 1 つの別の化合物が、インターフェロンまたはリバビリンである、請求項 1 9 の方法。

【請求項 2 1】

インターフェロンが、インターフェロンアルファ 2 B、ペグ化インターフェロンアルファ、コンセンサスインターフェロン、インターフェロンアルファ 2 A、およびリンパ芽球インターフェロンタウから選択される、請求項 2 0 の方法。

【請求項 2 2】

少なくとも 1 つの別の化合物が、インターロイキン 2、インターロイキン 6、インターロイキン 1 2、1 型ヘルパー T 細胞応答の発生を増強する化合物、干渉 R N A、アンチセンス R N A、イミキモド、リバビリン、イノシン 5 ' - ーリン酸脱水素酵素阻害剤、アマンタジン、およびリマンタジンから選択される、請求項 1 9 の方法。

【請求項 2 3】

少なくとも 1 つの別の化合物が、H C V 感染の治療のために、H C V メタロプロテアーゼ、H C V セリンプロテアーゼ、H C V ポリメラーゼ、H C V ヘリカーゼ、H C V N S 4 B タンパク質、H C V エントリー (H C V entry)、H C V アセンブリ (H C V assembly)、H C V イグレス (H C V egress)、H C V N S 5 A タンパク質、および I M P D H から選択される標的の機能を阻害するのに有効である、請求項 1 9 の方法。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2008年9月29日に出願された米国特許仮出願第61/100,907号の利益を主張する。

【0002】

本発明は概して、抗ウイルス性化合物を対象とし、さらに具体的にはC型肝炎ウイルス(HCV)によりコードされるNS3プロテアーゼ(本明細書において「セリンプロテアーゼ」とも称される)の機能を阻害する化合物、このような化合物を含む組成物、およびNS3プロテアーゼの機能を阻害する方法を対象とする。

10

【0003】

HCVは、主要なヒト病原体であり、世界中で1億7千万人が感染していると推定され、これはヒト免疫不全ウイルス1型の感染数の概ね5倍である。これらのHCV感染者のかなりの割合が肝硬変および肝細胞癌を含めた重篤な進行性肝疾患を発症する。

【0004】

現在、最も有効なHCV治療は、 α -インターフェロンおよびリバビリンの組合せを用い、これは患者の40%において持続的効果をもたらしている。ペグ化 α -インターフェロンは、単独療法としては未修飾 α -インターフェロンより優れていることを、最近の臨床結果は示している。しかし、ペグ化 α -インターフェロンおよびリバビリンの組合せを伴う試験的な治療計画をもってしても、患者の大部分は、ウイルス量が持続的に減少することがない。それ故に、HCV感染症の有効な治療法の開発の必要性が明確であり、かつそれは未だに解決されていない。

20

【0005】

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

【0006】

HCVゲノム全体に亘ってヌクレオチドおよびコードされたアミノ酸配列内にかなりの多様性が見い出される。6つの主要な遺伝子型が決定され、50を超える亜型が説明されてきた。HCVの主要な遺伝子型は世界的にその分布が異なっており、病原および治療における遺伝子型の影響の可能性についての多くの研究がされているにも関わらず、HCVの遺伝的多様性の臨床的意義は依然として捕らえにくい。

30

【0007】

一本鎖HCV RNAゲノムは、約9500ヌクレオチドの長さであり、約3000個のアミノ酸の単一の大きなポリタンパク質をコードする単一のオープンリーディングフレーム(ORF)を有する。感染細胞において、このポリタンパク質は、細胞プロテアーゼおよびウイルスプロテアーゼによって複数の部位で切断され、構造タンパク質および非構造(NS)タンパク質を生成する。HCVの場合、成熟非構造タンパク質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、およびNS5B)の生成は、2種のウイルスプロテアーゼによってもたらされる。最初のもは、NS2-NS3接合部を切断し；第2のもは、NS3のN末端領域内に含有されるセリンプロテアーゼであり、NS3の下流、すなわち、NS3-NS4A切断部位においてシスで、残りのNS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B部位においてトランスでの両方における以降の切断の全てを仲介する。NS4Aタンパク質は、複数の機能を果たしていると思われ、NS3プロテアーゼの補助因子として作用し、NS3および他のウイルスレプリカゼ成分の膜局在性をおそらく補助している。NS3タンパク質のNS4Aとの複合体形成は、効果的なポリタンパク質プロセッシング、部位の全てにおけるタンパク質分解的切断の増強に不可欠

40

50

である。NS3タンパク質はまた、ヌクレオシドトリホスファターゼおよびRNAヘリカーゼ活性を示す。NS5Bは、HCVの複製に関するRNA依存性RNAポリメラーゼである。

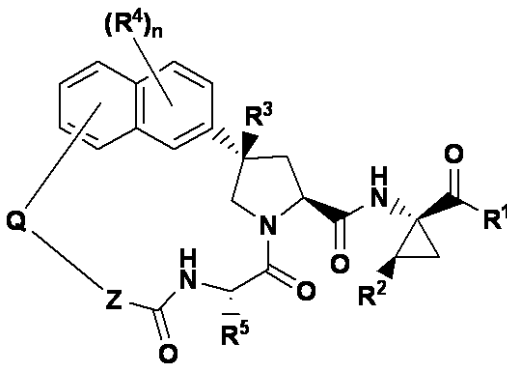
【0008】

本願は、NS3プロテアーゼの機能を阻害することができるペプチド化合物を提供する（例えば、NS4Aプロテアーゼとの組み合わせで）。さらに本願は、患者への組み合わせ治療の投与について記載しており、すなわち、HCV NS3プロテアーゼを阻害するのに効果的である本願の化合物を、抗HCV活性を有する別の化合物と投与できることを記載する。

【0009】

第1の態様において、本開示は、式(I)：

【化1】



(I)

[式中、

n は0、1、2、または3であり；

R^1 は、ヒドロキシおよび $-NH SO_2 R^6$ から選択され；

R^2 は、水素、アルケニル、アルキル、およびシクロアルキルから選択され、ここでアルケニル、アルキル、およびシクロアルキルは各々、適宜、1、2、3、または4つのハロ基で置換されてもよく；

R^3 は、水素、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホキシル、ヒドロキシ、および $(NR^c R^d)$ カルボニルオキシから選択され；

各 R^4 は独立して、アルコキシ、アルキル、シアノ、ジアルキルアミノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、単環式ヘテロ環、ヒドロキシ、およびフェニルから選択され；ここで単環式ヘテロ環およびフェニルは各々、アルコキシ、アルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ハロアルコキシ、およびハロアルキルから独立して選択される、1、2、3、4、または5つの置換基で適宜置換されてもよく；

R^5 は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルキルから選択され；ここでアルキルおよびシクロアルキルは各々、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、およびジアルキルアミノから選択される1つの基で適宜置換されてもよく；

R^6 は、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロサイクリル、および $-NR^a R^b$ から選択され；ここでアルキルおよびシクロアルキルは各々、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびハロアルコキシから選択される1つの基で適宜置換されてもよく；

R^a および R^b は各々独立して、水素、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ハロアルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルキルから選択され；

R^c および R^d は各々独立して、水素およびアルキルから選択され；

QはC₄ - 8 飽和または不飽和鎖であり、ここで鎖は、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの基で適宜置換されてもよく、また、アルキルおよびハロアルキル基は適宜、それらが結合する炭素原子と3～7員環を形成することができ；並びに

Zは、CH₂、O、およびNR^zから選択され；ここでR^zは、水素およびアルキルから選択される]

の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0010】

第1の態様の第1の実施形態において、本開示は、R¹が-NHSO₂R⁶である、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。第1の態様の第2の実施形態において、nは、0、1、または2である。第1の態様の第3の実施形態において、Qは、C₄ - 8 飽和または無置換鎖であり、ここで鎖は2つのアルキル基で適宜置換されてもよく、またアルキル基は適宜それらが結合する炭素原子と3員環を形成してもよい。第1の態様の第4の実施形態において、R³は、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ヒドロキシ、および(NR^cR^d)カルボニルオキシから選択される。第1の態様の第5の実施形態において、R²は、アルケニル、アルキル、および無置換シクロアルキルから選択され、ここでアルキルは適宜、2つのハロ基で置換されてもよい。第1の態様の第6の実施形態において、R⁵は、アルキルおよびヘテロサイクリルから選択される。

10

【0011】

第1の態様の第7の実施形態において、本開示は、

R¹が-NHSO₂R⁶であり；

R²が、アルケニル、アルキル、および無置換シクロアルキルから選択され、ここでアルキルは適宜、2つのハロ基で置換されてもよく；並びに

R⁵が、アルキルおよびヘテロサイクリルから選択される、

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

20

【0012】

第1の態様の第8の実施形態において、本開示は、

nが、0、1、または2であり；

R¹が-NHSO₂R⁶であり；ここでR⁶はシクロアルキルであり；

R²が、アルケニル、アルキル、および無置換シクロアルキルから選択され、ここでアルキルは適宜、2つのハロ基で置換されてもよく；

R³が、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ヒドロキシ、または(NR^cR^d)カルボニルオキシであり；

各R⁴が、アルコキシ、ジアルキルアミノ、およびハロから選択され；

R⁵が、アルキルおよびヘテロサイクリルから選択され；並びに

Qが、C₄ - 8 飽和または無置換鎖であり、ここで鎖は2つのアルキル基で適宜置換されてもよく、またアルキル基は適宜それらが結合する炭素原子と3員環を形成してもよい、

式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

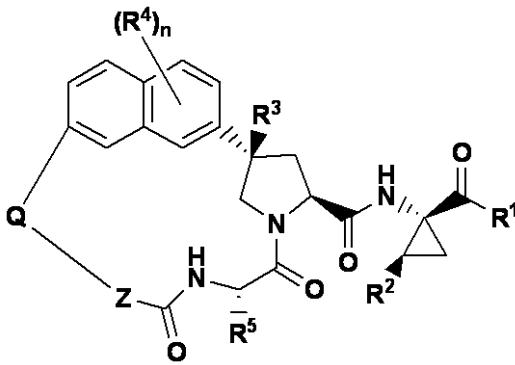
30

【0013】

第2の態様において、本開示は、式(II)：

40

【化 2】



(I I)

[式中、

n は、0、1、2、または3であり；

R^1 は、ヒドロキシおよび $-NH SO_2 R^6$ から選択され；

R^2 は、水素、アルケニル、アルキル、およびシクロアルキルから選択され、ここでアルケニル、アルキル、およびシクロアルキルは各々、適宜、1、2、3、または4つのハロ基で置換されてもよく；

R^3 は、水素、アルコキシ、アルキルスルファニル、アルキルスルホニル、アルキルスルホキシル、およびヒドロキシから選択され；

各 R^4 は独立して、アルコキシ、アルキル、シアノ、ジアルキルアミノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、単環式ヘテロ環、ヒドロキシ、およびフェニルから選択され；ここで単環式ヘテロ環およびフェニルは各々、アルコキシ、アルキル、ジアルキルアミノ、ハロ、ハロアルコキシ、およびハロアルキルから独立して選択される、1、2、3、4、または5つの置換基で適宜置換されてもよく；

R^5 は、水素、アルケニル、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルキルから選択され、ここでアルキルおよびシクロアルキルは各々、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、およびジアルキルアミノから選択される1つの基で適宜置換されてもよく；

R^6 は、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ヘテロサイクリル、および $-NR^a R^b$ から選択され、ここでアルキルおよびシクロアルキルは各々、アルキル、アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、およびハロアルコキシから選択される1つの基で適宜置換されてもよく；

R^a および R^b は独立して、水素、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ハロアルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルキルから選択され；

Q は C_{4-8} 飽和または不飽和鎖であり、ここで鎖は、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから独立して選択される1、2、3、または4つの基で適宜置換されてもよく、また、アルキルおよびハロアルキル基は適宜、それらが結合する炭素原子と3~7員環を形成することができ；並びに

Z は、 CH_2 、O、および NR^z から選択され、ここで R^z は水素およびアルキルから選択される]

の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0014】

第3の態様において、本開示は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、および医薬的に許容される担体を含む組成物を提供する。第3の態様の第1の実施形態において、該組成物はさらに、抗HCV活性を有する、少なくとも1つの別の化合物を含む。第3の態様の第2の実施形態において、少なくとも1つの別の化合物は、インターフェロンまたはリバビリンである。第3の態様の第3の実施形態において、インターフェロン

10

20

30

40

50

は、インターフェロンアルファ2B、ペグ化インターフェロンアルファ、コンセンサスインターフェロン、インターフェロンアルファ2A、およびリンパ芽球インターフェロンタウから選択される。

【0015】

第3の態様の第4の実施形態において、本開示は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される担体、および抗HCV活性を有する、少なくとも1つの別の化合物を含む組成物を提供し、ここで、少なくとも1つの別の化合物は、インターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞応答の発生を増強する化合物、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リバビリン、イノシン5'-ウリジン酸脱水素酵素阻害剤、アマンタジン、およびリマンタジンから選択される。

10

【0016】

第3の態様の第5の実施形態において、本開示は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される担体、および抗HCV活性を有する、少なくとも1つの別の化合物を含む組成物を提供し、ここで、少なくとも1つの別の化合物は、HCV感染の治療のために、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCVNS4Bタンパク質、HCVエントリー(HCV entry)、HCVアセンブリ(HCV assembly)、HCVイグレス(HCV egress)、HCVNS5Aタンパク質、およびIMP DHから選択される標的の機能を阻害するのに有効である。

20

【0017】

第4の態様において、本開示は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩、抗HCV活性を有する1、2、3、4、または5つの別の化合物、および医薬的に許容される担体を含む組成物を提供する。第4の態様の第1の実施形態において、組成物は、抗HCV活性を有する、3または4つの別の化合物を含む。第4の態様の第2の実施形態において、組成物は、抗HCV活性を有する、1または2つの別の化合物を含む。

【0018】

第5の態様において、本開示は、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の治療上有効な量を患者に投与することを特徴とする、HCV感染の治療方法を提供する。第5の態様の第1の実施形態において、該方法はさらに、抗HCV活性を有する、少なくとも1つの別の化合物を、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の前に、後に、または同時に投与することを特徴とする。第5の態様の第2の実施形態において、少なくとも1つの別の化合物は、インターフェロンまたはリバビリンである。第5の態様の第3の実施形態において、インターフェロンは、インターフェロンアルファ2B、ペグ化インターフェロンアルファ、コンセンサスインターフェロン、インターフェロンアルファ2A、およびリンパ芽球インターフェロンタウから選択される。

30

【0019】

第5の態様の第4の実施形態において、本開示は、患者に、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の治療上有効な量を投与し、また、抗HCV活性を有する、少なくとも1つの別の化合物を、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の前に、後に、または同時に投与することを特徴とする、HCV感染の治療方法を提供し、ここで、少なくとも1つの別の化合物は、インターロイキン2、インターロイキン6、インターロイキン12、1型ヘルパーT細胞応答の発生を増強する化合物、干渉RNA、アンチセンスRNA、イミキモド、リバビリン、イノシン5'-ウリジン酸脱水素酵素阻害剤、アマンタジン、およびリマンタジンから選択される。

40

【0020】

第5の態様の第5の実施形態において、本開示は、患者に、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の治療上有効な量を投与し、また、抗HCV活性を有する、少なくとも1つの別の化合物を、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の前に、後に、または同時に投与することを特徴とする、HCV感染の治療方法を提供し、ここで

50

、少なくとも1つの別の化合物は、HCV感染の治療のために、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV NS4Bタンパク質、HCVエントリー(HCV entry)、HCVアセンブリ(HCV assembly)、HCVイグレス(HCV egress)、HCV NS5Aタンパク質、およびIMP DHから選択される標的の機能を阻害するのに有効である。

【0021】

第6の態様において、本開示は、患者に、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の治療上有効な量を投与し、また、抗HCV活性を有する、1、2、3、4、または5つの別の化合物を、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の前に、後に、または同時に投与することを特徴とする、HCV感染の治療方法を提供する。第6の態様の第1の実施形態において、該方法は、抗HCV活性を有する、3または4つの別の化合物を投与することを特徴とする。第6の態様の第2の実施形態において、該方法は、抗HCV活性を有する、1または2つの別の化合物を投与することを特徴とする。

10

【0022】

本開示の他の態様は、本明細書において開示されている実施形態の適切な組合せを含んでもよい。

【0023】

また他の態様および実施形態は、本明細書において提供する説明において見出すことができる。

【0024】

本明細書における本開示の説明は、化学結合の法則および原理と適合させて解釈すべきである。場合によっては、任意の所与の場所に置換基を配置するために水素原子を取り除く必要があるかもしれない。

20

【0025】

本開示に包含される化合物は、医薬品として使用するために適切に安定的なものであることが理解されるべきである。

【0026】

分子中の特定の位置でのいずれの置換基または記号の定義は、該分子中の他の部分におけるその定義から独立していることを意図する。例えば、nが2である場合、2つのR⁴基の各々は同一または異なってもよい。

30

【0027】

本明細書において引用されている全ての特許、特許出願、および文献参照は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている。不整合がある場合は、本開示(定義を含む)を優先する。

【0028】

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

【0029】

「アルケニル」という用語を本明細書で使用する場合、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含有する2個から10個の炭素原子の直鎖または分岐鎖基を意味する。

40

【0030】

「アルコキシ」という用語を本明細書で使用する場合、酸素原子を介して親分子の部分に結合しているアルキル基を意味する。

【0031】

「アルキル」という用語を本明細書で使用する場合、1個から10個の炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素由来の基を意味する。

【0032】

「アルキルスルファニル」という用語を本明細書で使用する場合、硫黄原子を介して親分子の部分に結合しているアルキル基を意味する。

【0033】

50

「アルキルスルホニル」という用語を本明細書で使用する場合、スルホニル基を介して親分子の部分に結合しているアルキル基を意味する。

【0034】

「アルキルスルホキシル」という用語を本明細書で使用する場合、スルホキシル基を介して親分子の部分に結合しているアルキル基を意味する。

【0035】

「アリール」という用語を本明細書で使用する場合、フェニル基、または環の1つもしくは両方がフェニル基である二環式縮合環系を意味する。二環式縮合環系は、4～6員の芳香族または非芳香族炭素環に縮合されたフェニル基からなる。本発明のアリール基は、基中の任意の置換可能な炭素原子を介して親分子の部分に結合することができる。アリール基の代表例には、以下に限定されないが、インダニル、インデニル、ナフチル、フェニル、およびテトラヒドロナフチルが挙げられる。

10

【0036】

「アリールアルキル」という用語を本明細書で使用する場合、1個、2個、または3個のアリール基で置換されたアルキル基を意味する。

【0037】

「シアノ」という用語を本明細書で使用する場合、-CNを意味する。

【0038】

「シアノアルキル」という用語を本明細書で使用する場合、1個、2個、または3個のシアノ基で置換されたアルキル基を意味する。

20

【0039】

「シクロアルキル」という用語を本明細書で使用する場合、3～7個の炭素原子と0個のヘテロ原子とを有する飽和単環式または二環式炭化水素環系を意味する。シクロアルキル基の代表例には、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、およびシクロペンチルが含まれる。

【0040】

「(シクロアルキル)アルキル」という用語を本明細書で使用する場合、1個、2個、または3個のシクロアルキル基で置換されたアルキル基を意味する。

【0041】

「ジアルキルアミノ」という用語を本明細書で使用する場合、-NR^pR^qを意味し、ここで、R^pおよびR^qはアルキル基である。アルキル基は、同一でも異なってもよい。

30

【0042】

「ハロ」および「ハロゲン」という用語を本明細書で使用する場合、F、Cl、Br、およびIを意味する。

【0043】

「ハロアルコキシ」という用語を本明細書で使用する場合、酸素原子を介して親分子の部分に結合しているハロアルキル基を意味する。

【0044】

「ハロアルキル」という用語を本明細書で使用する場合、1個、2個、3個、または4個のハロゲン原子で置換されたアルキル基を意味する。

40

【0045】

「ヘテロサイクリル」という用語を本明細書で使用する場合、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個、2個、3個、もしくは4個のヘテロ原子を含有する5員、6員、または7員環を意味する。5員環は、0から2個の二重結合を有し、6員および7員環は、0から3個の二重結合を有する。「ヘテロサイクリル」という用語にはまた、ヘテロサイクリル環が、フェニル基、単環式シクロアルケニル基、単環式シクロアルキル基、または別の単環式ヘテロサイクリル基に縮合している二環式基；および二環式系が、フェニル基、単環式シクロアルケニル基、単環式シクロアルキル基、または別の単環式ヘテロサイクリル基に縮合している三環式基が含まれる。本発明のヘテロサイクリル基は、基中の炭素原子または窒素原子を介して親分子の部分に結合することができる。ヘテロサイ

50

クリル基の例には、以下に限定されないが、ベンゾチエニル、フリル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピロロピリジニル、ピロリル、チアゾリル、チエニル、およびチオモルホリニルが挙げられる。

【0046】

「ヘテロサイクリルアルキル」という用語を本明細書で使用する場合、1個、2個、または3個のヘテロサイクリル基で置換されたアルキル基を意味する。

【0047】

「ヒドロキシ」という用語を本明細書で使用する場合、-OHを意味する。

【0048】

「 $-NR^aR^b$ 」という用語を本明細書で使用する場合、窒素原子を介して親分子の部分に結合している2個の基である R^a および R^b を意味する。 R^a および R^b は独立して、水素、アルコキシ、アルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルキル、ハロアルキル、ヘテロサイクリル、およびヘテロサイクリルアルキルから選択される。

10

【0049】

「 $-NR^cR^d$ 」という用語を本明細書で使用する場合、窒素原子を介して親分子の部分に結合している2個の基である R^c および R^d を意味する。 R^c および R^d は独立して、水素およびアルキルから選択される。

20

【0050】

「 (NR^cR^d) カルボニル」という用語を本明細書で使用する場合、カルボニル基を介して親分子の部分に結合している $-NR^cR^d$ 基を意味する。

【0051】

「 (NR^cR^d) カルボニルオキシ」という用語を本明細書で使用する場合、酸素原子を介して親分子の部分に結合している (NR^cR^d) カルボニル基を意味する。

【0052】

本開示の化合物は、医薬的に許容される塩として存在することができる。「医薬的に許容される塩」という用語を本明細書で使用する場合、妥当な医学的判断の範囲内において、妥当な便益/リスク比に見合った過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしに患者の組織と接触して使用するのに適切であり、それらの使用目的のために効果的である、水溶性もしくは油溶性もしくは分散性の本開示の化合物の塩または双性イオン形態を表す。塩は、化合物の最終単離および精製の間、または別々に適切な塩基官能基を適切な酸と反応させることによって調製することができる。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩；ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタン

スルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、パラ-トルエンスルホン酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。医薬的に許容される付加塩を形成するために用いることができる酸の例には、無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸など)、並びに有機酸(シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸など)が挙げられる。

30

40

【0053】

塩基付加塩は、酸性基を、適切な塩基(金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、または重炭酸塩など)と、あるいはアンモニアまたは有機第一級、第二級、もしくは第三級アミンと反応させることによって、化合物の最終単離および精製の間調製することができる。医薬的に許容される塩のカチオンには、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マ

50

グネシウム、およびアルミニウム、並びに無毒性の四級アミンカチオン（アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N, N - ジメチルアニリン、N - メチルピペリジン、N - メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N, N - ジベンジルフエネチルアミン、およびN, N' - ジベンジルエチレンジアミンなど）が挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な他の代表的な有機アミンには、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、およびピペラジンが挙げられる。

【0054】

本明細書で使用する場合、「抗HCV作用」という用語は、化合物がHCVウイルスの治療に効果的であることを意味する。

10

【0055】

「本開示（本発明）の化合物」という用語、および同等の表現は、式（I）の化合物、並びにその医薬的に許容されるエナンチオマー、ジアステレオマー、および塩を包含することを意味する。同様に、中間体への言及は、文脈上許容される場合、それらの塩を包含することを意味する。

【0056】

「患者」という用語は、ヒトおよび他の哺乳動物の両方を含む。

【0057】

「医薬組成物」という用語は、投与方法および剤形の種類によって、少なくとも1種のさらなる医薬担体、すなわち、希釈剤、保存料、充填剤、流動性調整剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤、香料剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および予製剤などの補助剤、賦形剤またはベヒクルと組み合わせた本開示の化合物を含む組成物を意味する。例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA (1999)において一覧表示された成分を使用することができる。

20

【0058】

「医薬的に許容される」という言回しは本明細書において、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応、または妥当な危険性/受益性割合に比例した他の問題もしくは合併症を伴わずに、患者の組織と接触する使用に適した、正しい医療判断の範囲内である化合物、材料、組成物、および/または剤形を意味するために用いられる。

30

【0059】

「スルホニル」という用語は、-SO₂-を指す。

【0060】

「スルホキシル」という用語は、-S(O)-を指す。

【0061】

「治療上有効な量」という用語は、有意義な患者利益、例えば、ウイルス量の持続的減少を示すのに十分なそれぞれの活性物質の総量を意味する。単独で投与される個々の活性成分に適用する場合、この用語はその成分単独を意味する。組合せに適用する場合は、この用語は、組合せであれ、連続的であれ、または同時投与であれ、治療効果をもたらす活性成分の組み合わせた量を意味する。

40

【0062】

「治療」および「治療する」という用語は、(i)疾患、障害および/または状態にかかりやすい場合であるが、まだその診断を受けていない患者において、疾患、障害または状態が起こることを防止し；(ii)疾患、障害または状態を阻害、すなわち、その進行を止め；並びに/あるいは(iii)疾患、障害または状態を軽減、すなわち、疾患、障害および/または状態の退行をもたらすことを意味する。

【0063】

本開示の化合物の命名に使用する場合、記号P1'、P1、P2*、P3およびP4は、本明細書で使用する場合、天然ペプチド切断基質の結合に対する、結合しているプロテアーゼ阻害剤のアミノ酸残基の相対的位置を表示する。天然基質において、切断はP1と

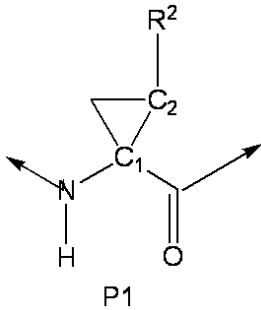
50

P 1' との間で起こり、ここでノンプライム位置は、ペプチド天然切断部位の C 末端から始まって N 末端に向けて伸びているアミノ酸を表し；一方、プライム位置は、指定切断部位の N 末端から始まり、C 末端に向かって伸びる。例えば、P 1' は、切断部位の C 末端の右側末端から離れた第 1 の位置（すなわち、N 末端第 1 位置）を示し；一方、P 1 は C 末端切断部位の左側から番号付けを始め、P 2 は C 末端からの第 2 の位置などである） [Berger A. & Schechter I., Transactions of the Royal Society London series (1970), B257, 249-264 を参照されたい]。

【 0 0 6 4 】

不斉中心は、本開示の化合物において存在する。例えば、化合物は、式

【 化 3 】

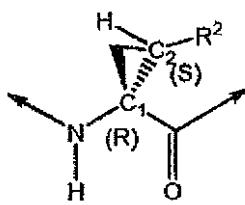


10

の P 1 シクロプロピル要素を含むことができ、式中、C₁ および C₂ はそれぞれ、シクロプロピル環の 1 位および 2 位における不斉炭素原子を表す。

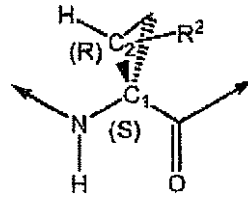
20

【 化 4 】



(1R, 2S)

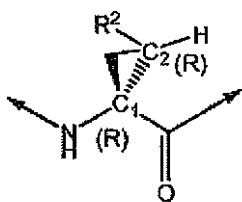
R² は、カルボニルに対してシンである。



(1S, 2R)

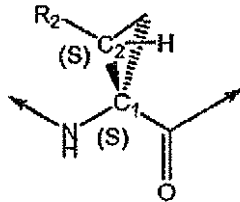
R² は、カルボニルに対してシンである。

30



(1R, 2R)

R² は、アミドに対してシンである。



(1S, 2S)

R² は、アミドに対してシンである。

40

本開示は、HCV プロテアーゼを阻害する能力を有する全ての立体化学的形態、またはその混合物を包含することを理解すべきである。

【 0 0 6 5 】

本開示の特定の化合物はまた、分離可能である場合がある異なる安定的な高次構造形態で存在することができる。非対称の単結合の周りの束縛回転に起因するねじれによる不斉は、例えば立体障害または環ひずみによって、異なる配座異性体の分離を可能にすることができる。本開示には、これらの化合物のそれぞれの配座異性体およびこれらの混合物が

50

挙げられる。

【0066】

本開示の特定の化合物は、双性イオン形態で存在する場合があります、本開示には、これらの化合物のそれぞれの双性イオン形態およびこれらの混合物が含まれる。

【0067】

治療に使用するために、治療上有効な量の式(I)の化合物、並びにその医薬的に許容される塩を、原化学物質(raw chemical)として投与することが可能である場合、活性成分を医薬組成物として提示することが可能である。したがって、本開示は、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩と、1種もしくは複数の医薬的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤を含む医薬組成物をさらに提供する。式(I)の化合物およびその医薬的に許容される塩は、上記の通りである。担体(複数可)、希釈剤(複数可)、または賦形剤(複数可)は、製剤の他の成分と適合性であり、そのレシピエントに対して有害ではないという意味で許容できるものでなければならない。本開示の他の態様によって、式(I)の化合物、またはその医薬的に許容される塩を、1種もしくは複数の医薬的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と混合する工程を含む、医薬製剤を調製するための方法もまた提供する。

10

【0068】

医薬製剤は、単位用量当たり所定の量の活性成分を含有する単位用量形態で存在することができる。1日当たり約0.01~約150ミリグラム/キログラム(「mg/kg」)体重、好ましくは1日当たり約0.05~約100mg/kg体重の本開示の化合物の投与量レベルが、HCV媒介疾患の予防および治療のための単独療法において典型的である。典型的には、本開示の医薬組成物は、1日当たり約1~約5回、あるいは持続注入として投与される。このような投与は、長期治療または救急治療として使用することができる。単一の剤形を得るため担体物質と合わせることでできる活性成分の量は、治療される状態、状態の重篤度、投与回数、投与経路、用いる化合物の排せつ率、治療期間、並びに患者の年齢、性別、体重、および状態によって変化する。好ましい単位製剤は、本明細書において上記のように、活性成分の1日用量もしくは部分用量、またはその適切な画分を含有する製剤である。一般に治療は、実質的に化合物の適量未満の少量の投与量で開始する。その後、この条件の下で最適な効果が得られるまで少しずつ投与量を増加させる。一般に化合物は、有害または害毒を及ぼす副作用をもたらさずに抗ウイルス的に効果的な結果を生じさせるであろう濃度レベルで投与することが最も望ましい。

20

30

【0069】

本開示の組成物が、本開示の化合物および1またはそれ以上の別の治療剤および/または予防剤の組み合わせを含む場合、化合物および別の剤のいずれもが、単独療法において通常投与される投与量より少ないか等しい量で提供され得る。本開示の組成物は、1またはそれ以上の別の治療剤または予防剤と一緒に製剤化(例えば、一体化したおよび/または二層・多層型錠剤の形で製剤化)してもよく、あるいは治療剤または予防剤とは別々に投与してもよい。

【0070】

医薬製剤は、任意の適切な経路による投与、例えば、経口(口腔または舌下を含めた)、直腸、経鼻、局所(口腔、舌下、または経皮を含めた)、経腔、あるいは非経口(皮下、皮内、筋内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、くも膜下腔内、病巣内、静脈内、または皮内注射もしくは注入を含めた)経路による投与に適合することができる。このような製剤は、薬学の技術分野において公知の任意の方法によって、例えば活性成分を担体(複数可)または賦形剤(複数可)と結合することによって調製することができる。

40

【0071】

経口投与に適合された医薬製剤は、カプセル剤または錠剤;散剤または顆粒剤;水性もしくは非水性液体中の溶液剤または懸濁剤;食用の泡またはホイップ;あるいは水中油型液体乳剤または油中水型乳剤などの個別単位として提示することができる。

【0072】

50

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態における経口投与のために、活性薬物成分は、エタノール、グリセロール、水などの経口で無毒性の医薬的に許容される不活性担体と合わせることができる。散剤は、化合物を適切な微細なサイズに微粉碎し、食用炭水化物（例えば、デンプンまたはマンニトールなど）などの同様に微粉碎した医薬担体と混合することによって調製される。香味剤、保存剤、分散剤、および着色剤もまた存在することができる。

【0073】

カプセル剤は、上記のように粉末混合物を調製し、ゼラチンの形成被覆に充填することによって作製される。コロイダルシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、または固体ポリエチレングリコールなどの流動促進剤および滑沢剤を、充填操作の前に粉末混合物に加えることができる。カプセル剤を摂取する場合に薬物の有効性を向上させるために、寒天、炭酸カルシウム、または炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤をまた加えることができる。

10

【0074】

さらに、所望であるかまたは必要な場合、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色剤もまた、混合物中に組み込むことができる。適切な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖（グルコースまたはラクトースなど）、コーン甘味料、天然および合成のガム（アカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなど）、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。これらの剤形において使用される滑沢剤には、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤には、これらだけに限らないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、顆粒化またはスラッキングし、滑沢剤および崩壊剤を加え、錠剤に圧入することによって製剤される。粉末混合物は、適切に粉碎した化合物を、上記のような希釈剤または基剤と、および所望により、結合剤（カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、またはポリビニルピロリドンなど）、溶解遅延剤（パラフィンなど）、再吸収促進剤（第四級塩など）および/または吸収剤（ベントナイト、カオリン、またはリン酸二カルシウムなど）と混合することによって調製される。粉末混合物は、結合剤（シロップ、デンプン糊、アラビアゴム粘液、またはセルロース系材料もしくは高分子材料の溶液など）で湿らせ、強制的にスクリーンを通過させることによって顆粒化することができる。顆粒化に代わるものとして、粉末混合物を錠剤成形機にかけることができ、その結果は、顆粒剤へと割れる不完全に形成されたスラグとなる。顆粒剤は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、または鉱油を添加することによって潤滑にされ、錠剤成形型に粘着することを防止することができる。次いで、潤滑混合物を錠剤に圧縮する。本開示の化合物はまた、易流動性の不活性担体と合わせ、顆粒化またはスラッキング工程を経ることなく直接錠剤に圧縮することができる。セラックのシーリングコートからなる透明または不透明な保護コーティング、糖または高分子材料のコーティング、およびワックスの光沢コーティングを提供することができる。これらのコーティングに染料を加えて、異なる単位用量を識別することができる。

20

30

【0075】

溶液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤などの経口流体は、一定量が所定の量の化合物を含有するように、投与単位形態で調製することができる。シロップ剤は、化合物を適切に香味付けした水溶液に溶解することによって調製することができる。一方エリキシル剤は、無毒性ベヒクルの使用によって調製される。可溶化剤および乳化剤（エトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなど）、保存剤、香味添加剤（ハッカ油または天然甘味料など）、またはサッカリンもしくは他の人工甘味料などもまた加えることができる。

40

【0076】

適切な場合には、経口投与のための投与単位製剤は、マイクロカプセル化することができる。製剤はまた、例えば、粒子材料をポリマー、ワックス、または同種のものでコーティングするか、それらに包埋することによって、放出を延長または維持するように調製す

50

ることができる。

【0077】

式(I)の化合物、およびその医薬的に許容される塩はまた、小さな単膜小胞、大きな単膜小胞、および多重膜小胞などのリポソームデリバリーシステムの形態で投与することができる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成することができる。

【0078】

式(I)の化合物およびその医薬的に許容される塩はまた、化合物分子が結合する個々の担体としてモノクローナル抗体を使用することによって送達することができる。化合物はまた、標的可能な薬物担体として可溶性ポリマーに結合することができる。このようなポリマーには、パリティル残基(palitoyl residue)で置換されたポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、またはポリエチレンオキシドポリリシンを含むことができる。さらに、化合物は、薬物の制御放出を実現するのに有用な生分解性ポリマーの類(例えば、ポリ乳酸、ポリε-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマー)に結合することができる。

【0079】

経皮的投与に適合された医薬製剤は、レシピエントの表皮と長時間密着し続けることを目的とする個別のパッチとして提示することができる。例えば、活性成分は、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986)において概ね記載されているようにイオン泳動によってパッチから送達することができる。

【0080】

局所投与に適合された医薬製剤は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、散剤、溶液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアロゾル剤、または油剤として製剤することができる。

【0081】

眼または他の外部組織、例えば口および皮膚の治療のために、製剤は、好ましくは局所軟膏剤またはクリーム剤として施用される。軟膏剤中に配合される場合、活性成分は、パラフィン軟膏基剤または水混和性軟膏基剤と共に用いることができる。あるいは、活性成分は、水中油型クリーム基剤または油中水型基剤と共にクリーム剤中に配合することができる。

【0082】

眼への局所投与に適合された医薬製剤には、活性成分が適切な担体、特に水性溶媒に溶解または懸濁している点眼薬が挙げられる。

【0083】

口内の局所投与に適合された医薬製剤には、トローチ剤、香錠、および口内洗浄剤が挙げられる。

【0084】

直腸投与に適合された医薬製剤は、坐薬としてまたは浣腸として存在することもできる。

【0085】

担体が固形物である経鼻投与に適合された医薬製剤には、鼻から吸い込む方法、すなわち、鼻の近くに保持した粉末容器から鼻腔を通じた急速な吸入によって投与される粗粉末が挙げられる。鼻用スプレーまたは点鼻薬として投与するための、担体が液体である適切な製剤には、活性成分の水溶液または油溶液が挙げられる。

【0086】

吸入による投与に適合された医薬製剤には、様々なタイプの定量加圧式エアロゾル、ネブライザー、または注入器によって生成することができる、微粒子の塵または霧が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 7 】

膣投与に適合された医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤、またはスプレー製剤として提示することができる。

【 0 0 8 8 】

非経口投与に適合された医薬製剤には、抗酸化剤、バッファー、制菌剤、並びに製剤を対象とするレシピエントの血液と等張にする溶質；並びに懸濁化剤および増粘剤を含む場合がある水性および非水性の無菌懸濁剤を含有してもよい、水性および非水性の滅菌注射液が挙げられる。製剤は、単位用量または複数用量の容器、例えば密封したアンプルおよびバイアル中に存在してもよく、注射のため使用直前に、無菌の液体担体、例えば水の添加だけを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）した状態で保存してもよい。無菌散剤、顆粒剤、および錠剤から即時調合注射液および懸濁剤を調製することができる。

10

【 0 0 8 9 】

特に上述した成分に加えて、製剤には、問題の製剤のタイプを考慮して当技術分野で常用の他の薬剤を含むことができ、例えば経口投与に適した薬剤には、香味剤が含まれる場合があることを理解すべきである。

【 0 0 9 0 】

下記の表 1 では、本開示の化合物と共に投与することができる化合物のいくつかの実例を一覧表示する。本開示の化合物は、一緒にもしくは別々に、または化合物を組成物に合わせることによって、併用療法において他の抗 H C V 作用化合物と共に投与することができる。

20

表 1

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
NIM811		シクロフィリン阻害剤	Novartis
Zadaxin		免疫調節剤	Sciclone
Suvus		メチレンブルー	Bioenvision
Actilon(CPG10101)		TLR9アゴニスト	Coley
Batabulin(T67)	抗癌性	β -チューブリン阻害剤	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗ウイルス性	アンチセンス	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	抗ウイルス性	抗ウイルス性	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132(ACH-806)	抗ウイルス性	HCV阻害剤	Achillion/Gilead
WO-2005047288(2005年5月26日)からのピラゾロピリミジン化合物および塩	抗ウイルス性	HCV阻害剤	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	抗ウイルス性	IMPDH阻害剤	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA

10

20

30

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
Merimepodib(VX-497)	抗ウイルス性	IMPDH阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865(XTL-002)	抗ウイルス性	モノクローナル抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal
Telaprevir(VX-950,LY-570310)	抗ウイルス性	NS3セリンプロテアーゼ阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	抗ウイルス性	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Wyeth/Viropharma
NM-283	抗ウイルス性	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Idenix/Novartis
GL-59728	抗ウイルス性	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Gene Labs/Novartis
GL-60667	抗ウイルス性	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Gene Labs/Novartis
2'C MeA	抗ウイルス性	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Gilead
PSI 6130	抗ウイルス性	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Roche
R1626	抗ウイルス性	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Roche
2'Cメチルアデノシン	抗ウイルス性	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Merck
JTK-003	抗ウイルス性	RdRp阻害剤	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Levovirin	抗ウイルス性	リバビリン	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirin	抗ウイルス性	リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	抗ウイルス性	リバビリンプロドラッグ	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	抗ウイルス性	リボザイム	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗ウイルス性	セリンプロテアーゼ阻害剤	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗ウイルス性	セリンプロテアーゼ阻害剤	Schering Plough
Zadazim	免疫調節剤	免疫調節剤	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	免疫調節剤	免疫調節剤	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	免疫抑制剤	HCV IgG免疫抑制剤	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland

10

20

30

40

50

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
Civacir	免疫抑制剤	HCV IgG免疫抑制剤	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon- α	インターフェロン	アルブミンIFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Infergen A	インターフェロン	IFNアルファコン-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	インターフェロン	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β およびEMZ701	インターフェロン	IFN- β およびEMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rebif	インターフェロン	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Switzerland
Roferon A	インターフェロン	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	インターフェロン	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron AおよびZadaxin	インターフェロン	IFN- α 2b/ α 1-チモシン	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	インターフェロン	IFN- α 2b/リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	インターフェロン	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferon- β	インターフェロン	インターフェロン- β -1a	Serono
Multiferon	インターフェロン	持続性IFN	Viragen/Valentis
Wellferon	インターフェロン	リンパ芽球IFN- α n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	インターフェロン	天然IFN- α	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	インターフェロン	PEG化されたIFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PegasysおよびCeplene	インターフェロン	PEG化されたIFN- α 2a/免疫調節剤	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
PegasysおよびRibavirin	インターフェロン	PEG化されたIFN- α 2a/リバビリン	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	インターフェロン	PEG化されたIFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron/Ribavirin	インターフェロン	PEG化されたIFN- α 2b/リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

10

20

30

40

50

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
IP-501	肝臓保護	抗線維性	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	肝臓保護	カスパーゼ阻害剤	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191(R-72 27)	抗ウイルス性	セリンプロテアーゼ阻害剤	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	抗ウイルス性	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Genelabs
ANA-971	抗ウイルス性	TLR-7アゴニスト	Anadys
MK 78009	抗ウイルス性	セリンプロテアーゼ阻害剤	Merck
TMC-435350	抗ウイルス性	セリンプロテアーゼ阻害剤	Tibotec

10

20

【 0 0 9 1 】

本開示の化合物はまた、実験用試薬として使用することができる。化合物は、HCV疾患の機構の知識をさらに向上させるための、ウイルス複製アッセイの設計、動物アッセイ系の確認および構造生物学研究のための研究道具の提供において有益な場合がある。さらに、本開示の化合物は、例えば拮抗阻害によって、他の抗ウイルス性化合物の結合部位の確立または決定において有用である。

【 0 0 9 2 】

本開示の化合物はまた、物質のウイルス汚染を処理または予防し、したがって実験室、またはこのような物質（例えば、血液、組織、手術器具および手術着、実験器具および実験着、並びに採血もしくは輸血の装置および材料）と接触する医療関係者もしくは患者のウイルス感染の危険性を減少させるために使用することができる。

30

【 0 0 9 3 】

本開示は、合成過程によって、あるいは人体もしくは動物体（インビボ）内で生じる過程またはインビトロで生じる過程を含めた代謝過程によって調製される場合の式（I）を有する化合物も包含することを意図する。

【 0 0 9 4 】

本発明は特定の実施態様に関連して記載されるが、その範囲に限定することを意図しない。むしろ、本発明は、特許請求の範囲内に含まれ得る全ての代替手段、改変、および同等物を包含する。従って、具体的な実施態様を含む以下の実施例は本発明の一実施を説明しており、それは特定の実施態様の例示目的であって、最も有用であると考えられるものを提供するために記載し、その方法および概念的態様の説明を容易に理解できるようにするためのものであると解される。

40

【 0 0 9 5 】

本願（特に、以下の代表的なスキームおよび実施例を含む）において用いる略語は、当業者に公知である。略語のいくつかを以下に示す：

Meは、メチル；DI BAL-Hは、水素化ジイソブチルアルミニウム；DCMは、ジクロロメタン；Phは、フェニル；Ph₃PMeBrは、メチルトリフェニルホスホニウムプロミド；THFは、テトラヒドロフラン；hまたはhrまたはhrsは、時間；EtOAcは、酢酸エチル；minまたはminsは、分；r.t.またはRTは、室温または保持時間（文脈で示す）；Etは、エチル；Et₃NまたはTEAは、トリエチルアミ

50

ン；TMSは、トリメチルシリル；TAS-Fは、トリス（ジメチルアミノ）硫黄（トリメチルシリル）ジフルオリド；DMSOは、N,N-ジメチルスルホキシド；DMFは、N,N-ジメチルホルムアミド；TFAは、トリフルオロ酢酸；HATUは、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ホスフェート；DCEは、1,2-ジクロロエタン；MeOHは、メタノール；DIEAは、ジイソプロピルエチルアミン；pTSAまたはTsOHは、パラ-トリルスルホン酸；MOMClは、メチルクロロメチルエーテル；TBAFは、テトラブチルアンモニウムフッ化物；IBXは、2-ヨードキシ安息香酸；Hexは、ヘキサン；BuLiは、ブチリチウム；Buは、ブチル；NBSは、N-ブロモコハク酸イミド；LAHは、水素化アルミニウムリチウム；Et₂Oは、ジエチルエーテル；およびMsClは、メタンサルホニルクロリド。

10

【0096】

本開示の化合物の合成に有用な出発物質は当業者には公知であり、容易に製造することができ、または市販品として入手可能である。

【発明を実施するための形態】

【0097】

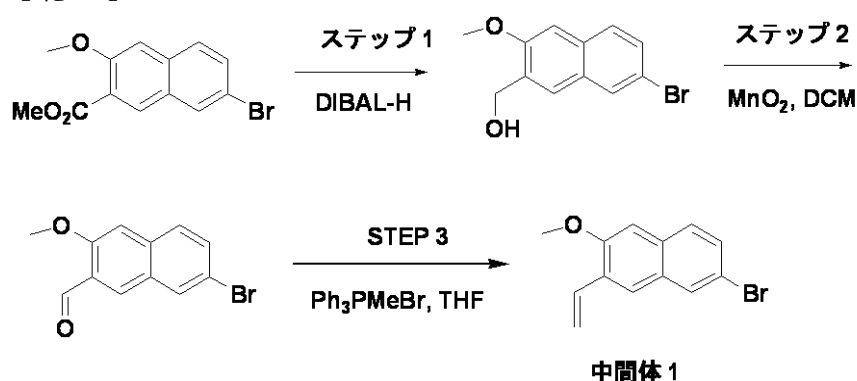
以下に記載する下記の方法は、例示の目的のために提供するものであり、特許請求の範囲を制限することを意図しない。従来の特許基を使用して官能基を保護し、次いで保護基を除去して本開示の化合物を提供するようにこのような化合物を調製することが必要である場合があることが理解されるであろう。本開示による保護基の使用に関する詳細は、当業者には公知である。

20

【0098】

中間体1の製造：

【化5】



30

ステップ1：

水素化ジイソブチルアルミニウム（1.0 Mのヘキサン溶液中）（112 mL、112 mmol）をゆっくり、メチル7-ブロモ-3-メトキシ-2-ナフトエート（3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸から3ステップで製造し、文献 J. Med. Chem. 1990, 33, 171 に従った）（11 g、37.3 mmol）のTHF溶液（300 mL）に-40℃で（アセトニトリル/ドライアイス）加えた。添加後、反応液を3時間攪拌し、次いでEtOAc（100 mL）を加え、氷浴を除去した。5分後、1.0 MのHCl溶液（200 mL）を加え、10分間攪拌した。有機物を1.0 MのHCl溶液および食塩水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、（7-ブロモ-3-メトキシナフタレン-2-イル）メタノールを淡黄色の固形物として得た。¹H NMR（500 MHz, クロロホルム-d）δ ppm 2.34 (t, J=6.56 Hz, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 4.83 (d, J=6.41 Hz, 2 H) 7.11 (s, 1 H) 7.51 (dd, J=8.70, 1.98 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.93 (d, J=1.83 Hz, 1 H).

40

【0099】

ステップ2：

二酸化マンガン（32.5 g、374 mmol）を、（7-ブロモ-3-メトキシナフ

50

タレン - 2 - イル)メタノール (10 g、37.3 mmol) の DCM 溶液 (400 mL) に加え、室温で7日間攪拌した。反応液を珪藻土 [セライト (登録商標)] で濾過し、濃縮し、7 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ナフトアルデヒドを黄色の固形物として得た (9.2 g、2段階で93%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 4.02 (s, 3 H) 7.16 (s, 1 H) 7.55-7.65 (m, 2 H) 8.01 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 10.57 (s, 1 H)。

【0100】

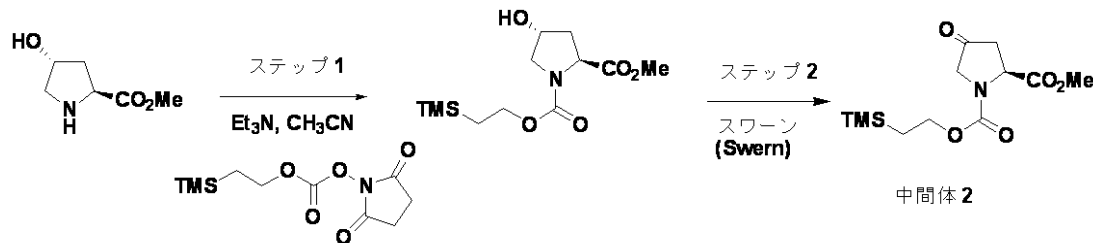
ステップ3:

水素化ナトリウム (油中で60%分散) (5.55 g、139 mmol) を、メチルトリフェニルホスホニウム プロミド (24.79 g、69.4 mmol) の THF 溶液 (100 mL) に0 で加え、30分間攪拌した。7 - プロモ - 3 - メトキシ - 2 - ナフトアルデヒド (9.2 g、34.7 mmol) の THF 溶液 (100 mL) を加え、反応液を室温で終夜、加温した。反応液をエーテルで希釈し、珪藻土 [セライト (登録商標)] で濾過した。濾液を濃縮し、Biotageによりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (1~5% EtOAc のヘキサン溶液)、6 - プロモ - 2 - メトキシ - 3 - ビニルナフタレンを白色の固形物として得た (3.2 g、35%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 3.96 (s, 3 H) 5.40 (dd, J=10.99, 1.53 Hz, 1 H) 5.90 (dd, J=17.55, 1.37 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.13 (dd, J=17.55, 11.44 Hz, 1 H) 7.47 (dd, J=8.70, 1.98 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.92 (d, J=1.83 Hz, 1 H)。

【0101】

中間体2の製造:

【化6】



ステップ1:

2,5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル 2 - (トリメチルシリル) エチル カルボナート (2.5 g、9.64 mmol) を (2S, 4R) - メチル 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキシレート、HCl 塩 (2.10 g、11.6 mmol) およびトリエチルアミン (4.0 mL、28.9 mmol) のアセトニトリル溶液 (20 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を水およびエーテルでクエンチした。有機層を1.0 MのHCl (2x)、次いで食塩水で洗浄した。それを次いでMgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製の(2S, 4R) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレートを得た。それを次の工程でそのまま用いた。

【0102】

ステップ2:

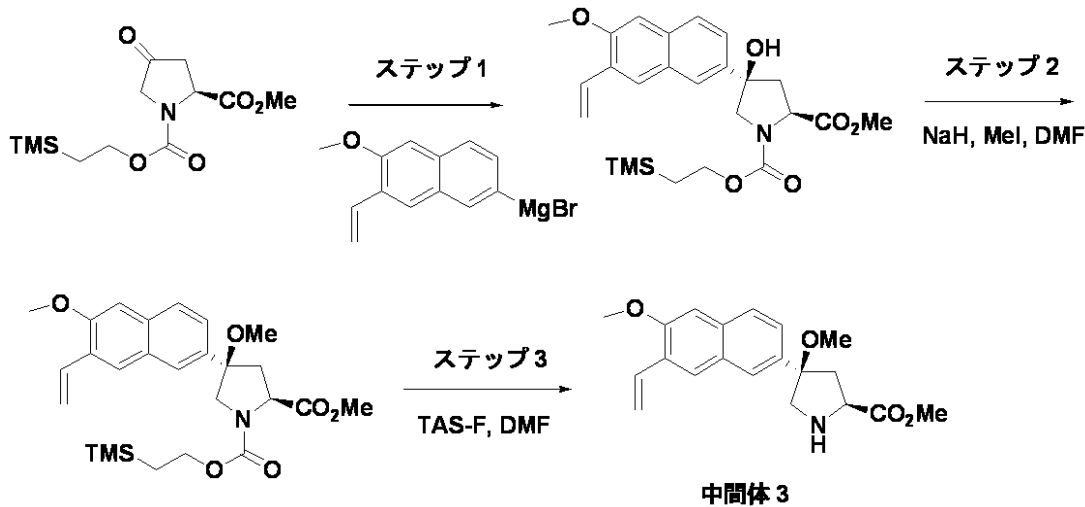
ジメチルスルホキシド (3.5 mL、48.7 mmol) の DCM 溶液 (100 mL) に -78 で、シュウ酸クロリド (2.3 mL、24.3 mmol) を滴下により加えた。生じた溶液を同一温度で30分間攪拌した。(2S, 4R) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (3.2 g、11.6 mmol) の DCM 溶液 (10 mL) を -78 で加えた。生じたスラリーを -78 で1時間攪拌し、ヒューニツヒ塩基 (9.6 mL、55.3 mmol) を滴下により加えた。この溶液を室温で30分間攪拌し、次いでHCl (1 M) および食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。生じた淡い褐色の油状物を Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (20~33% EtOAc のヘキサン溶液)、(S) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) 4 - オキソピ

ロリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート を淡黄色の油状物として得た (2 . 4 g 、 7 6 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) d ppm 0.03 (s, 9 H) 0.81-1.05 (m, 2 H) 2.52-2.73 (m, 1 H) 2.99-3.25 (m, 1 H) 3.66 (s, 3 H) 3.68-3.79 (m, 1 H) 3.81-3.98 (m, 1 H) 4.05-4.22 (m, 2 H) 4.62-4.80 (m, 1 H) .

【 0 1 0 3 】

中間体 3 の製造 :

【 化 7 】



ステップ 1 :

マグネシウム (0 . 4 4 3 g 、 1 8 . 2 4 m m o l) を丸底フラスコ中、窒素下で終夜攪拌した。THF (4 m L) をマグネシウムに加え、また 1 , 2 - ジプロモエタンを滴下して加えた。これを 6 0 に加熱し、10 分後、同一温度で、6 - プロモ - 2 - メトキシ - 3 - ビニルナフタレン (中間体 1) (3 . 2 g 、 1 2 . 1 6 m m o l) の THF 溶液 (2 0 m L) を 3 0 分かけて加えた。添加後、反応液は淡い褐色に変わり、攪拌を 7 0 で 2 時間続けた。グリニャール溶液 (2 0 . 8 m L 、 1 0 . 4 0 m m o l) を、(S) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) 4 - オキソピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート (中間体 2) (2 . 3 g 、 8 . 0 0 m m o l) のトルエン溶液 (4 0 m L) に 0 で加え、1 時間攪拌し、次いで飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチした。水層を D C M で抽出し、有機物を合わせて、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製物質を得た。粗製物質を B i o t a g e によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (2 0 ~ 4 0 % E t O A c のヘキサン溶液) 、(2 S , 4 R) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) 4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート を白色の固形物として得た (1 . 4 1 g 、 3 7 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.05 (s, 9 H) 0.95-1.09 (m, 2 H) 2.36-2.55 (m, 1 H) 2.67-2.83 (m, 1 H) 3.79-3.87 (m, 4 H) 3.90-4.04 (m, 4 H) 4.16-4.30 (m, 2 H) 4.49-4.68 (m, 1 H) 5.38 (dd, $J=11.04$, 1.51 Hz, 1 H) 5.89 (dd, $J=17.82$, 1.51 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.14 (dd, $J=17.69$, 11.17 Hz, 1 H) 7.47 (d, $J=8.5$ 3 Hz, 1 H) 7.70 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.88 (s, 2 H) .

30

40

【 0 1 0 4 】

ステップ 2 :

NaH (油中 6 0 %) (0 . 2 2 9 g 、 5 . 7 2 m m o l) を、(2 S , 4 R) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) 4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート (1 . 5 g 、 3 . 1 8 m m o l) およびヨウ化メチル (0 . 3 6 m L 、 5 . 7 2 m m o l) の DMF 溶液 (3 0 m L) に 0 で加え、その温度で 3 時間攪拌した。反応液を次いで飽和 NH_4Cl 溶液およびエーテルでクエンチした。エーテル層を食塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製物質を得た。粗製物質を B i o t a g e によりフラッシュクロ

50

マトグラフィーで精製し(20~40% EtOAcのヘキサン溶液)、(2S, 4R) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル)エチル) 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレートを白色の泡沫状物として得た(1.1 g、71%)。LCMS: 保持時間=1.956分, [M+Na]⁺=508 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

【0105】

ステップ3:

トリス(ジメチルアミノ)硫黄(トリメチルシリル)ジフルオリド(2.27 g、8.24 mmol)を、(2S, 4R) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル)エチル) 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート(1 g、2.06 mmol)のDMF溶液(10 mL)に0 で加え、次いで室温で終夜、加温した。反応液を飽和NaHCO₃溶液に注ぎ、エーテルで、次いでDCMで抽出した。有機物を合わせて、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボキシレートを白色の泡沫状物として得た(520 mg、74%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.49 (d, J=13.43, 9.77 Hz, 1 H) 2.69 (d, J=13.43 Hz, 1 H) 2.81 (s, 3 H) 3.04 (d, J=11.90 Hz, 1 H) 3.53 (d, J=12.21 Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 3.90-3.95 (m, 1 H) 5.31 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 5.84 (d, J=17.70 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.08 (dd, J=17.70, 10.99 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.59-7.68 (m, 2 H) 7.83 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H)。

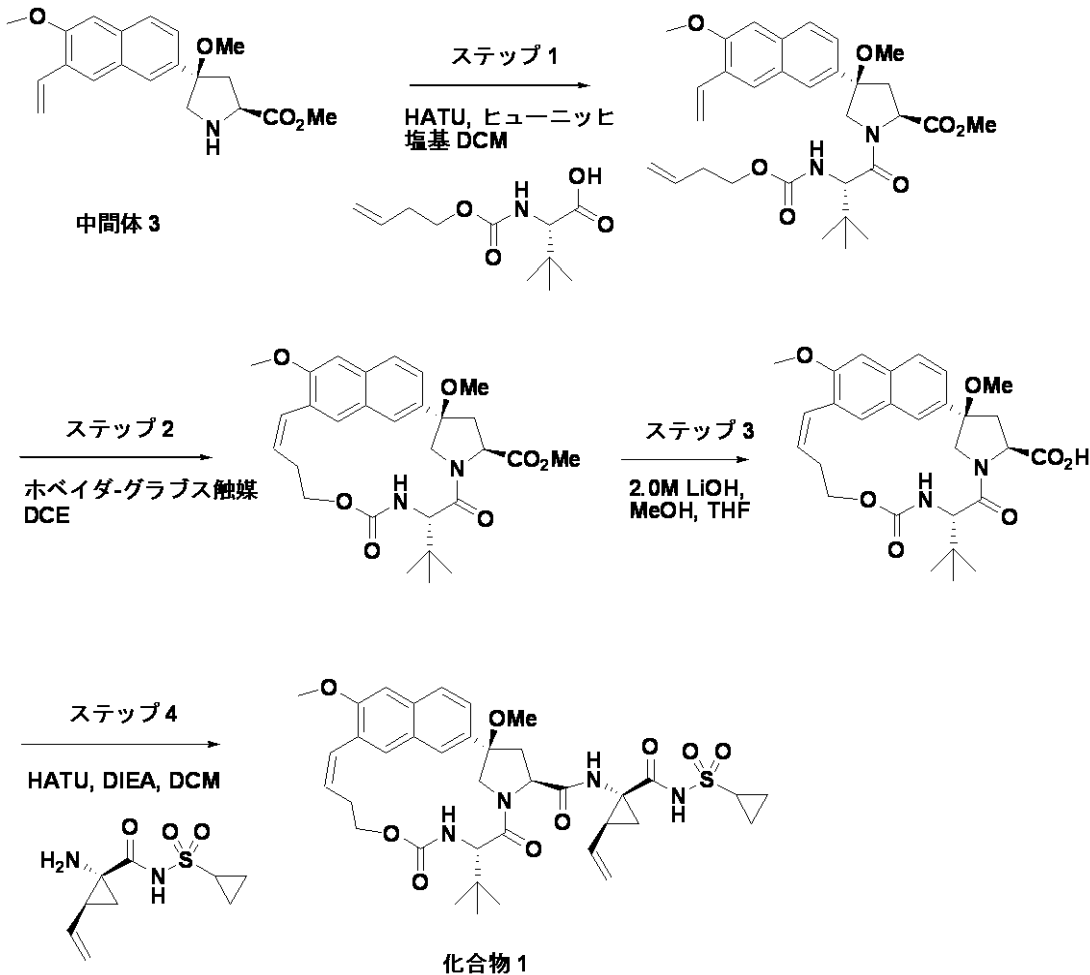
【0106】

化合物1の製造

10

20

【化 8】



10

20

30

40

50

ステップ 1 :

HATU (120 mg、0.316 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (90 mg、0.264 mmol)、(S) - 2 - ((ブタ - 3 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (66 mg、0.290 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.14 mL、0.791 mmol) の DCM 溶液 (4 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40 % EtOAc のヘキサン溶液)、(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((ブタ - 3 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート を無色の油状物として得た (94 mg、0.17 mmol、収率 64.5%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.89-0.94 (m, 1 H) 0.95-0.99 (m, 1 H) 1.10-1.19 (m, 7 H) 1.28-1.34 (m, 1 H) 2.30-2.40 (m, 2 H) 2.52-2.62 (m, 1 H) 2.83-2.97 (m, 4 H) 3.74-3.79 (m, 3 H) 3.93-4.07 (m, 4 H) 4.15-4.25 (m, 2 H) 4.28-4.41 (m, 1 H) 4.75-4.85 (m, 1 H) 5.01-5.16 (m, 2 H) 5.35-5.47 (m, 2 H) 5.69-5.84 (m, 1 H) 5.86-5.94 (m, 1 H) 7.08-7.19 (m, 2 H) 7.38-7.44 (m, 1 H) 7.65-7.76 (m, 2 H) 7.86-7.96 (m, 1 H)。LCMS: 保持時間 = 2.11 分, [M+H]⁺ = 553 Phenomenex Luna S10 (3 x 50 mm); 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 10 μL; 波長 = 220 nm。

【0107】

ステップ 2 :

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((ブタ - 3 - エニルオキシ) カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (94 mg, 0.170 mmol) の DCE 溶液 (50 mL) を窒素で 30 分間スパージし、次いでホベイダ - グラブス触媒 (第 2 世代) (11 mg, 0.017 mmol) を加え、反応を密封し、80 で終夜加熱した。反応液を濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を Biota ge によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40 % EtOAc のヘキサン溶液)、生成物を白色の固形物として得た (12 mg, 0.023 mmol, 収率 13%)。

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.08-1.21 (m, 9 H) 2.33-2.49 (m, 1 H) 2.53-2.65 (m, 1 H) 2.70 (dd, J=12.05, 7.78 Hz, 1 H) 3.06-3.19 (m, 3 H) 3.67-3.80 (m, 5 H) 3.93-4.02 (m, 4 H) 4.02-4.11 (m, 1 H) 4.73-4.88 (m, 1 H) 4.98-5.10 (m, 1 H) 5.60 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 5.78-5.93 (m, 1 H) 6.87-7.04 (m, 1H) 7.06-7.22 (m, 2 H) 7.48-7.56 (m, 1 H) 7.65-8.00 (m, 3 H). LCMS: 保持時間=2.02分, [M+H]⁺=525 Phenomenex Luna S10 (3 x 50 mm); 溶媒 A = 95 % 水 - 5 % メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5 % 水 - 95 % メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 10 μl; 波長 = 220 nm。

10

【0108】

ステップ 3:

2.0 M の LiOH (0.04 mL, 0.076 mmol) を、ステップ 2 の生成物 (8 mg, 0.015 mmol) の THF (0.5 mL) および MeOH (0.5 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を飽和 NH₄Cl 溶液およびエーテルでクエンチした。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た (5 mg, 64%)。それを次の工程で直接用いた。LCMS: 保持時間=1.42分, [M+H]⁺=511 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

20

【0109】

ステップ 4:

HATU (4 mg, 10.8 μmol) を、(1R, 2S) - 1 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) - 2 - ビニルシクロプロパンカルボキサミド、pTSA 塩 (6 mg, 0.015 mmol)、ステップ 3 の生成物 (5 mg, 9.79 μmol) およびヒューニツヒ塩基 (5 μL, 0.029 mmol) のジクロロメタン溶液 (0.5 mL) に加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、次いで prep. HPLC で精製し [Sunfire C18 10 μ (30 x 100 mm); 流速 = 4 mL / 分; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]、化合物 1 を白色の固形物として得た (4 mg, 55%)。 ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.95-1.05 (m, 2 H) 1.10 (br. s., 9 H) 1.26-1.47 (m, 3 H) 1.89-1.99 (m, 1 H) 1.99-2.05 (m, 1 H) 2.46-2.55 (m, 1 H) 2.57-2.68 (m, 2 H) 2.68-2.77 (m, 1 H) 2.82-2.97 (m, 1 H) 3.15 (s, 3 H) 3.60-3.69 (m, 1 H) 3.76 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 4.02-4.12 (m, 1 H) 4.86 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 4.99-5.16 (m, 3 H) 5.20 (d, J=18.31 Hz, 1 H) 5.62-5.77 (m, 2 H) 5.77-5.91 (m, 1 H) 6.55 (br. s., 1 H) 6.90 (d, J=11.90 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.51 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.71-7.84 (m, 2 H) 8.07 (br. s., 1 H). LCMS: 保持時間=1.64分, [M+Na]⁺=745 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

30

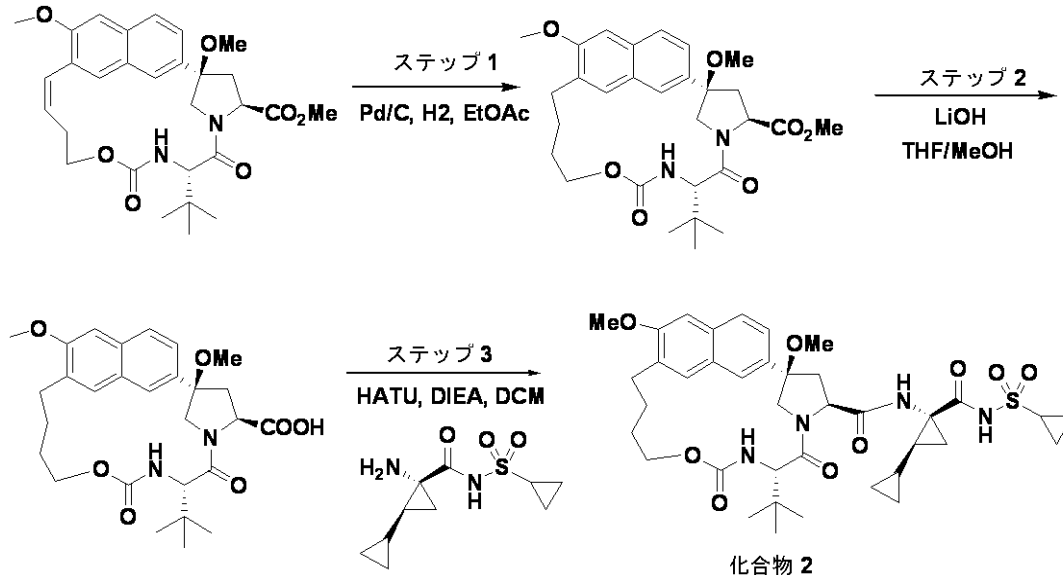
40

【0110】

50

化合物 2 の製造

【化 9】



ステップ 1 :

化合物 1、ステップ 2 からの生成物 (12 mg、0.023 mmol) および 10% Pd/C (3 mg、2.3 μmol) の EtOAc 溶液 (2 mL) を水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応液をナイロンフリットで濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の固形物として得た (11 mg、0.021 mmol、収率 91%)。LCMS: 保持時間=2.02分, [M+H]⁺=527 Phenomenex Luna S10 (3 x 50 mm); 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 10 μL; 波長 = 220 nm。

【0111】

ステップ 2 :

2.0 M の水酸化リチウム (0.052 mL、0.104 mmol) を、ステップ 1 の生成物 (11 mg、0.021 mmol) の THF (0.5 mL) および MeOH (0.5 mL) 溶液に加え、3 時間攪拌した。反応液をエーテルおよび 1.0 M の HCl で希釈した。有機層を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の固形物として得た (10 mg、0.02 mmol、収率 93%)。LCMS: 保持時間=1.69分, [M+H]⁺=513 Phenomenex Luna S10 (3 x 50 mm); 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 10 μL; 波長 = 220 nm。

【0112】

ステップ 3 :

HATU (11.13 mg、0.029 mmol) を、(1S, 2R) - 2 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) ピ (シクロプロパン) - 2 - カルボキサミド、HCl 塩 (6.5 mg、0.023 mmol)、ステップ 2 の生成物 (10 mg、0.020 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (10 μL、0.059 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、HPLC により精製した [Xbridge C18 10 μ (30 x 100 mm); 流速 = 42 mL / 分; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]。生成物フラクションを濃縮し、化合物 2 を白色の固形物として得た (2.7 mg、3.65 μmol、収率 19%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.20-0.30 (m, 2 H) 0.41-0.57 (m, 2 H) 0.79-0.89 (m, 1 H) 0.91-1.03 (m, 3 H) 1.04-1.14 (m, 10 H) 1.15-1.22 (m, 2 H) 1.40-1.54 (m, 1 H) 1.70 (dd, J=7.91, 5.14 Hz, 1 H) 2.02-2.09 (m, 1 H)

10

20

30

40

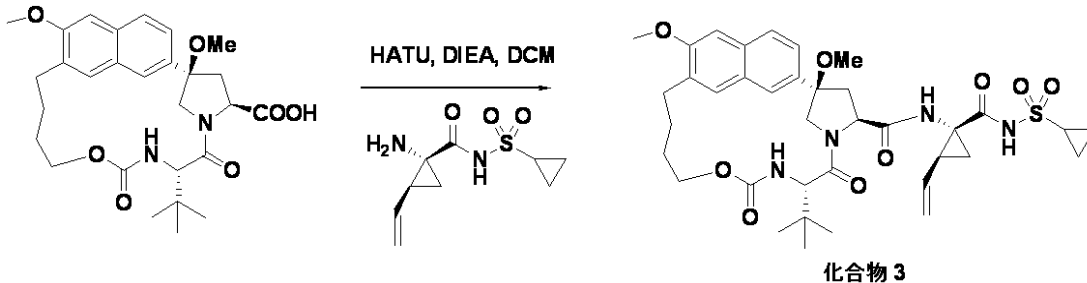
50

2.09-2.24 (m, 2 H) 2.34-2.44 (m, 1 H) 2.44-2.52 (m, 1 H) 2.56-2.69 (m, 1 H) 2.87-2.98 (m, 2 H) 3.14-3.19 (m, 3 H) 3.78-3.90 (m, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 4.72-4.80 (m, 2 H) 4.94-5.01 (m, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.35 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.51 (dd, J=8.66, 1.88 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=8.53 Hz, 1 H). LCMS: 保持時間=1.87分, [M-OMe]⁺=707 Phenomenex Luna S10 (3 x 50 mm); 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 10 μl; 波長 = 220 nm。

【0113】

化合物3の製造

【化10】



化合物3を、化合物2のステップ3と同様の手順で製造したが、ただし(1R, 2S) - 1 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) - 2 - ビニルシクロプロパンカルボキサミド、TsOH塩を用いた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 1.00 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 1.05-1.13 (m, 9 H) 1.26-1.34 (m, 2 H) 1.41 (dd, J=9.29, 5.52 Hz, 1 H) 1.93 (dd, J=8.16, 5.65 Hz, 1 H) 1.97-2.05 (m, 1 H) 2.60-2.69 (m, 2 H) 2.87 (td, J=8.41, 4.02 Hz, 1 H) 2.93-2.98 (m, 1 H) 3.15 (s, 3 H) 3.50 (s, 3 H) 3.74-3.82 (m, 2 H) 3.87 (dd, J=10.92, 7.15 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 4.76-4.87 (m, 3 H) 5.12 (dd, J=10.42, 1.38 Hz, 1 H) 5.21 (d, J=17.07 Hz, 1 H) 5.73 (ddd, J=17.13, 10.23, 8.53 Hz, 1 H) 5.81 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 6.86 (br. s, 1H) 7.05 (s, 1 H) 7.32 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=8.53, 2.01 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.76 (d, J=8.78 Hz, 1 H). LCMS: 保持時間=4.23分, [M-OMe]⁺=731 Phenomenex Luna C18、50 x 2、3 μ; 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (4分かけて)、次いで1分保持; 0.8 mL / 分; 注入量 = 3 μl; 波長 = 220 nm。

【0114】

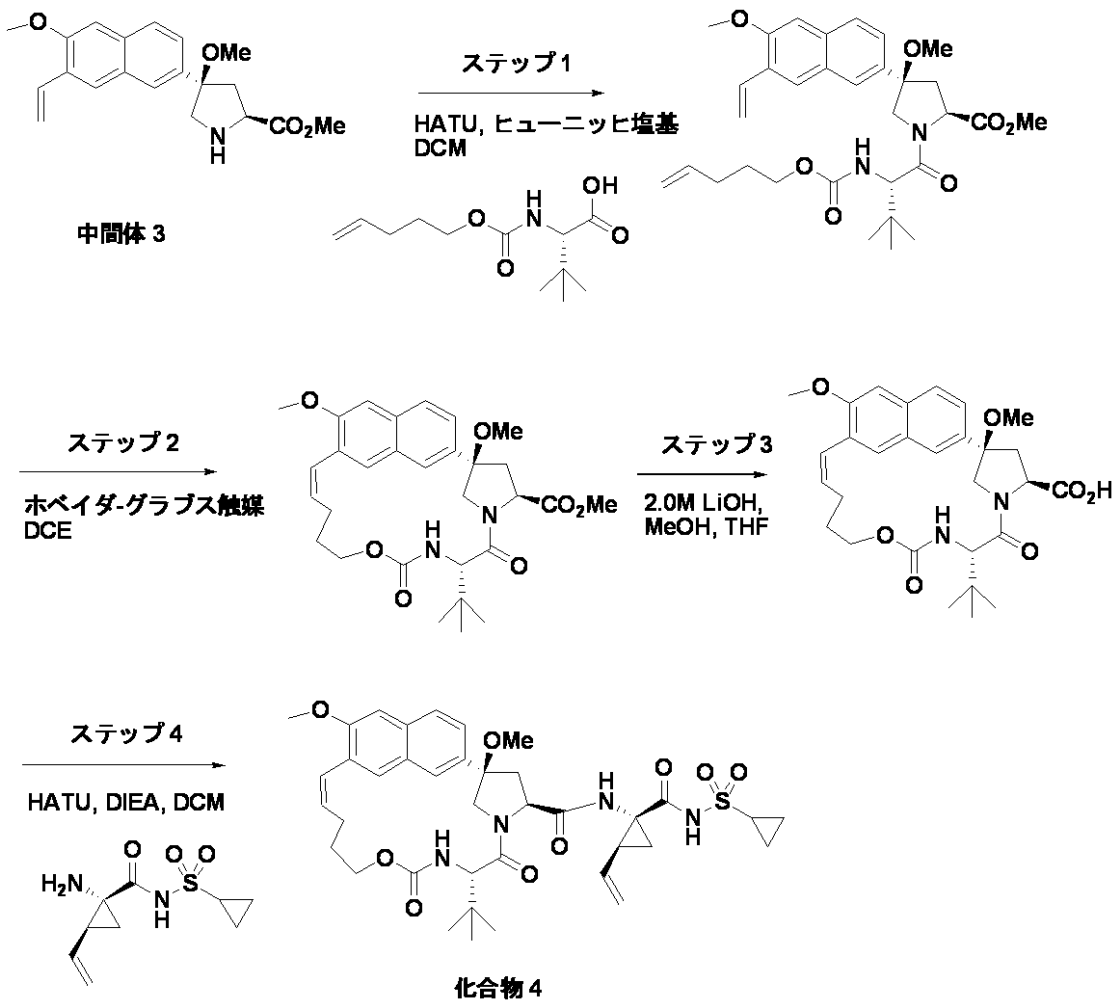
化合物4の製造

10

20

30

【化 1 1】



10

20

ステップ 1 :

HATU (120 mg、0.316 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (90 mg、0.264 mmol)、(S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - ((ペンタ - 4 - エニルオキシ)カルボニルアミノ)ブタン酸 (70.6 mg、0.290 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.138 mL、0.791 mmol) の DCM 溶液 (4 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、Biota g e によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40 % EtOAc のヘキサン溶液)、(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - ((ペンタ - 4 - エニルオキシ)カルボニルアミノ)ブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート を無色の油状物として得た (95 mg、0.168 mmol、収率 63.6%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.88-1.02 (m, 2 H) 1.10-1.18 (m, 7 H) 1.26-1.35 (m, 1 H) 1.63-1.83 (m, 1 H) 2.05-2.19 (m, 2 H) 2.53-2.63 (m, 1 H) 2.83-2.99 (m, 4 H) 3.73-3.81 (m, 3 H) 3.94-4.04 (m, 1 H) 3.97 (s, 3 H) 4.04-4.12 (m, 1 H) 4.15-4.26 (m, 2 H) 4.38 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 4.74-4.88 (m, 1 H) 4.92-5.07 (m, 2 H) 5.35-5.47 (m, 2 H) 5.71-5.86 (m, J=17.22, 10.32, 6.68, 6.68 Hz, 1 H) 5.87-5.98 (m, 1 H) 7.08-7.21 (m, 2 H) 7.38-7.46 (m, 1 H) 7.64-7.80 (m, 2 H) 7.94 (s, 1 H)。LCMS: 保持時間=2.15分, [M+H]⁺=567 Phenomenex Luna S10 (3 x 50 mm); 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで 1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 10 μl; 波長 = 220 nm。

30

40

50

【0115】

ステップ 2 :

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - ((ペンタ - 4 - エニルオキシ) カルボニルアミノ) ブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (95 mg、0.168 mmol) の D C E 溶液 (50 mL) を窒素で 30 分間スパーズし、次いでホベイダ - グラブス触媒 (第 2 世代) (10.5 mg、0.017 mmol) を加え、反応を密封し、80 で終夜加熱した。反応液を濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を B i o t a g e によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40 % E t O A c のヘキサン溶液)、精製した生成物を白色の固形物として得た (46 mg、0.085 mmol、収率 51%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 1.09-1.18 (m, 9 H) 2.06-2.19 (m, 1 H) 2.35-2.47 (m, 1 H) 2.64-2.82 (m, 2 H) 3.02-3.15 (m, 3 H) 3.69-3.78 (m, 5 H) 3.95 (d, J=1.25 Hz, 3 H) 3.96-4.09 (m, 2 H) 4.72-4.87 (m, 2 H) 4.99-5.10 (m, 1 H) 5.61 (dd, J=9.79, 2.76 Hz, 1 H) 5.67-5.86 (m, 1 H) 6.66-6.89 (m, 1H) 7.09 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.41-7.56 (m, 2 H) 7.65-8.00 (m, 3 H)。LCMS: 保持時間=2.04分, [M+H]⁺=539 P h e n o m e n e x L u n a S 1 0 (3 x 5 0 m m) ; 溶媒 A = 9 5 % 水 - 5 % メタノール - 1 0 m M 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5 % 水 - 9 5 % メタノール - 1 0 m M 酢酸アンモニウム ; グラジエント = 0 % ~ 1 0 0 % 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持 ; 4 m L / 分 ; 注入量 = 1 0 μ l ; 波長 = 2 2 0 n m。

【 0 1 1 6 】

ステップ 3 :

2.0 M の L i O H (0.09 mL、0.186 mmol) を、ステップ 2 の生成物 (20 mg、0.037 mmol) の T H F (0.5 mL) および M e O H (0.5 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を飽和 N H ₄ C l 溶液およびエーテルでクエンチした。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た (17 mg、87%)。それを次の工程で直接用いた。LCMS: 保持時間=1.42分, [M+Na]⁺=547 P h e n o m e n e x L u n a C 1 8 1 0 μ (3 x 5 0 m m) ; 溶媒 A = 1 0 % アセトニトリル - 9 0 % 水 - 0.1 % T F A、溶媒 B = 9 0 % アセトニトリル - 1 0 % 水 - 0.1 % T F A ; グラジエント = 0 % ~ 1 0 0 % 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持 ; 4 m L / 分 ; 注入量 = 5 μ l ; 波長 = 2 2 0 n m。

【 0 1 1 7 】

ステップ 4 :

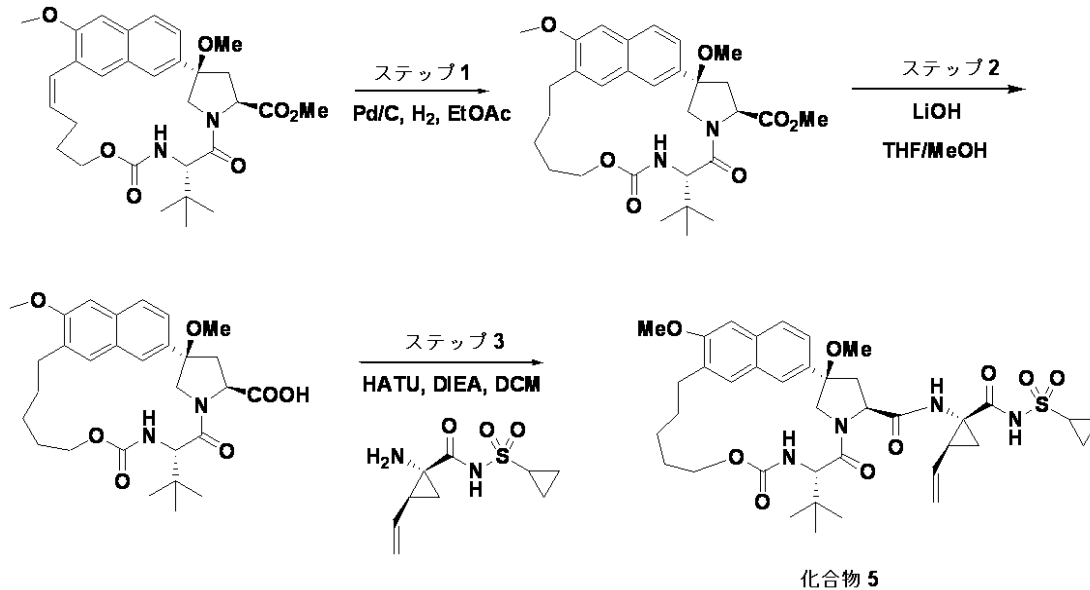
H A T U (14 mg、0.036 mmol) を、(1 R , 2 S) - 1 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) - 2 - ビニルシクロプロパンカルボキサミド、p T S A 塩 (20 mg、0.049 mmol)、ステップ 3 の生成物 (17 mg、0.032 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.017 mL、0.097 mmol) のジクロロメタン溶液 (0.5 mL) に加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、次いで p r e p . H P L C で精製し [S u n f i r e C 1 8 1 0 μ (3 0 x 1 0 0 m m) ; 流速 = 4 2 m L / 分 ; 溶媒グラジエント = 9 5 : 5 ~ 5 : 9 5 水 / アセトニトリル (1 0 m M 酢酸アンモニウムを用いる)]、化合物 4 を白色の固形物として得た (12 mg、49%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.94-1.04 (m, 2 H) 1.09 (s, 9 H) 1.21-1.36 (m, 2 H) 1.41-1.49 (m, 1 H) 1.86-1.98 (m, 2 H) 1.98-2.13 (m, 2 H) 2.17 (dd, J=12.97, 5.65 Hz, 1 H) 2.48-2.57 (m, 1 H) 2.62 (t, J=11.60 Hz, 1 H) 2.69-2.81 (m, 1 H) 2.82-2.94 (m, 1 H) 3.06 (s, 3 H) 3.67-3.74 (m, 1 H) 3.77 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 3.86-3.94 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.68-4.83 (m, 2 H) 4.96 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 5.10 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 5.19 (d, J=16.79 Hz, 1 H) 5.65-5.82 (m, 3 H) 6.56 (br. s., 1 H) 6.69 (d, J=11.90 Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.42-7.56 (m, 2 H) 7.73 (s, 1 H) 7.77 (d, J=8.24 Hz, 1 H)。LCMS: 保持時間=1.66分, [M+Na]⁺=759 P h e n o m e n e x L u n a C 1 8 1 0 μ (3 x 5 0 m m) ; 溶媒 A = 1 0 % アセトニトリル - 9 0 % 水 - 0.1 % T F A、溶媒 B = 9 0 % アセトニトリル - 1 0 % 水 - 0.1 % T F A ; グラジエント = 0 % ~ 1 0 0 % 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持 ; 4 m L / 分 ; 注入量 = 5 μ l

; 波長 = 220 nm。

【0118】

化合物5の製造

【化12】



10

20

ステップ1:

化合物4、ステップ2からの生成物(46 mg、0.085 mmol)および10% Pd/C(9 mg、8.54 μmol)の酢酸エチル溶液(5 mL)を水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応液をナイロンフリットで濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の固形物として得た(40 mg、0.074 mmol、収率87%)。

LCMS: 保持時間=2.04分, $[M+H]^+=541$ Phenomenex Luna S10(3x50 mm); 溶媒A=95%水-5%メタノール-10 mM酢酸アンモニウム、溶媒B=5%水-95%メタノール-10 mM酢酸アンモニウム; グラジエント=0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量=10 μl; 波長=220 nm。

30

【0119】

ステップ2:

2.0 Mの水酸化リチウム(0.18 mL、0.36 mmol)を、ステップ1の生成物(40 mg、0.074 mmol)のTHF(1 mL)およびMeOH(1 mL)溶液に加え、3時間攪拌した。反応液をエーテルおよび1.0 MのHClで希釈した。有機層を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の固形物として得た(38 mg、0.072 mmol、収率98%)。LCMS: 保持時間=1.80分, $[M+H]^+=527$ Phenomenex Luna S10(3x50 mm); 溶媒A=95%水-5%メタノール-10 mM酢酸アンモニウム、溶媒B=5%水-95%メタノール-10 mM酢酸アンモニウム; グラジエント=0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量=10 μl; 波長=220 nm。

40

【0120】

ステップ3:

HATU(20 mg、0.054 mmol)を、(1R, 2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド、TsOH塩(17 mg、0.043 mmol)、ステップ2の生成物(19 mg、0.036 mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.019 mL、0.108 mmol)のジクロロメタン溶液(1.5 mL)に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、HPLCにより精製した[Xbridge C18 10 μ(30x100 mm)]; 流速=42 mL/分; 溶媒グラジエント=95:5~5:95 水/アセトニトリル(10 mM酢酸アンモニウムを用いる

50

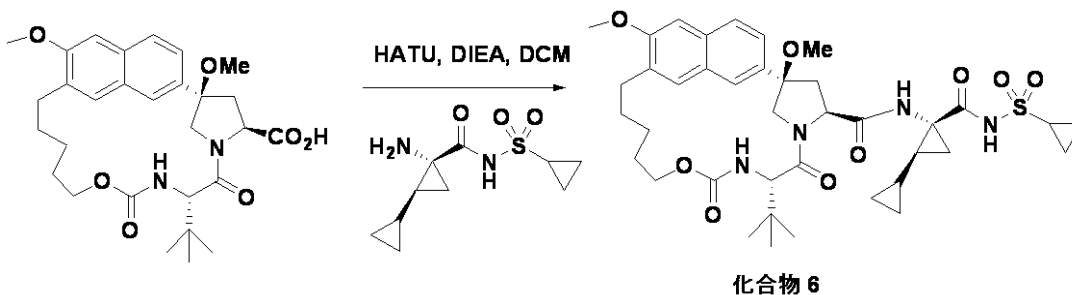
)]。生成物フラクションを濃縮し、化合物5を白色の固形物として得た(4.3 mg、5.82 μmol、収率16%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.99-1.05 (m, 2 H) 1.10 (s, 9 H) 1.16-1.23 (m, 2 H) 1.23-1.32 (m, 1 H) 1.38 (dd, J=9.41, 5.40 Hz, 1 H) 1.70 (br. s., 1 H) 1.75 (d, J=9.54 Hz, 2 H) 1.84 (dd, J=8.16, 5.40 Hz, 1 H) 1.88-1.99 (m, 1 H) 2.13 (q, J=8.87 Hz, 1 H) 2.15-2.23 (m, 1 H) 2.39 (t, J=11.80 Hz, 1 H) 2.66 (dd, J=11.80, 6.78 Hz, 1 H) 2.78-2.87 (m, 2 H) 2.87-2.94 (m, 1 H) 3.07-3.12 (m, 3 H) 3.67-3.79 (m, 2 H) 3.80-3.89 (m, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 4.98 (t, J=10.67 Hz, 1 H) 5.04-5.18 (m, 2 H) 5.23 (d, J=17.07 Hz, 1 H) 5.64-5.79 (m, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.53 (dd, J=8.66, 1.38 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=5.52 Hz, 2 H) 7.84 (d, J=8.53 Hz, 1 H)。LCMS: 保持時間=1.93分, [M-OMe]⁺=707 Phenomenex Luna S10 (3 × 50 mm); 溶媒 A = 95%水 - 5%メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5%水 - 95%メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 10 μl; 波長 = 220 nm。

10

【0121】

化合物6

【化13】



20

化合物6を、化合物5のステップ3と同様の手順で製造したが、ただし(1S, 2R)-2-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)ピ(シクロプロパン)-2-カルボキサミド、HCl塩を用いた。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.11-0.29 (m, 2 H) 0.45-0.59 (m, 2 H) 0.78-0.89 (m, 1 H) 0.93 (q, J=8.44 Hz, 1 H) 0.97-1.05 (m, 2 H) 1.08 (s, 9 H) 1.17-1.25 (m, 2 H) 1.30-1.41 (m, 2 H) 1.62-1.72 (m, 2 H) 1.73-1.84 (m, 2 H) 1.84-1.98 (m, 1 H) 2.13-2.31 (m, 1 H) 2.50-2.59 (m, 1 H) 2.62 (t, J=11.44 Hz, 1 H) 2.76-2.88 (m, 2 H) 2.88-2.97 (m, 1 H) 3.06 (s, 3 H) 3.60-3.69 (m, 1 H) 3.74 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 3.83 (ddd, J=11.06, 3.59, 3.36 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 4.77 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 4.94 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 5.02 (t, J=10.53 Hz, 1 H) 5.62 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 6.42 (br. s., 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.42-7.52 (m, 2 H) 7.56 (s, 1 H) 7.76 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 9.91 (br. s., 1 H)。LCMS: 保持時間=1.74分, [M+Na]⁺=775 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 × 50 mm); 溶媒 A = 10%アセトニトリル - 90%水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90%アセトニトリル - 10%水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

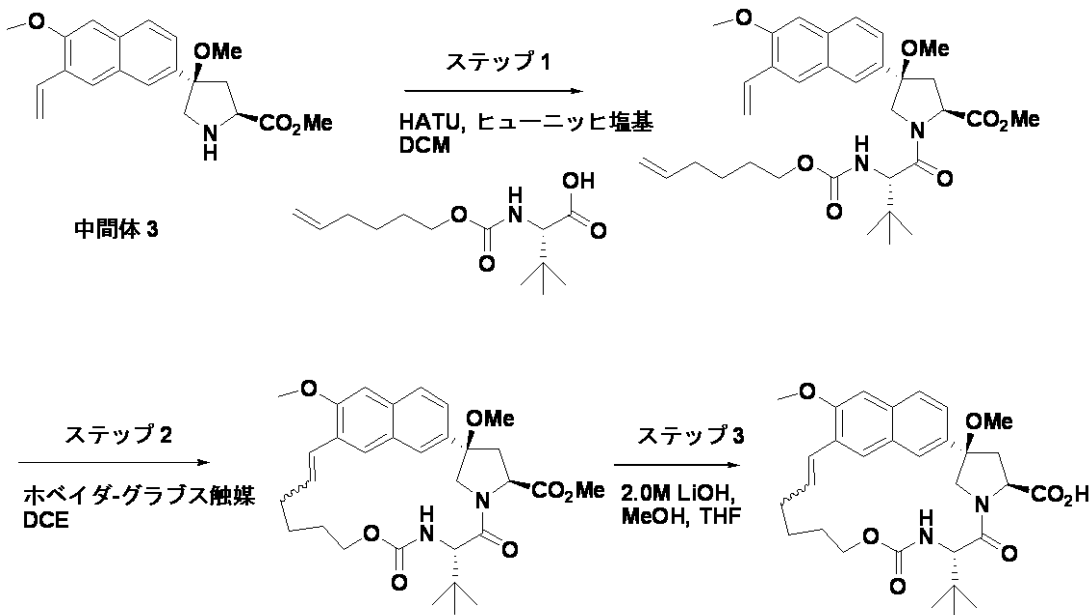
30

40

【0122】

化合物7の製造

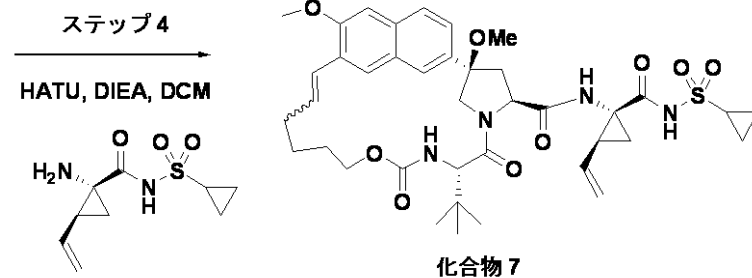
【化 1 4】



transに依り、アルケン異性体の~2:1混合物

10

20



ステップ 1 :

HATU (66 mg、0.176 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (50 mg、0.146 mmol)、(S) - 2 - ((ヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (56 mg、0.22 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.077 mL、0.439 mmol) の DCM 溶液 (2 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40 % EtOAc のヘキサン溶液)、(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((ヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート を白色の泡沫状物として得た (49 mg、58%)。LCMS: 保持時間=1.90分, [M+Na]⁺=603 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

30

40

【0123】

ステップ 2 :

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((ヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (49 mg、0.084 mmol) の DCE 溶液 (20 mL) を窒素で30分間分散させ、次いでホベイダ - グラブス触媒 (5 mg、8.4 μmol) を加え、反応を密封し、80 °C で3時間加熱し

50

た。反応液を濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を *Biotage* によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (20 ~ 60% EtOAc のヘキサン溶液)、精製した生成物を白色の泡沫状物として得た (34 mg、73%)。LCMS: 保持時間=1.73分, $[M+H]^+=553$ Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm。

【0124】

ステップ3:

2.0 M の LiOH (0.15 mL、0.31 mmol) を、ステップ2の生成物 (34 mg、0.062 mmol) の THF (1 mL) および MeOH (1 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を飽和 NH_4Cl 溶液およびエーテルでクエンチした。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た (30 mg、91%)。それを次の工程で直接用いた。LCMS: 保持時間=1.53分, $[M+H]^+=539$ Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm。

【0125】

ステップ4:

HATU (23 mg、0.061 mmol) を、(1R, 2S) - 1 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) - 2 - ビニルシクロプロパンカルボキサミド、pTSA 塩 (34 mg、0.084 mmol)、ステップ3の生成物 (30 mg、0.056 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.029 mL、0.167 mmol) のジクロロメタン溶液 (0.5 mL) に加え、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、次いで *prep. HPLC* で精製し [Sunfire C18 10 μ (30 x 100 mm); 流速 = 42 mL / 分; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]、化合物7を白色の固形物として得た (21 mg、50%)。LCMS: 保持時間=1.73分, $[M+Na]^+=773$ Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm。

【0126】

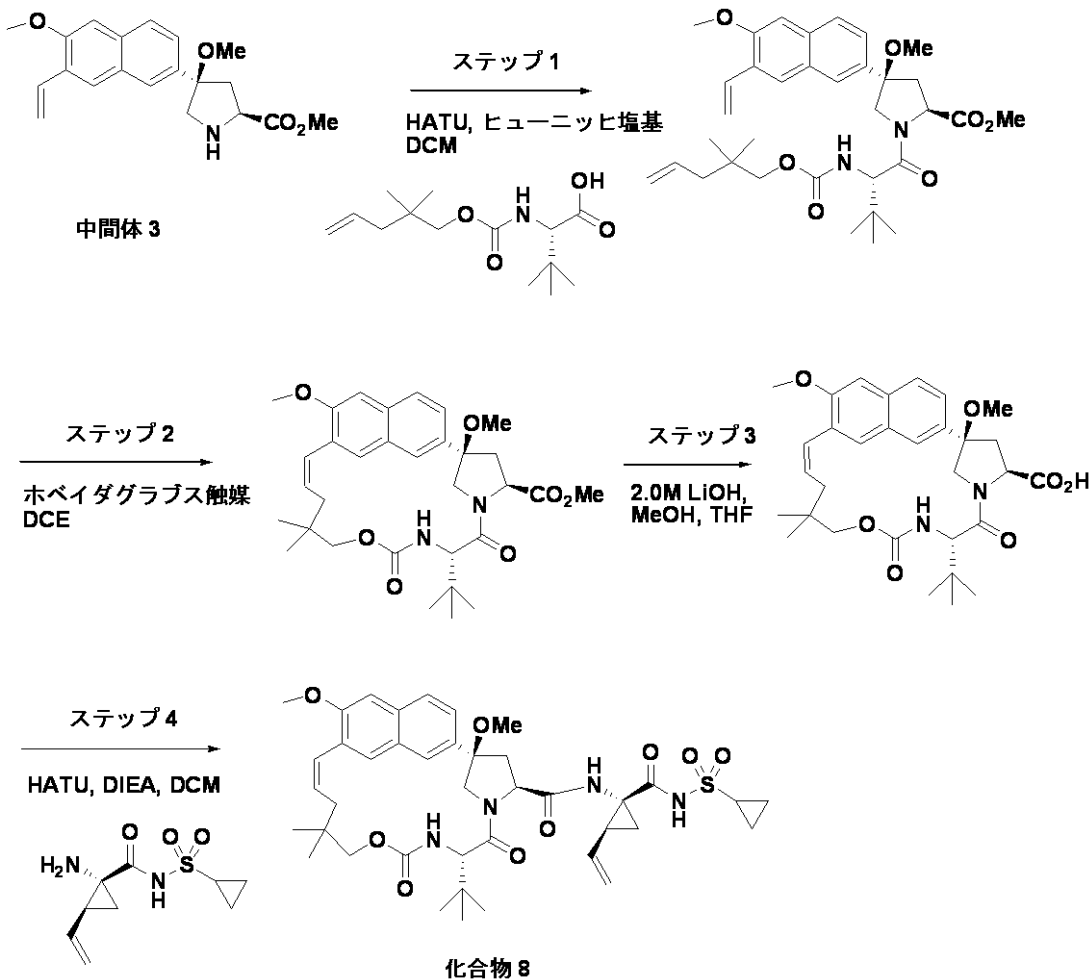
化合物8の製造

10

20

30

【化15】



10

20

30

40

50

ステップ1:

HATU (267 mg、0.703 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (200 mg、0.586 mmol)、(S) - 2 - ((2, 2 - ジメチルペンタ - 4 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (238 mg、0.879 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.31 mL、1.76 mmol) のDCM溶液 (8 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、Biotageによりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40% EtOAc のヘキサン溶液)、(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((2, 2 - ジメチルペンタ - 4 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート を白色の泡沫状物として得た (242 mg、70%)。LCMS: 保持時間=1.98分, [M+Na]⁺=617 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

【0127】

ステップ2:

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((2, 2 - ジメチルペンタ - 4 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (242 mg、0.407 mmol) のDCE溶液 (100 mL) を窒素で30分間分散させ、次いでホベイダ - グラブス触媒 (26 mg、0.041 mmol) を加え、反応を密

封し、80℃で4日間加熱した。反応液を濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質をBiota tag eによりフラッシュクロマトグラフィーで精製し(10~60% EtOAcのヘキサン溶液)、精製した生成物を淡い色の泡沫物(65 mg、28%)として得た。LCMS: 保持時間=1.83分, [M+H]⁺=567 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm。

【0128】

ステップ3:

2.0 MのLiOH (0.29 mL、0.57 mmol)を、ステップ2の生成物(65 mg、0.115 mmol)のTHF (1 mL)およびMeOH (1 mL)溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を飽和NH₄Cl溶液およびエーテルでクエンチした。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た(62 mg、98%)。それを次の工程で直接用いた。LCMS: 保持時間=1.61分, [M+H]⁺=553 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm。

10

【0129】

ステップ4:

HATU (9 mg、0.024 mmol)を、(1R, 2S) - 1 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) - 2 - ビニルシクロプロパンカルボキサミド、pTSA塩 (13 mg、0.033 mmol)、ステップ3の生成物 (12 mg、0.022 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.011 mL、0.065 mmol) のジクロロメタン溶液 (2 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、次いでprep. HPLCで精製し [Sunfire C18 10 μ (30 x 100 mm); 流速 = 42 mL / 分; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]、化合物8を白色の固形物として得た (6 mg、35%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.96-1.02 (m, 2 H) 1.04 (s, 6 H) 1.11 (s, 9 H) 1.28-1.37 (m, 2 H) 1.46 (dd, J=9.16, 5.49 Hz, 1 H) 1.91-1.97 (m, 1 H) 1.99-2.05 (m, 1 H) 2.32-2.40 (m, 1 H) 2.54 (dd, J=11.29, 7.02 Hz, 1 H) 2.58-2.68 (m, 2 H) 2.81-2.93 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.41 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 3.73 (dd, J=11.29, 7.02 Hz, 1 H) 3.77 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.70 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 4.81 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 4.90 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 5.12 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 5.21 (d, J=17.40 Hz, 1 H) 5.70 (d, J=10.99 Hz, 1 H) 5.72-5.80 (m, 1 H) 5.94 (ddd, J=12.13, 7.71, 5.80 Hz, 1 H) 6.59 (br. s., 1 H) 6.79 (d, J=12.21 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.50 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H). LCMS: 保持時間=1.78分, [M+Na]⁺=787 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm。

20

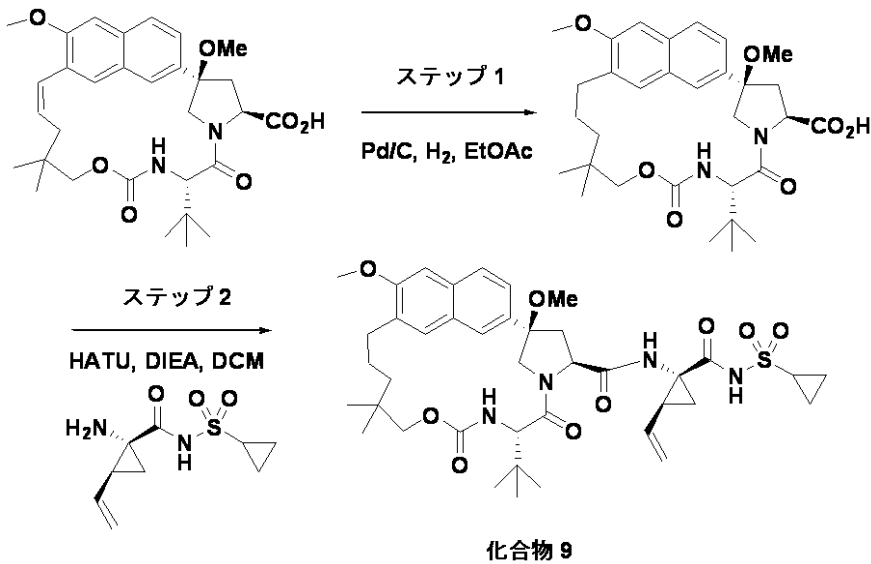
30

40

【0130】

化合物9の製造

【化16】



10

ステップ1:

実施例8、ステップ3の生成物(50mg、0.090mmol)のEtOAc溶液(2mL)を、H-cubeによるPd/Cカートリッジに適用した(流速=1mL/分; 完全H₂飽和; 気圧=1bar)。溶離物を濃縮して、粗生成物を白色の泡沫物として得た(45mg、90%)。それを次の工程で直接用いた。LCMS: 保持時間=1.70分, [M+H]⁺=555 Phenomenex Luna C18 10μ(3×50mm); 溶媒A=10%アセトニトリル-90%水-0.1%TFA、溶媒B=90%アセトニトリル-10%水-0.1%TFA; グラジエント=0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持; 4mL/分; 注入量=5μL; 波長=220nm。

20

【0131】

ステップ2:

HATU(11mg、0.030mmol)を、(1R,2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド、pTSA塩(16mg、0.041mmol)、ステップ1の生成物(15mg、0.027mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.014mL、0.081mmol)のジクロロメタン溶液(1mL)に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、次いでprep.HPLCで精製し[Sunfire C18 10μ(30×100mm); 流速=42mL/分; 溶媒グラジエント=95:5~5:95水/アセトニトリル(10mM酢酸アンモニウムを用いる)]、化合物9を白色の固形物として得た(2mg、10%)。¹H NMR(500MHz, クロロホルム-d) ppm 0.87-0.95(m, 1H) 0.94(s, 3H) 1.00(s, 3H) 1.00-1.05(m, 2H) 1.11(s, 9H) 1.27-1.37(m, 2H) 1.47(dd, J=9.31, 5.65 Hz, 1H) 1.75-1.92(m, 2H) 1.93-1.99(m, 1H) 1.99-2.09(m, 2H) 2.56-2.76(m, 3H) 2.88-2.92(m, 2H) 3.04(s, 3H) 3.28(d, J=9.77 Hz, 1H) 3.70(dd, J=11.14, 7.17 Hz, 1H) 3.74(d, J=10.99 Hz, 1H) 3.95(s, 3H) 4.82(d, J=10.07 Hz, 1H) 4.88-4.99(m, 2H) 5.12(d, J=10.07 Hz, 1H) 5.22(d, J=16.79 Hz, 1H) 5.65(d, J=9.77 Hz, 1H) 5.70-5.82(m, 1H) 6.53(br. s., 1H) 7.06(s, 1H) 7.43(s, 1H) 7.47(dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1H) 7.52(s, 1H) 7.77(d, J=8.55 Hz, 1H)。LCMS: 保持時間=1.86分, [M+Na]⁺=789 Phenomenex Luna C18 10μ(3×50mm); 溶媒A=10%アセトニトリル-90%水-0.1%TFA、溶媒B=90%アセトニトリル-10%水-0.1%TFA; グラジエント=0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持; 4mL/分; 注入量=5μL; 波長=220nm。

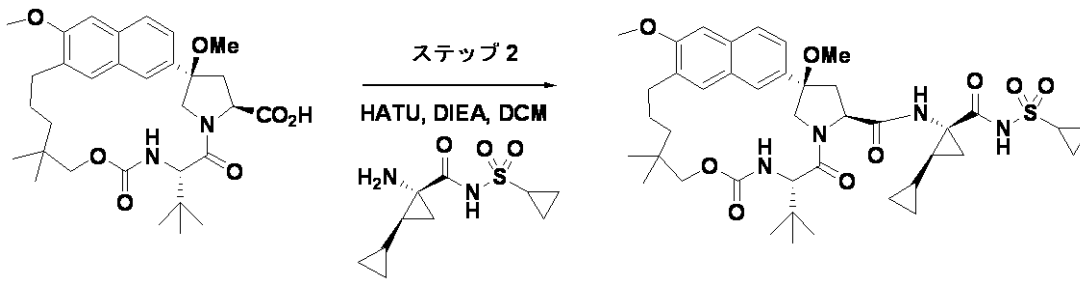
30

40

【0132】

化合物10の製造

【化17】



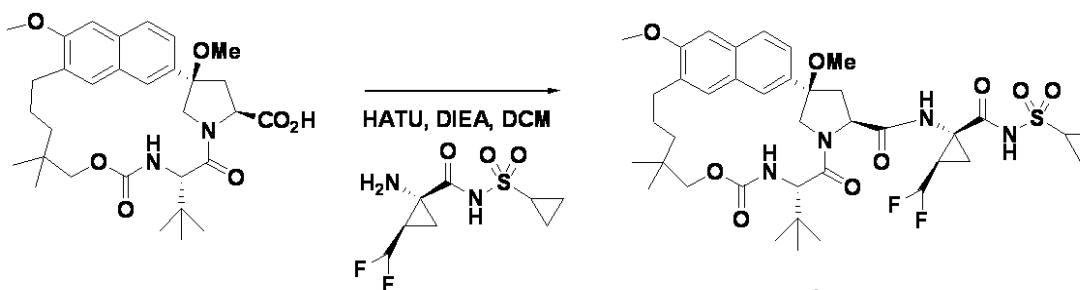
化合物10

HATU (11 mg、0.030 mmol) を、(1*S*, 2*R*)-2-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)ピ(シクロプロパン)-2-カルボキサミド、HCl 塩 (11 mg、0.041 mmol)、実施例 9、ステップ 1 の生成物 (15 mg、0.027 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.014 mL、0.081 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、次いで prep. HPLC で精製し [Sunfire C18 10 μ (30 × 100 mm) ; 流速 = 42 mL / 分 ; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]、化合物 10 を白色の固形物として得た (9 mg、42%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.16-0.30 (m, 2 H) 0.43-0.60 (m, 2 H) 0.74-0.85 (m, 1 H) 0.86-0.92 (m, 1 H) 0.92-0.97 (m, 4 H) 0.97-1.05 (m, 5 H) 1.09 (s, 9 H) 1.22 (dd, J=9.46, 5.49 Hz, 1 H) 1.29-1.41 (m, 2 H) 1.71-1.91 (m, 3 H) 1.96-2.16 (m, 1 H) 2.56-2.76 (m, 3 H) 2.82-2.96 (m, 2 H) 3.03 (s, 3 H) 3.27 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 3.72 (dt, J=10.61, 3.40 Hz, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 4.81 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 4.86-5.00 (m, 2 H) 5.66 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 6.57 (br. s., 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.46 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.76 (d, J=8.55 Hz, 1 H). LCMS: 保持時間=1.88分, [M+Na]⁺=803 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 × 50 mm) ; 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA ; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで 1分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μL ; 波長 = 220 nm.

【0133】

化合物11の製造

【化18】



化合物11

HATU (11 mg、0.030 mmol) を、(1*R*, 2*R*)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボキサミド、HCl 塩 (12 mg、0.041 mmol)、実施例 9、ステップ 1 の生成物 (15 mg、0.027 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.014 mL、0.081 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、次いで prep. HPLC で精製し [Sunfire C18 10 μ (30 × 100 mm) ; 流速 = 42 mL / 分 ; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]、化合物 11 を白色の固形物として得た (13 mg、61%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.84-1.03 (m, 9 H) 1.11 (s, 9 H) 1.21-1.35 (m, 2 H) 1.51-1.63 (m, 1 H) 1.75-1.94 (m, 3 H) 2.01-2.13 (m, 2 H)

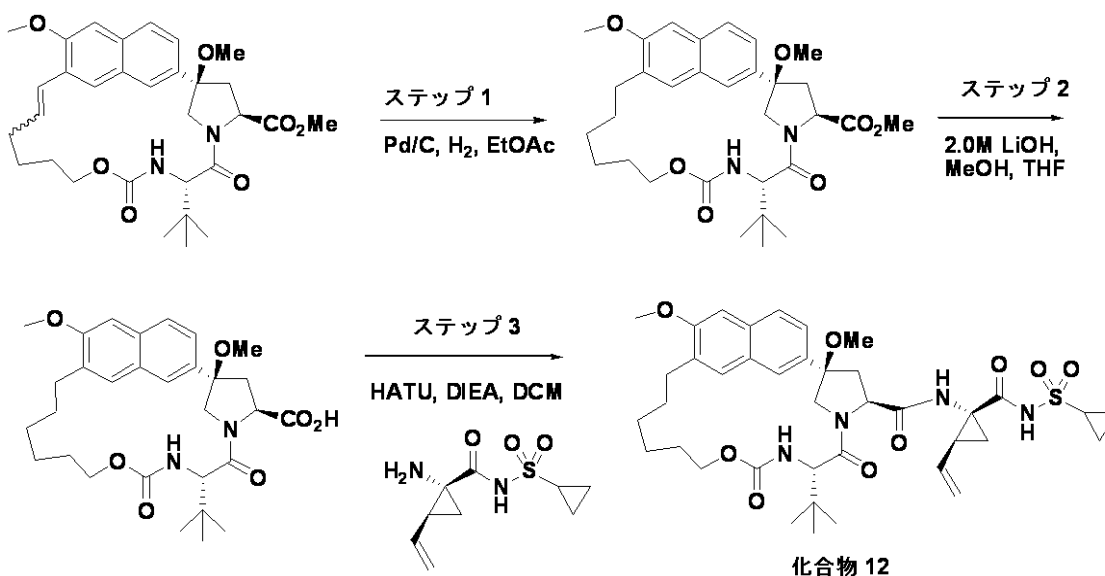
2.43-2.63 (m, 2 H) 2.72 (dd, J=17.85, 12.05 Hz, 1 H) 2.83 (br. s., 1 H) 2.85-2.93 (m, 1 H) 3.04 (s, 3 H) 3.28 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 3.64 (dd, J=10.53, 7.17 Hz, 1 H) 3.75 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 4.82 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 4.95 (t, J=11.14 Hz, 2 H) 5.69 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 5.91 (td, J=55.54, 7.02 Hz, 1 H) 6.62 (br. s., 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.40-7.48 (m, 2 H) 7.53 (s, 1 H) 7.76 (d, J=8.85 Hz, 1 H). LCMS: 保持時間=1.86分, $[M+Na]^+=813$ Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm.

10

【0134】

化合物12の製造

【化19】



20

ステップ 1 :

実施例 7、ステップ 2 の生成物 (217 mg、0.39 mmol) の EtOAc 溶液 (8 mL) を、H-cube の Pd/C カートリッジに通した (流速 = 1 mL / 分; 完全 H₂ 飽和; 気圧 = 1 bar)。溶離物を濃縮して、粗生成物を白色の泡沫物として得た (200 mg、92%)。それを次の工程で直接用いた。LCMS: 保持時間=1.83分, $[M-OMe]^+=523$ Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm.

30

【0135】

ステップ 2 :

2.0 M の LiOH (0.90 mL、1.80 mmol) を、ステップ 1 の生成物 (200 mg、0.36 mmol) の THF (3 mL) および MeOH (3 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を 1.0 M の HCl 溶液およびエーテルでクエンチした。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た。粗製物質を prep. HPLC で精製し [Sunfire C18 10 μ (30 x 100 mm); 流速 = 42 mL / 分; 溶媒 グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (0.1% TFA を用いる)]、生成物を白色の固形物として得た (120 mg、63%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.11 (s, 9 H) 1.19-1.28 (m, 1 H) 1.33-1.51 (m, 2 H) 1.57-1.76 (m, 3 H) 1.76-1.91 (m, 2 H) 2.52 (t, J=11.75 Hz, 1 H) 2.56-2.65 (m, 1 H) 2.68-2.80 (m, 1 H) 2.88 (ddd, J=14.57, 6.64, 3.81 Hz, 1 H) 3.16 (s, 3 H) 3.85-4.01 (m, 5 H) 4.16 (dd, J=11.29, 7.32 Hz, 1 H) 4.21-4.33 (m, 1 H) 4.69 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 4.9

40

50

6 (d, $J=10.38$ Hz, 1 H) 6.16 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 7.51 (dd, $J=8.55$, 1.53 Hz, 1 H) 7.77 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H).

【0136】

ステップ3:

HATU (62 mg, 0.163 mmol) を、(1R, 2S) - 1 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) - 2 - ビニルシクロプロパンカルボキサミド、pTSA (89 mg, 0.222 mmol)、ステップ3の生成物 (80 mg, 0.148 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.078 mL, 0.444 mmol) のDCM溶液 (5 mL) に加え、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、次いでprep. HPLCで精製した [Sunfire C18 10 μ (30 x 100 mm); 流速 = 42 mL / 分; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]。生成物フラクションを濃縮し、凍結乾燥し、化合物12をふわふわした白色の固形物として得た (73 mg, 65%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.95-1.06 (m, 2 H) 1.13 (s, 9 H) 1.22-1.51 (m, 6 H) 1.65-1.78 (m, 3 H) 1.79-1.89 (m, 2 H) 1.94 (dd, $J=8.24$, 5.49 Hz, 1 H) 2.02 (q, $J=8.85$ Hz, 1 H) 2.33 (dd, $J=11.90$, 6.10 Hz, 1 H) 2.59 (t, $J=11.75$ Hz, 1 H) 2.69-2.81 (m, 1 H) 2.81-2.94 (m, 2 H) 3.15 (s, 3 H) 3.77 (dd, $J=11.44$, 6.26 Hz, 1 H) 3.89-3.96 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 4.35 (ddd, $J=10.22$, 7.32, 7.17 Hz, 1 H) 4.61 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 4.96 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 5.10 (dd, $J=10.38$, 1.22 Hz, 1 H) 5.18 (dd, $J=16.94$, 1.07 Hz, 1 H) 5.60 (d, $J=10.07$ Hz, 1 H) 5.79 (ddd, $J=17.01$, 10.15, 8.85 Hz, 1 H) 6.41 (br. s., 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.49 (s, 2 H) 7.52 (dd, $J=8.55$, 1.83 Hz, 1 H) 7.77 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 9.96 (br. s., 1 H). LCMS: 保持時間=1.79分, $[M+Na]^+=775$ Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm。

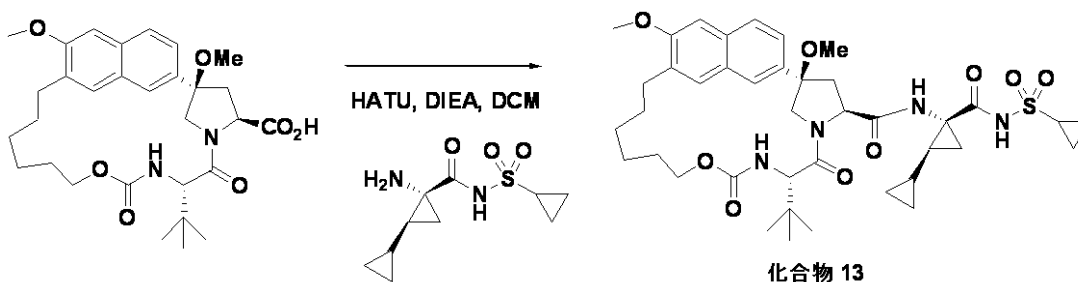
10

20

【0137】

化合物13の製造

【化20】



30

HATU (31 mg, 0.081 mmol) を、(1S, 2R) - 2 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) ビ(シクロプロパン) - 2 - カルボキサミド、HCl塩 (31 mg, 0.111 mmol)、実施例12ステップ2の生成物 (40 mg, 0.074 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.039 mL, 0.222 mmol) のDCM溶液 (2 mL) に加え、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、次いでprep. HPLCで精製した [Sunfire C18 10 μ (30 x 100 mm); 流速 = 42 mL / 分; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]。生成物フラクションを濃縮し、凍結乾燥し、化合物13をふわふわした白色の固形物として得た (29 mg, 51%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.13-0.31 (m, 2 H) 0.47-0.59 (m, 2 H) 0.87 (td, $J=8.32$, 4.12 Hz, 1 H) 0.90-0.98 (m, 1 H) 0.98-1.06 (m, 2 H) 1.12 (s, 9 H) 1.26 (dd, $J=9.61$, 5.65 Hz, 2 H) 1.32-1.52 (m, 4 H) 1.62-1.76 (m, 3 H) 1.78-1.93 (m, 3 H) 2.32 (dd, $J=11.90$, 6.71 Hz, 1 H) 2.59 (t, $J=11.60$ Hz, 1 H) 2.71-2.81 (m, 1 H) 2.81-2.90 (m, 1 H) 2.90-2.98

40

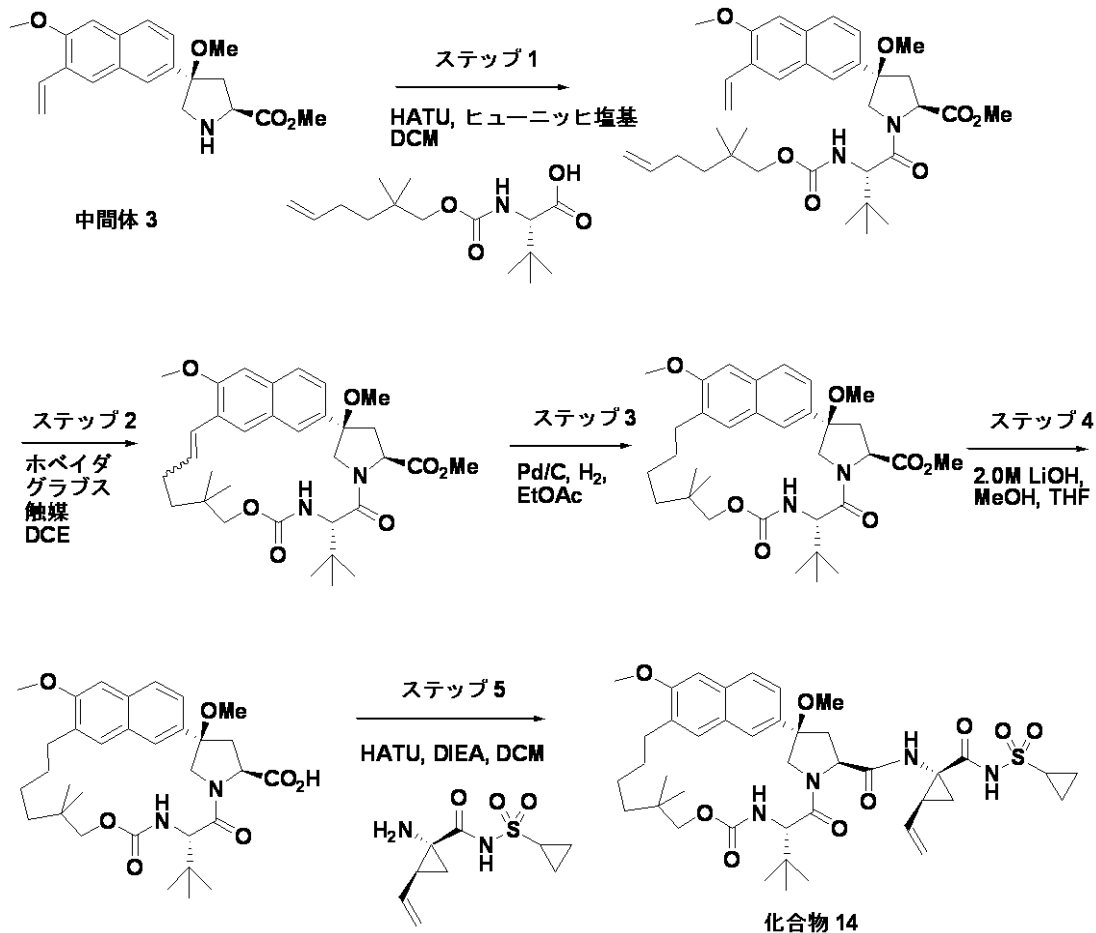
50

(m, 1 H) 3.15 (s, 3 H) 3.76 (dd, J=11.44, 6.26 Hz, 1 H) 3.87-3.95 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 4.24-4.39 (m, 1 H) 4.60 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 4.94 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 5.54 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 6.27 (br. s., 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.44-7.48 (m, 2 H) 7.51 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 9.95 (br. s., 1 H). LCMS : 保持時間=1.83分, $[M+Na]^+=789$ Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm.

【0138】

化合物14の製造

【化21】



ステップ 1 :

HATU (88 mg、0.232 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (中間体 3、66 mg、0.193 mmol)、(S) - 2 - ((2, 2 - ジメチルヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (83 mg、0.290 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.10 mL、0.58 mmol) の DCM 溶液 (5 mL) に加え、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40% EtOAc のヘキサン溶液)、(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((2, 2 - ジメチルヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート を無色の油状物として得た (100 mg、85%)。LCMS: 保持時間=2.01分, $[M+Na]^+=631$ Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 -

10

20

30

40

50

0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm。

【0139】

ステップ2:

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - (2, 2 - ジメチルヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボキシレート (100 mg, 0.164 mmol) の DCE 溶液 (50 mL) を窒素で30分間分散させ、次いでホベイダ - グラブス触媒 (第2世代) (10 mg, 0.016 mmol) を加え、反応を密封し、80 で終夜加熱した。反応液を濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (20 ~ 50% EtOAc のヘキサン溶液)、精製した生成物を白色の泡沫状物として得た (71 mg, 74%)。LCMS: 保持時間=1.89分, [M+H]⁺=581 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm。

10

【0140】

ステップ3:

Pd/C (13 mg, 0.012 mmol) を、ステップ2の生成物 (71 mg, 0.122 mmol) の EtOAc 溶液 (3 mL) に加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応液をナイロンフリットで濾過し、濃縮し、生成物を白色の泡沫状物として得た (71 mg, 100%)。LCMS: 保持時間=2.29分, [M+H]⁺=583 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% メタノール - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% メタノール - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 5 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm。

20

【0141】

ステップ4:

2.0 M の LiOH (0.31 mL, 0.62 mmol) を、ステップ3の生成物 (71 mg, 0.122 mmol) の THF (1 mL) および MeOH (1 mL) 溶液に加え、室温で4時間攪拌した。反応液を 1.0 M の HCl 溶液およびエーテルでクエンチした。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た (60 mg, 87%)。それを次の工程で直接用いた。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.75 (s, 3 H) 0.96 (s, 3 H) 1.04 (s, 9 H) 1.09-1.19 (m, 2 H) 1.23-1.34 (m, 1 H) 1.55-1.66 (m, 1 H) 1.68-1.75 (m, 1 H) 2.34-2.40 (m, 2 H) 2.60-2.71 (m, 1 H) 2.76-2.86 (m, 1 H) 3.11 (s, 3 H) 3.47 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 3.82 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.93 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 4.03 (dd, J=10.83, 7.78 Hz, 1 H) 4.61 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 4.77 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 5.78 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.17 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.44 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.67 (d, 1 H)。LCMS: 保持時間=2.23分, [M+H]⁺=569 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% メタノール - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% メタノール - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 5 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm。

30

40

【0142】

ステップ5:

HATU (22 mg, 0.058 mmol) を、(1R, 2S) - 1 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) - 2 - ビニルシクロプロパンカルボキサミド、pTSA 塩 (32 mg, 0.079 mmol)、ステップ4の生成物 (30 mg, 0.053 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.028 mL, 0.158 mmol) の DCM 溶液 (2 mL)

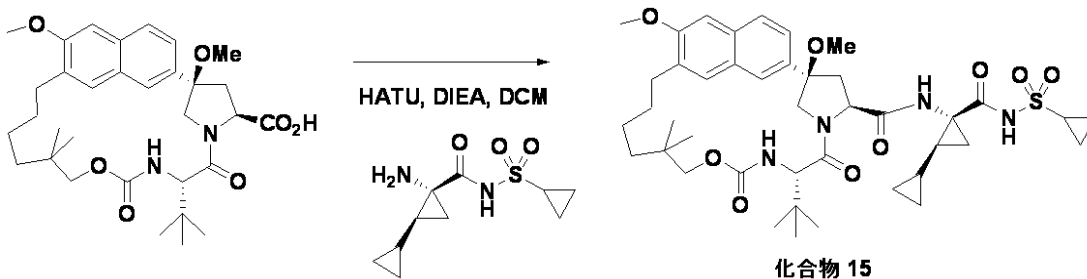
50

に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、次いで *prep.* HPLC で精製した [X - b r i d g e C 1 8 1 0 μ (3 0 x 1 0 0 m m) ; 流速 = 4 2 m L / 分 ; 溶媒グラジエント = 9 5 : 5 ~ 5 : 9 5 水 / アセトニトリル (1 0 m M 酢酸アンモニウムを用いる)] 。生成物フラクションを濃縮し、化合物 1 4 を白色の固形物として得た (9 m g 、 2 1 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz , クロロホルム-d) d ppm 0.84 (s , 3 H) 1.04 (s , 3 H) 1.00-1.13 (m , 3 H) 1.14 (s , 9 H) 1.19-1.28 (m , 1 H) 1.28-1.45 (m , 3 H) 1.47 (dd , J = 9.46 , 5.49 Hz , 1 H) 1.65-1.76 (m , 1 H) 1.78-1.90 (m , 2 H) 1.93-1.98 (m , 1 H) 1.98-2.07 (m , 1 H) 2.25 (dd , J = 11.75 , 6.26 Hz , 1 H) 2.57 (t , J = 11.75 Hz , 1 H) 2.70-2.80 (m , 1 H) 2.81-2.97 (m , 2 H) 3.20 (s , 3 H) 3.54 (d , J = 10.38 Hz , 1 H) 3.77 (d , J = 11.60 , 6.10 Hz , 1 H) 3.94 (d , J = 9.77 Hz , 1 H) 3.94 (s , 3 H) 4.07 (d , J = 10.38 Hz , 1 H) 4.67 (d , J = 10.38 Hz , 1 H) 4.90 (d , J = 10.07 Hz , 1 H) 5.11 (d , J = 10.38 Hz , 1 H) 5.20 (dd , J = 17.09 , 0.92 Hz , 1 H) 5.62 (d , J = 10.38 Hz , 1 H) 5.80 (ddd , J = 17.17 , 10.30 , 8.55 Hz , 1 H) 6.35 (br . s . , 1 H) 7.08 (s , 1 H) 7.28 (d , J = 1.22 Hz , 1 H) 7.34 (s , 1 H) 7.53 (dd , J = 8.55 , 1.83 Hz , 1 H) 7.77 (d , J = 8.55 Hz , 1 H) 9.85 (br . s . , 1 H) . LCMS : 保持時間 = 1.93 分 , [M + Na] $^+$ = 803 P h e n o m e n e x L u n a C 1 8 1 0 μ (3 x 5 0 m m) ; 溶媒 A = 1 0 % アセトニトリル - 9 0 % 水 - 0 . 1 % T F A 、 溶媒 B = 9 0 % アセトニトリル - 1 0 % 水 - 0 . 1 % T F A ; グラジエント = 0 % ~ 1 0 0 % 溶媒 B (2 分かけて) 、 次いで 1 分保持 ; 4 m L / 分 ; 注入量 = 5 μ l ; 波長 = 2 2 0 n m 。

10

20

【 0 1 4 3 】
化合物 1 5 の製造
【 化 2 2 】



30

HATU (2 2 m g 、 0 . 0 5 8 m m o l) を、 (1 S , 2 R) - 2 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) ピ (シクロプロパン) - 2 - カルボキサミド、HCl 塩 (2 2 m g 、 0 . 0 7 9 m m o l) 、 実施例 1 4 ステップ 4 の生成物 (3 0 m g 、 0 . 0 5 3 m m o l) およびヒューニツヒ塩基 (0 . 0 2 8 m L 、 0 . 1 5 8 m m o l) の DCM 溶液 (2 m L) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、次いで *prep.* HPLC で精製した [X - b r i d g e C 1 8 1 0 μ (3 0 x 1 0 0 m m) ; 流速 = 4 2 m L / 分 ; 溶媒グラジエント = 9 5 : 5 ~ 5 : 9 5 水 / アセトニトリル (1 0 m M 酢酸アンモニウムを用いる)] 。生成物フラクションを濃縮し、化合物 1 5 を白色の固形物として得た (1 4 m g 、 3 3 %) 。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz , クロロホルム-d) d ppm 0.15-0.29 (m , 2 H) 0.45-0.60 (m , 2 H) 0.83 (s , 3 H) 0.85-0.89 (m , 1 H) 0.91-0.97 (m , 1 H) 1.01-1.05 (m , 5 H) 1.07-1.11 (m , 1 H) 1.13 (s , 9 H) 1.15-1.18 (m , 1 H) 1.20-1.29 (m , 2 H) 1.34-1.46 (m , 3 H) 1.65-1.74 (m , 1 H) 1.77-1.89 (m , 3 H) 2.23 (dd , J = 11.75 , 6.26 Hz , 1 H) 2.57 (t , J = 11.75 Hz , 1 H) 2.69-2.79 (m , 1 H) 2.81-2.91 (m , 1 H) 2.91-3.00 (m , 1 H) 3.19 (s , 3 H) 3.54 (d , J = 10.38 Hz , 1 H) 3.78 (dd , J = 11.29 , 6.10 Hz , 1 H) 3.94 (s , 3 H) 3.91-3.95 (m , 1 H) 4.06 (d , J = 10.38 Hz , 1 H) 4.66 (d , J = 10.38 Hz , 1 H) 4.88 (d , J = 10.07 Hz , 1 H) 5.60 (d , J = 10.07 Hz , 1 H) 6.28 (br . s . , 1 H) 7.07 (s , 1 H) 7.26 (d , J = 1.53 Hz , 1 H) 7.33 (s , 1 H) 7.52 (dd , J = 8.55 , 1.83 Hz , 1 H) 7.76 (d , J = 8.55 Hz , 1 H) 9.85 (br . s . , 1 H) . LCMS : 保持時間 = 1.94 分 , [M + Na] $^+$ = 817 P h e n o m e n e x L u n a C 1 8 1 0 μ (3 x 5 0 m m) ; 溶媒 A = 1 0 % アセトニトリル - 9 0 % 水 - 0 . 1 % T F A 、 溶媒 B = 9 0 % アセトニトリル - 1 0 % 水

40

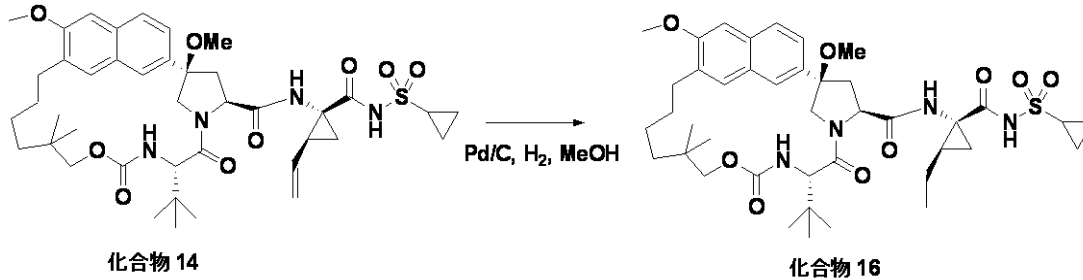
50

- 0.1% TFA ; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μ l ; 波長 = 220 nm。

【 0 1 4 4 】

化合物 16 の製造

【 化 2 3 】



10

化合物 9 (10 mg、0.013 mmol) の MeOH 溶液 (2 mL) を、H - cube の Pd / C カートリッジに通した (流速 = 1 mL / 分 ; 完全 H₂ 飽和 ; 気圧 = 1 bar)。溶離物を濃縮して、粗物質を得て、それを prep. HPLC で精製した [Sunfire C18 10 μ (30 x 100 mm) ; 流速 = 42 mL / 分 ; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]。生成物フラクションを濃縮し、次いで凍結乾燥し、化合物 12 を白色の固形物として得た (2.5 mg、25%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.84 (s, 3 H) 0.90 (t, J=7.32 Hz, 3 H) 1.01-1.06 (m, 5 H) 1.07-1.12 (m, 1 H) 1.15 (s, 9 H) 1.21-1.27 (m, 3 H) 1.30-1.37 (m, 2 H) 1.38-1.46 (m, 2 H) 1.51-1.65 (m, 2 H) 1.67-1.74 (m, 2 H) 1.79-1.89 (m, 2 H) 2.23 (dd, J=12.36, 6.56 Hz, 1 H) 2.57 (t, J=11.75 Hz, 1 H) 2.72-2.80 (m, 1 H) 2.81-2.90 (m, 1 H) 2.91-2.99 (m, 1 H) 3.20 (s, 3 H) 3.54 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.77 (dd, J=11.60, 6.41 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 3.94 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 4.07 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 4.68 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 4.89 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 5.62 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 6.27 (br. s., 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.28 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.52 (dd, J=8.70, 1.98 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=8.55 Hz, 1 H)。LCMS: 保持時間=1.94分, [M+Na]⁺=805 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm) ; 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA ; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μ l ; 波長 = 220 nm。

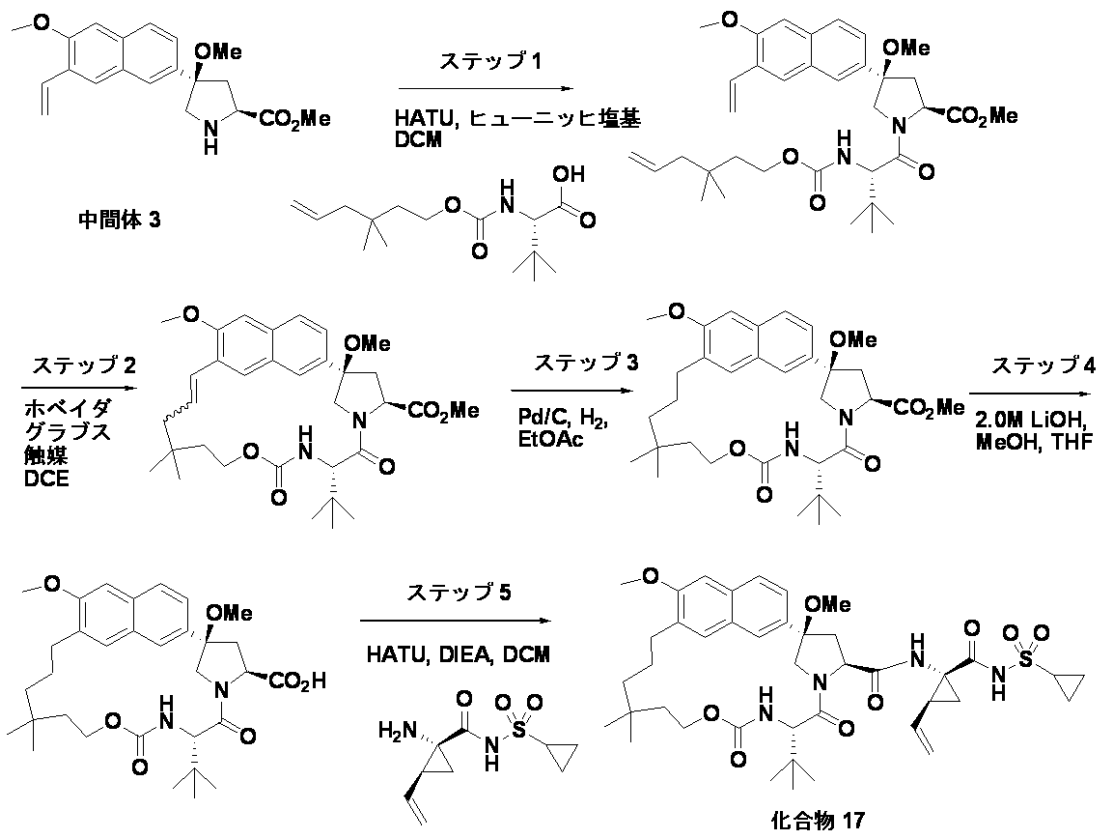
20

30

【 0 1 4 5 】

化合物 17 の製造

【化 2 4】



10

20

ステップ 1 :

HATU (88 mg、0.232 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (中間体 3、66 mg、0.193 mmol)、(S) - 2 - ((3, 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (83 mg、0.290 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.10 mL、0.58 mmol) の DCM 溶液 (5 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40 % EtOAc のヘキサン溶液)、(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((3, 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート を無色の油状物として得た (95 mg、81%)。LCMS: 保持時間=2.01分, [M+Na]⁺=631 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 × 50 mm); 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

30

【0146】

ステップ 2 :

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((3, 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (95 mg、0.156 mmol) の DCE 溶液 (50 mL) を窒素で 30 分間分散させ、次いでホベイダ - グラブス触媒 (第 2 世代) (10 mg、0.016 mmol) を加え、反応を密封し、80 °C で終夜加熱した。反応液を濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (20 ~ 50 % EtOAc のヘキサン溶液)、精製した生成物を無色の油状物として得た (76 mg、84%)。LCMS: 保持時間=1.93分, [M+H]⁺=581 Phenomenex Luna C18 10 μ (3

40

50

× 50 mm) ; 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA ; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μ l ; 波長 = 220 nm。

【0147】

ステップ3 :

Pd / C (14 mg、0.013 mmol) を、ステップ2の生成物 (76 mg、0.131 mmol) の EtOAc 溶液 (5 mL) に加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をナイロンフリットで濾過し、濃縮し、生成物を白色の泡沫状物として得た (72 mg、94%)。LCMS: 保持時間=2.00分, [M+Na]⁺=605 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 × 50 mm) ; 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA ; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μ l ; 波長 = 220 nm。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.90 (s, 3 H) 0.94 (s, 3 H) 1.13 (s, 9 H) 1.27-1.31 (m, 1 H) 1.44 (td, J=13.43, 3.66 Hz, 1 H) 1.70 (t, J=8.39 Hz, 2 H) 1.73-1.81 (m, 1 H) 1.82-1.94 (m, 1 H) 2.43 (t, J=11.60 Hz, 1 H) 2.62 (dd, J=11.75, 7.17 Hz, 1 H) 2.71 (ddd, J=16.71, 8.47, 4.12 Hz, 1 H) 2.84-2.94 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.71 (s, 3 H) 3.85 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.94-4.01 (m, 1 H) 4.10-4.15 (m, 1 H) 4.27-4.35 (m, 1 H) 4.53 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 4.97 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 5.40 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.51 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.76 (d, J=8.55 Hz, 1 H)。

10

20

【0148】

ステップ4 :

2.0 M の LiOH (0.31 mL、0.62 mmol) を、ステップ3の生成物 (72 mg、0.124 mmol) の THF (1 mL) および MeOH (1 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を1.0 M の HCl 溶液およびエーテルでクエンチした。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た (70 mg、100%)。それを次の工程で直接用いた。LCMS: 保持時間=1.79分, [M+Na]⁺=591 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 × 50 mm) ; 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA ; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μ l ; 波長 = 220 nm。

30

【0149】

ステップ5 :

HATU (6.7 mg、0.018 mmol) を、(1R, 2S) - 1 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) - 2 - ビニルシクロプロパンカルボキサミド、pTSA 塩 (7.8 mg、0.019 mmol)、ステップ4の生成物 (10 mg、0.018 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.009 mL、0.053 mmol) の DCM 溶液 (1 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、次いで prep. HPLC で精製した [X-bridge C18 10 μ (30 × 100 mm) ; 流速 = 42 mL / 分 ; 溶媒 グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]。生成物フラクションを濃縮し、化合物17を白色の固形物として得た (4 mg、29%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.92 (s, 3 H) 0.97 (s, 3 H) 0.99-1.06 (m, 2 H) 1.13 (s, 9 H) 1.23-1.41 (m, 6 H) 1.45-1.50 (m, 2 H) 1.71-1.78 (m, 2 H) 1.93-2.06 (m, 2 H) 2.39 (dd, J=12.05, 6.27 Hz, 1 H) 2.62 (t, J=11.42 Hz, 1 H) 2.69-2.78 (m, 1 H) 2.84-2.95 (m, 2 H) 3.14 (s, 3 H) 3.75-3.82 (m, 1 H) 3.89 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.97-4.04 (m, 1 H) 4.31-4.42 (m, 1 H) 4.53 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 5.03 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 5.10 (dd, J=10.54, 1.00 Hz, 1 H) 5.19 (d, J=16.06 Hz, 1 H) 5.43 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.80 (ddd, J=17.19, 10.29, 8.41 Hz, 1 H) 6.32 (br. s., 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.52 (dd, J=8.53, 1.51 Hz, 1 H) 7.

40

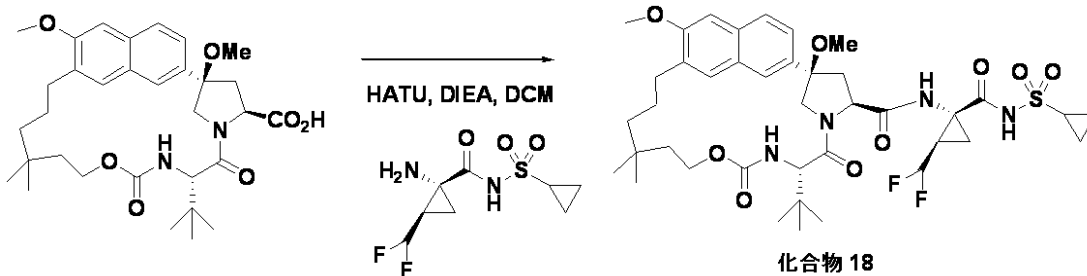
50

69 (s, 2 H) 7.78 (d, J=8.53 Hz, 1 H). LCMS: 保持時間=1.96分, $[M+Na]^+ = 803$ Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm。

【0150】

化合物18の製造

【化25】

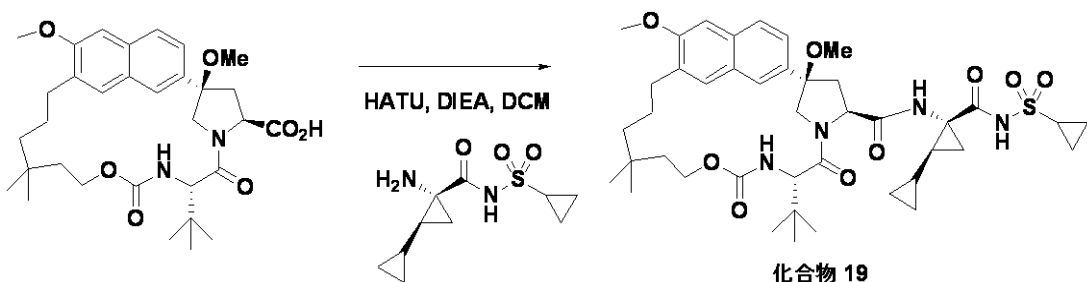


HATU (6.7 mg, 0.018 mmol) を、(1R, 2R) - 1 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) - 2 - (ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボキサミド、HCl (5.6 mg, 0.019 mmol)、実施例17ステップ4の生成物 (10 mg, 0.018 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (9.2 μ L, 0.053 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、次いで prep. HPLC で精製した [X-bridge C18 10 μ (30 x 100 mm); 流速 = 42 mL / 分; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]。生成物フラクションを濃縮し、化合物18を白色の固形物として得た (11 mg, 77%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.94 (s, 3 H) 0.98 (s, 3 H) 1.01-1.07 (m, 2 H) 1.14 (s, 9 H) 1.23-1.40 (m, 3 H) 1.46-1.67 (m, 4 H) 1.73-1.85 (m, 4 H) 1.87-1.98 (m, 1 H) 2.11 (t, J=7.28 Hz, 1 H) 2.36 (dd, J=11.92, 5.65 Hz, 1 H) 2.57 (t, J=11.80 Hz, 1 H) 2.66-2.77 (m, 1 H) 2.85-2.98 (m, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 3.71 (dd, J=11.42, 6.40 Hz, 1 H) 3.89 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.99-4.09 (m, 1 H) 4.37-4.49 (m, 1 H) 4.56 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 5.06 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 5.47 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 5.97 (td, J=55.71, 7.03 Hz, 1 H) 6.29 (br. s., 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.50 (dd, J=8.78, 1.76 Hz, 1 H) 7.71 (br. s., 1 H) 7.72 (br. s., 1 H) 7.78 (d, J=8.78 Hz, 1 H). LCMS: 保持時間=1.96分, $[M+Na]^+ = 826$ Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm。

【0151】

化合物19の製造

【化26】



HATU (33.4 mg, 0.088 mmol) を、(1S, 2R) - 2 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル)ピ(シクロプロパン) - 2 - カルボキサミド、TFA 塩 (

34.7 mg、0.097 mmol)、実施例17ステップ4の生成物(50 mg、0.088 mmol)およびヒューニツヒ塩基(46 μ L、0.264 mmol)のジクロロメタン溶液(2 mL)に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、次いでprep. HPLCで精製した[X-bridge C18 10 μ (30 x 100 mm); 流速 = 4 mL/分; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水/アセトニトリル(10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]。生成物フラクションを濃縮し、化合物19を白色の固形物として得た(22 mg、31%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.14-0.28 (m, 2 H) 0.47-0.60 (m, 2 H) 0.82-0.90 (m, 1 H) 0.92 (s, 3 H) 0.97 (s, 3 H) 1.00-1.07 (m, 2 H) 1.12 (s, 9 H) 1.15-1.19 (m, 1 H) 1.22-1.32 (m, 3 H) 1.34-1.41 (m, 2 H) 1.44-1.51 (m, 1 H) 1.68-1.93 (m, 5 H) 2.38 (dd, J=12.55, 6.78 Hz, 1 H) 2.63 (t, J=11.67 Hz, 1 H) 2.68-2.78 (m, 1 H) 2.85-2.99 (m, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 3.78 (dd, J=11.29, 6.53 Hz, 1 H) 3.87 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.96-4.03 (m, 1 H) 4.28-4.39 (m, 1 H) 4.51 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 5.00 (d, J=10.29 Hz, 1 H) 5.40 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 6.25 (s, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.51 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1 H) 7.68 (s, 2 H) 7.77 (d, J=8.53 Hz, 1 H). LCMS: 保持時間=1.98分, [M+Na]⁺=816 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10%アセトニトリル - 90%水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90%アセトニトリル - 10%水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 5 μ L; 波長 = 220 nm。

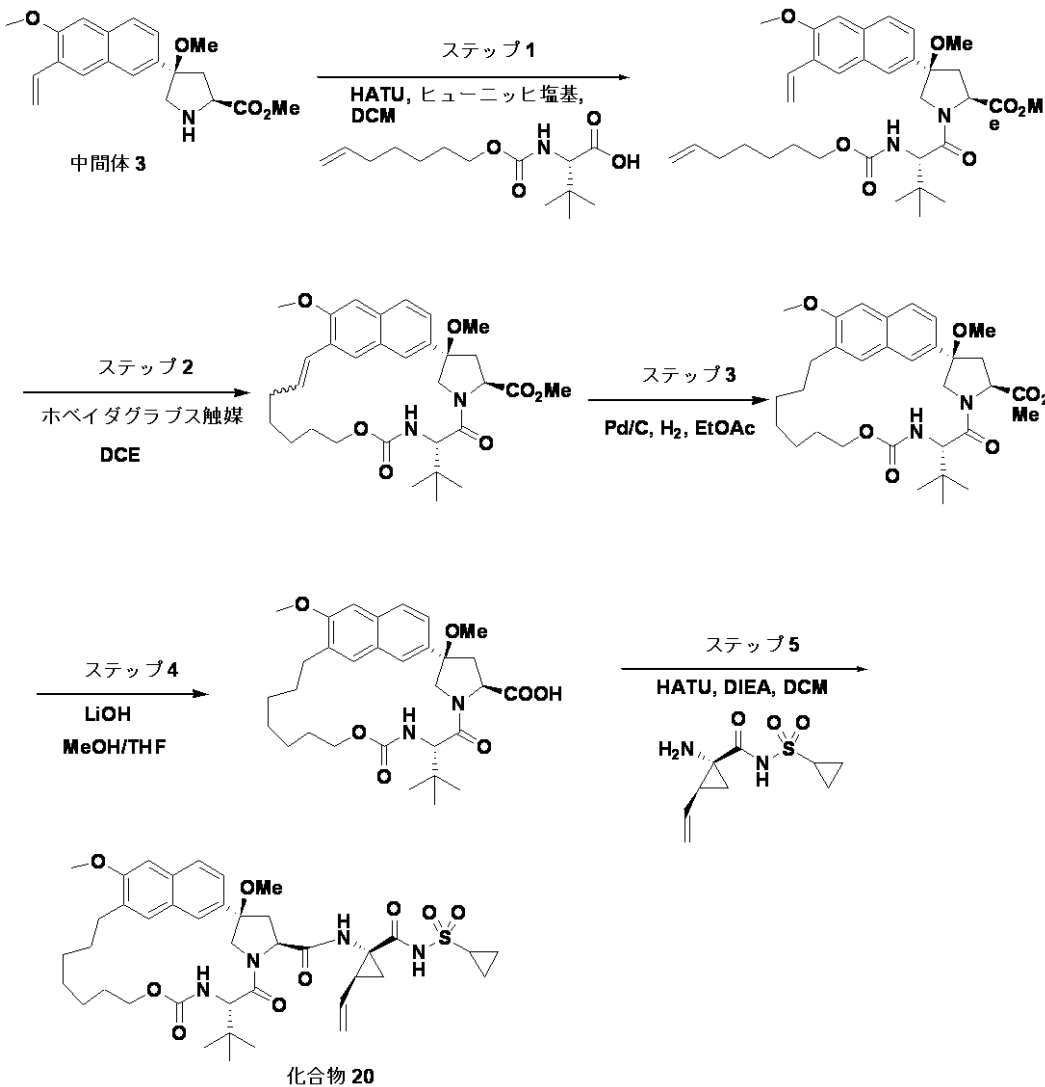
10

【0152】

20

化合物20の製造

【化 27】



10

20

30

40

50

ステップ 1 :

HATU (67 mg、0.176 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (50 mg、0.146 mmol)、(S) - 2 - ((ヘプタ - 6 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (44 mg、0.161 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.077 mL、0.439 mmol) の DCM 溶液 (3 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、Biota によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40% EtOAc のヘキサン溶液)、(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((ヘプタ - 6 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート を白色の固形物として得た (50 mg、0.084 mmol、収率 57%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.88-0.95 (m, 1 H) 0.95-1.01 (m, 1 H) 1.10-1.21 (m, 7 H) 1.29-1.50 (m, 5 H) 1.52-1.65 (m, 2 H) 2.00-2.12 (m, 1 H) 2.53-2.62 (m, 1 H) 2.83-2.98 (m, 4 H) 3.73-3.82 (m, 3 H) 3.92-4.01 (m, 4 H) 4.02-4.11 (m, 1 H) 4.15-4.26 (m, 2 H) 4.39 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 4.74-4.84 (m, 1 H) 4.89-5.05 (m, 2 H) 5.34-5.45 (m, 2 H) 5.73-5.86 (m, 1 H) 5.86-5.96 (m, 1 H) 7.08-7.20 (m, 2 H) 7.39-7.45 (m, 1 H) 7.66-7.77 (m, 2 H) 7.94 (s, 1 H)。LCMS: 保持時間=2.20分, [M+H]⁺=595 Phenomenex Luna S10 (3 x 50 mm); 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 1

00% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 10 μ l; 波長 = 220 nm。

【0153】

ステップ2:

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((ヘプタ - 6 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボキシレート (50 mg, 0.084 mmol) の DCE 溶液 (30 mL) を窒素で30分間分散させ、次いでホベイダ - グラブス触媒 (第2世代) (5 mg, 8.41 μ mol) を加え、反応を密封し、80 で16時間加熱した。反応液を濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40% EtOAc のヘキサン溶液)、精製した生成物を白色の固形物として得た (40 mg, 0.071 mmol, 収率 84%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.11-1.18 (m, 9 H) 1.50-1.60 (m, 2 H) 1.63-1.70 (m, 2 H) 2.39-2.52 (m, 2 H) 2.61 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 3.02-3.10 (m, 3 H) 3.12-3.19 (m, 1 H) 3.69-3.74 (m, 4 H) 3.80 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 3.86-3.93 (m, 1 H) 3.94-3.97 (m, 4 H) 4.04 (dd, J=11.29, 7.03 Hz, 1 H) 4.48-4.58 (m, 1 H) 4.67 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 4.90 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 5.52 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 6.21-6.29 (m, 1 H) 6.80 (d, J=15.56 Hz, 1 H) 7.02-7.07 (m, 1 H) 7.46-7.56 (m, 2 H) 7.59-7.66 (m, 1 H) 7.75 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H)。LCMS: 保持時間=2.20分, [M+H]⁺=567 Phenomenex Luna S10 (3x50 mm); 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 10 μ l; 波長 = 220 nm。

【0154】

ステップ3:

ステップ2の生成物 (40 mg, 0.071 mmol) および 10% Pd/C (8 mg, 7.06 μ mol) の EtOAc 溶液 (2 mL) を水素雰囲気下20時間攪拌した。反応液をナイロンフリットで濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の固形物として得た (40 mg, 0.070 mmol, 収率 100%)。LCMS: 保持時間=2.18分, [M+H]⁺=569 Phenomenex Luna S10 (3x50 mm); 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 10 μ l; 波長 = 220 nm。

【0155】

ステップ4:

2.0 M の水酸化リチウム (0.18 mL, 0.36 mmol) を、ステップ3の生成物 (40 mg, 0.070 mmol) の THF (1 mL) および MeOH (1 mL) 溶液に加え、3時間攪拌した。反応液をエーテルおよび 1.0 M の HCl で希釈した。有機層を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た (35 mg, 0.063 mmol, 収率 90%)。LCMS: 保持時間=1.97分, [M+H]⁺=555 Phenomenex Luna S10 (3x50 mm); 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 10 μ l; 波長 = 220 nm。

【0156】

ステップ5:

HATU (36.0 mg, 0.095 mmol) を、(1R, 2S) - 1 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) - 2 - ビニルシクロプロパンカルボキサミド、TsOH 塩 (30 mg, 0.076 mmol)、ステップ4の生成物 (35 mg, 0.063 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.033 mL, 0.189 mmol) のジクロロメタン溶液

10

20

30

40

50

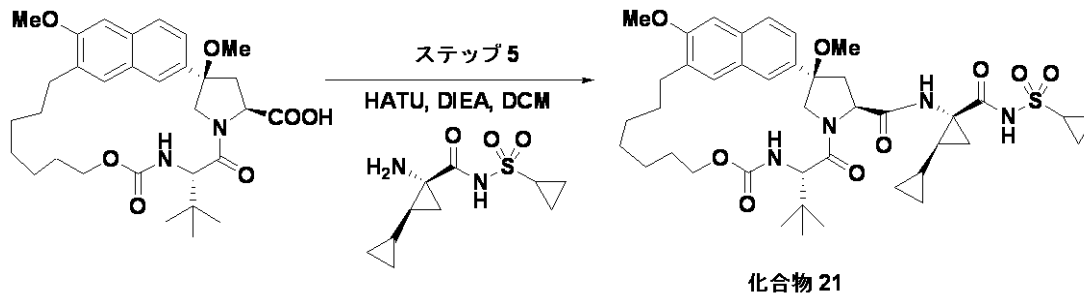
(2 mL) に加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を濃縮し、HPLC により精製した [Xbridge C18 10 μ (30 x 100 mm) ; 流速 = 42 mL / 分 ; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]。生成物フラクションを濃縮し、化合物 20 を白色の固形物として得た (1.5 mg、1.93 μmol、収率 3%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 1.04 (br. s., 2 H) 1.11 (s, 9 H) 1.26 (br. s., 1 H) 1.11-1.14 (m, 1H) 1.30-1.47 (m, 6 H) 1.51-1.63 (m, 3 H) 1.68-1.86 (m, 5 H) 2.58-2.71 (m, 2 H) 2.78 (dd, J=12.55, 10.29 Hz, 1 H) 2.85-2.95 (m, 1 H) 3.04 (s, 3 H) 3.79-3.88 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 4.12 (dd, J=10.04, 7.28 Hz, 1 H) 4.53-4.62 (m, 2 H) 4.82 (d, J=10.54 Hz, 1 H) 5.45 (d, J=9.79 Hz, 2 H) 5.91 (br. s., 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.50-7.57 (m, 2 H) 7.59 (s, 1 H) 7.78 (d, J=8.53 Hz, 1 H)。LCMS: 保持時間=2.07分, [M-OMe]⁺=735 Phenomenex Luna S10 (3 x 50 mm) ; 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム ; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 10 μl ; 波長 = 220 nm。

10

【0157】

化合物 21 の製造

【化28】



20

化合物 21 を、化合物 20 の製法に従って製造したが、ただしステップ 5 の製法において、(1S, 2R) - 2 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) ピ (シクロプロパン) - 2 - カルボキサミド、HCl 塩を用いた。LCMS: 保持時間=2.11分, [M+Na]⁺=803 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm) ; 溶媒 A = 10% メタノール - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% メタノール - 10% 水 - 0.1% TFA ; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μl ; 波長 = 220 nm。¹H NMR (500 MHz, MeOD) d ppm 0.25 (dddd, J=18.01, 8.93, 4.65, 4.43 Hz, 2 H) 0.37-0.50 (m, 1 H) 0.50-0.63 (m, 1 H) 0.72-0.87 (m, 1 H) 0.97-1.09 (m, 3 H) 1.12 (s, 9 H) 1.16-1.28 (m, 3 H) 1.28-1.39 (m, 3 H) 1.40-1.52 (m, 2 H) 1.55-1.69 (m, 2 H) 1.69-1.79 (m, 3 H) 1.85 (ddd, J=13.89, 7.17, 7.02 Hz, 1 H) 2.39 (t, J=11.75 Hz, 1 H) 2.55 (dd, J=11.75, 6.56 Hz, 1 H) 2.60-2.74 (m, 1 H) 2.85-2.99 (m, 2 H) 3.05 (s, 3 H) 3.78-3.89 (m, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.51-4.71 (m, 2 H) 5.01 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.53 (dd, J=8.85, 1.83 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.82 (d, J=8.54 Hz, 1 H)。

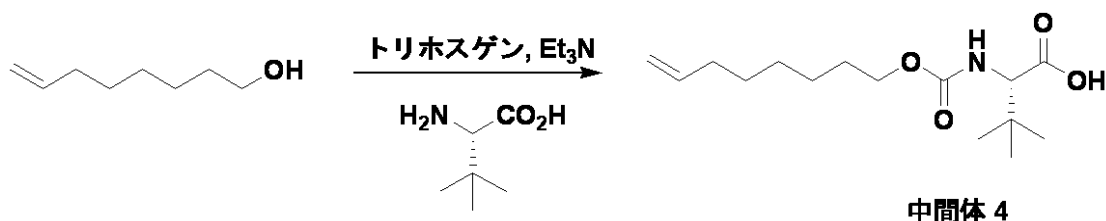
30

40

【0158】

中間体 4 の製造

【化 2 9】



ヒューニツヒ塩基 (1.331 mL、7.62 mmol) を、0 で、オクト - 7 - エン - 1 - オール (1.075 g、8.39 mmol) およびトリホスゲン (1.131 g、3.81 mmol) のジオキサン溶液 (70 mL) に滴下して加えた。生じた白色の懸濁液を 5 分間 0 で攪拌し、次いで室温で 1 時間攪拌した。(S) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (1 g、7.62 mmol) のジオキサン溶液 (5 mL) および 1 N の NaOH 溶液 (8 mL) を加えた。反応混合液を室温で 3 時間攪拌し、次いでエーテルおよび 1.0 M の HCl で希釈した。水層をエーテルで抽出した (2 x)。有機物を合わせて、食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を淡い黄色の油状物として得て、それをエーテル中に移し、飽和炭酸水素ナトリウムで 3 回抽出した。水層を合わせて、エーテルで洗浄し、次いで濃 HCl で酸性化し、生成物をエーテルで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、(S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - ((オクト - 7 - エニルオキシ) カルボニルアミノ) ブタン酸を無色の油状物として得た (中間体 4、1.27 g、4.46 mmol、収率 58.5%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 1.04 (s, 9 H) 1.31-1.44 (m, 6 H) 1.63 (qd, J=6.92, 6.71 Hz, 2 H) 2.02-2.08 (m, 2 H) 4.04-4.11 (m, 2 H) 4.19 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 4.91-5.05 (m, 2 H) 5.21 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 5.76-5.87 (m, J=17.05, 10.34, 6.60, 6.60 Hz, 1 H).

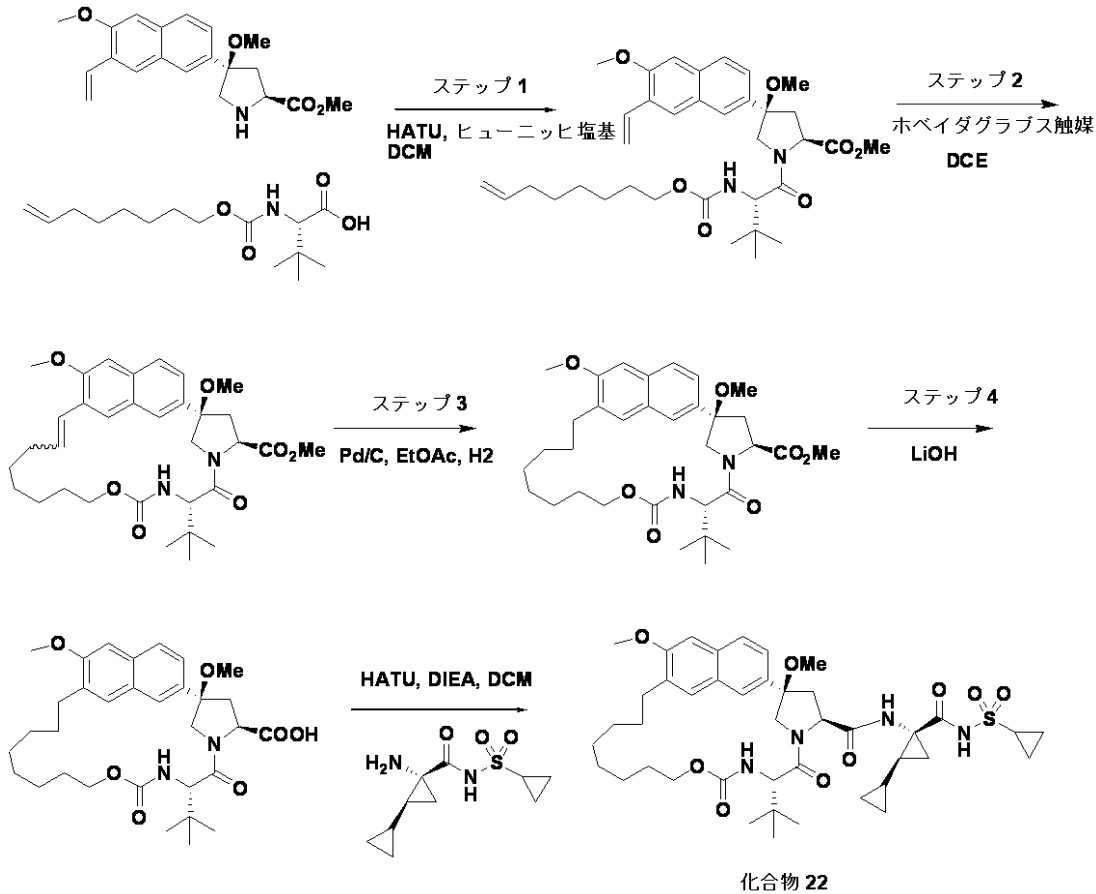
10

20

【 0 1 5 9】

化合物 2 2 の製造

【化 3 0】



10

20

ステップ 1 :

HATU (107 mg、0.281 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (80 mg、0.234 mmol)、(S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - ((オクト - 7 - エニルオキシ)カルボニルアミノ)ブタン酸 (73.6 mg、0.258 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (0.123 mL、0.703 mmol) の DCM 溶液 (4 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (20 ~ 50 % EtOAc のヘキサン溶液)、(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - ((オクト - 7 - エニルオキシ)カルボニルアミノ)ブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート を白色の泡沫状物として得た (87 mg、0.143 mmol、収率 61%)。LCMS: 保持時間=4.59分, [M+H]⁺=609 Phenomenex Luna C18、50 x 2、3 μ; 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (4 分かけて)、次いで 1 分保持; 0.8 mL / 分; 注入量 = 3 μl; 波長 = 220 nm。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.15 (s, 9 H) 1.25-1.43 (m, 7 H) 1.55-1.64 (m, 2 H) 1.99-2.06 (m, 2 H) 2.57 (dd, J=12.97, 8.70 Hz, 1 H) 2.85-2.91 (m, 1 H) 2.92-2.95 (m, 2 H) 3.73-3.78 (m, 3 H) 3.92-3.97 (m, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 4.03-4.08 (m, 1 H) 4.16-4.24 (m, 2 H) 4.38 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 4.82 (dd, J=8.55, 3.36 Hz, 1 H) 4.90-5.01 (m, 2 H) 5.37-5.43 (m, 2 H) 5.74-5.84 (m, 1 H) 5.88-5.94 (m, 1 H) 7.09-7.13 (m, 1 H) 7.13-7.19 (m, 1 H) 7.42 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.71-7.76 (m, 2 H) 7.94 (s, 1 H)。

30

40

【0160】

ステップ 2 :

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - ((オクト - 7 - エ

50

ニルオキシ)カルボニルアミノ)ブタノイル)-4-メトキシ-4-(6-メトキシ-7-ビニルナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキシレート(87 mg、0.143 mmol)のDCE溶液(50 mL)を窒素で30分間分散させ、次いでホベイダ-グラブス触媒(第2世代)(9 mg、0.014 mmol)を加え、反応を密封し、80で終夜加熱した。反応液を濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質をBiotageによりフラッシュクロマトグラフィーで精製し(20~40% EtOAcのヘキサン溶液)、精製した生成物を白色の固形物として得た(63 mg、0.108 mmol、収率76%)。LCMS:保持時間=4.47分, [M+H]⁺=581 Phenomenex Luna C18、50x2、3 μ; 溶媒A = 10%アセトニトリル-90%水-0.1% TFA、溶媒B = 90%アセトニトリル-10%水-0.1% TFA; グラジエント = 0%~100%溶媒B(4分かけて)、次いで1分保持; 0.8 mL/分; 注入量 = 3 μl; 波長 = 220 nm。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.16 (br. s., 9 H) 1.36-1.54 (m, 2H) 1.77 (br. s., 2 H) 2.02-2.08 (m, 2 H) 2.32 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 2.37-2.49 (m, 2 H) 2.50-2.58 (m, 1 H) 3.08-3.13 (m, 3 H) 3.69-3.73 (m, 3 H) 3.87 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 3.96 (d, J=1.83 Hz, 3 H) 4.04-4.21 (m, 4 H) 4.54 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 4.94 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 5.39 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 6.16 (dd, J=8.70, 5.95 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=16.79 Hz, 1 H) 7.06 (br. s., 1 H) 7.52 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.72-7.79 (m, 2 H) 7.82 (br. s., 1 H).

10

【0161】

20

ステップ3:

ステップ2の生成物(63 mg、0.108 mmol)および10% Pd/C(12 mg、10.85 μmol)のEtOAc溶液(2 mL)を水素雰囲気下で終夜、攪拌した。反応液をナイロンフリットで濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の固形物として得た(62 mg、0.106 mmol、収率98%)。LCMS:保持時間=2.27分, [M-OMe]⁺=551 Phenomenex Luna S10(3x50 mm); 溶媒A = 95%水-5%メタノール-10 mM酢酸アンモニウム、溶媒B = 5%水-95%メタノール-10 mM酢酸アンモニウム; グラジエント = 0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 10 μl; 波長 = 220 nm。

【0162】

30

ステップ4:

2.0 Mの水酸化リチウム(0.266 mL、0.532 mmol)を、ステップ3の生成物(62 mg、0.106 mmol)のTHF(1 mL)およびMeOH(1 mL)溶液に加え、室温で3時間攪拌した。反応液を1.0 MのHCl溶液でクエンチし、エーテルで抽出した。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の泡沫状物として得た(60 mg、0.106 mmol、収率99%)。LCMS:保持時間=1.99分, [M-OMe]⁺=537 Phenomenex Luna S10(3x50 mm); 溶媒A = 95%水-5%メタノール-10 mM酢酸アンモニウム、溶媒B = 5%水-95%メタノール-10 mM酢酸アンモニウム; グラジエント = 0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 10 μl; 波長 = 220 nm。

【0163】

40

ステップ5:

HATU(30.1 mg、0.079 mmol)を、(1S, 2R)-2-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)ピ(シクロプロパン)-2-カルボキサミド、HCl塩(17.77 mg、0.063 mmol)、ステップ4の生成物(30 mg、0.053 mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.028 mL、0.158 mmol)のジクロロメタン溶液(2 mL)に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、HPLCにより精製した[Xbridge C18 10 μ(30x100 mm); 流速 = 42 mL/分; 溶媒グラジエント = 95:5~5:95 水/アセトニトリル(10 mM酢酸アンモニウムを用いる)]。生成物フラクションを濃縮し、化合物22を白色の固形物として得た(19.5 mg、0.024 mmol、収率46%)。LCMS:保持時間=2.13分, [M-OMe]⁺=764 Ph

50

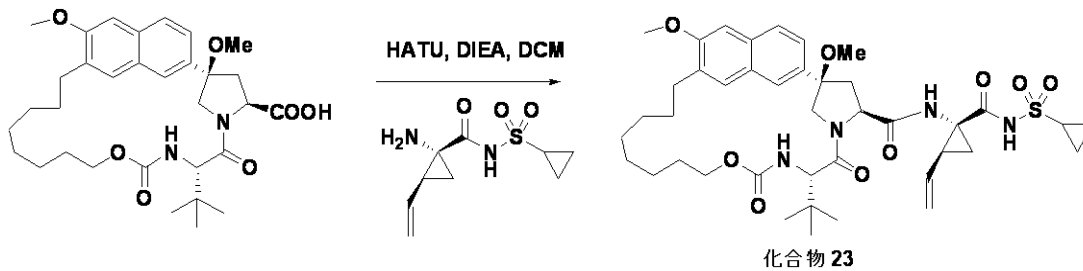
enomenex Luna S10 (3 x 50 mm); 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 10 μ l; 波長 = 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.19-0.29 (m, 2 H) 0.41-0.49 (m, 1 H) 0.50-0.57 (m, 1 H) 0.75-0.83 (m, 1 H) 0.96-1.03 (m, 1 H) 1.07 (ddd, J=7.78, 2.29, 2.14 Hz, 2 H) 1.13 (s, 9 H) 1.18 (dd, J=9.46, 5.19 Hz, 1 H) 1.23-1.28 (m, 2 H) 1.35-1.63 (m, 8 H) 1.71 (dd, J=8.24, 5.19 Hz, 2 H) 1.77-1.86 (m, 2 H) 2.34-2.43 (m, 2 H) 2.69-2.75 (m, 2 H) 2.92-2.99 (m, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 3.83 (dd, J=10.53, 7.17 Hz, 1 H) 3.89 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 4.08 (ddd, J=10.38, 8.09, 4.73 Hz, 1 H) 4.32-4.39 (m, 1 H) 4.54-4.58 (m, 1 H) 4.99 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 7.19-7.24 (m, 2 H) 7.53 (dd, J=8.70, 1.98 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.82 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

10

【0164】

化合物23の製造

【化31】



20

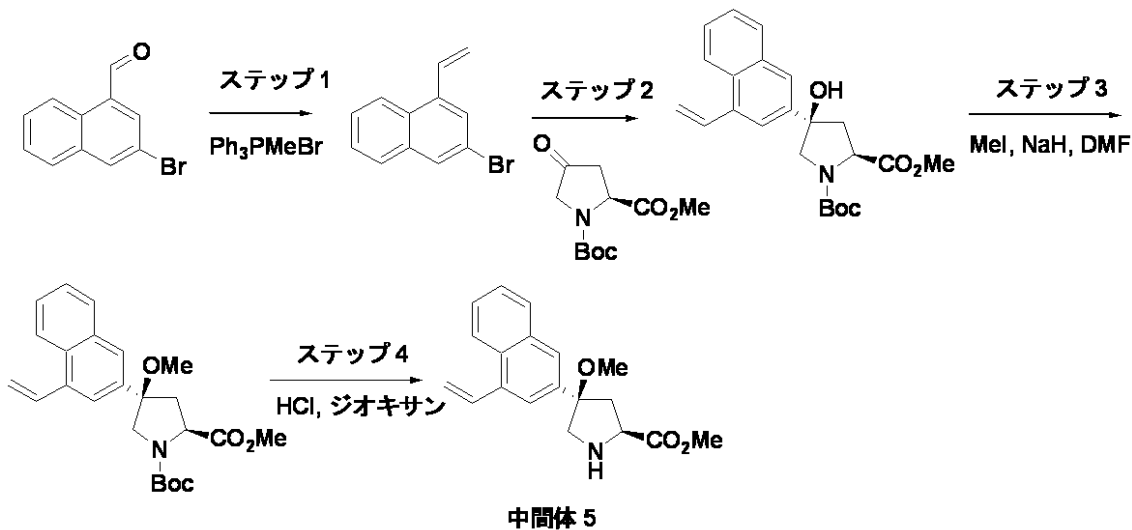
化合物23を、化合物22のステップ5と同様の手順で製造したが、ただし(1R, 2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド、TsOH塩を用いた。LCMS: 保持時間=2.08分, $[\text{M}-\text{OMe}]^+=749$ Phenomenex Luna S10 (3 x 50 mm); 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 10 μ l; 波長 = 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.02-1.09 (m, 2 H) 1.14 (s, 9 H) 1.20-1.25 (m, 2 H) 1.38 (dd, J=9.31, 5.34 Hz, 2 H) 1.45 (br. s., 6 H) 1.49-1.76 (m, 4 H) 1.77-1.86 (m, 3 H) 2.12 (q, J=8.65 Hz, 1 H) 2.41 (d, J=9.16 Hz, 2 H) 2.68-2.77 (m, 2 H) 2.89-2.96 (m, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 3.83-3.92 (m, 2 H) 3.94 (s, 3 H) 4.09 (ddd, J=10.15, 8.16, 4.88 Hz, 1 H) 4.32-4.39 (m, 1 H) 4.55-4.61 (m, 1 H) 4.99 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 5.03-5.09 (m, 1 H) 5.22 (d, J=17.40 Hz, 1 H) 5.67-5.77 (m, 1 H) 7.19-7.25 (m, 2 H) 7.54 (dd, J=8.70, 1.98 Hz, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.83 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

30

【0165】

中間体5の製造

【化 3 2】



10

ステップ 1 :

水素化ナトリウム (油中に 60% 分散) (0.885 g、22.12 mmol) を、メルトリフェニルホスホニウム プロミド (3.95 g、11.06 mmol) の THF 溶液 (25 mL) に 0 で加え、30 分間攪拌した。3-プロモ-1-ナフトアルデヒド (WO 第 2004099143 号に記載された手順に従って製造) (1.3 g、5.53 mmol) の THF 溶液 (25 mL) を加え、反応液を室温で終夜、加温した。反応液をエーテルで希釈し、水 (2 mL) でクエンチし、珪藻土 [セライト (登録商標)] で濾過した。濾液を濃縮し、Biota によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (1~5% EtOAc のヘキサン溶液; 300 g)、3-プロモ-1-ビニルナフタレンを無色の油状物として得た (660 mg、51%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 5.54 (dd, J=10.99, 1.22 Hz, 1 H) 5.82 (dd, J=17.09, 1.22 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=17.24, 10.83 Hz, 1 H) 7.48-7.57 (m, 2 H) 7.71 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.73-7.80 (m, 1 H) 7.95 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 8.03-8.11 (m, 1 H).

20

【 0 1 6 6 】

ステップ 2 :

マグネシウム (0.102 g、4.18 mmol) を丸底中で攪拌した。THF (2 mL) をマグネシウムに加え、また 1, 2-ジプロモエタンも滴下して加えた。これを 60 に加熱し、10 分後、同一温度で 3-プロモ-1-ビニルナフタレン (0.65 g、2.79 mmol) の THF 溶液 (3 mL) を加えた。添加後、反応を 70 で 2 時間続け、次いで室温に冷却した。(S)-1-tert-ブチル 2-メチル 4-オキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (0.6 g、2.467 mmol) のトルエン溶液 (10 mL) を加え、1 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。水層をエーテルで抽出し、有機物を合わせて、乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製物質を得た。粗製物質を Biota によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10~40% EtOAc のヘキサン溶液)、(2S, 4R)-1-tert-ブチル 2-メチル 4-ヒドロキシ-4-(4-ビニルナフタレン-2-イル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレートを白色の固形物として得た (310 mg、32%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.46-1.53 (m, 9 H) 2.32-2.50 (m, 1 H) 2.83 (ddd, J=13.81, 9.99, 1.83 Hz, 1 H) 3.82-3.90 (m, 3 H) 3.86-4.09 (m, 2 H) 4.15-4.51 (m, 1 H) 4.52-4.66 (m, 1 H) 5.40-5.58 (m, 1 H) 5.82 (ddd, J=17.24, 12.21, 1.37 Hz, 1 H) 7.46 (ddd, J=11.37, 5.57, 5.34 Hz, 1 H) 7.49-7.59 (m, 2 H) 7.70 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.86 (td, J=6.18, 2.29 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=4.58 Hz, 1 H) 8.05-8.16 (m, 1 H).

30

40

【 0 1 6 7 】

ステップ 3 :

NaH (油中 60%) (54 mg、1.36 mmol) を、(2S, 4R)-1-tert-

50

tert - ブチル 2 - メチル 4 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート (3 0 0 m g 、 0 . 7 5 5 m m o l) およびヨードメタン (0 . 0 8 5 m L 、 1 . 3 5 9 m m o l) の D M F 溶液 (5 m L) に 0 で加え、2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、エーテルで抽出した。有機物を合わせて、乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製物質を得た。粗製物質を B i o t a g e によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (5 ~ 5 0 % E t O A c のヘキサン溶液) 、 (2 S , 4 R) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - メトキシ - 4 - (4 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレートを白色の泡沫状物として得た (2 8 0 m g 、 9 0 %) 。¹H NMR (500 MHz , クロロホルム-d) d ppm 1.44-1.54 (m , 9 H) 2.64 (ddd , J=17.40 , 12.97 , 8.70 Hz , 1 H) 2.77-2.92 (m , 1 H) 2.96-3.03 (m , 3 H) 3.69-3.82 (m , 4 H) 3.92-4.05 (m , 1 H) 4.38-4.68 (m , 1 H) 5.52 (td , J=10.07 , 1.22 Hz , 1 H) 5.82 (ddd , J=17.17 , 8.93 , 1.37 Hz , 1 H) 7.41-7.58 (m , 3 H) 7.60-7.66 (m , 1 H) 7.69 (s , 1 H) 7.81-7.87 (m , 1 H) 8.10 (dd , J=7.02 , 2.14 Hz , 1 H) .

10

【 0 1 6 8 】

ステップ 4 :

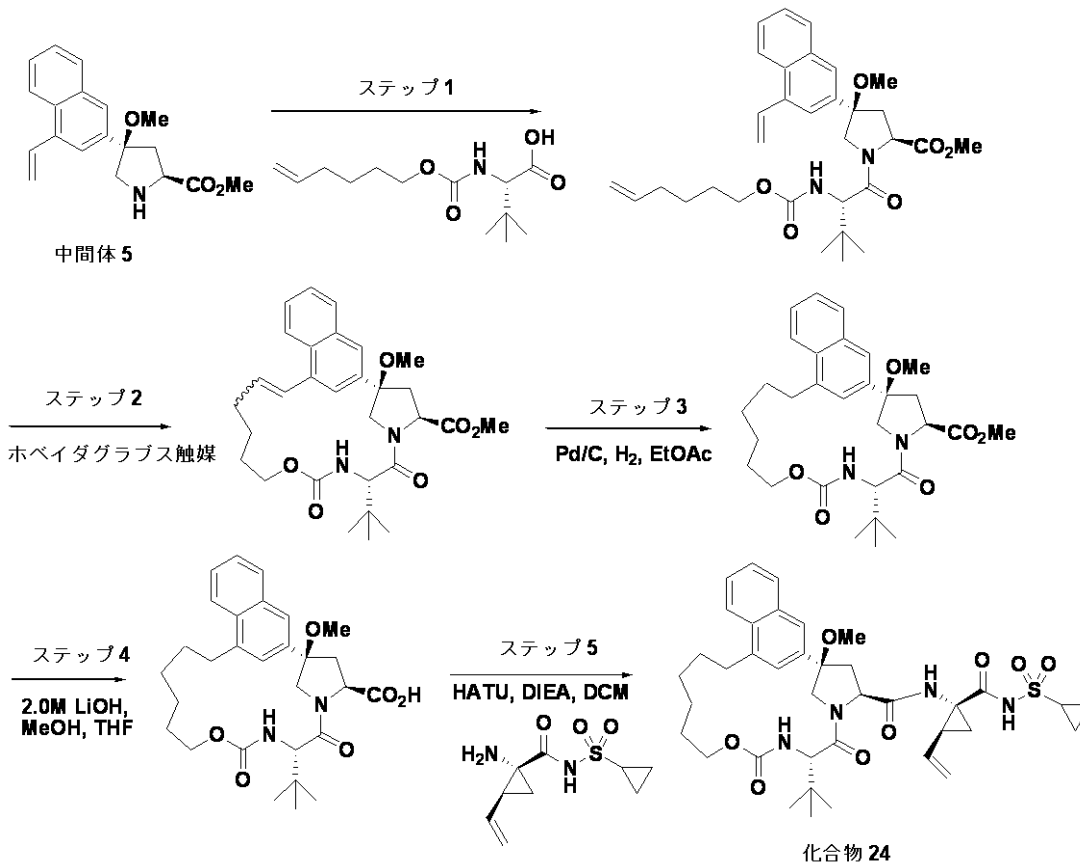
4 . 0 M の H C l のジオキサン溶液 (3 . 4 m L 、 1 3 . 6 m m o l) を、 (2 S , 4 R) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル 4 - メトキシ - 4 - (4 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート (2 8 0 m g 、 0 . 6 8 0 m m o l) のジオキサン溶液 (3 m L) に加え、2 時間攪拌した。浴温度を室温以下に保ちながら、反応液を r o t o v a p で濃縮し、 (2 S , 4 R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (4 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (中間体 5) の H C l 塩を白色の泡沫状物として得た。¹H NMR (500 MHz , クロロホルム-d) d ppm 2.81 (dd , J=13.89 , 9.61 Hz , 1 H) 3.01 (s , 3 H) 3.11 (d , J=13.73 Hz , 1 H) 3.83 (d , J=11.90 Hz , 1 H) 3.95 (s , 3 H) 4.20 (d , J=10.99 Hz , 1 H) 4.82 (d , J=9.46 Hz , 1 H) 5.56 (d , J=10.99 , 1.22 Hz , 1 H) 5.81 (dd , J=17.40 , 1.22 Hz , 1 H) 7.45 (dd , J=17.40 , 10 . 99 Hz , 1 H) 7.50-7.61 (m , 3 H) 7.69 (s , 1 H) 7.81-7.89 (m , 1 H) 8.11 (d , J=7.93 Hz , 1 H) .

20

【 0 1 6 9 】

化合物 2 4 の製造

【化 3 3】



10

20

ステップ 1 :

HATU (131 mg、0.345 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (4 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート、HCl 塩 (100 mg、0.287 mmol)、(S) - 2 - ((ヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (111 mg、0.431 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.151 mL、0.862 mmol) の DCM 溶液 (5 mL) に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、BiotaGe によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40 % EtOAc のヘキサン溶液)、生成物を白色の泡沫状物として得た (95 mg、60%)。LCMS: 保持時間=1.76 分, [M-H]⁻=549 Luna C18 10 μ (3 × 50 mm); 溶媒 A = 5 % アセトニトリル - 95 % 水 - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 95 % アセトニトリル - 5 % 水 - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 5 mL / 分; 注入量 = 10 μl; 波長 = 220 nm。

30

【0170】

ステップ 2 :

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((ヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (4 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (95 mg、0.173 mmol) の DCE 溶液 (30 mL) を窒素で 30 分間スパージし、次いでホベイダ - グラブス触媒 (第 2 世代) (10.8 mg、0.017 mmol) を加え、反応を密封し、90 °C で終夜加熱した。反応液を濃縮し、BiotaGe によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 50 % EtOAc のヘキサン溶液)、生成物を淡黄色の泡沫状物として得た (82 mg、91%)。LCMS: 保持時間=1.75 分, [M+Na]⁺=545 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 × 50 mm); 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl

40

50

; 波長 = 220 nm。

【0171】

ステップ3:

10% Pd/C (17 mg, 0.016 mmol) を、ステップ2の生成物 (82 mg, 0.157 mmol) の EtOAc 溶液 (3 mL) に加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応液をナイロンフリットで濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の泡沫状物として得た (73 mg, 89%)。LCMS: 保持時間=1.73分, [M+Na]⁺=547 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

【0172】

ステップ4:

2.0 M の LiOH (0.35 mL, 0.70 mmol) を、ステップ3の生成物 (73 mg, 0.139 mmol) の THF (1 mL) および MeOH (1 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を EtOAc および 1.0 M の HCl で希釈した。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の泡沫状物として得た (72 mg, 100%)。LCMS: 保持時間=1.51分, [M+Na]⁺=533 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

【0173】

ステップ5:

HATU (16 mg, 0.043 mmol) を、(1R, 2S) - 1 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) - 2 - ビニルシクロプロパンカルボキサミド、pTSA 塩 (17 mg, 0.043 mmol)、ステップ4の生成物 (20 mg, 0.039 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.021 mL, 0.118 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、粗物質を prep. HPLC で精製した [Sunfire C18 10 μ (30 x 100 mm); 流速 = 42 mL/分; 溶媒グラジエント = 95:5 ~ 5:95 水/アセトニトリル (0.1% TFA を用いる)]。生成物フラクションを濃縮し、化合物24を白色の固形物として得た (12 mg, 42%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.94-1.13 (m, 11 H) 1.17-1.74 (m, 9 H) 1.75-2.15 (m, 6 H) 2.35-2.99 (m, 3 H) 3.01-3.25 (m, 4 H) 3.28-4.36 (m, 4 H) 4.49-4.80 (m, 2 H) 5.04-5.35 (m, 2 H) 5.45-5.86 (m, 2 H) 6.64-7.09 (m, 1 H) 7.46-7.62 (m, 2 H) 7.64-7.94 (m, 2 H) 8.04 (d, J=5.80 Hz, 1 H) 9.96 (br. s., 1 H)。LCMS: 保持時間=1.76分, [M+Na]⁺=745 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

【0174】

化合物25の製造

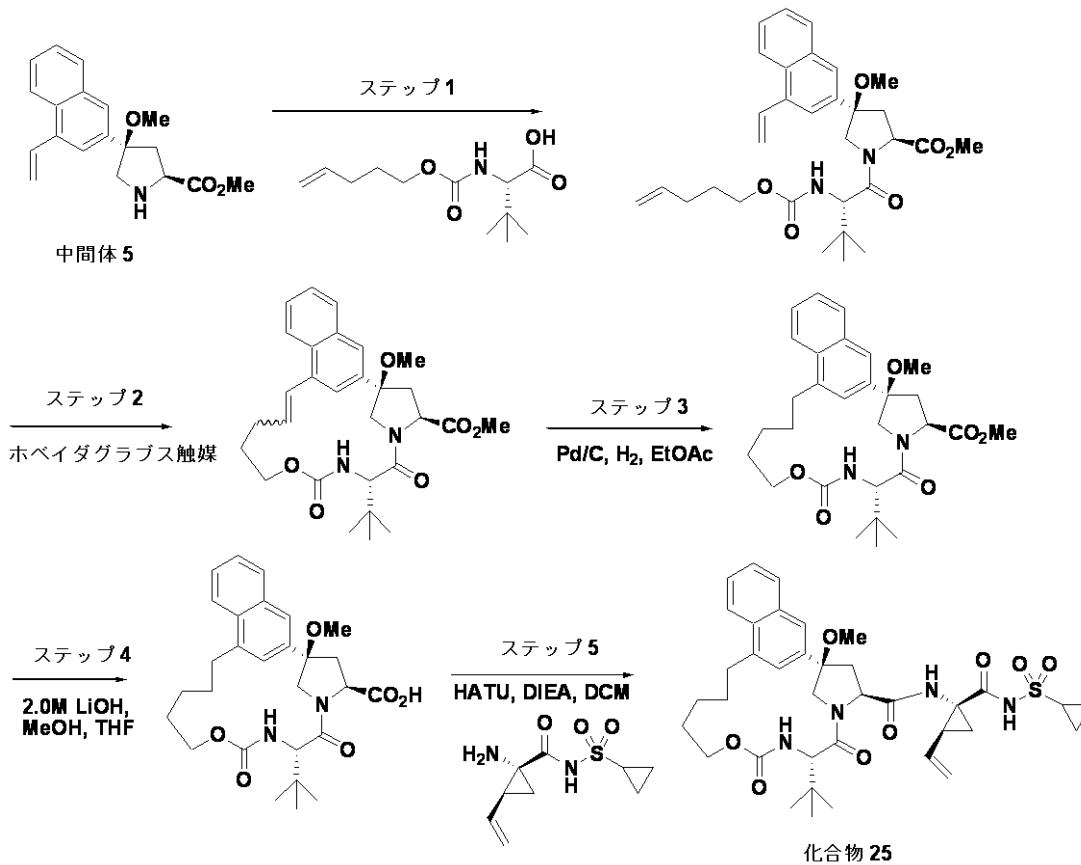
10

20

30

40

【化 3 4】



10

20

ステップ 1 :

HATU (131 mg、0.345 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (4 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート、HCl 塩 (100 mg、0.287 mmol)、(S) - 2 - ((ペンタ - 4 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (105 mg、0.431 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.151 mL、0.862 mmol) の DCM 溶液 (5 mL) に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、BiotaGe によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40 % EtOAc のヘキサン溶液)、生成物を白色の泡沫状物として得た (85 mg、55%)。LCMS: 保持時間=1.69 分, [M-H]⁻=535 Luna C18 10 μ (3 × 50 mm); 溶媒 A = 5 % アセトニトリル - 95 % 水 - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 95 % アセトニトリル - 5 % 水 - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 5 mL / 分; 注入量 = 10 μl; 波長 = 220 nm。

30

【0175】

ステップ 2 :

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((ペンタ - 4 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (4 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (85 mg、0.158 mmol) の DCE 溶液 (30 mL) を窒素で 30 分間分散させ、次いでホバイダ - グラブス触媒 (第 2 世代) (10 mg、0.016 mmol) を加え、反応液を密封し、90 °C で終夜加熱した。反応液を濃縮し、BiotaGe によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 50 % EtOAc のヘキサン溶液)、生成物を淡黄色の泡沫状物として得た (80 mg、99%)。LCMS: 保持時間=1.65 分, [M+Na]⁺=531 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 × 50 mm); 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl;

40

50

波長 = 220 nm。

【0176】

ステップ3:

10% Pd/C (17 mg, 0.016 mmol) を、ステップ2の生成物 (80 mg, 0.157 mmol) の EtOAc 溶液 (3 mL) に加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応液をナイロンフリットで濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の泡沫状物として得た (73 mg, 91%)。LCMS: 保持時間=1.64分, [M+Na]⁺=533 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

【0177】

ステップ4:

2.0 M の LiOH (0.36 mL, 0.72 mmol) を、ステップ3の生成物 (73 mg, 0.143 mmol) の THF (1 mL) および MeOH (1 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を EtOAc および 1.0 M の HCl で希釈した。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の泡沫状物として得た (72 mg, 100%)。LCMS: 保持時間=1.42分, [M+Na]⁺=519 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

【0178】

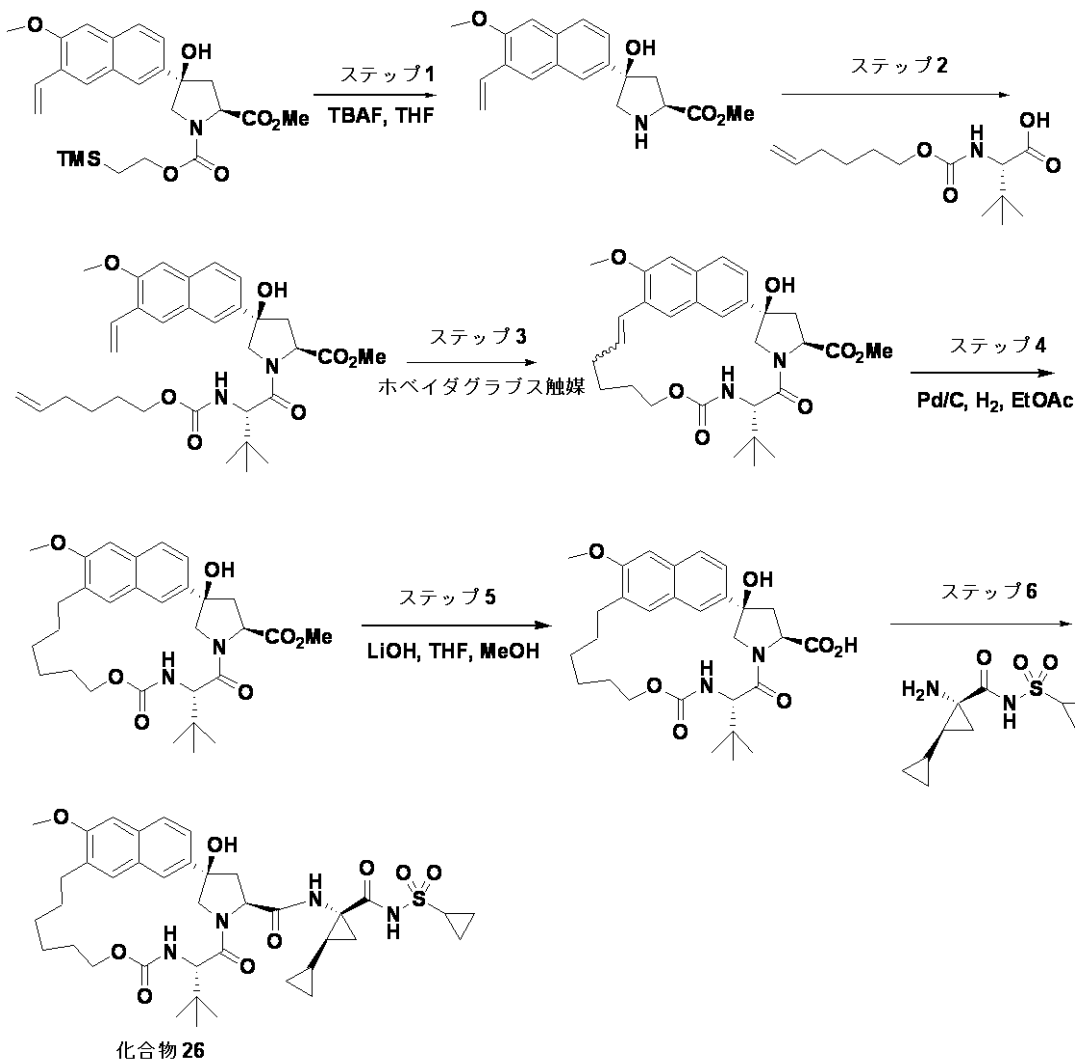
ステップ5:

HATU (17 mg, 0.044 mmol) を、(1R, 2S) - 1 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) - 2 - ビニルシクロプロパンカルボキサミド、pTSA 塩 (18 mg, 0.044 mmol)、ステップ4の生成物 (20 mg, 0.039 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.021 mL, 0.118 mmol) のジクロロメタン溶液 (1 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、粗物質を prep. HPLC で精製した [Sunfire C18 10 μ (30 x 100 mm); 流速 = 42 mL / 分; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (0.1% TFA を用いる)]。生成物フラクションを濃縮し、化合物 25 を白色の固形物として得た (8 mg, 28%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.85-0.95 (m, 9 H) 0.96-1.10 (m, 2 H) 1.14-1.65 (m, 9 H) 1.63-1.97 (m, 4H) 2.48-2.84 (m, 2 H) 2.85-2.93 (m, 1 H) 2.97-3.08 (m, 3 H) 3.11-3.62 (m, 1 H) 3.64-3.78 (m, 1 H) 4.07 (t, J=9.46 Hz, 1 H) 4.13-4.24 (m, 1 H) 4.31-4.47 (m, 2 H) 4.51-4.75 (m, 1 H) 5.15 (t, J=9.46 Hz, 1 H) 5.22-5.36 (m, 1 H) 5.47-5.86 (m, 2 H) 7.17-7.35 (m, 1 H) 7.44-7.60 (m, 2 H) 7.60-7.76 (m, 1 H) 7.88 (dd, J=16.17, 7.63 Hz, 1 H) 8.03 (t, J=9.00 Hz, 1 H) 9.72-10.12 (m, 1 H) LCMS: 保持時間=1.67分, [M+Na]⁺=731 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

【0179】

化合物 26 の製造

【化 3 5】



10

20

30

40

50

ステップ 1 :

TBAF (1.0 M の THF 溶液) (4.24 mL、4.24 mmol) を、(2S, 4R) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル)エチル) 4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル)ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (中間体 3 の合成におけるステップ 1 の生成物) (0.5 g、1.06 mmol) の THF 溶液 (10 mL) に室温で加え、3 時間攪拌した。反応液を水およびエーテルで希釈した。水層をエーテルで抽出し、有機物を合わせて、食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た。それを次の工程でそのまま用いた。

【 0 1 8 0 】

ステップ 2 :

HATU (334 mg、0.880 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボキシレート (240 mg、0.733 mmol)、(S) - 2 - ((ヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (283 mg、1.100 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.384 mL、2.199 mmol) の DCM 溶液 (10 mL) に加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液を濃縮し、Biotaage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40% EtOAc のヘキサン溶液)、(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((ヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル)ピロリジン - 2 - カルボキシレートを白色の泡沫状物として得た (100 mg、24%)。LCMS: 保持時間=1.66分, [M+Na]⁺=589 Phenomenex

Luna C18 10 μ (3 x 50 mm) ; 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA ; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μ l ; 波長 = 220 nm。

【0181】

ステップ3 :

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((ヘキサ - 5 - エニルオキシ) カルボニルアミノ) - 3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (100 mg、0.176 mmol) の DCE 溶液 (40 mL) を窒素で30分間スパーズし、次いでホベイダ - グラブス触媒 (第2世代) (11 mg、0.018 mmol) を加え、反応を密封し、80 で終夜加熱した。反応液を濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を Biota ge によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (20 ~ 50 % EtOAc のヘキサン溶液)、精製した生成物を白色の泡沫状物として得た (48 mg、50%)。LCMS: 保持時間=1.44分, [M+Na]⁺=561 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm) ; 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA ; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μ l ; 波長 = 220 nm。

10

【0182】

ステップ4 :

10 % Pd / C (10 mg、8.91 μ mol) を、ステップ3の生成物 (48 mg、0.089 mmol) の EtOAc 溶液 (2 mL) に加え、水素雰囲気下で3時間攪拌した。反応液をナイロンフリットで濾過し、濃縮し、粗生成物を淡い色の泡沫状物として得た (48 mg、100%)。LCMS: 保持時間=1.53分, [M+Na]⁺=563 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm) ; 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA ; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μ l ; 波長 = 220 nm。

20

【0183】

ステップ5 :

2.0 M の LiOH (0.22 mL、0.44 mmol) を、ステップ4の生成物 (48 mg、0.089 mmol) の THF (1 mL) および MeOH (1 mL) 溶液に加え、室温で2時間攪拌した。反応液を1.0 M の HCl およびエーテルで希釈した。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た (45 mg、96%)。LCMS: 保持時間=1.35分, [M+Na]⁺=549 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm) ; 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA ; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μ l ; 波長 = 220 nm。

30

【0184】

ステップ6 :

HATU (48 mg、0.128 mmol) を、(1S, 2R) - 2 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) ピ (シクロプロパン) - 2 - カルボキサミド、HCl 塩 (29 mg、0.103 mmol)、ステップ5の生成物 (45 mg、0.085 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.045 mL、0.256 mmol) のジクロロメタン溶液 (2 mL) に加え、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、次いで prep. HPLC で精製した [Sunfire C18 10 μ (30 x 100 mm) ; 流速 = 42 mL / 分 ; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]。生成物フラクションを濃縮し、化合物26を白色の固形物として得た (22 mg、34%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.15-0.29 (m, J=13.81, 9.42, 4.84, 4.73, 4.73 Hz, 2 H) 0.42-0.62 (m, 2 H) 0.76-0.85 (m, 1 H) 0.90 (q, J=8

40

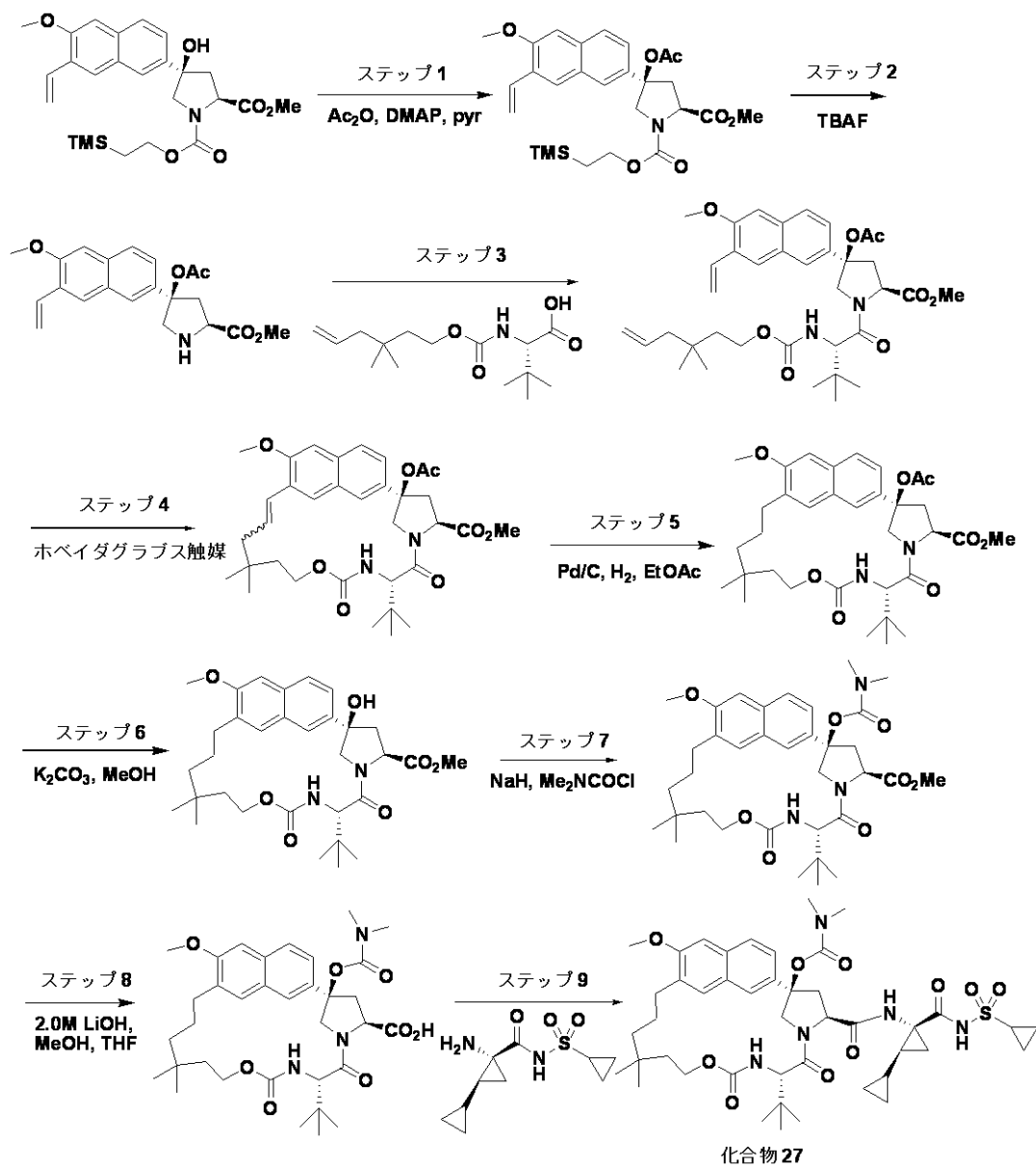
50

.44 Hz, 1 H) 0.96-1.16 (m, 3 H) 1.08 (s, 9 H) 1.17-1.28 (m, 1 H) 1.31-1.44 (m, 4 H) 1.56-1.72 (m, 3 H) 1.75 (dd, J=7.93, 5.80 Hz, 1 H) 1.79-1.90 (m, 2 H) 2.40 (dd, J=11.90, 6.71 Hz, 1 H) 2.61 (t, J=11.29 Hz, 1 H) 2.65-2.74 (m, 1 H) 2.81-3.01 (m, 3 H) 3.86-4.00 (m, 6 H) 4.13-4.31 (m, 1 H) 4.53 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 4.84 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 5.59 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.65 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 9.91 (br. s., 1 H). LCMS: 保持時間=1.59分, $[M+Na]^+=775$ Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm.

【0185】

化合物27の製造

【化36】



ステップ1:

無水酢酸 (0.75 mL、7.95 mmol) を (2S, 4R) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル)エチル) 4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (中間体3の合成におけ

10

20

30

40

50

るステップ1の生成物) (2.5 g、5.30 mmol)、DMAP (0.032 g、0.265 mmol) およびピリジン (4.29 mL、53.0 mmol) のDCM溶液 (25 mL) に室温で加え、40 °C で3日間加熱した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、水層をEtOAcで抽出した。有機物を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た。粗製物質をBiota gelによりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (20 ~ 40 % EtOAcのヘキサン溶液)、(2S, 4R) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) 4 - アセトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート

を黄色の泡沫状物として得た (1.05 g、39%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm -0.01-0.18 (m, 9 H) 0.90-1.02 (m, 1 H) 1.02-1.13 (m, 1 H) 1.94-2.05 (m, 3 H) 2.7 2-2.91 (m, 1 H) 2.98-3.17 (m, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 4.10-4.35 (m, 3 H) 4.46-4.60 (m, 1 H) 5.38 (dd, J=11.17, 1.38 Hz, 1 H) 5.89 (dd, J=17.69, 1.13 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.13 (dd, J=17.69, 11.17 Hz, 1 H) 7.40 (t, J=7.15 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.71-7.80 (m, 1 H) 7.87 (s, 1 H).

10

【0186】

ステップ2:

TBAF (1.0 MのTHF溶液) (4.1 mL、4.1 mmol) を、(2S, 4R) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) 4 - アセトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (1.05 g、2.044 mmol) のTHF溶液 (20 mL) に加え、終夜室温で攪拌し、反応液を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機物を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を褐色の泡沫状物として得た (740 mg、98%)。LCMS: 保持時間=1.31分, [M-OAc]⁺=310 Waters Sunfire C18 5 μ (4.6 x 30 mm); 溶媒A = 10%メタノール - 90%水 - 0.1% TFA、溶媒B = 90%メタノール - 10%水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒B (2分かけて)、次いで1分保持; 5 mL / 分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

20

【0187】

ステップ3:

HATU (618 mg、1.624 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - アセトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (600 mg、1.624 mmol)、(S) - 2 - ((3, 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニルオキシ) カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (421 mg、1.477 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.774 mL、4.43 mmol) のDCM溶液 (10 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、Biota gelによりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40 % EtOAcのヘキサン溶液)、(2S, 4R) - メチル 4 - アセトキシ - 1 - ((S) - 2 - ((3, 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニルオキシ) カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレートを淡黄色の泡沫状物として得た (380 mg、40%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.90 (s, 6 H) 1.13 (s, 9 H) 1.55 (t, J=7.65 Hz, 1 H) 1.58-1.66 (m, 1 H) 1.96 (s, 3 H) 1.95-2.00 (m, 2 H) 2.70 (dd, J=13.55, 9.29 Hz, 1 H) 3.02 (dd, J=13.55, 4.27 Hz, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 3.99-4.09 (m, 1 H) 4.15-4.25 (m, 1 H) 4.43 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 4.58-4.65 (m, 2 H) 4.72 (dd, J=9.03, 4.02 Hz, 1 H) 4.95-5.10 (m, 2 H) 5.31-5.44 (m, 2 H) 5.71-5.86 (m, 1 H) 5.91 (dd, J=17.57, 1.51 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.13 (dd, J=17.69, 11.17 Hz, 1 H) 7.38-7.45 (m, 1 H) 7.70 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H).

30

40

【0188】

ステップ4:

(2S, 4R) - メチル 4 - アセトキシ - 1 - ((S) - 2 - ((3, 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニルオキシ) カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 -

50

(6-メトキシ-7-ビニルナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキシレート (380 mg、0.597 mmol) の DCE 溶液 (100 mL) を窒素で 30 分間スパー
ージし、次いでホベイダ-グラブス触媒 (第 2 世代) (37.5 mg、0.060 mmol)
) を加え、反応を密封し、80 で終夜加熱した。反応液を濃縮して、粗製物質を得た。
粗製物質を B i o t a g e によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40 %
E t O A c のヘキサン溶液)、精製した生成物を淡い色の泡沫物として得た。

【0189】

ステップ 5 :

10 % Pd / C (54 mg、0.051 mmol) を、ステップ 4 の生成物 (310 m
g、0.509 mmol) の E t O A c 溶液に加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応
液をナイロンフリットで濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の泡沫状物として得た (310
mg、100%)。LCMS: 保持時間=1.88分, [M+H]⁺=611 P h e n o m e n e x L u n a
C 1 8 1 0 μ (3 x 5 0 mm); 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1
% T F A、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % T F A ; グラジエント =
0 % ~ 100 % 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l ;
波長 = 220 nm。

10

【0190】

ステップ 6 :

炭酸カリウム (351 mg、2.54 mmol) を、ステップ 5 の生成物 (310 m
g、0.508 mmol) の M e O H 溶液 (5 mL) に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応
液を水および E t O A c で希釈した。有機物を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾
過し、濃縮し、粗生成物を白色の泡沫状物として得た (270 mg、94%)。LCMS: 保
持時間=1.68分, [M+H]⁺=569 P h e n o m e n e x L u n a C 1 8 1 0 μ (3 x 5 0
mm); 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % T F A、溶媒 B = 90 % ア
セトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % T F A ; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2 分
かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l ; 波長 = 220 nm。

20

【0191】

ステップ 7 :

N a H (油中 60%) (5 mg、0.127 mmol) を、0 で、ステップ 6 の生成
物 (40 mg、0.070 mmol) およびジメチルカルバミルクロリド (0.012 mL
、0.127 mmol) の D M F 溶液に加え、その温度で 3 時間攪拌した。反応液を次い
で飽和塩化アンモニウム溶液およびエーテルでクエンチした。エーテル層を食塩水で洗浄
し、乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製物質を得た。粗製物質を B i o t a g e によりフラッ
ッシュクロマトグラフィーで精製し (20 ~ 60 % E t O A c のヘキサン溶液)、生成物を
白色の泡沫状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.92 (s, 3 H) 0
.93 (s, 3 H) 1.12 (s, 9 H) 1.28-1.45 (m, 2 H) 1.61-1.74 (m, 3 H) 1.88 (ddd, J=12
.92, 8.28, 4.89 Hz, 1 H) 2.59 (dd, J=12.30, 11.04 Hz, 1 H) 2.69 (ddd, J=16.44, 8
.03, 4.39 Hz, 1 H) 2.78-2.92 (m, 5 H) 3.03 (br. s., 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.92 (s,
3 H) 3.95-4.05 (m, 2 H) 4.15-4.35 (m, 2 H) 4.56 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 5.28 (d, J=9
.79 Hz, 1 H) 5.53 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.38 (dd, J=8.53, 2.01 Hz,
1 H) 7.71 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H)。

30

40

【0192】

ステップ 8 :

2.0 M の L i O H (0.047 mL、0.094 mmol) を、ステップ 7 の生成物 (1
2 mg、0.019 mmol) の T H F (0.25 mL) および M e O H (0.25 mL
) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を 1.0 M の H C l でクエンチし、エーテル
で希釈した。有機物を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物
を白色の固形物として得た (12 mg、100%)。LCMS: 保持時間=1.84分, [M-H]⁻=624
P h e n o m e n e x L u n a C 1 8 1 0 μ (3 x 5 0 mm); 溶媒 A = 5 % メタ
ノール - 95 % 水 - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 95 % メタノール - 5 % 水 - 1

50

0 mM 酢酸アンモニウム ; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μ L ; 波長 = 220 nm。

【 0193 】

ステップ 9 :

HATU (9 mg、0.023 mmol) を、(1S, 2R) - 2 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) ピ (シクロプロパン) - 2 - カルボキサミド、TFA 塩 (10 mg、0.029 mmol)、ステップ 8 の生成物 (12 mg、0.019 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (10 μ L、0.058 mmol) のジクロロメタン溶液 (0.5 mL) に加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を prep. HPLC で精製し [YMC C18 10 μ (19 x 100 mm) ; 流速 = 20 mL / 分 ; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]、化合物 27 を白色の固形物として得た (7 mg、43 %)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.17-0.28 (m, 2 H) 0.46-0.61 (m, 2 H) 0.77-0.86 (m, 1 H) 0.92 (s, 3 H) 0.94 (s, 3 H) 0.96-1.07 (m, 3 H) 1.10 (s, 9 H) 1.21-1.32 (m, 3 H) 1.34-1.40 (m, 2 H) 1.40-1.49 (m, 1 H) 1.66-1.74 (m, 2 H) 1.74-1.79 (m, 1 H) 1.82 (dd, J=8.24, 5.80 Hz, 1 H) 1.84-1.94 (m, 1 H) 2.56 (dd, J=12.21, 6.71 Hz, 1 H) 2.69 (ddd, J=12.67, 8.55, 4.43 Hz, 1 H) 2.74-2.81 (m, 1 H) 2.81 (s, 3 H) 2.83-2.91 (m, 1 H) 2.91-2.99 (m, 1 H) 3.04 (s, 3 H) 3.78 (dd, J=11.29, 6.41 Hz, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 3.95-4.06 (m, 2 H) 4.28-4.41 (m, 1 H) 4.54 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 5.33 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 5.61 (d, J=11.29 Hz, 1 H) 6.39 (s, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.36 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H)。LCMS: 保持時間=1.92 分, [M-H]⁻=850 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm) ; 溶媒 A = 5 % メタノール - 95 % 水 - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 95 % メタノール - 5 % 水 - 10 mM 酢酸アンモニウム ; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μ L ; 波長 = 220 nm。

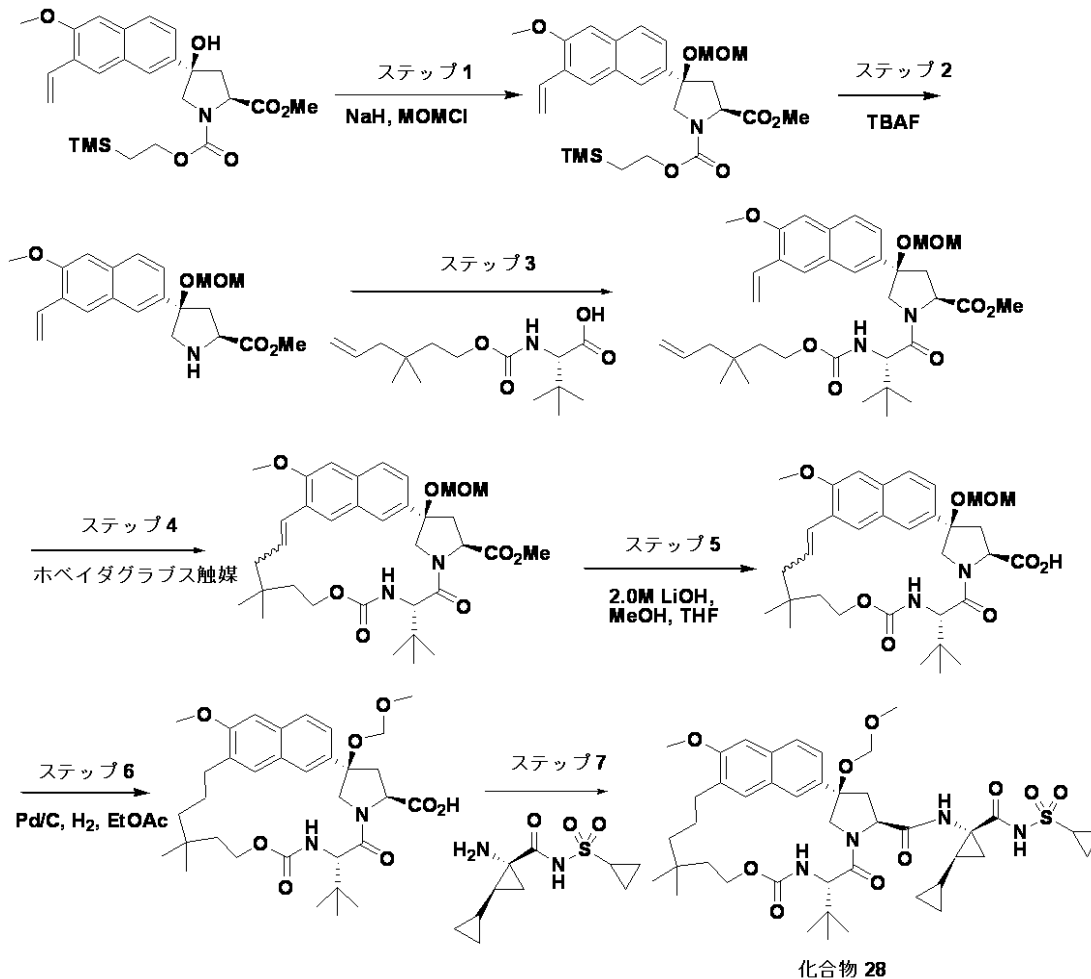
10

20

【 0194 】

化合物 28 の製造

【化 3 7】



10

20

ステップ 1 :

NaH (油中 60%) (68.7 mg、1.717 mmol) を、0 で、(2S, 4R) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル)エチル) 4 - ヒドロキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (450 mg、0.954 mmol) および MOM - Cl (0.13 mL、1.717 mmol) の DMF 溶液に加え、その温度で 3 時間攪拌した。反応液を EtOAc および飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。有機物を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た。粗製物質を Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40% EtOAc のヘキサン溶液)、(2S, 4R) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル)エチル) 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) - 4 - (メトキシメトキシ) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレートを白色の泡沫状物として得た (320 mg、65%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.05 (d, J=19.83 Hz, 9 H) 0.87-1.01 (m, 1 H) 1.04-1.15 (m, 1 H) 2.59 -2.76 (m, 1 H) 2.82 (dd, J=12.80, 3.76 Hz, 1 H) 3.31 (d, J=4.77 Hz, 3 H) 3.79 (d, J=5.27 Hz, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 4.10-4.31 (m, 4 H) 4.35-4.52 (m, 3 H) 5.38 (dd, J=11.17, 1.38 Hz, 1 H) 5.90 (dd, J=17.69, 2.13 Hz, 1 H) 7.04-7.23 (m, 2 H) 7.35-7.49 (m, 1 H) 7.64-7.77 (m, 2 H) 7.87 (d, J=6.78 Hz, 1 H)。

30

40

【 0 1 9 5】

ステップ 2 :

TBAF (1.0 M の THF 溶液) (1.86 mL、1.86 mmol) を、(2S, 4R) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル)エチル) 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) - 4 - (メトキシメトキシ) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (320 mg、0.621 mmol) の THF 溶液 (5 mL) に加え、室温

50

で4時間攪拌した。反応液を食塩水およびEtOAcで希釈した。有機物を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を濃い油状物として得た。LCMS:保持時間=1.35分, $[M+H]^+=372$ Phenomenex Luna C18 10 μ (3x50 mm); 溶媒A = 10%メタノール - 90%水 - 0.1%TFA、溶媒B = 90%メタノール - 10%水 - 0.1%TFA; グラジエント = 0% ~ 100%溶媒B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm。

【0196】

ステップ3:

HATU (259 mg、0.682 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) - 4 - (メトキシメトキシ) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (230 mg、.62 mmol)、(S) - 2 - ((3, 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニルオキシ) カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (177 mg、0.620 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.325 mL、1.860 mmol) のDCM溶液 (10 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、Biota g eによりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (5 ~ 40% EtOAcのヘキサン溶液)、生成物を濃い油状物として得た (290 mg、73%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.82-0.95 (m, 6 H) 1.14 (s, 9 H) 1.44-1.63 (m, 2 H) 1.86-2.00 (m, 2 H) 2.61-2.81 (m, 2 H) 3.30 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 3.96-4.07 (m, 1 H) 4.15-4.31 (m, 2 H) 4.31-4.44 (m, 2 H) 4.44-4.64 (m, 3 H) 4.92-5.10 (m, 2 H) 5.31-5.42 (m, 2 H) 5.67-5.84 (m, 1 H) 5.92 (dd, J=17.57, 1.51 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.12 (dd, J=17.82, 11.29 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=8.38, 1 H) 7.71 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H)。

【0197】

ステップ4:

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((3, 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニルオキシ) カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) - 4 - (メトキシメトキシ) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (290 mg、0.454 mmol) のDCE溶液 (100 mL) 溶液を窒素で30分間分散させ、次いでホベイダ - グラブス触媒 (第2世代) (28 mg、0.045 mmol) を加え、反応を密封し、80 で終夜加熱した。反応液を濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質をBiota g eによりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 60% EtOAcのヘキサン溶液)、精製した生成物を白色の泡沫状物として得た (210 mg、76%)。

【0198】

ステップ5:

2.0 MのLiOH (1.19 mL、2.38 mmol) をステップ4の生成物 (290 mg、0.475 mmol) のTHF (2 mL) およびMeOH (2 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を1.0 MのHClおよびEtOAcで希釈した。有機物を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の泡沫状物として得た (210 mg、74%)。LCMS:保持時間=2.05分, $[M+H]^+=597$ Phenomenex Luna C18 10 μ (3x50 mm); 溶媒A = 10%メタノール - 90%水 - 0.1%TFA、溶媒B = 90%メタノール - 10%水 - 0.1%TFA; グラジエント = 0% ~ 100%溶媒B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm。

【0199】

ステップ6:

10% Pd/C (38 mg、0.035 mmol) を、ステップ5の生成物 (210 mg、0.352 mmol) のEtOAc溶液 (5 mL) に加え、水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応液をナイロンフリットで濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の泡沫状物として得た (180 mg、85%)。LCMS:保持時間=1.89分, $[M+H]^+=599$ Phenomenex

Luna C18 10 μ (3 \times 50 mm) ; 溶媒 A = 5%メタノール - 95%水 - 10 mM酢酸アンモニウム、溶媒 B = 95%メタノール - 5%水 - 10 mM酢酸アンモニウム ; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μ l ; 波長 = 220 nm。

【0200】

ステップ7 :

HATU (171 mg、0.451 mmol) を、(1S, 2R) - 2 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) ピ (シクロプロパン) - 2 - カルボキサミド、HCl 塩 (101 mg、0.361 mmol)、ステップ6の生成物 (180 mg、0.301 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.16 mL、0.902 mmol) のジクロロメタン溶液 (2 mL) に加え、室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、次いで prep. HPLC で精製した [Sunfire C18 10 μ (30 \times 100 mm) ; 流速 = 42 mL / 分 ; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM酢酸アンモニウムを用いる)]。生成物フラクションを濃縮し、化合物28を白色の固形物として得た (66 mg、24%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.11-0.28 (m, 2 H) 0.42-0.60 (m, 2 H) 0.76-0.86 (m, 1 H) 0.92 (s, 3 H) 0.94 (s, 3 H) 0.95-1.03 (m, 3 H) 1.09 (s, 9 H) 1.21-1.27 (m, 1 H) 1.28-1.37 (m, 3 H) 1.39-1.48 (m, 1 H) 1.60-1.80 (m, 5 H) 1.84-1.97 (m, 1 H) 2.52-2.60 (m, 1 H) 2.60-2.70 (m, 2 H) 2.85-3.01 (m, 2 H) 3.40 (s, 3 H) 3.65 (dd, J=10.99, 6.71 Hz, 1 H) 3.87 (d, J=10.99 Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.99 (td, J=11.06, 5.65 Hz, 1 H) 4.33-4.45 (m, 3 H) 4.55 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 5.03 (d, J=10.99 Hz, 1 H) 5.47 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 6.46 (br. s., 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.44 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.77-7.87 (m, 2 H)。LCMS: 保持時間=2.06分, [M-H]⁻=823 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 \times 50 mm) ; 溶媒 A = 5%メタノール - 95%水 - 10 mM酢酸アンモニウム、溶媒 B = 95%メタノール - 5%水 - 10 mM酢酸アンモニウム ; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μ l ; 波長 = 220 nm。

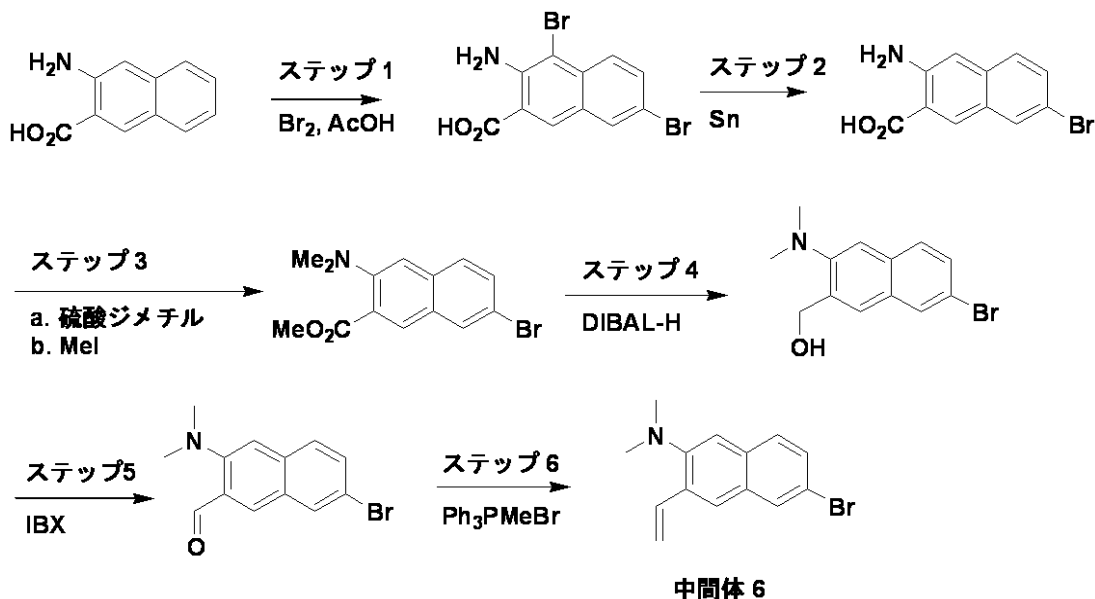
10

20

【0201】

中間体6の製造

【化38】



30

40

ステップ1 :

臭素 (10.32 mL、200 mmol) の酢酸溶液 (50 mL) を、3 - アミノ - 2 - ナフトエ酸 (15 g、80 mmol) の酢酸溶液 (100 mL) に30分かけて滴下して加えた。添加後、反応液を1時間加熱還流し、冷却し、氷水に注いだ。固形生成物を濾

50

過し、水で洗浄し、空気乾燥し、生成物を黄色の固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 7.62 (dd, J=9.16, 1.83 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H).

【0202】

ステップ2:

スズ(9.50 g、80 mmol)を、3-アミノ-4,7-ジブromo-2-ナフトエ酸(27.6 g、80 mmol)を懸濁した酢酸(250 mL)および濃HCl(50 mL、80 mmol)溶液に加え、2時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、得られた沈殿物を濾過し、減圧下で終夜乾燥し、3-アミノ-7-ブromo-2-ナフトエ酸を淡黄色の固形物として得た(19 g、収率89%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 7.03 (s, 1 H) 7.41-7.48 (m, 1 H) 7.48-7.55 (m, 1 H) 8.05 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H).

10

【0203】

ステップ3:

硫酸ジメチル(21.15 mL、221 mmol)を、3-アミノ-7-ブromo-2-ナフトエ酸(19 g、71.4 mmol)および炭酸カリウム(49.3 g、357 mmol)を混合したアセトン溶液(400 mL)に加え、終夜かけて加熱還流した。反応液を冷却し、水(10 mL)を加え、硫酸ジメチルが過剰になるのを防ぐために、1時間攪拌を続けた。反応混合液を濾過し、濃縮し、次いで残渣をDCM中に移し、水で洗浄した。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製物質を得た。粗製物質は、モノおよびビスメチル化生成物の混合物を含んだ。生成した混合物およびヨードメタン(4.46 mL、71.4 mmol)のDMF溶液(300 mL)を0℃に冷却し、水素化ナトリウム(2.86 g、71.4 mmol)を何度かに分けて加えた。反応液を室温で終夜加温した。反応液を水で希釈し、エーテルで抽出した。エーテル層を食塩水で洗浄し、回収し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、メチル7-ブromo-3-(ジメチルアミノ)-2-ナフトエートを橙色の油状物として得た(22.5 g、収率102%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 2.90 (s, 6 H) 3.91-4.02 (m, 3 H) 7.16 (s, 1 H) 7.49-7.53 (m, 1 H) 7.54-7.58 (m, 1 H) 7.89 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H).

20

【0204】

ステップ4:

水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0 MのDCM溶液)(219 mL、219 mmol)を、メチル7-ブromo-3-(ジメチルアミノ)-2-ナフトエート(22.5 g、73.0 mmol)のTHF溶液(300 mL)に-40℃(アセトニトリル/ドライアイス)でゆっくり加えた。添加後、反応液を3時間攪拌し、EtOAc(100 mL)を加え、氷浴を除去した。5分後、1.0 MのHCl溶液(200 mL)を加え、10分間攪拌した。有機物を1.0 MのHCl溶液および食塩水で洗浄し、次いで乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た。粗製物質をBiota g eで精製し(5~25% EtOAc:Hex)、(7-ブromo-3-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-イル)メタノールを橙色の薄い油状物として得た(11 g、収率53.8%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 2.83 (s, 6 H) 4.95 (s, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.51 (dd, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.62 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=1.53 Hz, 1 H).

30

40

【0205】

ステップ5:

IBX(14.29 g、51.0 mmol)を、(7-ブromo-3-(ジメチルアミノ)ナフタレン-2-イル)メタノール(11 g、39.3 mmol)のDMSO溶液(150 mL)に加え、45℃に加熱した。反応が完了後、反応液を水で希釈し、エーテルで抽出した(2x)。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、7-ブromo-3-(ジメチルアミノ)-2-ナフトアルデヒドを濃い橙色の固形物として得た(10 g、収率92%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 2.95 (s, 6 H) 7.30 (s, 1 H) 7.51-7.66 (m, 2 H) 8.01 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 10.39 (s, 1

50

H).

【0206】

ステップ6:

BuLi (28.8 mL、71.9 mmol) をメチルトリフェニルホスホニウム プロミド (25.7 g、71.9 mmol) のTHF溶液 (165 mL) に0 で加えた。混合物を0 で1時間、窒素下で攪拌した。7-プロモ-3-(ジメチルアミノ)-2-ナフトアルデヒド (10 g、36.0 mmol) のTHF溶液 (165 mL) を0 で滴下して加えた。混合物を終夜、0 から室温で攪拌し、反応液を濾過し、濃縮した。残渣をジエチルエーテルで希釈し、水で分離した。エーテル層を回収し、食塩水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮し、粗製物質を得た。生成物をBiotageで精製し (5~25% EtOAc:Hex)、6-プロモ-N,N-ジメチル-3-ビニルナフタレン-2-アミンを淡い橙色の固形物として得た (8.4 g、収率85%)。LCMS: 保持時間=1.29分。[M+H]⁺=277; Phenomenex-Luna C-18 (5m) (3.0 x 50 mm); 溶媒A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント 0% ~ 100% 溶媒B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μL; 波長 = 220。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.77-2.85 (m, 6 H) 5.31-5.42 (m, 1 H) 5.79-5.92 (m, 1 H) 7.04-7.19 (m, 1 H) 7.19-7.29 (m, 1 H) 7.39-7.50 (m, 1 H) 7.50-7.63 (m, 1 H) 7.77 (d, J=13.12 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=11.60 Hz, 1 H)。

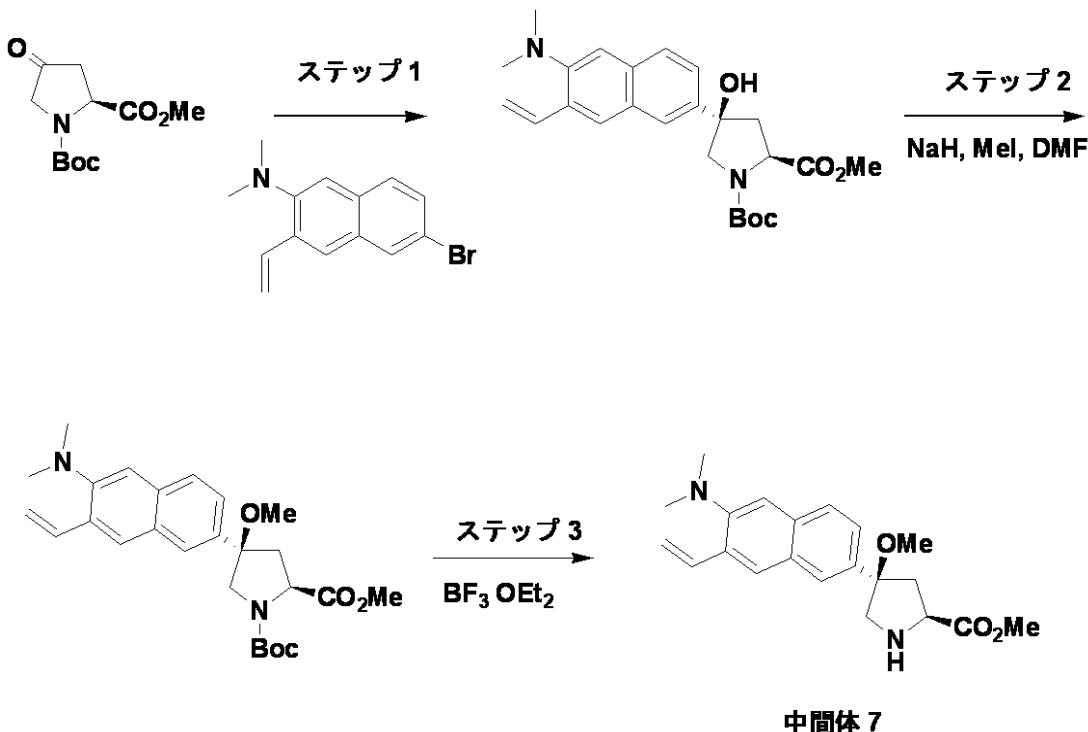
10

【0207】

20

中間体7の製造:

【化39】



30

40

ステップ1:

マグネシウム (0.388 g、15.97 mmol) を、丸底フラスコ中、窒素下で1時間攪拌し、マグネシウムターニング (turnings) の表面のひっかきを促した。THF (10 mL) をマグネシウムターニングに加え、さらに30分間、攪拌した。6-プロモ-N,N-ジメチル-3-ビニルナフタレン-2-アミン (中間体6、4.2 g、15.21 mmol) のTHF溶液 (110 mL) を、還流で攪拌しながら滴下して加えた。生じた溶液を(S)-1-tert-ブチル-2-メチル-4-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (3.70 g、15.21 mmol) のトルエン溶液 (110 mL) に0 で

50

加え、1時間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl溶液でクエンチした。水層をDCMで抽出し、有機物を合わせて、乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製物質を得た。粗製物質をBiota-geによりフラッシュクロマトグラフィーで精製し(10~40%EtOAc:Hex)、(2S,4R)-1-tert-ブチル2-メチル4-(6-(ジメチルアミノ)-7-ビニルナフタレン-2-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレートを黄色の泡沫状物として得た(2.43g、収率36%)。LCMS:保持時間=1.29分。[M+H]⁺=441; Phenomenex-Luna C-18(5m)(3.0x50mm); 溶媒A=10%アセトニトリル-90%水-0.1%TFA、溶媒B=90%アセトニトリル-10%水-0.1%TFA; グラジエント0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持; 4mL/分; 注入量=5μL; 波長=220。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 1.48(d, 9H) 2.40(dd, J=18.01, 14.04 Hz, 1H) 2.71-2.81(m, 1H) 2.82(d, 6H) 3.85(d, 3H) 3.99-4.05(m, 1H) 4.42-4.62(m, 1H) 5.35(d, J=10.83, 1.37 Hz, 1H) 5.85(dd, J=17.70, 1.22 Hz, 1H) 7.13(dd, J=17.55, 10.83 Hz, 1H) 7.28(s, 1H) 7.48(ddd, J=8.24, 5.95, 1.68 Hz, 1H) 7.72(d, J=8.55 Hz, 1H) 7.82-7.98(m, 2H)。

10

【0208】

ステップ2:

NaH(油中60%)(0.397g、9.93mmol)を、0で、(2S,4R)-1-tert-ブチル2-メチル4-(6-(ジメチルアミノ)-7-ビニルナフタレン-2-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(2.43g、5.52mmol)およびヨウ化メチル(0.62mL、9.93mmol)のDMF溶液に加え、その温度で3時間攪拌した。反応液を次いで飽和塩化アンモニウム溶液およびエーテルでクエンチした。エーテル層を食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製物質を得た。粗製物質をBiota-geによりフラッシュクロマトグラフィーで精製し(5~35%EtOAcのヘキサン溶液)、(2S,4R)-1-tert-ブチル2-メチル4-(6-(ジメチルアミノ)-7-ビニルナフタレン-2-イル)-4-メトキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレートを黄色の泡沫状物として得た(2.18g、収率87%)。LCMS:保持時間=1.26分。[M+H]⁺=455; Phenomenex-Luna C-18(5μ)(3.0x50mm); 溶媒A=10%アセトニトリル-90%水-0.1%TFA、溶媒B=90%アセトニトリル-10%水-0.1%TFA; グラジエント0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持; 4mL/分; 注入量=5μL; 波長=220。

20

30

【0209】

ステップ3:

(2S,4R)-1-tert-ブチル2-メチル4-(6-(ジメチルアミノ)-7-ビニルナフタレン-2-イル)-4-メトキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(2.18g、4.80mmol)および4Aモレキュラシーブ(2g)を混合したDCM溶液(50mL)を室温で1.5時間攪拌した。反応液を0に冷却し、BF₃·OEt₂(3.0mL、23.98mmol)をゆっくり加えた。反応液を次いで室温まで加温した。反応液を飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、EtOAcで希釈した。有機物を食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製(2S,4R)-メチル4-(6-(ジメチルアミノ)-7-ビニルナフタレン-2-イル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレートを橙色の油状物として得た(1.48g、収率87%)。LCMS:保持時間=0.72分。[M+H]⁺=377; Phenomenex-Luna C-18(5μ)(3.0x50mm); 溶媒A=10%アセトニトリル-90%水-0.1%TFA、溶媒B=90%アセトニトリル-10%水-0.1%TFA; グラジエント0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持; 4mL/分; 注入量=5μL; 波長=220。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 2.57(dd, J=13.55, 9.54 Hz, 1H) 2.75(dt, J=13.55, 2.51 Hz, 1H) 2.83(s, 6H) 2.95(s, 3H) 3.12(d, J=12.05 Hz, 1H) 3.60(dd, J=11.92, 1.88 Hz, 1H) 3.82(s, 3H) 4.00(dd, J=9.54, 3.01 H

40

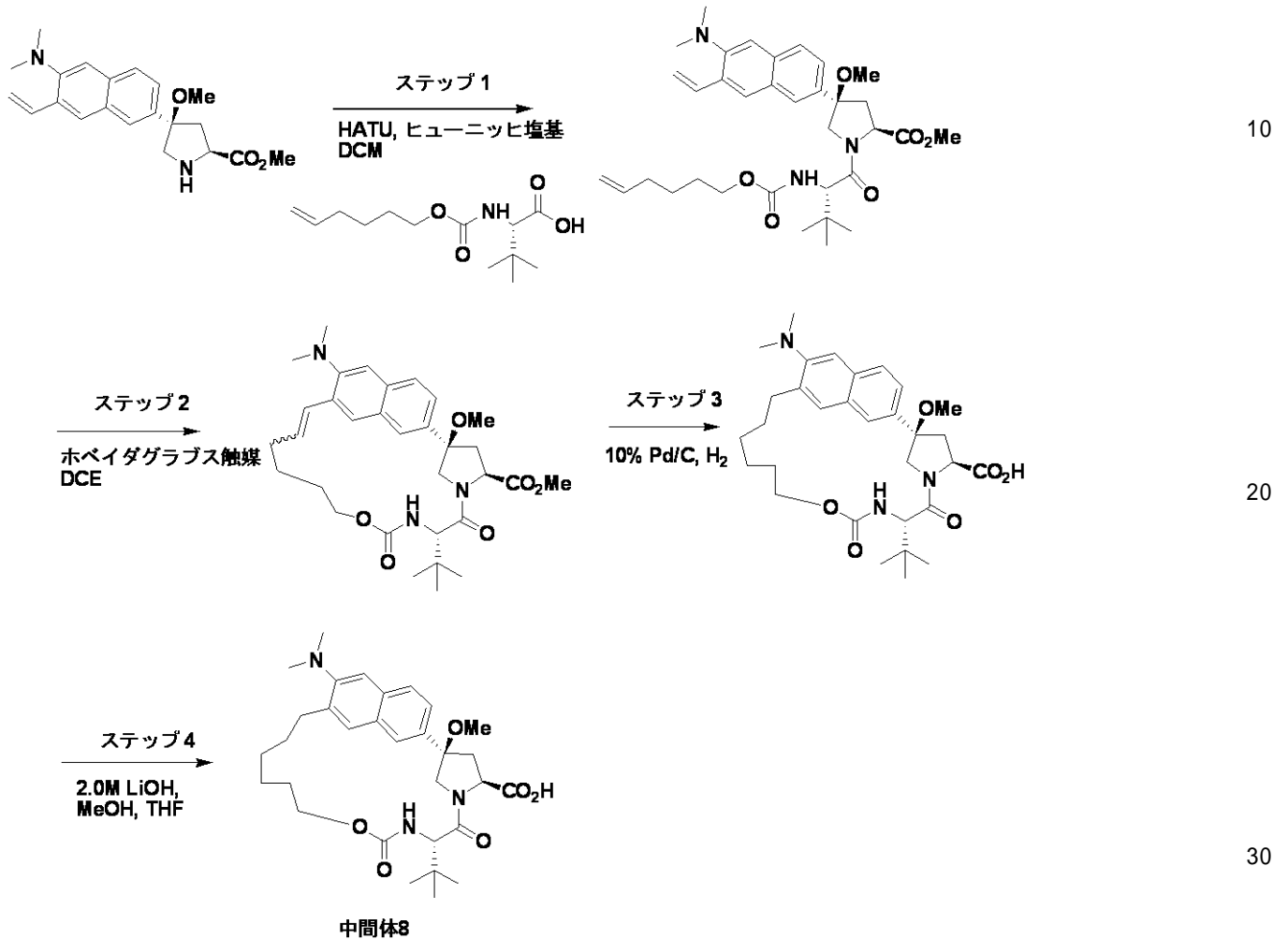
50

z, 1 H) 5.36 (dd, J=11.04, 1.51 Hz, 1 H) 5.86 (dd, J=17.57, 1.51 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=17.69, 10.92 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.41 (dd, J=8.53, 1.76 Hz, 1 H) 7.62-7.76 (m, 2 H) 7.90 (s, 1 H)

【0210】

中間体8の製造：

【化40】



ステップ1：

(S)-2-((ヘキサ-5-エニルオキシ)カルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸(0.806g、3.13mmol)、DIEA(1.094mL、6.26mmol)およびHATU(0.873g、2.297mmol)を、(2S,4R)-メチル4-(6-(ジメチルアミノ)-7-ビニルナフタレン-2-イル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレート(中間体7、0.74g、2.088mmol)のDCM溶液(20mL)に加えた。反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、Biota gで精製し(10~40% EtOAc:Hex)、(2S,4R)-メチル4-(6-(ジメチルアミノ)-7-ビニルナフタレン-2-イル)-1-((S)-2-((ヘキサ-5-エニルオキシ)カルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレートを白色の泡沫状物として得た(1.24g、収率100%)。LCMS:保持時間=1.48。[M+Na]⁺=616、Phenomenex-Luna C-18(5μ)(3.0x50mm);溶媒A=10%アセトニトリル-90%水-0.1%TFA、溶媒B=90%アセトニトリル-10%水-0.1%TFA;グラジエント0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持;4mL/分;注入量=5μL;波長=220。

【0211】

ステップ2：

10

20

30

40

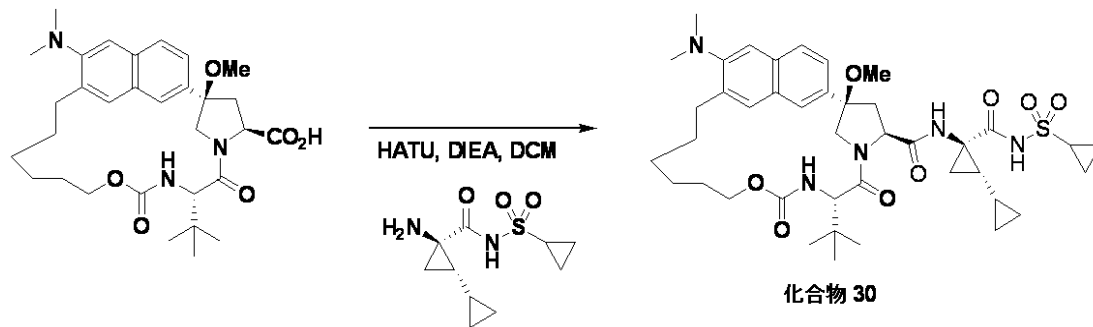
50

mmol)、および(1R, 2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド、pTSA塩(124mg、0.307mmol)を、中間体8(170mg、0.307mmol)のDCM溶液(3mL)に加えた。反応液を室温で2時間攪拌した。粗生成物を濃縮し、prepHPLCにより精製し[Sunfire Prep C18 OBD 5 μ (30 \times 100mm);流速=42mL/分;溶媒グラジエント70:30~5:95水/アセトニトリル(10mM酢酸アンモニウムを用いる)]、化合物29を白色の固形物として得た(11.8mg、収率5%)。LCMS:保持時間=1.26分。[M+H]⁺=766。Phenomenex-Luna C-18(5 μ)(3.0 \times 50mm);溶媒A=10%アセトニトリル-90%水-0.1%TFA、溶媒B=90%アセトニトリル-10%水-0.1%TFA;グラジエント0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持;4mL/分;注入量=5 μ L;波長=220。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.96-1.06 (m, 2 H) 1.11 (s, 9 H) 1.28-1.42 (m, 4 H) 1.47 (dd, J=9.46, 5.49 Hz, 2 H) 1.59 (dd, J=19.38, 13.28 Hz, 2 H) 1.66-1.72 (m, 1 H) 1.72-1.77 (m, 1 H) 1.94 (dd, J=8.24, 5.49 Hz, 1 H) 1.97-2.05 (m, 1 H) 2.36 (d, J=6.41 Hz, 1 H) 2.60 (t, J=11.75 Hz, 1 H) 2.84-2.91 (m, 2 H) 2.93 (s, 6 H) 3.05-3.17 (m, 3 H) 3.74 (dd, J=11.29, 6.10 Hz, 1 H) 3.83-3.95 (m, 2 H) 4.35-4.49 (m, 1 H) 4.55 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 4.94 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 5.08 (dd, J=10.22, 1.37 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=17.40 Hz, 1 H) 5.50 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 5.78 (ddd, J=17.24, 10.22, 8.85 Hz, 1 H) 6.36 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.54 (dd, J=8.70, 1.68 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.80 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 10.01 (br. s., 1 H).

【0215】

化合物30の製造:

【化42】



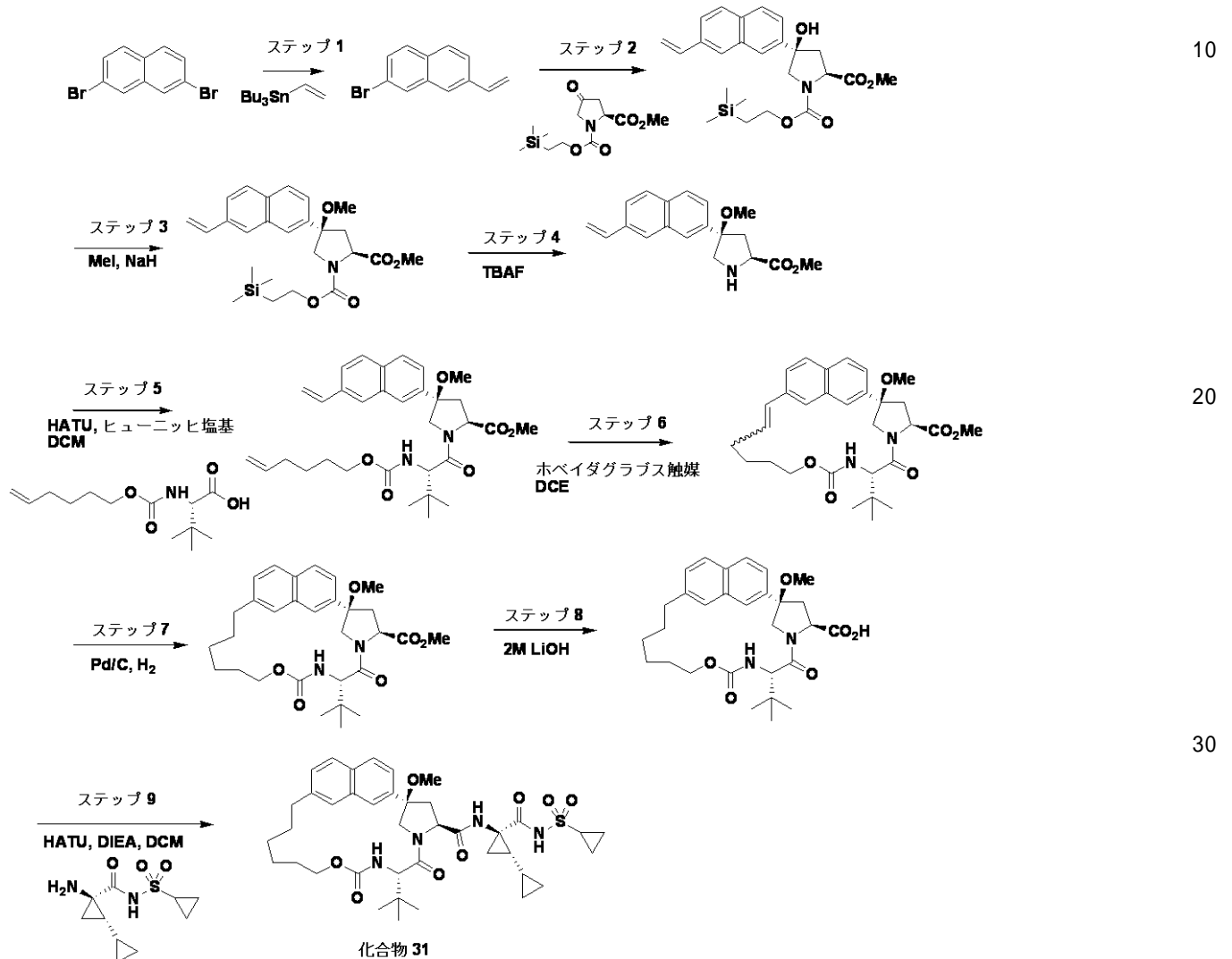
DIEA(0.161mL、0.921mmol)、HATU(128mg、0.338mmol)、および(1S, 2R)-2-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)ピ(シクロプロパン)-2-カルボキサミド、HCl塩(86mg、0.307mmol)を、中間体8(170mg、0.307mmol)のDCM溶液(3mL)に加えた。反応液を室温で2時間攪拌した。粗生成物を濃縮し、prepHPLCで精製し[Sunfire Prep C18 OBD 5 μ (30 \times 100mm);流速=42mL/分;溶媒グラジエント70:30~5:95水/アセトニトリル(10mM酢酸アンモニウムを用いる)]、化合物30を白色の固形物として得た(12mg、収率5%)。LCMS:保持時間=1.28分。[M+H]⁺=780 [M+Na]=802。Phenomenex-Luna C-18(5 μ)(3.0 \times 50mm);溶媒A=10%アセトニトリル-90%水-0.1%TFA、溶媒B=90%アセトニトリル-10%水-0.1%TFA;グラジエント0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持;4mL/分;注入量=5 μ L;波長=220。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.10-0.19 (m, 1 H) 0.23 (dt, J=9.46, 4.73 Hz, 1 H) 0.49 (dd, J=8.09, 4.12 Hz, 1 H) 0.51-0.57 (m, 1 H) 0.78-0.88 (m, 1 H) 0.92 (t, J=8.70 Hz, 1 H) 0.99-1.06 (m, 2 H) 1.06-1.10 (m, 1 H) 1.10 (s, 9 H) 1.25 (dd, J=9.46, 5.80 Hz, 1 H) 1.37 (td, J=8.93, 4.43 Hz, 3 H) 1.43-1.51 (m, 1 H) 1.53-1.64 (m, 2 H) 1.91-2.01 (m, 1 H) 2.34 (dd, J=12.05, 6.26 Hz, 1 H) 2

.60 (t, $J=11.75$ Hz, 1 H) 2.89 (s, 6 H) 2.80-3.00 (m, 4 H) 3.10 (s, 3 H) 3.73 (dd, $J=11.29, 6.41$ Hz, 1 H) 3.83-3.93 (m, 2 H) 4.33-4.48 (m, 1 H) 4.53 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H) 4.91 (d, $J=9.77$ Hz, 1 H) 5.47 (d, $J=9.46$ Hz, 1 H) 6.24 (s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.78 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 9.97-10.03 (m, 1 H).

【0216】

化合物 31 の製造 :

【化 4 3】



ステップ 1 :

密封可能な容器中で、2,7-ジブロモナフタレン (2.73 g、9.55 mmol) およびトリブチル(ビニル)スチンナン (2.79 mL、9.55 mmol) を、トルエン (75 mL) に加え、窒素で 10 分間スパージした。Pd(Ph₃P)₄ (0.552 g、0.477 mmol) を加え、密封し、90 °C で 4 時間加熱した。反応液を冷却し、セライトで濃縮し、Biotage で精製し (100% Hex)、2-プロモ-7-ビニルナフタレンを白色の固形物として得た (1.5 g、収率 67.4%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 5.39 (d, $J=10.79$ Hz, 1 H) 5.90 (d, $J=17.57$ Hz, 1 H) 6.88 (dd, $J=17.69, 10.92$ Hz, 1 H) 7.52 (dd, $J=8.66, 1.88$ Hz, 1 H) 7.63-7.72 (m, 3 H) 7.77 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.98 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H)。

【0217】

ステップ 2 :

マグネシウム (0.336 g、13.83 mmol) を丸底フラスコ中、窒素下で 15 分間攪拌し、マグネシウムターニングの表面のスクラッチング (scratching) を引き起こし

た。10 mLのTHFをマグネシウムターニングに加え、さらに30分間攪拌した。2-プロモ-7-ビニルナフタレン(3.07 g、13.17 mmol)のTHF溶液(90 mL)を、還流で勢いよく攪拌しながら滴下して加えた。この溶液に、(S)-2-メチル1-(2-(トリメチルシリル)エチル)4-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(3.78 g、13.17 mmol)のDCM溶液(110 mL)を室温に加え、1時間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl溶液でクエンチした。水層をDCMで抽出し、有機物を合わせて、乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製物質を得た。粗製物質をBiotageによりフラッシュクロマトグラフィーで精製し(10~40% EtOAc:Hex)、(2S,4R)-2-メチル1-(2-(トリメチルシリル)エチル)4-ヒドロキシ-4-(7-ビニルナフタレン-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレートを白色の泡沫状物として得た(1.55 g、収率27%)。LCMS:保持時間=1.90分。[M+Na]⁺=464。Phenomenex-Luna C-18 (5 μ)(3.0 x 50 mm); 溶媒A = 10%アセトニトリル-90%水-0.1% TFA、溶媒B = 90%アセトニトリル-10%水-0.1% TFA; グラジエント 0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 5 μL; 波長 = 220。

10

【0218】

ステップ3:

NaH(油中60%)(0.186 g、4.65 mmol)を、0 で、(2S,4R)-2-メチル1-(2-(トリメチルシリル)エチル)4-ヒドロキシ-4-(7-ビニルナフタレン-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(1.14 g、2.58 mmol)およびヨウ化メチル(0.291 mL、4.65 mmol)のDMF溶液に加え、その温度で3時間攪拌した。反応液を次いで飽和NH₄Cl溶液およびエーテルでクエンチした。エーテル層を食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製物質を得た。粗製物質をBiotageによりフラッシュクロマトグラフィーで精製し(20~40% EtOAcのヘキサン溶液)、(2S,4R)-2-メチル1-(2-(トリメチルシリル)エチル)4-メトキシ-4-(7-ビニルナフタレン-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレートを清澄な油状物として得た(845 mg、収率72%)。LCMS:保持時間=2.09分。[M+Na]⁺=478。Phenomenex-Luna C-18 (5 μ)(3.0 x 50 mm); 溶媒A = 10%アセトニトリル-90%水-0.1% TFA、溶媒B = 90%アセトニトリル-10%水-0.1% TFA; グラジエント 0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 5 μL; 波長 = 220。

20

30

【0219】

ステップ4:

TBAF(7.42 mL、7.42 mmol)を、(2S,4R)-2-メチル1-(2-(トリメチルシリル)エチル)4-メトキシ-4-(7-ビニルナフタレン-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(0.845 g、1.855 mmol)のTHF溶液(20 mL)に室温に加え、同一温度で終夜攪拌した。反応液をEtOAcおよび水で希釈した。有機層を回収し、食塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、(2S,4R)-メチル4-メトキシ-4-(7-ビニルナフタレン-2-イル)ピロリジン-2-カルボキシレートを淡褐色の油状物として得た(0.6 g、収率104%)。LCMS:保持時間=1.10分。[M+Na]⁺=334。Phenomenex-Luna C-18 (5 μ)(3.0 x 50 mm); 溶媒A = 10%アセトニトリル-90%水-0.1% TFA、溶媒B = 90%アセトニトリル-10%水-0.1% TFA; グラジエント 0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 5 μL; 波長 = 220。

40

【0220】

ステップ5:

(S)-2-(ヘキサ-5-エニルオキシ)カルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸(0.744 g、2.89 mmol)、DIEA(1.010 mL、5.78 mmol)

50

1) および HATU (0.806 g、2.120 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (0.6 g、1.927 mmol) の DCM 溶液 (20 mL) に加えた。反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、Biotage で精製し (10 ~ 40 % EtOAc : Hex)、(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((ヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレートを白色の泡沫状物として得た (0.7 g、収率 66%)。LCMS: 保持時間=2.05分。[M+Na]⁺=573。Phenomenex - Luna C - 18 (5 m) (3.0 x 50 mm); 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA; グラジエント 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μL; 波長 = 220。

【0221】

ステップ 6:

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((ヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (0.7 g、1.271 mmol) を DCE (130 mL) 中に溶解し、窒素ガスで15分間バブリングした。ホベイダ - グラブス触媒 (0.080 g、0.127 mmol) を加え、反応液を密封し、油浴中に70で3時間加熱した。反応液を冷却し、濃縮し、Biotage で精製し (10 ~ 50 % EtOAc / Hex)、生成物を白色の固形物として得た (91 mg、収率 14%)。LCMS: 保持時間=1.96分。[M+Na]⁺=545。Phenomenex - Luna C - 18 (5 μ) (3.0 x 50 mm); 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA; グラジエント 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μL; 波長 = 220。

【0222】

ステップ 7:

10 % パラジウム炭素 (19 mg、0.017 mmol) を、ステップ 6 の生成物 (91 mg、0.174 mmol) の酢酸エチル 溶液 (3 mL) に加え、水素バルーン下で終夜攪拌した。反応液をミリポアの millex - HV 0.45 μm フリットで濾過し、濃縮し、生成物を得た (90 mg、収率 99%)。LCMS: 保持時間=2.00分。[M+Na]⁺=547。Phenomenex - Luna C - 18 (5 μ) (3.0 x 50 mm); 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA; グラジエント 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μL; 波長 = 220。

【0223】

ステップ 8:

2.0 M の水酸化リチウム (0.25 mL、0.50 mmol) を、ステップ 7 の生成物 (90 mg、0.172 mmol) の THF (1.5 mL) および MeOH (1.5 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を 1 M の HCl で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、生成物を得た (70 mg、収率 80%)。LCMS: 保持時間=1.77分。[M+Na]⁺=533。Phenomenex - Luna C - 18 (5 μ) (3.0 x 50 mm); 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA; グラジエント 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μL; 波長 = 220。

【0224】

ステップ 9:

DIEA (0.072 mL、0.411 mmol)、HATU (57.3 mg、0.151 mmol)、および (1S, 2R) - 2 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) ピ

10

20

30

40

50

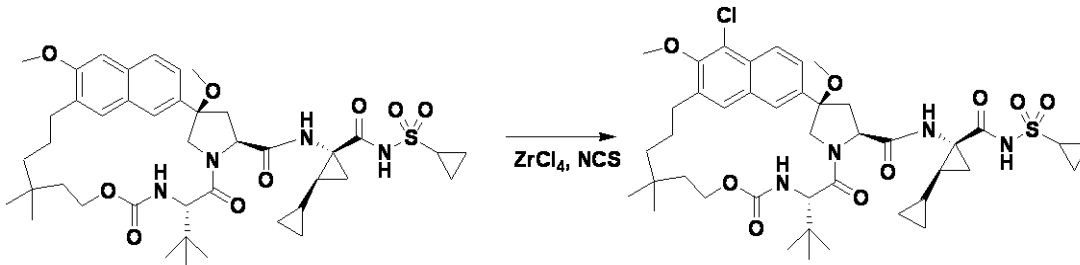
(シクロプロパン) - 2 - カルボキサミド、HCl 塩 (43 mg、0.151 mmol) を、ステップ 8 の生成物 (70 mg、0.137 mmol) の DCM 溶液 (2.5 mL) に加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した。粗生成物を濃縮し、prep HPLC により精製し [Sunfire Prep C18 OBD 5 μ (30 x 100 mm) ; 流速 = 4 mL / 分 ; 溶媒グラジエント 70 : 30 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]、化合物 31 を白色の固形物として得た (24 mg、収率 24%)。LCMS: 保持時間=1.89分。[M-H]⁻=735。Phenomenex - Luna C - 18 (5 m) (3.0 x 50 mm) ; 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% 酢酸アンモニウム ; グラジエント 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μ L ; 波長 = 220。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.12-0.27 (m, 2 H) 0.43-0.62 (m, 2 H) 0.77-0.87 (m, 1 H) 0.87-0.97 (m, 1 H) 0.97-1.04 (m, 2 H) 1.05-1.15 (m, 9 H) 1.17-1.28 (m, 3 H) 1.28-1.54 (m, 5 H) 1.73 (br. s., 2 H) 1.76-1.85 (m, 3 H) 2.33 (dd, J=12.05, 6.26 Hz, 1 H) 2.60 (t, J=11.75 Hz, 1 H) 2.71-2.88 (m, 2 H) 2.88-2.98 (m, 1 H) 3.14 (s, 3 H) 3.77 (dd, J=11.29, 6.41 Hz, 1 H) 3.84-3.96 (m, 2 H) 4.30 (dt, J=10.61, 7.21 Hz, 1 H) 4.58 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 4.93 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 5.54 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 6.35 (s, 1 H) 7.31 (dd, J=8.5

5, 1.53 Hz, 1 H) 7.45-7.59 (m, 3 H) 7.73 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

10

20

【0225】
化合物 32 の製造：
【化 44】



化合物 32

30

塩化ジルコニウム (IV) (0.15 mg、0.629 μ mol) および N - クロロコハク酸イミド (1.7 mg、0.013 mmol) を、化合物 19 (10 mg、0.013 mmol) の DCM 溶液 (0.5 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、prep HPLC により精製し [Sunfire Prep C18 OBD 5 μ (30 x 100 mm) ; 流速 = 4 mL / 分 ; 溶媒グラジエント 70 : 30 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]、化合物 32 を白色の固形物として得た (6 mg、収率 54%)。LCMS: 保持時間=2.72分。[M-MeOH]⁺=797。Phenomenex - Luna C - 18 (3 m) (30 x 2 mm) ; 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA ; グラジエント 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μ L ; 波長 = 220。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.12 (d, J=2.44 Hz, 2 H) 0.55 (br. s., 2 H) 0.87 (d, J=7.32 Hz, 2 H) 0.93 (d, J=11.60 Hz, 6 H) 1.01 (d, J=10.07 Hz, 2 H) 1.11 (s, 9 H) 1.68 (br. s., 6 H) 1.75-1.95 (m, 3 H) 2.38 (br. s., 1 H) 2.62 (br. s., 1 H) 2.80 (br. s., 1 H) 2.93 (br. s., 2 H) 3.10 (d, J=2.14 Hz, 3 H) 3.73 (br. s., 1 H) 3.86 (br. s., 1 H) 3.90 (d, J=2.44 Hz, 3 H) 3.93-4.05 (m, 1 H) 4.33 (br. s., 1 H) 4.47 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 4.98 (br. s., 1 H) 5.37 (br. s., 1 H) 6.21 (br. s., 1 H) 7.63 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.79 (br. s., 2 H) 8.22 (dd, J=8.55, 2.14 Hz, 1 H) 9.99 (br. s., 1 H).

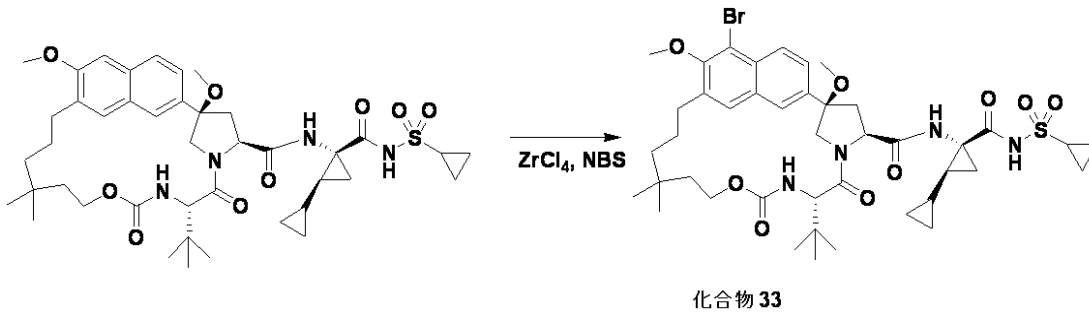
40

50

【 0 2 2 6 】

化合物 33 の製造 :

【 化 4 5 】



10

塩化ジルコニウム (IV) (0.73 mg、3.14 μmol) および N - プロモコハク酸イミド (11 mg、0.063 mmol) を、化合物 19 (50 mg、0.063 mmol) の DCM 溶液 (1 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、prep HPLC で精製し [Sunfire Prep C18 OBD 5 μ (30 x 100 mm) ; 流速 = 42 mL / 分 ; 溶媒グラジエント 70 : 30 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]、化合物 33 を白色の固形物として得た (28 mg、収率 50.4%)。LCMS: 保持時間 = 2.56 分。[M-MeOH]⁺ = 843。Phenomenex - Luna C-18 (3 m) (30 x 2 mm) ; 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA ; グラジエント 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μ L ; 波長 = 220。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.14 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 0.23 (d, J=4.58 Hz, 1 H) 0.43-0.62 (m, 2 H) 0.88 (d, J=11.90 Hz, 2 H) 0.93 (d, J=10.07 Hz, 6 H) 0.97-1.07 (m, 3 H) 1.12 (s, 9 H) 1.26 (d, J=5.80 Hz, 1 H) 1.28 (s, 1 H) 1.33-1.41 (m, 2 H) 1.68 (s, 2 H) 2.39 (s, 1 H) 2.62 (t, J=11.75 Hz, 1 H) 2.74-2.86 (m, 1 H) 2.89-2.95 (m, 1 H) 2.96 (s, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 3.73 (d, J=6.10 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.98 (s, 1 H) 4.34 (s, 1 H) 4.47 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 4.98 (s, 1 H) 5.37 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 6.18 (s, 1 H) 7.58-7.66 (m, 1 H) 7.79 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 10.00 (s, 1 H)。

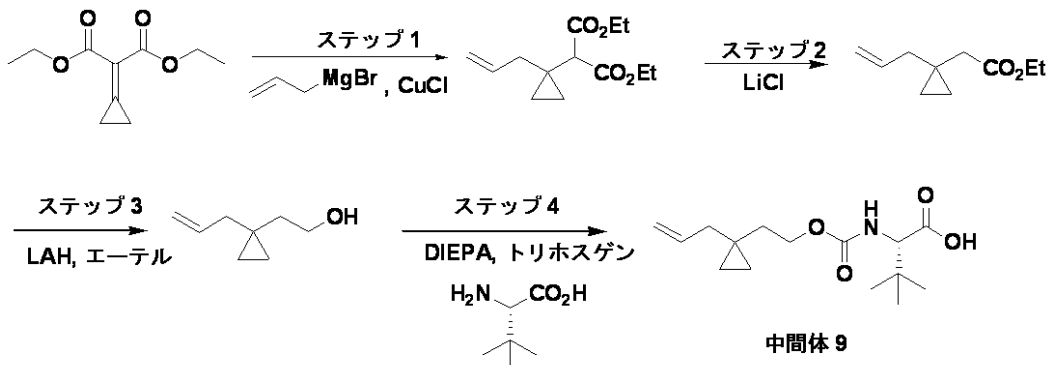
20

30

【 0 2 2 7 】

中間体 9 の製造 :

【 化 4 6 】



40

ステップ 1 :

アリルマグネシウムブロミド (1.0 M のエーテル溶液中) (9.4 mL、9.4 mmol) を塩化銅 (I) (42 mg、0.43 mmol) のエーテル溶液 (100 mL) 中に加え、-30 に冷却した。2 - シクロプロピリデンマロン酸ジエチル (1.7 g、8.58 mmol) (Eur. J. Org. Chem. 2004, p. 3992 に記載のように製造) を加え、反応液を室温で 1 時間加温した。反応液を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、それを 10 分間攪拌した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、濃縮し、2 - (1 - アリルシクロプロ

50

ピル) マロン酸ジエチルを淡黄色の油状物として得た (1.6 g、78%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.50-0.62 (m, 4 H) 1.27 (t, J=7.17 Hz, 6 H) 2.30 (d, J=7.02 Hz, 2 H) 3.22 (s, 1 H) 4.18 (q, J=7.02 Hz, 4 H) 4.95-5.10 (m, 2 H) 5.62-5.81 (m, 1 H).

【0228】

ステップ2:

塩化リチウム (0.529 g、12.48 mmol) を、2 - (1 - アリルシクロプロピル) マロン酸ジエチル (1.5 g、6.24 mmol) の dms o (15 mL) および水 (0.15 mL) 溶液に加え、170 で2時間加熱した。反応液を冷却し、食塩水およびエーテルで希釈した。水層をエーテルで抽出し、次いで有機物を合わせて、食塩水で洗浄し、乾燥し、濾過し、濃縮し、2 - (1 - アリルシクロプロピル) アセテートを淡い褐色の油状物として得た (1 g、95%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.36-0.50 (m, 4 H) 1.26 (t, J=7.17 Hz, 3 H) 2.11 (d, J=7.02 Hz, 2 H) 2.23 (s, 2 H) 4.13 (q, J=7.12 Hz, 2 H) 5.01-5.10 (m, 2 H) 5.69-5.88 (m, J=17.09, 10.07, 7.17, 7.17 Hz, 1 H).

10

【0229】

ステップ3:

水素化アルミニウムリチウム (2.0 M の THF 溶液) (3.0 mL、6.0 mmol) を、エチル 2 - (1 - アリルシクロプロピル) アセテート (1 g、5.94 mmol) のエーテル溶液 (50 mL) に何回かに分けて加え、それを室温で終夜攪拌した。反応液を水 (0.6 mL) で、次いで 3.0 M の NaOH 溶液 (1.2 mL) で、次いで水 (1.8 mL) でクエンチし、アルミニウム塩が全て沈殿するまで勢いよく攪拌した。混合物を硫酸マグネシウムで乾燥し、次いでセライトで濾過し、2 - (1 - アリルシクロプロピル) エタノールを得た (650 mg、87%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.24-0.43 (m, 4 H) 1.55 (t, J=7.02 Hz, 2 H) 2.02 (d, J=6.71 Hz, 2 H) 3.73 (t, J=7.02 Hz, 2 H) 4.96-5.14 (m, 2 H) 5.72-5.89 (m, 1 H).

20

【0230】

ステップ4:

ヒューニツヒ塩基 (0.93 mL、5.34 mmol) を 0 の、2 - (1 - アリルシクロプロピル) エタノール (741 mg、5.87 mmol) およびトリホスゲン (792 mg、2.67 mmol) のジオキサン溶液 (10 mL) に滴下して加えた。生じた白色の懸濁液を 0 で5分間攪拌し、次いで室温で1時間攪拌した。(S) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (700 mg、5.34 mmol) のジオキサン (20 mL) および 3 M NaOH (1.78 mL、5.34 mmol) 溶液を加えた。反応混合液を室温で終夜攪拌した。反応液をエーテルおよび 1.0 M の HCl で希釈し、エーテルで抽出した (2 x)。有機物を合わせて、乾燥し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。この物質をエーテル中に移し、飽和炭酸水素ナトリウム (3 x) で抽出した。水層を合わせて、エーテルで洗浄し、次いで濃 HCl で酸性化し、生成物をエーテルで抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、(S) - 2 - ((2 - (1 - アリルシクロプロピル) エトキシ) カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸を無色の油状物として得た (中間体 9、815 mg、54%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.25-0.40 (m, 4 H) 1.03 (s, 9 H) 1.60 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 2.03 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 4.10-4.19 (m, 3 H) 4.97-5.14 (m, 2 H) 5.21 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.68-5.89 (m, J=17.07, 10.04, 7.03, 7.03 Hz, 1 H).

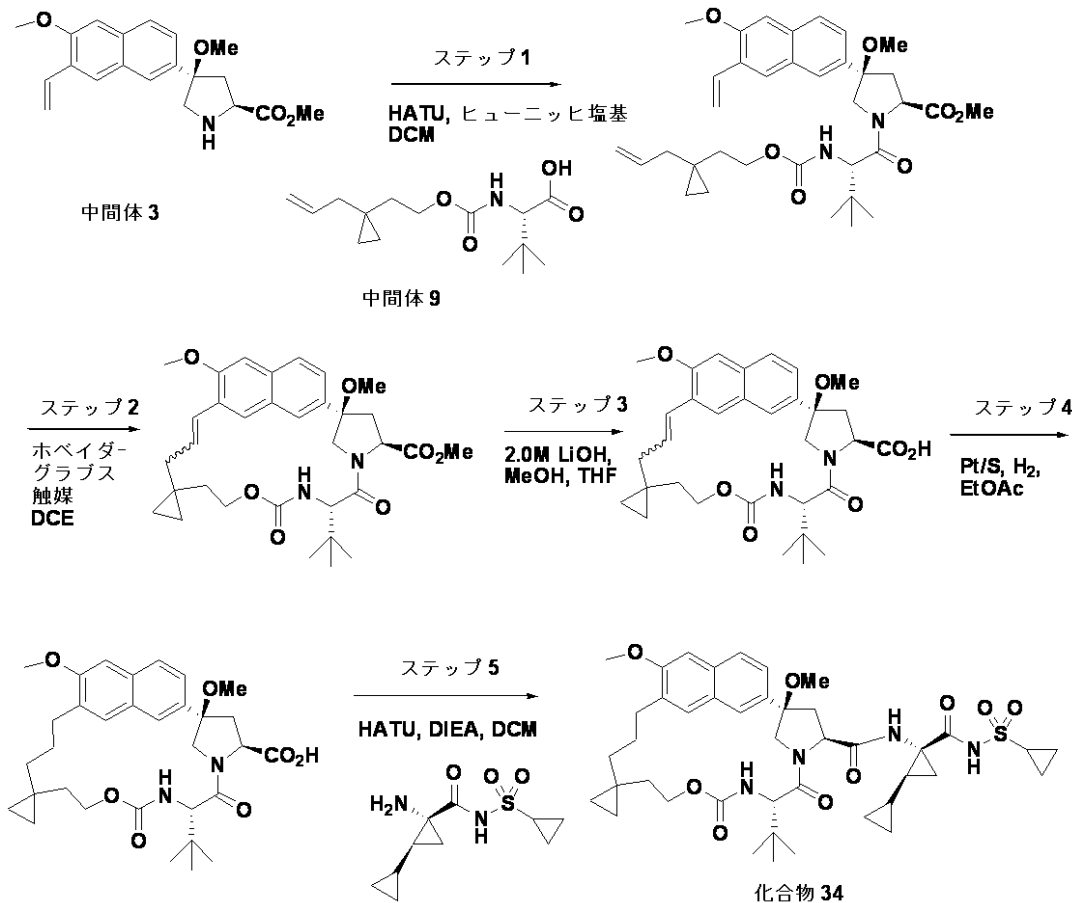
30

40

【0231】

化合物 34 の製造

【化 4 7】



10

20

ステップ 1 :

HATU (245 mg、0.644 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (中間体 3、200 mg、0.586 mmol)、(S) - 2 - ((2 - (1 - アリルシクロプロピル) エトキシ) カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (中間体 9、199 mg、0.703 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (0.31 mL、1.76 mmol) の DCM 溶液 (10 mL) に加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し、Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (5 ~ 40% EtOAc のヘキサン溶液)、(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((2 - (1 - アリルシクロプロピル) エトキシ) カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート を濃い油状物として得た (200 mg、56%)。LCMS: 保持時間=2.19 分, [M-OMe]⁺=575 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 × 50 mm) ; 溶媒 A = 10% メタノール - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% メタノール - 10% 水 - 0.1% TFA ; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持 ; 4 mL / 分 ; 注入量 = 5 μl ; 波長 = 220 nm。

30

40

【0232】

ステップ 2 :

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((2 - (1 - アリルシクロプロピル) エトキシ) カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (200 mg、0.330 mmol) の DCE 溶液 (75 mL) を窒素で 30 分間分散させ、次いでホベイダ - グラブス触媒 (第 2 世代) (21 mg、0.033 mmol) を加え、反応を密封し、80 °C で終夜加熱した。反応液を濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (20 ~ 50% EtOAc

50

cのヘキサン溶液)、精製した生成物を白色の泡沫状物として得た(180 mg、94%)。LCMS:保持時間=2.11分,[M+H]⁺=579 Phenomenex Luna C18 10 μ(3×50 mm);溶媒A=10%メタノール-90%水-0.1%TFA、溶媒B=90%メタノール-10%水-0.1%TFA;グラジエント=0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持;4 mL/分;注入量=5 μl;波長=220 nm。

【0233】

ステップ3:

2.0 MのLiOH(0.78 mL、1.56 mmol)を、ステップ2の生成物(180 mg、0.311 mmol)のTHF(2 mL)およびMeOH(2 mL)溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応液をエーテルおよび1.0 MのHCl溶液で希釈した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の泡沫状物として得た(160 mg、91%)。LCMS:保持時間=2.05分,[M+H]⁺=565 Phenomenex Luna C18 10 μ(3×50 mm);溶媒A=10%メタノール-90%水-0.1%TFA、溶媒B=90%メタノール-10%水-0.1%TFA;グラジエント=0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持;4 mL/分;注入量=5 μl;波長=220 nm。

10

【0234】

ステップ4:

白金、硫化、炭素上の5重量%、還元型(reduced)、乾燥(111 mg、0.028 mmol)を、ステップ2の生成物(160 mg、0.283 mmol)のEtOAc溶液(5 mL)に加え、水素雰囲気下2時間攪拌した。反応液をミリポア millex-HV 0.45 μm ナイロンフリットで濾過し、濃縮し、粗生成物を得た(140 mg、87%)。LCMS:保持時間=2.15分,[M-OMe]⁺=535 Phenomenex Luna C18 10 μ(3×50 mm);溶媒A=10%メタノール-90%水-0.1%TFA、溶媒B=90%メタノール-10%水-0.1%TFA;グラジエント=0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持;4 mL/分;注入量=5 μl;波長=220 nm。

20

【0235】

ステップ5:

HATU(122 mg、0.321 mmol)を、(1S,2R)-2-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)ピ(シクロプロパン)-2-カルボキサミド、HCl塩(90 mg、0.321 mmol)、ステップ4の生成物(140 mg、0.247 mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.13 mL、0.741 mmol)のジクロロメタン溶液(2 mL)に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、次いでprep.HPLCで精製した[Sunfire C18 10 μ(30×100 mm);流速=42 mL/分;溶媒グラジエント=95:5~5:95水/アセトニトリル(10 mM酢酸アンモニウムを用いる)]。生成物フラクションをspeed vacで濃縮し、化合物34を白色の固形物として得た(77 mg、39%)。¹H NMR(500 MHz,クロロホルム-d) δ ppm 0.17(ddd, J=9.31, 4.58, 4.43 Hz, 1 H) 0.23(dq, J=9.42, 4.69 Hz, 1 H) 0.28-0.37(m, 4 H) 0.45-0.59(m, 2 H) 0.83(qd, J=8.19, 4.12 Hz, 1 H) 0.90-0.97(m, 1 H) 0.97-1.06(m, 2 H) 1.12(s, 9 H) 1.20-1.29(m, 2 H) 1.29-1.41(m, 2 H) 1.42-1.53(m, 1 H) 1.64-1.84(m, 3 H) 1.88-2.00(m, 1 H) 2.00-2.15(m, 1 H) 2.41(dd, J=11.75, 6.26 Hz, 1 H) 2.60(t, J=11.60 Hz, 1 H) 2.70-2.87(m, 2 H) 2.87-2.96(m, 1 H) 3.08(s, 3 H) 3.78(dd, J=11.29, 6.41 Hz, 1 H) 3.87(d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.93(s, 3 H) 4.10(td, J=11.06, 5.65 Hz, 1 H) 4.41(td, J=11.37, 5.04 Hz, 1 H) 4.46(d, J=9.77 Hz, 1 H) 5.04(d, J=10.07 Hz, 1 H) 5.47(d, J=9.46 Hz, 1 H) 6.42(s, 1 H) 7.07(s, 1 H) 7.50(dd, J=8.55, 1.53 Hz, 1 H) 7.74(d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.79(s, 1 H) 7.91(s, 1 H) 10.04(s, 1 H)。

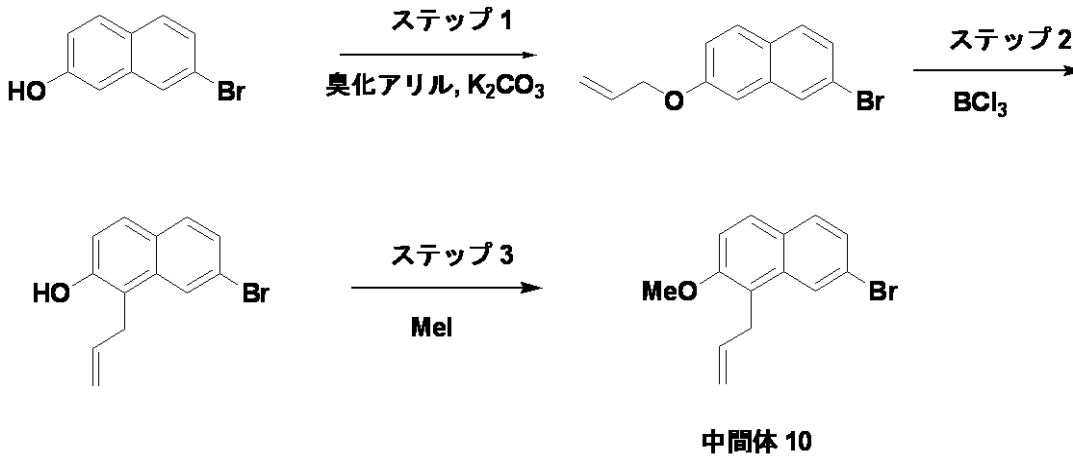
30

40

【0236】

中間体10の製造:

【化 4 8】



10

ステップ 1 :

臭化アリル (1.9 mL、22.41 mmol) を、7 - プロモナフタレン - 2 - オール (5 g、22.41 mmol) および炭酸カリウム (12.39 g、90 mmol) のアセトン溶液 (90 mL) に加え、18 時間加熱還流した。反応液を部分的に濃縮し、水およびエーテル中に移した。有機物を回収し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、2 - (アリルオキシ) - 7 - プロモナフタレンを得た (6 g、22.80 mmol、収率 102 %)。LCMS: 保持時間=2.30分。[M+H]⁺=264 および 262; Phenomenex - Luna C - 18 (5 μ) (30 x 2); 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA; グラジエント 0 % ~ 100 % 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ L; 波長 = 220。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 4.66 (dt, J=5.27, 1.38 Hz, 2 H) 5.35 (dd, J=10.54, 1.25 Hz, 1 H) 5.43-5.55 (m, 1 H) 6.03-6.20 (m, 1 H) 7.05 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=8.91, 2.38 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=8.66, 1.88 Hz, 1 H) 7.57-7.67 (m, 1 H) 7.72 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=1.76 Hz, 1 H)

20

【 0 2 3 7】

ステップ 2 :

三塩化ホウ素 (23.5 mL、23.56 mmol) を、2 - (アリルオキシ) - 7 - プロモナフタレン (6.2 g、23.56 mmol) の DCM 溶液 (150 mL) に 0 で加え、20 分間攪拌し、室温まで加温した。反応液を室温で 20 分間攪拌し、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、最終生成物の 1 - アリル - 7 - プロモナフタレン - 2 - オールを褐色の油状物として得た (6.1 g、23.18 mmol、収率 98 %)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 3.78 (dt, J=5.77, 1.76 Hz, 2 H) 5.01-5.22 (m, 2 H) 5.98-6.15 (m, J=17.10, 10.26, 5.77, 5.77 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.78, 1.76 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=9.03 Hz, 2 H) 8.05 (d, J=1.76 Hz, 1 H)。

30

【 0 2 3 8】

ステップ 3 :

ヨードメタン (1.7 mL、27.8 mmol) を、1 - アリル - 7 - プロモナフタレン - 2 - オール (6.1 g、23.18 mmol) および炭酸セシウム (9.06 g、27.8 mmol) の DMF 溶液 (110 mL) に加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した (3 x)。有機物を合わせて、食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、1 - アリル - 7 - プロモ - 2 - メトキシナフタレンを得た (中間体 10、5.87 g、91 %)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 3.81 (dt, J=5.80, 1.68 Hz, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 4.97 (dq, J=17.09, 1.83 Hz, 1 H) 5.00-5.07 (m, 1 H) 5.95-6.09 (m, 1 H) 7.30 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=8.70, 1.98 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=1.83

40

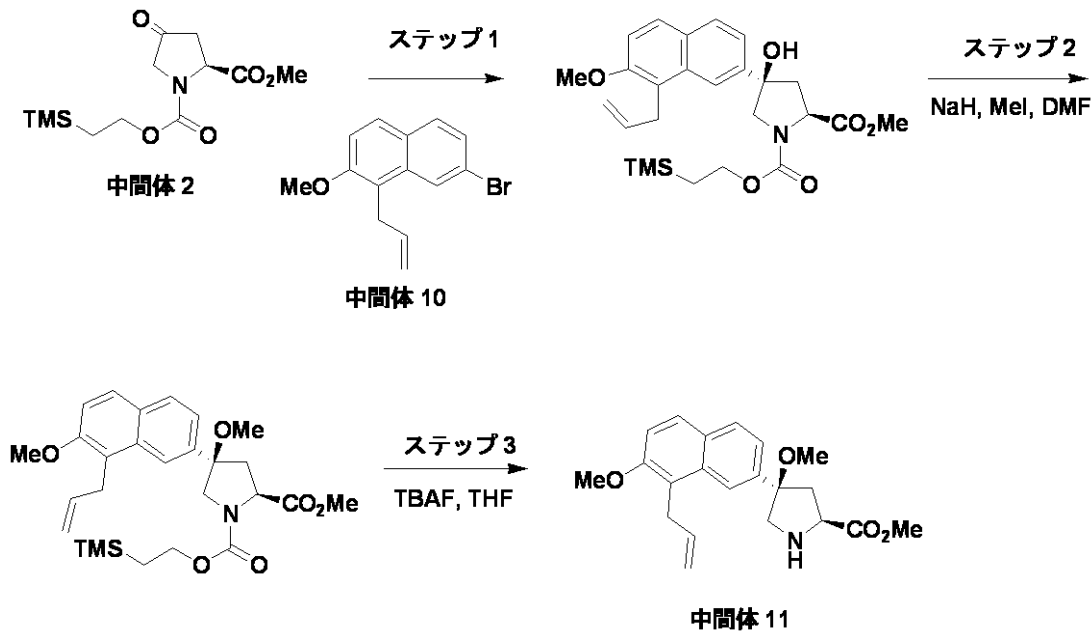
50

Hz, 1 H)

【 0 2 3 9 】

中間体 11 の製造 :

【 化 4 9 】



10

20

ステップ 1 :

マグネシウム (0.541 g、22.24 mmol) を丸底フラスコ中、窒素下で 30 分間攪拌し、マグネシウムターニングの表面のスクラッチングを促した。10 mL の THF をマグネシウムターニングに加え、さらに 30 分間攪拌した。1 - アリル - 7 - ブロモ - 2 - メトキシナフタレン (中間体 10) (5.87 g、21.18 mmol) の THF 溶液 (75 mL) を、勢いよく攪拌しながら還流で、滴下して加えた。このグリニャール溶液 (85 mL) を (S) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) 4 - オキソピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (6.08 g、21.16 mmol) の DCM 溶液 (75 mL) に室温で加え、1 時間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。水層を DCM で抽出し、有機物を合わせて、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製物質を得た。粗製物質を Biota ge によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (5 ~ 40 % EtOAc : Hex)、(2 S , 4 R) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) 4 - (8 - アリル - 7 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレートを黄色の油状物として得た (4.34 g、8.94 mmol、収率 42%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm -0.01-0.12 (m, 9 H) 1.04 (dd, J=9.16, 7.93 Hz, 2 H) 2.38-2.55 (m, 1 H) 2.73-2.86 (m, 1 H) 3.73-3.79 (m, 1 H) 3.82-3.87 (m, 3 H) 3.88 (br. s., 1 H) 3.91-3.94 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.97-4.08 (m, 2 H) 4.17-4.31 (m, 2 H) 4.52-4.70 (m, 1 H) 4.89-5.07 (m, 2 H) 5.96-6.15 (m, 1 H) 7.28-7.33 (m, 1 H) 7.41 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.78-7.83 (m, 1 H) 8.04-8.12 (m, 1 H) .

30

40

【 0 2 4 0 】

ステップ 2 :

NaH (油中 60%) (0.643 g、16.09 mmol) を、0 で、(2 S , 4 R) - 2 - メチル 1 - (2 - (トリメチルシリル) エチル) 4 - (8 - アリル - 7 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (4.34 g、8.94 mmol) およびヨウ化メチル (1.0 mL、16.09 mmol) の DMF 溶液に加え、その温度で 3 時間攪拌した。反応液を次いで飽和 NH₄Cl 溶液およびエーテルでクエンチした。エーテル層を食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製物質を得た。粗製物質を Biota ge によりフラッシュクロマトグラ

50

フィーで精製し(5~45% EtOAcのヘキサン溶液)、(2S, 4R)-2-メチル 1-(2-(トリメチルシリル)エチル)4-(8-アリル-7-メトキシナフタレン-2-イル)-4-メトキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレートとして得た(2.97g、5.94mmol、収率66%)。LCMS:保持時間=2.44分。[M+H]⁺=500; Phenomenex-Luna C-18(5m); 溶媒A=10%アセトニトリル-90%水-0.1%TFA、溶媒B=90%アセトニトリル-10%水-0.1%TFA; グラジエント 0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持; 4mL/分; 注入量=5μL; 波長=220。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm -0.01-0.12(m, 9H) 0.89-1.14(m, 2H) 1.56-1.78(m, 1H) 2.62(ddd, J=12.74, 9.10, 3.01 Hz, 1H) 2.87(t, J=13.30 Hz, 1H) 2.95(d, J=4.77 Hz, 3H) 3.73-3.83(m, 3H) 3.84-3.89(m, 2H) 3.94-3.99(m, 3H) 4.01-4.11(m, 1H) 4.17-4.34(m, 2H) 4.45-4.71(m, 1H) 4.92-5.08(m, 2H) 5.93-6.17(m, 1H) 7.29-7.42(m, 2H) 7.69-7.91(m, 3H)。

10

【0241】

ステップ3:

TBAF(1.0MのTHF、23.8mL、23.78mmol)を、(2S, 4R)-2-メチル 1-(2-(トリメチルシリル)エチル)4-(8-アリル-7-メトキシナフタレン-2-イル)-4-メトキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(2.97g、5.94mmol)のTHF溶液(20mL)に加え、室温で終夜攪拌した。反応液をDCMで希釈し、水、次いで食塩水で洗浄した。有機層を回収し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製の(2S, 4R)-メチル 4-(8-アリル-7-メトキシナフタレン-2-イル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシレートとして得た(中間体11、2.28g、6.41mmol、収率108%)。LCMS:保持時間=1.35分。[M+H]⁺=356; Phenomenex-Luna C-18(5μ)(30×2); 溶媒A=10%アセトニトリル-90%水-0.1%TFA、溶媒B=90%アセトニトリル-10%水-0.1%TFA; グラジエント 0%~100%溶媒B(2分かけて)、次いで1分保持; 4mL/分; 注入量=5μL; 波長=220。

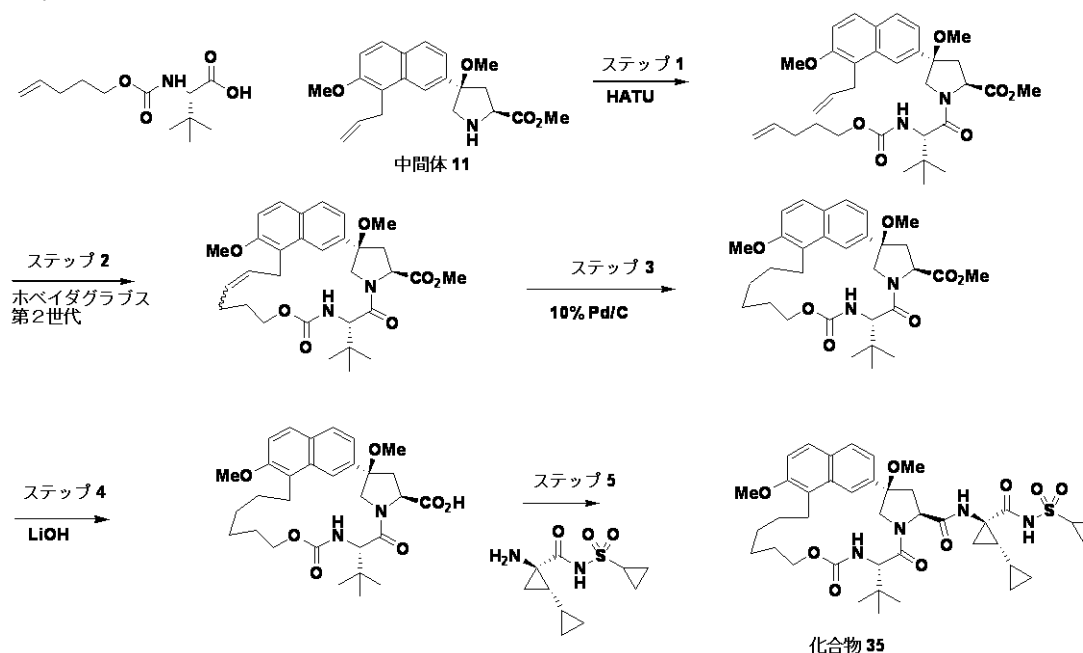
20

【0242】

化合物35の製造:

【化50】

30



40

ステップ1:

(S)-3,3-ジメチル-2-((ペンタ-4-エニルオキシ)カルボニルアミノ)ブタン酸(205mg、0.844mmol)、DIEA(0.393mL、2.251m

50

mol) および HATU (235 mg、0.619 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - (8 - アリル - 7 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキシレート (中間体 11、200 mg、0.563 mmol) の DCM 溶液 (5 mL) に加えた。反応液を室温で 18 時間攪拌した。反応液を濃縮し、Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40% EtOAc : Hex)、(2S, 4R) - メチル 4 - (8 - アリル - 7 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 1 - ((S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - ((ペンタ - 4 - エニルオキシ)カルボニルアミノ)ブタノイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキシレートを白色の粘着性の泡沫状物として得た (300 mg、0.517 mmol、収率 92%)。LCMS: 保持時間=2.32 分。[M+H]⁺=581; Phenomenex - Luna C - 18 (5 μ); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μL; 波長 = 220。

10

【0243】

ステップ 2:

(2S, 4R) - メチル 4 - (8 - アリル - 7 - メトキシナフタレン - 2 - イル) - 1 - ((S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - ((ペンタ - 4 - エニルオキシ)カルボニルアミノ)ブタノイル) - 4 - メトキシピロリジン - 2 - カルボキシレート (300 mg、0.517 mmol) を DCE 溶液 (53 mL) 中に溶解し、窒素ガスで 15 分間バブルした。ホベイダ - グラブスの第 2 世代触媒 (32.5 mg、0.052 mmol) を加え、油浴中に 80 °C で 2 時間加熱した。粗生成物を Biotage で精製し (5 ~ 50% EtOAc / Hex)、生成物を緑褐色の泡沫状物として得た (189 mg、0.342 mmol、収率 66%)。LCMS: 保持時間=2.06 分。[M+H]⁺=553; Phenomenex - Luna C - 18 (5 μ) (30 × 2); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μL; 波長 = 220。

20

【0244】

ステップ 3:

ステップ 2 の生成物 (140 mg、0.253 mmol) の酢酸エチル溶液 (3 mL) を 10% パラジウム炭素 (27.0 mg、0.025 mmol) で処理し、水素バルーン下で終夜、水素化した。反応液をミリポア millex - HV 0.45 μm プラグで濾過し、濃縮し、生成物を得た (131 mg、0.236 mmol、収率 93%)。LCMS: 保持時間=2.15 分。[M+H]⁺=555; Phenomenex - Luna C - 18 (5 μ) (30 × 2); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μL; 波長 = 220。

30

【0245】

ステップ 4:

2.0 M の水酸化リチウム (0.354 mL、0.709 mmol) を、ステップ 3 の生成物 (131 mg、0.236 mmol) の THF (1.5 mL) および MeOH (1.5 mL) 溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を 1 M の HCl で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、生成物を白色の泡沫状物として得た (122 mg、0.226 mmol、収率 96%)。LCMS: 保持時間=1.91 分。[M+H]⁺=541; Phenomenex - Luna C - 18 (5 μ) (30 × 2); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μL; 波長 = 220。

40

【0246】

ステップ 5:

50

DIEA (0.12 mL, 0.677 mmol)、HATU (94 mg, 0.248 mmol)、および (1S, 2R) - 2 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) ピ (シクロプロパン) - 2 - カルボキサミド、HCl 塩 (70 mg, 0.248 mmol) を、ステップ 4 の生成物 (122 mg, 0.226 mmol) の DCM 溶液 (2.5 mL) に加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した。粗生成物を濃縮し、prep HPLC で精製し、化合物 35 を白色の固形物として得た (40.4 mg, 0.050 mmol、収率 22%)。LCMS: 保持時間=2.22 分。[M-OMe]⁺=735; Phenomenex - Luna C - 18 (5 μ) (30 × 2); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μL; 波長 = 220。

10

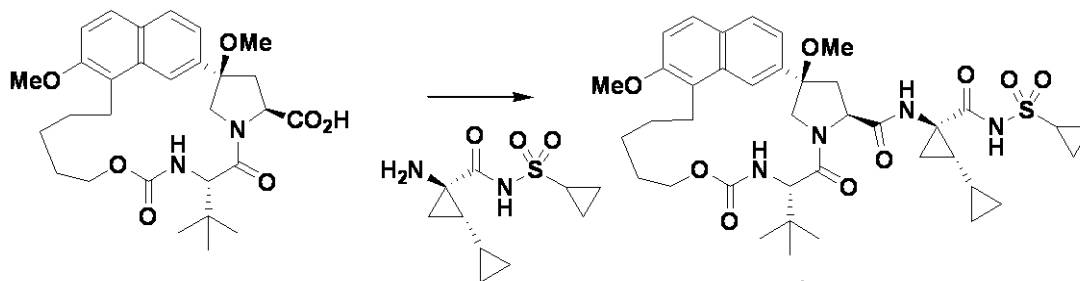
¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.33 (td, J=7.71, 4.73 Hz, 2 H) 0.48-0.66 (m, 2 H) 0.92 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 0.97-1.06 (m, 2 H) 1.04-1.08 (m, 2 H) 1.09 (s, 9 H) 1.16-1.30 (m, 1 H) 1.34-1.46 (m, 2 H) 1.52 (d, 2 H) 1.64-1.73 (m, 3 H) 1.85 (dd, J=7.78, 5.95 Hz, 1 H) 2.40 (dd, J=13.73, 10.07 Hz, 1 H) 2.63-2.93 (m, 1 H) 2.95-3.07 (m, 6 H) 3.95 (s, 3 H) 4.18-4.38 (m, 3 H) 4.45 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 4.49-4.63 (m, 1 H) 4.63-4.78 (m, 1 H) 5.29 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 6.62-7.11 (m, 1 H) 7.27-7.35 (m, 1 H) 7.38-7.49 (m, 1 H) 7.63-7.77 (m, 2 H) 7.79-7.90 (m, 1 H) 9.75 (br. s., 1 H).

【0247】

化合物 36 の製造:

20

【化51】



化合物 36

化合物 36 を、化合物 35 の製法に従って、ただし製法のステップ 1 において、(S) - 2 - ((ブタ - 3 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸を用いて製造した。LCMS: 保持時間=2.15 分。[M-OMe]⁺=721; Phenomenex - Luna C - 18 (5 μ) (30 × 2); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μL; 波長 = 220。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.33 (td, J=7.71, 4.73 Hz, 2 H) 0.48-0.66 (m, 2 H) 0.92 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 0.97-1.06 (m, 2 H) 1.04-1.08 (m, 2 H) 1.09 (s, 9 H) 1.16-1.30 (m, 1 H) 1.34-1.46 (m, 2 H) 1.64-1.73 (m, 3 H) 1.85 (dd, J=7.78, 5.95 Hz, 1 H) 2.40 (dd, J=13.73, 10.07 Hz, 1 H) 2.63-2.93 (m, 1 H) 2.95-3.07 (m, 6 H) 3.95 (s, 3 H) 4.18-4.38 (m, 3 H) 4.45 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 4.49-4.63 (m, 1 H) 4.63-4.78 (m, 1 H) 5.29 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 6.62-7.11 (m, 1 H) 7.27-7.35 (m, 1 H) 7.38-7.49 (m, 1 H) 7.63-7.77 (m, 2 H) 7.79-7.90 (m, 1 H) 9.75 (br. s., 1 H).

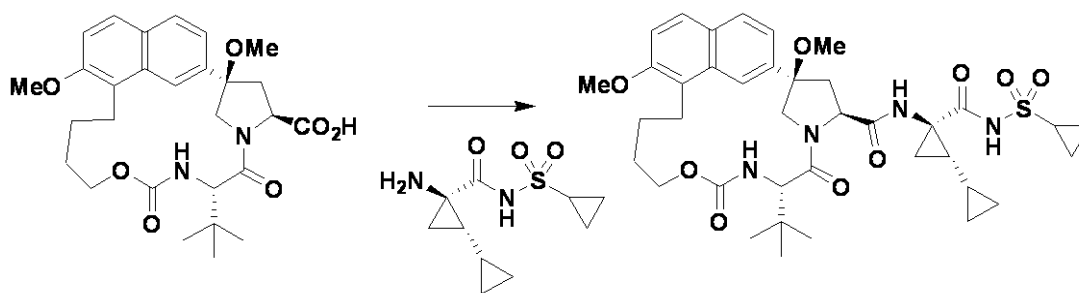
30

40

【0248】

化合物 37 の製造:

【化 5 2】



化合物 37

10

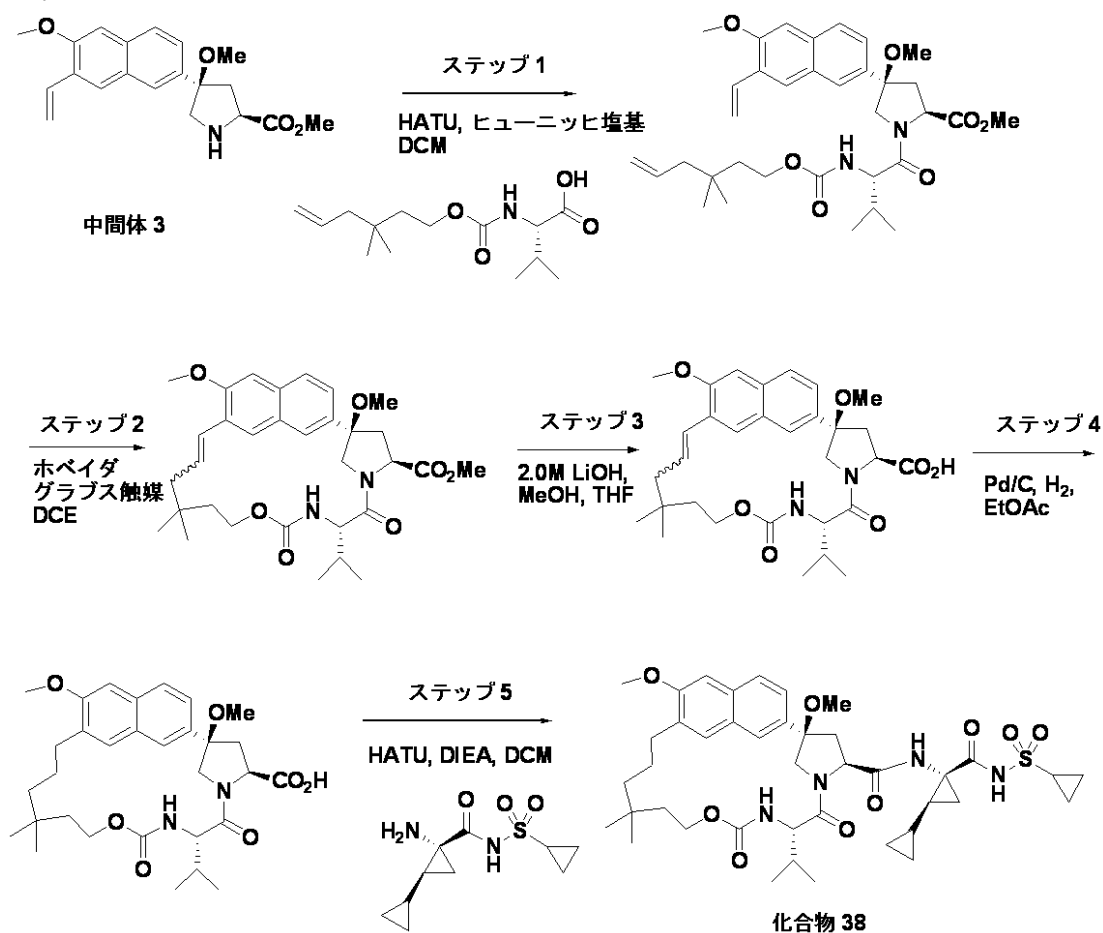
化合物 37 を、化合物 35 の製法に従って、ただし製法のステップ 1 において、(S) - 2 - (アシルオキシカルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸を用いて製造した。LCMS: 保持時間=2.13分。[M-OMe]⁺=707; Phenomenex - Luna C - 18 (5 μ) (30 x 2); 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント 0% ~ 100% 溶媒 B (2 分かけて)、次いで 1 分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μL; 波長 = 220。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.13-0.29 (m, 2 H) 0.51-0.60 (m, 2 H) 0.77-0.89 (m, 1 H) 0.92-0.99 (m, 1 H) 1.02 (d, J=7.93 Hz, 2 H) 1.04-1.06 (m, 1 H) 1.06-1.15 (m, 9 H) 1.16-1.27 (m, 1 H) 1.29-1.43 (m, 3 H) 1.79 (dd, J=8.09, 5.65 Hz, 2 H) 1.98 (d, J=12.82 Hz, 1 H) 2.40 (dd, J=12.05, 6.56 Hz, 1 H) 2.65 (t, J=11.29 Hz, 1 H) 2.87 (t, J=11.60 Hz, 1 H) 2.91-2.98 (m, 1 H) 3.00-3.17 (m, 3 H) 3.50 (td, J=12.36, 7.02 Hz, 1 H) 3.65 (dd, J=10.38, 6.41 Hz, 1 H) 3.80-3.91 (m, 1 H) 3.91-3.95 (m, 3 H) 3.97 (s, 1 H) 4.57 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 5.02-5.18 (m, 2 H) 5.43 (d, J=10.68 Hz, 1 H) 6.17 (br. s., 1 H) 7.30 (d, J=8.85 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.55, 1.22 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.83 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 9.88 (br. s., 1 H).

20

【 0 2 4 9】

化合物 38 の製造

【化 5 3】



10

20

ステップ 1 :

HATU (160 mg、0.422 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (中間体 3、120 mg、0.351 mmol)、(S) - 2 - ((3, 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (143 mg、0.527 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.18 mL、1.054 mmol) の DCM 溶液 (4 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40 % EtOAc のヘキサン溶液)、(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((3, 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレートを白色の泡沫状物として得た (156 mg、75%)。LCMS: 保持時間=1.44分, [M-OMe]⁺=563 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% メタノール - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% メタノール - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

30

40

【0250】

ステップ 2 :

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((3, 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (156 mg、0.262 mmol) の DCE 溶液 (50 mL) を窒素で30分間スパーズし、次いでホバイダ - グラブス触媒 (第2世代) (16.5 mg、0.026 mmol) を加え、反応を密封し、80 °C で終夜加熱した。反応液を濃縮し、Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (10 ~ 40 % EtOAc のヘキサン溶液)、生成物を

50

白色の泡沫状物として得た (105 mg、71%)。LCMS: 保持時間=2.01分, [M+H]⁺=567 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% メタノール - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% メタノール - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

【0251】

ステップ3:

2.0 M の LiOH (0.46 mL、0.92 mmol) を、ステップ2の生成物 (105 mg、0.185 mmol) の MeOH (1 mL) および THF (1 mL) 溶液に加え、室温で3日間攪拌した。反応液を1.0 M の HCl でクエンチし、EtOAc で希釈した。有機物を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の固形物として得た (100 mg、98%)。LCMS: 保持時間=2.05分, [M+H]⁺=553 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% メタノール - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% メタノール - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

【0252】

ステップ4:

10% Pd/C (19 mg、0.018 mmol) を、ステップ3の生成物 (100 mg、0.181 mmol) の MeOH 溶液 (2 mL) に加え、水素雰囲気下で4時間攪拌した。反応液をミリポア millex - HV 0.45 μm ナイロンフリットで濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の泡沫状物として得た (100 mg、100%)。LCMS: 保持時間=2.01分, [M+H]⁺=555 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% メタノール - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% メタノール - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。

【0253】

ステップ5:

HATU (103 mg、0.270 mmol) を、(1S, 2R) - 2 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) ピ (シクロプロパン) - 2 - カルボキサミド、HCl 塩 (76 mg、0.270 mmol)、ステップ4の生成物 (100 mg、0.180 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.094 mL、0.541 mmol) のジクロロメタン溶液 (2 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、次いで prep. HPLC で精製した [Sunfire C18 10 μ (30 x 100 mm); 流速 = 42 mL / 分; 溶媒グラジエント = 95:5 ~ 5:95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]。生成物フラクションを speed vac で濃縮し、化合物38を白色の固形物として得た (69 mg、49%)。LCMS: 保持時間=2.13分, [M+Na]⁺=803 Phenomenex Luna C18 10 μ (3 x 50 mm); 溶媒 A = 10% メタノール - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% メタノール - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μl; 波長 = 220 nm。 ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.01-0.15 (m, 1 H) 0.17-0.31 (m, J=9.54, 4.84, 4.84, 4.58 Hz, 1 H) 0.42-0.61 (m, 2 H) 0.84-0.90 (m, 2 H) 0.90 (s, 3 H) 0.99 (s, 3 H) 1.01-1.05 (m, 2 H) 1.08 (t, J=6.71 Hz, 6 H) 1.16-1.27 (m, 3 H) 1.36-1.47 (m, 1 H) 1.56 (td, J=13.20, 4.73 Hz, 1 H) 1.69-1.88 (m, 5 H) 2.06-2.20 (m, 1 H) 2.29 (dd, J=11.90, 6.10 Hz, 1 H) 2.63 (t, J=11.60 Hz, 1 H) 2.71-2.81 (m, 1 H) 2.82-2.90 (m, 1 H) 2.91-3.01 (m, 1 H) 3.15 (s, 3 H) 3.73 (dd, J=11.29, 6.10 Hz, 1 H) 3.90 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 4.01 (td, J=10.99, 6.10 Hz, 1 H) 4.29 (t, J=9.61 Hz, 1 H) 4.41 (td, J=11.22, 4.43 Hz, 1 H) 5.16 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 5.57 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 6.39 (s, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.51 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.76 (d, J=8

10

20

30

40

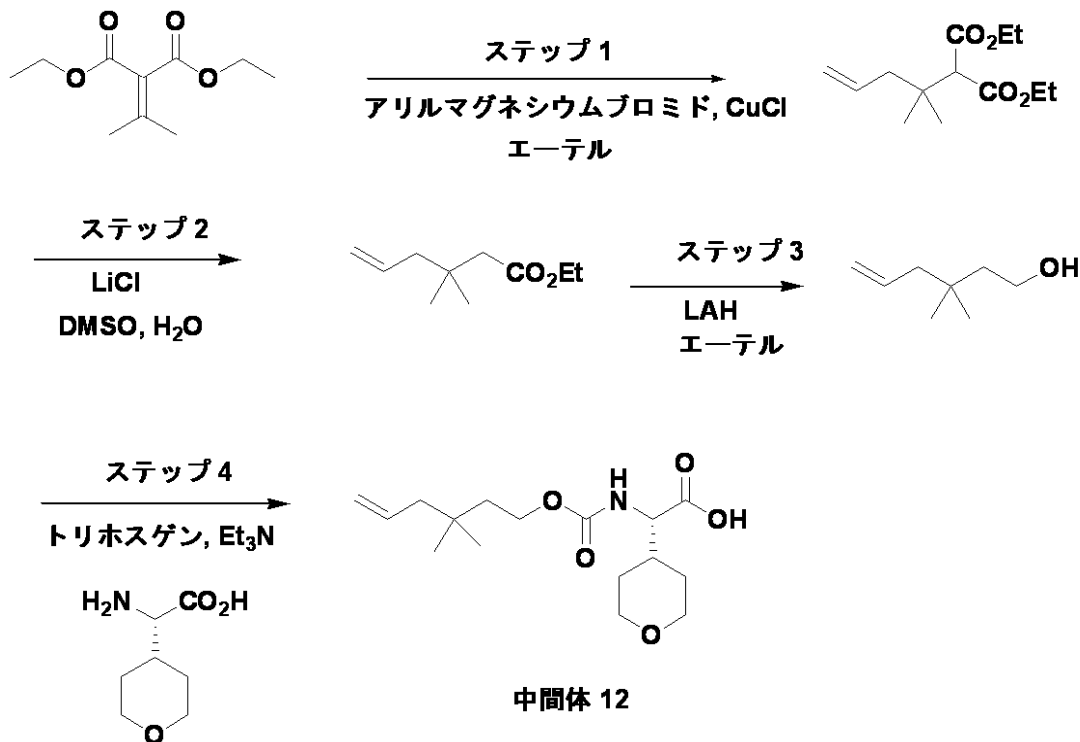
50

.55 Hz, 1 H) 10.19 (s, 1 H).

【 0 2 5 4 】

中間体 1 2 の製造 :

【 化 5 4 】



10

20

ステップ 1 :

アリルマグネシウムブロミド (1.0 M のエーテル溶液中) (137 mL、137 mmol) を塩化銅 (I) (6.24 mmol) のエーテル溶液 (250 mL) 中に加え、 - 30 に冷却した。イソプロピリデンマロン酸ジエチル (24.5 mL、125 mmol) を加え、反応液を室温で 2 時間加温した。反応液を飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチし、これを 30 分間攪拌した。有機層を分離し、乾燥し、濾過し、濃縮し、2 - (2 - メチルペンタ - 4 - エン - 2 - イル) マロン酸ジエチルを淡い黄色の油状物として得た (30.3 g、128 mmol、収率 100%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 1.12 (s, 6 H) 1.27 (t, J=7.15 Hz, 6 H) 2.23 (d, J=7.53 Hz, 2 H) 3.31 (s, 1 H) 4.18 (q, J=7.11 Hz, 4 H) 4.98-5.12 (m, 2 H) 5.70-5.92 (m, 1 H).

30

【 0 2 5 5 】

ステップ 2 :

塩化リチウム (10.50 g、248 mmol) を、2 - (2 - メチルペンタ - 4 - エン - 2 - イル) マロン酸ジエチル (30 g、124 mmol) の dms o (250 mL) および水 (2.5 mL) 溶液に加え、160 で 48 時間加熱した。反応液を冷却し、食塩水およびエーテルで希釈した。水層をエーテルで抽出し (3 x 200 mL)、次いで有機物を合わせて、食塩水で洗浄し (2 x 200 mL)、乾燥し、濾過し、濃縮し、3,3 - ジメチルヘキサ - 5 - エノートを褐色の油状物として得た (21 g、123 mmol、収率 100%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 1.01-1.06 (m, 6 H) 1.23-1.30 (m, 3 H) 2.06-2.13 (m, 2 H) 2.16-2.20 (m, 2 H) 4.08-4.16 (m, 2 H) 5.01-5.11 (m, 2 H) 5.77-5.89 (m, J=17.13, 10.03, 7.48, 7.48 Hz, 1 H)。LCMS: 保持時間=3.52 分, [M+H]⁺=170, Phenomenex Luna C18、50 x 2、3 μ; 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (4 分かけて)、次いで 1 分保持; 0.8 mL / 分; 注入量 = 3 μl; 波長 = 220 nm。

40

【 0 2 5 6 】

50

ステップ 3 :

水素化アルミニウムリチウム (4.90 g、129 mmol) を懸濁した乾燥 Et₂O 溶液 (300 mL) に、エチル 3,3-ジメチルヘキサ-5-エノート (22 g、129 mmol) のエーテル溶液 (30 mL) を 0 で滴下して加えた。同時に混合物を 30 分間攪拌し、次いで反応液を室温に加熱し、終夜攪拌した。混合物に連続して、20 mL の水、20 mL の 0.1 N NaOH 水および 40 mL の水を注意深く加えた。1 時間攪拌後、生じた混合物をセライトパッドで濾過した。濾液を減圧中で濃縮し、残渣を Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (5 ~ 30 % EtOAc のヘキサン溶液)、3,3-ジメチルヘキサ-5-エン-1-オールを淡い黄色の油状物として得た (10.03 g、78 mmol、収率 61 %)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.89-0.96 (m, 6 H) 1.07-1.13 (m, 1 H) 1.49-1.55 (m, 2 H) 1.99 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 3.72 (td, J=7.65, 5.27 Hz, 2 H) 4.97-5.09 (m, 2 H) 5.76-5.89 (m, 1 H).

【 0 2 5 7 】

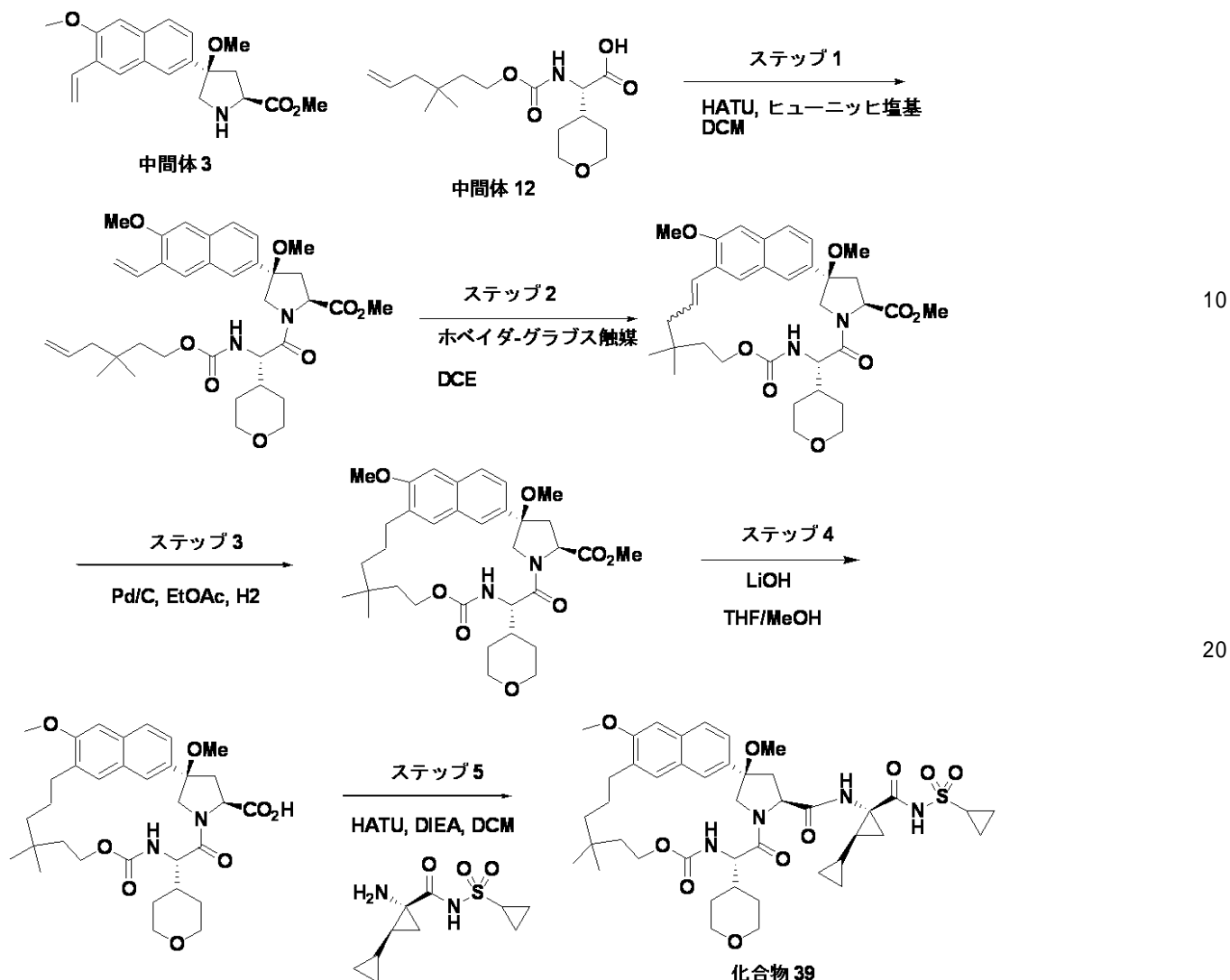
ステップ 4 :

ヒューニツヒ塩基 (0.274 mL、1.571 mmol) を、3,3-ジメチルヘキサ-5-エン-1-オール (0.583 g、1.728 mmol) およびトリホスゲン (0.233 g、0.785 mmol) のジオキサン溶液 (5 mL) に 0 で滴下して加えた。生じた白色の懸濁液を 5 分間 0 で攪拌し、次いで室温で 1 時間攪拌した。(S) - 2 - アミノ - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) 酢酸 (0.25 g、1.571 mmol) のジオキサン溶液 (2 mL) を、1 N の NaOH (1.6 mL) とともに加えた。反応混合液を室温で 3 時間攪拌し、次いでエーテルおよび 1.0 M の HCl で希釈した。水層をエーテルで抽出した (2 x 30 mL)。有機物を合わせて、食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を淡黄色の油状物として得て、それを Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (50 ~ 100 % EtOAc のヘキサン溶液、次いで 10 % MeOH の DCM 溶液)、(S) - 2 - ((3,3-ジメチルヘキサ-5-エニルオキシ) カルボニルアミノ) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) 酢酸を白色の固形物として得た (中間体 12、233 mg、0.743 mmol、収率 47.3 %)。LCMS: 保持時間=2.65分, [M+H]⁺=314, Phenomenex Luna C18、50 x 2、3 μ; 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (4 分かけて)、次いで 1 分保持; 0.8 mL / 分; 注入量 = 3 μl; 波長 = 220 nm。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.88-0.99 (m, 6 H) 1.52 (br. s., 2 H) 1.52-1.65 (m, 4 H) 1.99 (d, J=7.53 Hz, 2 H) 2.07 (d, J=12.80 Hz, 1 H) 3.37 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 3.98-4.03 (m., 2 H) 4.11 (br. s., 1 H) 4.17 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 4.23 (br. s., 1 H) 4.47 (br. s., 2 H) 4.98-5.11 (m, 2 H) 5.74-5.88 (m, J=17.07, 9.98, 7.43, 7.43 Hz, 1 H).

【 0 2 5 8 】

化合物 39 の製造

【化 5 5】



ステップ 1 :

HATU (339 mg, 0.892 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (中間体 3、279 mg, 0.818 mmol)、(S) - 2 - ((3, 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニルオキシ)カルボニルアミノ) - 2 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) 酢酸 (中間体 12、233 mg, 0.743 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.39 mL, 2.23 mmol) の DCM 溶液 (8 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (20 ~ 80 % EtOAc のヘキサン溶液)、生成物を淡い黄色の泡沫状物として得た (200 mg, 0.314 mmol、収率 42%)。LCMS: 保持時間=4.08分, [M+H]⁺=637, Phenomenex Luna C18、50 × 2、3 μ; 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (4 分かけて)、次いで 1 分保持; 0.8 mL / 分; 注入量 = 3 μl; 波長 = 220 nm。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.88 (s, 6 H) 0.90-0.94 (m, 2 H) 1.51 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 1.75 (d, J=13.12 Hz, 1 H) 1.95 (d, J=7.32 Hz, 2 H) 2.60 (dd, J=13.12, 8.85 Hz, 1 H) 2.92 (dd, J=13.28, 1.98 Hz, 1 H) 2.95 (s, 3 H) 3.40-3.47 (m, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 4.02-4.08 (m, 3 H) 4.10-4.16 (m, 4H) 4.38 (dd, J=8.85, 7.63 Hz, 1 H) 4.87 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 4.98-5.06 (m, 2 H) 5.30-5.34 (m, 1 H) 5.40 (dd, J=11.14, 1.37 Hz, 1 H) 5.72-5.83 (m, 1 H) 5.92 (dd, J=17.70, 1.53 Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.12-

7.19 (m, 1 H) 7.41 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.69 (s, 1 H) 7.75 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H).

【0259】

ステップ2:

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - ((3 , 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニルオキシ) カルボニルアミノ) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アセチル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (200 mg, 0.314 mmol) の DCE 溶液 (100 mL) を窒素で 30 分間分散させ、次いでホベイダ - グラブス触媒 (第 2 世代) (19.74 mg, 0.031 mmol) を加え、反応を密封し、80 で 3 日間加熱した。反応液を濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を Biotage によりフラッシュクロマトグラフィで精製し (30 ~ 70 % EtOAc のヘキサン溶液)、精製した生成物を白色の固形物として得た (155 mg, 0.255 mmol、収率 81 %)。LCMS: 保持時間=3.92 分, [M+H]⁺=609, Phenomenex Luna C18、50 x 2、3 μ; 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (4 分かけて)、次いで 1 分保持; 0.8 mL / 分; 注入量 = 3 μl; 波長 = 220 nm。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 1.00 (d, J=3.05 Hz, 6 H) 1.47-1.57 (m, 1 H) 1.62-1.76 (m, 3 H) 1.77-1.83 (m, 1 H) 1.93 (d, J=12.51 Hz, 1 H) 2.01 (ddd, J=11.98, 8.01, 4.43 Hz, 1 H) 2.14-2.24 (m, 2 H) 2.38-2.44 (m, 1 H) 2.56-2.61 (m, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 3.9-3.48 (m, 2 H) 3.69-3.72 (m, 4 H) 3.82 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.96-4.00 (m, 1 H) 4.05-4.10 (m, 3 H) 4.71 (td, J=11.29, 4.27 Hz, 1 H) 4.77 (dd, J=9.46, 7.93 Hz, 1 H) 4.85 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 5.40 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 6.51 (ddd, J=15.79, 8.24, 8.01 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=15.87 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.48 (dd, J=8.70, 1.98 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.97 (s, 1 H).

10

20

【0260】

ステップ3:

ステップ2の生成物 (150 mg, 0.246 mmol) の酢酸エチル溶液 (3 mL) を水素雰囲気下、終夜かけて攪拌した。反応液をナイロンフリットで濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の固形物として得た (122 mg, 0.20 mmol、収率 81 %)。LCMS: 保持時間=4.04分, [M+H]⁺=611, Phenomenex Luna C18、50 x 2、3 μ; 溶媒 A = 10 % アセトニトリル - 90 % 水 - 0.1 % TFA、溶媒 B = 90 % アセトニトリル - 10 % 水 - 0.1 % TFA; グラジエント = 0 % ~ 100 % 溶媒 B (4 分かけて)、次いで 1 分保持; 0.8 mL / 分; 注入量 = 3 μl; 波長 = 220 nm。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.90 (s, 3 H) 0.97 (s, 3 H) 1.46-1.55 (m, 3 H) 1.64-1.79 (m, 2 H) 1.82-1.89 (m, 3 H) 1.91-1.96 (m, 1 H) 1.99-2.03 (m, 1 H) 2.45 (t, J=11.67 Hz, 1 H) 2.55-2.61 (m, 1 H) 2.73-2.90 (m, 2 H) 3.14 (s, 3 H) 3.38-3.46 (m, 2 H) 3.71 (s, 3 H) 3.87-3.91 (m, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 3.98-4.02 (m, 1 H) 4.04-4.07 (m, 2 H) 4.32 (td, J=10.92, 5.02 Hz, 2 H) 4.28-4.36 (m, 1 H) 4.49 (t, J=9.79 Hz, 1 H) 5.08 (d, J=10.04 Hz, 1 H) 5.22 (d, J=9.79 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.52 (dd, J=8.66, 1.88 Hz, 1 H) 7.63-7.65 (m, 2 H) 7.77 (d, J=8.78 Hz, 1 H).

30

40

【0261】

ステップ4:

2.0 M の水酸化リチウム (0.499 mL, 0.999 mmol) を、ステップ3の生成物 (122 mg, 0.200 mmol) の THF (1 mL) および MeOH (1 mL) 溶液に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を 1.0 M の HCl 溶液でクエンチし、エーテルで抽出した。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の泡沫状物として得た (119 mg, 0.199 mmol、収率 100 %)。LCMS: 保持時間=3.67分, [M+H]⁺=597、Phenomenex Luna C18、50 x 2、3 μ; 溶媒 A = 10 % アセトニト

50

リル - 90%水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90%アセトニトリル - 10%水 - 0.1% TFA ; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (4分かけて)、次いで1分保持 ; 0.8 mL / 分 ; 注入量 = 3 μ l ; 波長 = 220 nm。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.88 (s, 3 H) 0.95 (s, 3 H) 1.17-1.24 (m, 1 H) 1.43-1.55 (m, 3 H) 1.62-1.76 (m, 2 H) 1.76-1.91 (m, 4 H) 1.98-2.05 (m, 1 H) 2.54 (t, J=11.75 Hz, 1 H) 2.58-2.64 (m, 1 H) 2.72-2.80 (m, 1 H) 2.81-2.89 (m, 1 H) 3.12 (s, 3 H) 3.34-3.42 (m, 2 H) 3.89 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.95 (s, 3 H) 3.96-4.06 (m, 3 H) 4.06-4.10 (m, 1 H) 4.30 (td, J=10.99, 4.58 Hz, 1 H) 4.52 (t, J=9.77 Hz, 1 H) 5.14 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 5.98 (d, J=9.16 Hz, 1 H) 7.08 (s, 1 H) 7.52 (dd, J=8.70, 1.68 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=7.93 Hz, 2 H) 7.77 (d, J=8.55 Hz, 1 H).

10

【0262】

ステップ5:

HATU (114 mg, 0.299 mmol) を、(1S, 2R) - 2 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) ピ(シクロプロパン) - 2 - カルボキサミド、HCl 塩 (67.2 mg, 0.239 mmol)、ステップ4の生成物 (119 mg, 0.199 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.10 mL, 0.59 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、HPLCにより精製した [Xbridge C18 10 μ (30 x 100 mm) ; 流速 = 42 mL / 分 ; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]。生成物フラクションを濃縮し、化合物39を白色の固形物として得た (102.1 mg, 0.123 mmol, 62%)。LCMS : 保持時間 = 4.13分、[M + Na]⁺ = 845、Phenomenex Luna C18、50 x 2、3 μ ; 溶媒 A = 10%アセトニトリル - 90%水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90%アセトニトリル - 10%水 - 0.1% TFA ; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (4分かけて)、次いで1分保持 ; 0.8 mL / 分 ; 注入量 = 3 μ l ; 波長 = 220 nm。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.20 (dt, J=9.46, 4.73 Hz, 1 H) 0.27 (dt, J=9.46, 4.73 Hz, 1 H) 0.42-0.48 (m, 1 H) 0.52-0.58 (m, 1 H) 0.78-0.85 (m, 1 H) 0.91 (s, 3 H) 0.95-0.99 (m, 1 H) 1.00 (s, 3 H) 1.07-1.11 (m, 2 H) 1.12-1.16 (m, 1 H) 1.21-1.28 (m, 3 H) 1.36-1.56 (m, 3 H) 1.67-1.91 (m, 7 H) 2.14-2.23 (m, 1 H) 2.31-2.36 (m, 1 H) 2.44 (t, J=11.60 Hz, 1 H) 2.81 (d, J=4.27 Hz, 2 H) 2.96-3.02 (m, 1 H) 3.15 (s, 3 H) 3.39-3.47 (m, 2 H) 3.84 (dd, J=11.29, 6.41 Hz, 1 H) 3.91-3.93 (m, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 3.96-4.04 (m, 3 H) 4.34-4.40 (m, 1 H) 4.42 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 5.26 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.53 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.82 (d, J=8.85 Hz, 1 H).

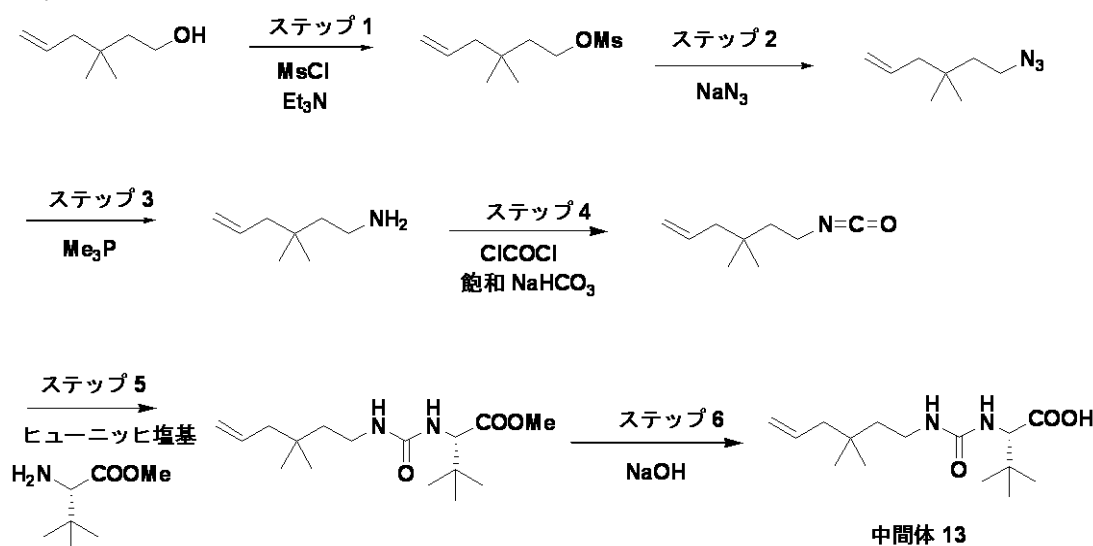
20

30

【0263】

中間体13の製造:

【化56】



ステップ 1 :

メタンスルホニルクロリド (2.67 mL、34.3 mmol) を、3,3-ジメチルヘキサ-5-エン-1-オール (2 g、15.60 mmol) およびトリエチルアミン (6.5 mL、46.8 mmol) の DCM 溶液 (60 mL) に 0 で加え、30 分間攪拌した。反応液を水でクエンチした。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を得た。粗製の残渣を Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (5 ~ 20 % EtOAc のヘキサン溶液)、精製した生成物を無色の油状物として得た (3.22 g、15.61 mmol、収率 100 %)。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) d ppm 0.95 (s, 6 H) 1.67-1.73 (m, 2 H) 2.00 (d, J=7.32 Hz, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 4.27-4.32 (m, 2 H) 5.01-5.10 (m, 2 H) 5.75-5.85 (m, 1 H)。

【0264】

ステップ 2 :

ナトリウムアジド (6.09 g、94 mmol) を 3,3-ジメチルヘキサ-5-エンイルメタンスルホナート (3.22 g、15.61 mmol) の乾燥 DMF 溶液 (50 mL) に室温で加え、24 時間攪拌した。水を加え、混合物を Et₂O で 3 回抽出し、有機層を合わせて、食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濃縮した。残渣を Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (1 ~ 5 % EtOAc のヘキサン溶液)、精製した生成物を無色の油状物として得た (1.567 g、10.23 mmol、収率 65 %)。¹H NMR (400 MHz、クロロホルム-d) d ppm 0.94 (s, 6 H) 1.51-1.56 (m, 2 H) 1.95-2.02 (m, 2 H) 3.23-3.31 (m, 2 H) 5.00-5.10 (m, 2 H) 5.73-5.87 (m, 1 H)。

【0265】

ステップ 3 :

トリメチルホスフィン (7.78 g、102 mmol) を 6-アジド-4,4-ジメチルヘキサ-1-エン (1.567 g、10.23 mmol) の THF 溶液 (100 mL) に 0 で加えた。反応液を室温に加温し、終夜攪拌した。15 g の SCX 樹脂を反応混合物に加え、濾過し、MeOH で洗浄した。次いで、生成アミンを NH₃ (2.0 M) の MeOH 溶液で溶離し、溶媒を除去し、3,3-ジメチルヘキサ-5-エン-1-アミンを無色の油状物として得た (0.69 g、5.42 mmol、収率 53 %)。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム-d) d ppm 0.79-0.94 (m, 6 H) 1.31-1.42 (m, 2 H) 1.47-1.64 (m, 2 H) 1.90-2.02 (m, 2 H) 2.61-2.77 (m, 2 H) 4.94-5.08 (m, 2 H) 5.72-5.89 (m, 1 H)。

【0266】

ステップ 4 :

飽和 NaHCO₃ (7 mL、5.42 mmol) を 3,3-ジメチルヘキサ-5-エン-1-アミン (0.69 g、5.42 mmol) の DCM 溶液 (10 mL) に加えた。2.

10

20

30

40

50

0 M のホスゲンのトルエン溶液 (6 . 7 8 m L 、 1 3 . 5 6 m m o l) を、シリンジで、D C M 層の底に加えた。生じた混合物を 1 0 分間、室温で攪拌した。D C M 層を分離した。水層を D C M で抽出した。有機層を合わせて、M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、粗製の 6 - イソシアナート - 4 , 4 - ジメチルヘキサ - 1 - エンを得た (0 . 8 3 g 、 5 . 4 2 m m o l 、 収率 1 0 0 %) 。

【 0 2 6 7 】

ステップ 5 :

6 - イソシアナート - 4 , 4 - ジメチルヘキサ - 1 - エン (0 . 8 3 g 、 5 . 4 2 m m o l) を (S) - メチル 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチルブタノアート (0 . 7 8 7 g 、 5 . 4 2 m m o l) の T H F 溶液 (5 0 m L) に加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を B i o t a g e によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (2 0 ~ 4 0 % E t O A c のヘキサン溶液) 、 (S) - メチル 2 - (3 - (3 , 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニル) ウレイド) - 3 , 3 - ジメチルブタノアートを無色の油状物として得た (0 . 6 4 5 g 、 2 . 1 9 m m o l 、 収率 4 0 %) 。 LCMS: 保持時間=3.25分, [M+H]⁺=299 P h e n o m e n e x L u n a C 1 8 、 5 0 x 2 、 3 μ ; 溶媒 A = 1 0 % アセトニトリル - 9 0 % 水 - 0 . 1 % T F A 、 溶媒 B = 9 0 % アセトニトリル - 1 0 % 水 - 0 . 1 % T F A ; グラジエント = 0 % ~ 1 0 0 % 溶媒 B (4 分かけて) 、 次いで 1 分保持 ; 0 . 8 m L / 分 ; 注入量 = 3 μ l ; 波長 = 2 2 0 n m 。 ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.91 (s, 6 H) 0.97 (s, 9 H) 1.37-1.44 (m, 2 H) 1.62 (s, 2 H) 1.97 (d, J=7.32 Hz, 2 H) 3.15-3.23 (m, 2 H) 3.72 (d, J=1.22 Hz, 3 H) 4.32 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 4.89 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 4.98-5.08 (m, 2 H) 5.75-5.87 (m, 1 H) .

【 0 2 6 8 】

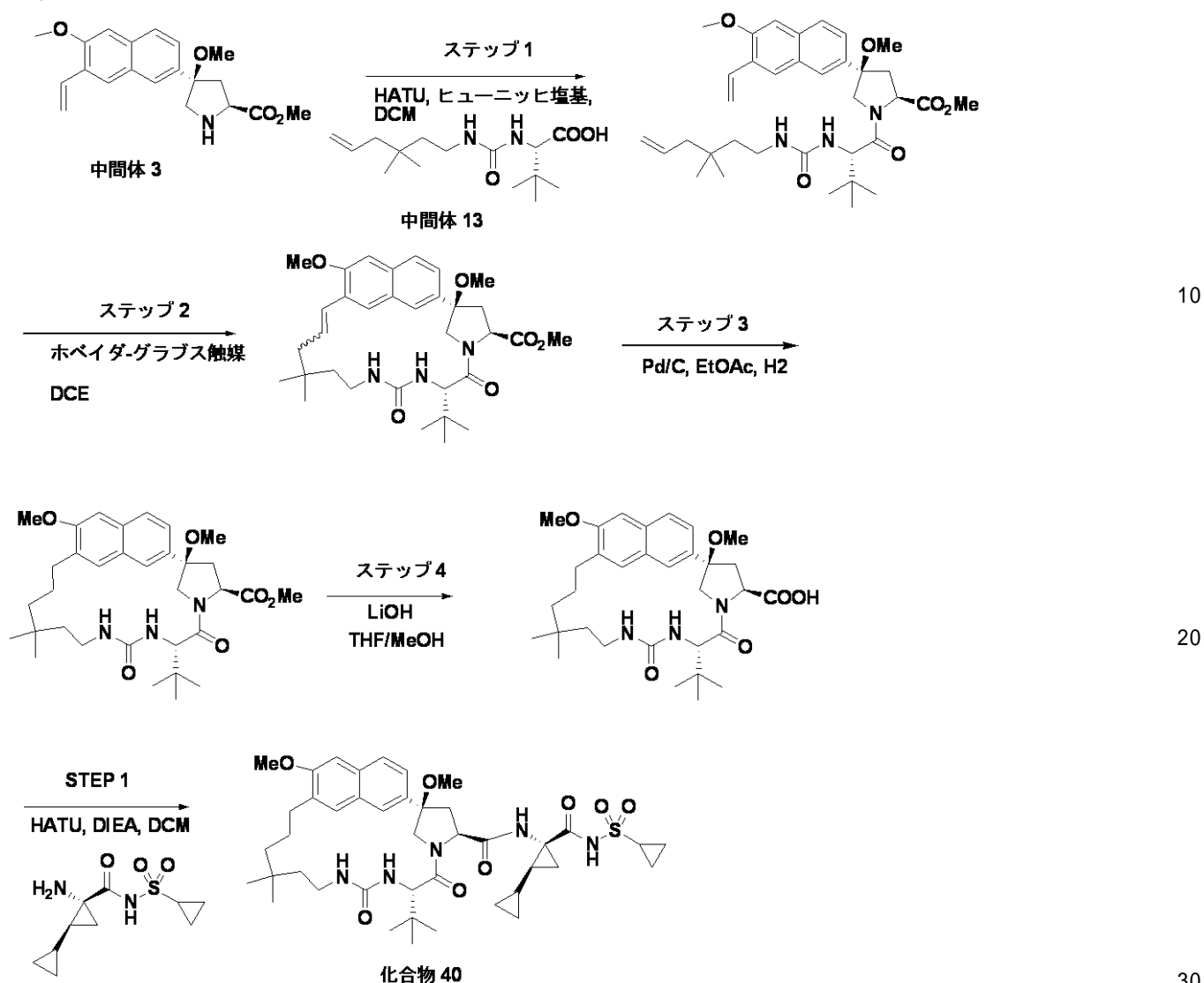
ステップ 6 :

3 M の水酸化ナトリウム (1 . 2 5 m L 、 3 . 7 5 m m o l) を、 (S) - メチル 2 - (3 - (3 , 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニル) ウレイド) - 3 , 3 - ジメチルブタノアート (0 . 2 g 、 0 . 6 7 m m o l) の E t O H 溶液 (8 m L) に加え、6 0 で 4 8 時間加熱した。反応液を 1 . 0 M の H C l 溶液でクエンチし、エーテルで抽出した。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、(S) - 2 - (3 - (3 , 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニル) ウレイド) - 3 , 3 - ジメチルブタン酸を無色の油状物として得た (中間体 1 3 、 0 . 1 2 8 g 、 0 . 4 5 m m o l 、 収率 6 0 %) 。 LCMS: 保持時間=2.79分, [M+H]⁺=285 P h e n o m e n e x L u n a C 1 8 、 5 0 x 2 、 3 μ ; 溶媒 A = 1 0 % アセトニトリル - 9 0 % 水 - 0 . 1 % T F A 、 溶媒 B = 9 0 % アセトニトリル - 1 0 % 水 - 0 . 1 % T F A ; グラジエント = 0 % ~ 1 0 0 % 溶媒 B (4 分かけて) 、 次いで 1 分保持 ; 0 . 8 m L / 分 ; 注入量 = 3 μ l ; 波長 = 2 2 0 n m 。 ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.86-0.96 (m, 6 H) 1.00-1.07 (m, 9 H) 1.13 (br s, 1 H) 1.20-1.25 (m, 1 H) 1.29 (s, 1 H) 1.39-1.51 (m, 2 H) 1.93-2.02 (m, 2 H) 3.14 (br s, 1 H) 3.44-3.54 (m, 1 H) 3.68 (s, 1 H) 4.97-5.09 (m, 2 H) 5.75-5.88 (m, 1 H) 6.50 (s, 1H) .

【 0 2 6 9 】

化合物 4 0 の製造

【化 5 7】



ステップ 1 :

HATU (107 mg、0.281 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (中間体 3、80 mg、0.234 mmol)、(S) - 2 - (3 - (3, 3 - ジメチルヘキサ - 5 - エニル) ウレイド) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (中間体 13、66.6 mg、0.234 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.123 mL、0.703 mmol) の DCM 溶液 (4 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、Biota によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (20 ~ 50% EtOAc のヘキサン溶液)、生成物を白色の泡沫状物として得た (43 mg、0.071 mmol、収率 30%)。LCMS: 保持時間=4.22分, [M+Na]⁺=630 Phenomenex Luna C18、50 × 2、3 μ; 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (4分かけて)、次いで 1分保持; 0.8 mL / 分; 注入量 = 3 μl; 波長 = 220 nm。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.85-0.98 (m, 10 H) 0.99-1.17 (m, 6 H) 1.32-1.46 (m, 2 H) 1.91-2.01 (m, 2 H) 2.51-2.65 (m, 1 H) 2.85-2.96 (m, 4 H) 3.04-3.13 (m, 1 H) 3.15-3.27 (m, 1 H) 3.72-3.82 (m, 2 H) 3.92-4.00 (m, 4 H) 4.16-4.35 (m, 1 H) 4.48-4.62 (m, 2 H) 4.79 (ddd, J=15.49, 8.77, 2.59 Hz, 1 H) 4.95-5.06 (m, 2 H) 5.30 (t, J=9.92 Hz, 1 H) 5.36-5.44 (m, 1 H) 5.73-5.86 (m, 1 H) 5.88-5.96 (m, 1 H) 7.06-7.20 (m, 2 H) 7.38-7.45 (m, 1 H) 7.62-7.77 (m, 2 H) 7.86-7.94 (m, 1 H)。

10

20

30

40

50

【0270】

ステップ2:

ステップ1の生成物(43 mg、0.071 mmol)のDCE溶液(40 mL)を窒素で30分間スパーズし、次いでホベイダ-グラブス触媒(第2世代)(4.5 mg、7.07 μ mol)を加え、反応液を密封し、80 で終夜加熱した。反応液を濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質をBiota gelによりフラッシュクロマトグラフィーで精製し(20~50% EtOAcのヘキサン溶液)、精製した生成物を白色の固形物として得た(41 mg、0.071 mmol、収率100%)。LCMS:保持時間=4.01分, [M+H]⁺=580 Phenomenex Luna C18、50 x 2、3 μ ; 溶媒A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒B (4分かけて)、次いで1分保持; 0.8 mL / 分; 注入量 = 3 μ l; 波長 = 220 nm。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.82-0.93 (m, 9 H) 1.01-1.08 (m, 6 H) 1.32-1.37 (m, 2 H) 1.88-1.97 (m, 1 H) 2.09-2.17 (m, 1 H) 2.55-2.62 (m, 1 H) 3.04-3.09 (m, 3 H) 3.69-3.74 (m, 3 H) 3.76-3.85 (m, 2 H) 3.90-4.00 (m, 4 H) 4.05 (dd, J=10.99, 7.32 Hz, 1 H) 4.83-4.89 (m, 1 H) 4.90-5.02 (m, 2 H) 5.60 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 6.44-6.53 (m, 1 H) 6.63-6.69 (m, 1 H) 6.67 (d, J=15.87 Hz, 1 H) 7.01-7.06 (m, 1 H) 7.43-7.48 (m, 1 H) 7.69-7.74 (m, 1 H) 7.75-7.80 (m, 1 H) 8.18 (s, 1 H).

10

【0271】

ステップ3:

ステップ2の生成物(41 mg、0.071 mmol)および10% Pd/C (7.5 mg、7.07 μ mol)のEtOAc溶液(2 mL)を水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応液をナイロンフリットで濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の固形物として得た(35 mg、0.060 mmol、収率85%)。LCMS:保持時間=2.14分, [M+H]⁺=582 Phenomenex Luna S10 (3 x 50 mm); 溶媒A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 10 μ l; 波長 = 220 nm。

20

【0272】

ステップ4:

2.0 Mの水酸化リチウム(0.150 mL、0.301 mmol)を、ステップ3の生成物(35 mg、0.060 mmol)のTHF (1 mL)およびMeOH (1 mL)溶液に加え、室温で3時間攪拌した。反応液を1.0 MのHCl溶液でクエンチし、エーテルで抽出した。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の泡沫状物として得た(34 mg、0.060 mmol、収率100%)。LCMS:保持時間=2.23分, [M+H]⁺=568 Phenomenex Luna S10 (3 x 50 mm); 溶媒A = 90% 水 - 10% メタノール - 0.1% TFA、溶媒B = 10% 水 - 90% メタノール - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 5 μ l; 波長 = 220 nm。

30

【0273】

ステップ5:

HATU (34.2 mg、0.090 mmol)を、(1S, 2R) - 2 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル)ピ(シクロプロパン) - 2 - カルボキサミド、HCl塩(20.18 mg、0.072 mmol)、ステップ4の生成物(34 mg、0.060 mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.031 mL、0.180 mmol)のジクロロメタン溶液(2 mL)に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、HPLCにより精製した[Xbridge C18 10 μ (30 x 100 mm); 流速 = 42 mL / 分; 溶媒グラジエント = 95 : 5 ~ 5 : 95 水 / アセトニトリル (10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]。生成物フラクションを濃縮し、化合物40を白色の固形物として得た(10.3 mg、0.011 mmol、収率19%)。LCMS:保持時間=2.13分, [M-OMe]⁺=763 Ph

40

50

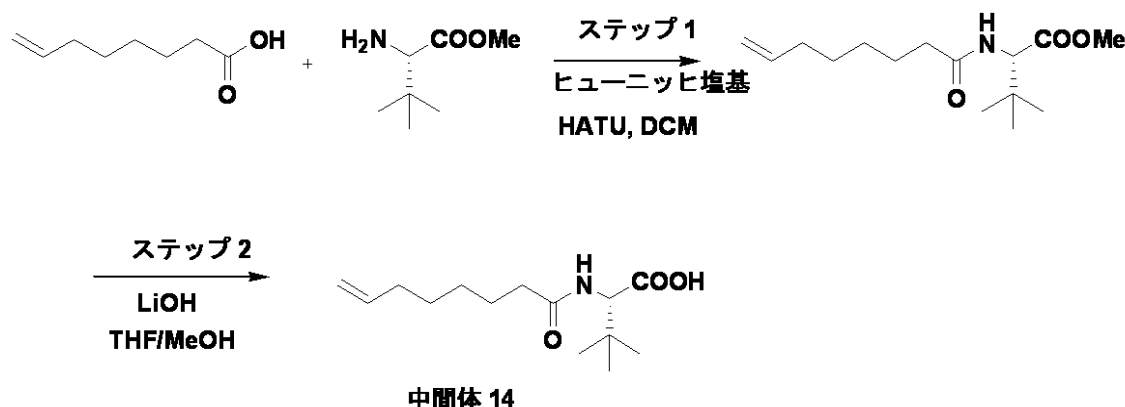
phenomenex Luna S10 (3 x 50 mm); 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 10 μ l; 波長 = 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD) d ppm 0.24 (ddd, J=15.11, 8.77, 4.65, 4.43 Hz, 2 H) 0.50-0.58 (m, 1 H) 0.74-0.84 (m, 1 H) 0.94 (d, J=8.55 Hz, 6 H) 0.98-1.03 (m, 1 H) 1.04-1.11 (m, 3 H) 1.13 (s, 9 H) 1.17 (dd, J=9.77, 5.19 Hz, 1 H) 1.22-1.31 (m, 3 H) 1.46-1.62 (m, 3 H) 1.71 (dd, J=8.24, 5.19 Hz, 1 H) 1.78 (ddd, J=13.12, 8.55, 4.27 Hz, 1 H) 1.83-1.91 (m, 1 H) 2.38 (d, J=9.16 Hz, 2 H) 2.68 (ddd, J=16.79, 8.09, 5.04 Hz, 1 H) 2.87-2.99 (m, 2 H) 3.01-3.09 (m, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 3.35 (s, 1 H) 3.47 (td, J=11.98, 5.34 Hz, 1 H) 3.80 (t, J=9.00 Hz, 1 H) 3.85 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 4.64 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 5.20 (d, J=10.38 Hz, 1 H) 6.18-6.26 (m, 2 H) 7.19 (s, 1 H) 7.51 (dd, J=8.55, 1.83 Hz, 1 H) 7.78-7.84 (m, 2 H) 7.90 (s, 1 H).

10

【0274】

中間体14の製造:

【化58】



20

ステップ1:

HATU (1.017 g, 4.22 mmol) を、(S)-メチル 2-アミノ-3,3-ジメチルブタノアート (0.511 g, 3.52 mmol)、オクト-7-エン酸 (0.5 g, 3.52 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (1.8 mL, 10.5 mmol) の DCM 溶液 (50 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。溶媒を除去した後、残渣を Biotage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (20~40% EtOAc のヘキサン溶液)、(S)-メチル 3,3-ジメチル-2-オクト-7-エンアミドブタノアートを無色の油状物として得た (763 mg, 2.83 mmol, 収率 81%)。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.98 (s, 9 H) 1.30-1.45 (m, 4 H) 1.63-1.70 (m, 2 H) 2.02-2.09 (m, 2 H) 2.24 (t, J=7.63 Hz, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 4.50 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 4.92-5.03 (m, 2 H) 5.74-5.85 (m, J=17.01, 10.22, 6.68, 6.68 Hz, 1 H) 5.95 (d, J=9.16 Hz, 1 H). LCMS: 保持時間=3.18分, $[\text{M}+\text{H}]^+=270$ Phenomenex Luna C18, 50 x 2, 3 μ ; 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (4分かけて)、次いで1分保持; 0.8 mL / 分; 注入量 = 3 μ l; 波長 = 220 nm.

30

40

【0275】

ステップ2:

2.0 M の水酸化リチウム (7.1 mL, 14.2 mmol) を、(S)-メチル 3,3-ジメチル-2-オクト-7-エンアミドブタノアート (0.763 g, 2.83 mmol) の THF (10 mL) および MeOH (10 mL) 溶液に加え、室温で5時間攪拌した。反応液を 1.0 M の HCl 溶液でクエンチし、エーテルで抽出した。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、(S)-3,3-ジメチル-2-オクト-7-エンアミドブタン酸を白

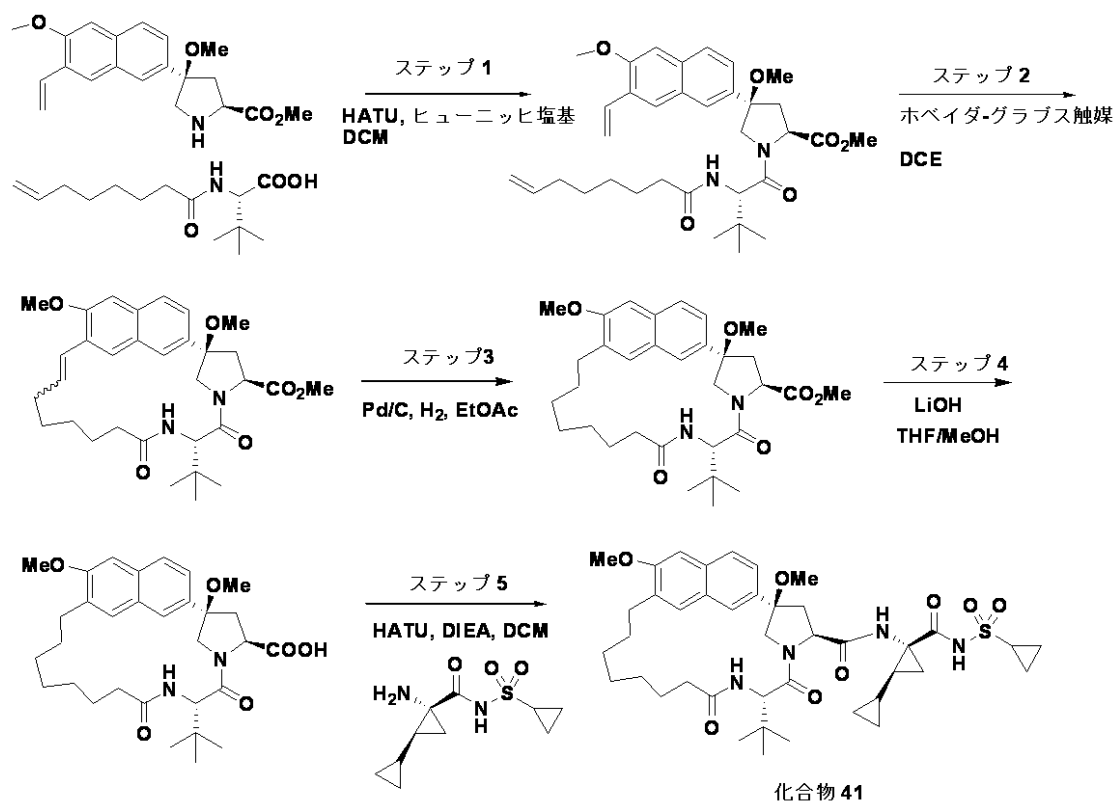
50

色の固形物として得た (620 mg、2.43 mmol、収率 86%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d ppm 1.04 (s, 9 H) 1.32-1.46 (m, 4 H) 1.67 (dt, J=14.87, 7.50 Hz, 2 H) 2.06 (q, J=6.78 Hz, 2 H) 2.22-2.31 (m, 2 H) 4.52 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 4.91-5.05 (m, 2 H) 5.73-5.86 (m, J=17.03, 10.26, 6.68, 6.68 Hz, 1 H) 5.97 (d, J=9.03 Hz, 1 H)。LCMS: 保持時間=1.49分, [M+H]⁺=256 Phenomenex Luna S 10 (3 × 50 mm); 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで 1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 10 μL; 波長 = 220 nm。

【0276】

化合物 41 の製造

【化 59】



ステップ 1 :

HATU (134 mg、0.351 mmol) を、(2S, 4R) - メチル 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (中間体 3、100 mg、0.293 mmol)、(S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - オクト - 7 - エンアミドブタン酸 (中間体 14、74.8 mg、0.293 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.15 mL、0.88 mmol) の DCM 溶液 (4 mL) に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、Biotaage によりフラッシュクロマトグラフィーで精製し (20 ~ 40% EtOAc のヘキサン溶液)、(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - オクト - 7 - エンアミドブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレートを白色の泡沫状物として得た (53 mg、0.092 mmol、収率 31%)。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) d ppm 0.95 (br. s., 6 H) 1.04-1.16 (m, 3 H) 1.19-1.47 (m, 6 H) 1.55-1.66 (m., 2 H) 1.95-2.05 (m., 2 H) 2.07-2.25 (m., 2 H) 2.51-2.68 (m, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 2.82-2.95 (m, 1 H) 3.70-3.79 (m, 3 H) 3.88-3.95 (m, 1 H) 3.97 (br. s., 3 H) 4.47-4.52 (m., 1 H) 4.75-4.85 (m, 1 H) 4.93-5.05 (m, 1 H) 5.38-5.42 (m, 1 H) 5.75-5.85 (m, 1 H) 5.92 (d, J=17.40 Hz, 1 H) 6.10-6.18 (m, 1 H) 7.05-7.19 (m, 2 H) 7.35-7.48 (m, 1 H) 7.59-7.78 (m, 2 H) 7.84-7.97 (m,

10

20

30

40

50

1 H). LCMS: 保持時間=4.24分, $[M+H]^+=579$ Phenomenex Luna C18、50 x 2、3 μ ; 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (4分かけて)、次いで1分保持; 0.8 mL / 分; 注入量 = 3 μ l; 波長 = 220 nm。

【0277】

ステップ2:

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - オクト - 7 - エンアミドブタノイル) - 4 - メトキシ - 4 - (6 - メトキシ - 7 - ビニルナフタレン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキシレート (53 mg、0.092 mmol) の DCE 溶液 (40 mL) を窒素で30分間スパーズし、次いでホベイダ - グラブス触媒 (第2世代) (5.7 mg、9.16 μ mol) を加え、反応を密封し、80 で終夜加熱した。反応液を濃縮して、粗製物質を得た。粗製物質を Biota gel によりフラッシュクロマトグラフィで精製し (20 ~ 40% EtOAc のヘキサン溶液)、精製した生成物を白色の固形物として得た (20 mg、0.036 mmol、収率 40%)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.89-0.97 (m, 6 H) 1.01 (s, 3 H) 1.11-1.15 (m, 6 H) 1.63-1.71 (m, 2 H) 2.06-2.12 (m, 1 H) 2.33-2.50 (m, 2 H) 2.52-2.66 (m, 1 H) 3.08-3.15 (m, 3 H) 3.24 (s, 1 H) 3.68-3.73 (m, 3 H) 3.77-3.85 (m, 1 H) 3.92-4.03 (m, 4 H) 4.42-4.59 (m, 1 H) 6.28 (ddd, J=15.37, 7.59, 7.40 Hz, 1 H) 6.72 (dd, J=15.81, 4.77 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.45-7.55 (m, 1 H) 7.55-7.62 (m, 1 H) 7.64-7.71 (m, 1 H) 7.71-7.80 (m, 2 H)。LCMS: 保持時間=4.03分, $[M+H]^+=551$ Phenomenex Luna C18、50 x 2、3 μ ; 溶媒 A = 10% アセトニトリル - 90% 水 - 0.1% TFA、溶媒 B = 90% アセトニトリル - 10% 水 - 0.1% TFA; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (4分かけて)、次いで1分保持; 0.8 mL / 分; 注入量 = 3 μ l; 波長 = 220 nm。

【0278】

ステップ3:

ステップ2の生成物 (20 mg、0.036 mmol) および 10% Pd/C (4 mg、3.63 μ mol) の EtOAc 溶液 (2 mL) を水素雰囲気下で終夜攪拌した。反応液をナイロンフリットで濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の固形物として得た (17 mg、0.031 mmol、収率 87%)。LCMS: 保持時間=2.19分, $[M+H]^+=553$ Phenomenex Luna S10 (3 x 50 mm); 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 10 μ l; 波長 = 220 nm。

【0279】

ステップ4:

2.0 M の水酸化リチウム (0.079 mL、0.157 mmol) を、ステップ3の生成物 (17 mg、0.031 mmol) の MeOH (0.5 mL) および THF (0.5 mL) 溶液に加え、室温で3時間攪拌した。反応液を 1.0 M の HCl 溶液でクエンチし、エーテルで抽出した。有機物を乾燥し、濾過し、濃縮し、粗生成物を白色の泡沫状物として得た (16 mg、0.03 mmol、収率 94%)。LCMS: 保持時間=1.82分, $[M-OMe]^+=507$ Phenomenex Luna S10 (3 x 50 mm); 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL / 分; 注入量 = 10 μ l; 波長 = 220 nm。

【0280】

ステップ5:

HATU (16.94 mg、0.045 mmol) を、(1S, 2R) - 2 - アミノ - N - (シクロプロピルスルホニル) ピ (シクロプロパン) - 2 - カルボキサミド、HCl 塩

(10 mg、0.036 mmol)、ステップ4の生成物(16 mg、0.030 mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.016 mL、0.089 mmol)のジクロロメタン溶液(1 mL)に加え、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、HPLCにより精製した[Xbridge C18 10 μ(30 x 100 mm);流速=42 mL/分;溶媒グラジエント=95:5~5:95 水/アセトニトリル(10 mM 酢酸アンモニウムを用いる)]。生成物フラクションを濃縮し、化合物41を白色の固形物として得た(2.2 mg、2.76 mmol、収率9%)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 0.29-0.43 (m, 2 H) 0.50-0.63 (m, 2 H) 0.85 (br. s., 1 H) 0.95-1.16 (m, 9 H) 0.98-1.22 (m, 1 H) 1.22-1.47 (m, 9 H) 1.54-1.85 (m, 4 H) 1.90-2.05 (m, 2 H) 2.09 (td, J=13.28, 4.58 Hz, 1 H) 2.28-2.38 (m, 1 H) 2.48-2.60 (m, 1 H) 2.75-2.83 (m, 1 H) 2.95-3.14 (m, 4 H) 3.59-3.89 (m, 1 H) 3.91-3.95 (m, 1 H) 3.95-4.29 (m, 1 H) 4.56-4.61 (m, 2 H) 4.83-5.09 (m, 2 H) 7.21 (d, J=3.97 Hz, 1 H) 7.47-7.52 (m, 1 H) 7.53-7.59 (m, 1 H) 7.61-7.74 (m, 1 H) 7.81 (dd, J=13.43, 8.55 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=9.16 Hz, 1 H)。LC MS: 保持時間=1.97分, [M-OMe]⁺=733 Phenomenex Luna S10 (3 x 50 mm); 溶媒 A = 95% 水 - 5% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム、溶媒 B = 5% 水 - 95% メタノール - 10 mM 酢酸アンモニウム; グラジエント = 0% ~ 100% 溶媒 B (2分かけて)、次いで1分保持; 4 mL/分; 注入量 = 10 μl; 波長 = 220 nm。

【0281】

(生物学的研究)

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

【0282】

(組換えHCV NS3/4Aプロテアーゼ複合体の産生)

BMS株、H77株またはJ4L6S株由来のHCV NS3プロテアーゼ複合体を、下記で説明するように産生した。これらの精製した組換えタンパク質を、均一系アッセイ(下記を参照されたい)において使用するために産生し、HCV NS3タンパク質分解活性の阻害において本発明の化合物がいかに有効であることを示した。

【0283】

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

【0284】

H77およびJ4L6S株を組換えNS3/4Aプロテアーゼ複合体の産生のために使用した。これらの株について組換えHCV NS3/4Aプロテアーゼ複合体(アミノ酸1027~1711)をコードするDNAを、P. Gallinariらによって記載されているように操作した(Gallinari P, Paolini C, Brennan D, Nardi C, Steinkuhler C, De Francesco R. Biochemistry. 38(17):5620-32, (1999)を参照されたい)。手短に

言えば、3個のリシンの可溶化尾部を、NS4Aコード領域の3'末端に添加した。NS4A-NS4B切断部位のP1位中のシステイン(アミノ酸1711)をグリシンに変更し、リシントグのタンパク質分解的切断を防止した。さらに、システインからセリンへの変異をアミノ酸位置1454でPCRによって導入し、NS3ヘリカーゼドメインにおける自己分解による切断を防止した。P. Gallinariらによって記載されたプロトコルに修正を加えて、変異DNAフラグメントをpET21b細菌発現ベクター(Novagen)中でクローン化し、NS3/4A複合体を大腸菌株BL21(DE3)(Invitrogen)中で発現させた[Gallinari P, Brennan D, Nardi C, Brunetti M, Tomei L, Steinkuhler C, De Francesco R., J Virol. 72(8):6758-69 (1998)を参照されたい]。手短に言えば、NS3/4Aプロテアーゼ複合体発現を、0.5ミリモル(mM)のイソプロピル-D-1-チオガラクトピラノシド(IPTG)によって20で22時間誘導した。典型的な発酵[1リットル(L)]によって、約10グラムの湿細胞ペーストを得た。25mMのN-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸)(HEPES)(pH7.5)、20%グリセロール、500mMの塩化ナトリウム(NaCl)、0.5%Triton X-100、1マイクログラム/ミリリットル(「 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 」)のリゾチーム、5mMの塩化マグネシウム(MgCl_2)、1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のDnase I、5mMの β -メルカプトエタノール(ME)、プロテアーゼ阻害剤(エチレンジアミン四酢酸(EDTA)非含有)(Roche)から成る溶解バッファー(10mL/g)中で細胞を再懸濁させ、ホモジナイズし、4で20分間インキュベートした。ホモジネートを超音波処理し、4にて235000gで1時間超遠心分離することによって清澄にした。イミダゾールを15mMの最終濃度まで上清に加え、pHを8.0に調節した。粗タンパク質抽出物を、バッファーB[25mMのHEPES(pH8.0)、20%グリセロール、500mMのNaCl、0.5%Triton X-100、15mMのイミダゾール、5mMのME]で予め平衡化させたニッケル-ニトリロ三酢酸(Ni-NTA)カラムに添加した。試料を1mL/分の流量で添加した。カラムを15カラム容量のバッファーC(0.2%Triton X-100以外はバッファーBと同一)で洗浄した。タンパク質を5カラム容量のバッファーD(200mMのイミダゾール以外はバッファーCと同一)で溶出した。

【0285】

NS3/4Aプロテアーゼ複合体含有画分をプールし、バッファーD[25mMのHEPES(pH7.5)、20%グリセロール、300mMのNaCl、0.2%Triton X-100、10mM ME]で予め平衡化した脱塩カラムSuperdex-S200に添加した。試料を1mL/分の流量で添加した。NS3/4Aプロテアーゼ複合体含有画分をプールし、約0.5mg/mlまで濃縮した。BMS、H77およびJ4L6S株由来のNS3/4Aプロテアーゼ複合体の純度は、SDS-PAGEおよび質量分析法によって90%超であると判断した。酵素は、アッセイバッファーにおいて使用する前に、-80で貯蔵し、氷上で解凍し、希釈した。

【0286】

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

このインビトロアッセイの目的は、本発明の化合物による上記のようなBMS株、H77株またはJ4L6S株由来のHCV NS3プロテアーゼ複合体の阻害を測定することであった。このアッセイは、HCV NS3タンパク質分解活性の阻害において本発明の化合物がいかに有効であることを示した。

【0287】

HCV NS3/4Aプロテアーゼ活性をモニターするために、NS3/4Aペプチド基質を使用した。基質は、Anal. Biochem. 240(2):60-67 (1996)においてTalianiらによって記載されたRET S1であった(共鳴エネルギー移動デブシペプチド基質; Anaspec, Inc. カタログ#22991)(FRETペプチド)。このペプチドの配列は、切断部位においてアミド結合ではなくエステル結合が存在すること以外は、H

HCV NS3プロテアーゼについてのNS4A/NS4B天然切断部位に大まかに基づいている。ペプチドはまた、ペプチドの一端近くに蛍光供与体EDANSを、および他端の近くに受容体DABCYLを含有する。ペプチドの蛍光は、供与体と受容体との間の分子間の共鳴エネルギー移動(RET)によってクエンチされるが、NS3プロテアーゼがペプチドを切断するにつれ、生成物がRET消光から放出され、供与体の蛍光が明らかになる。

【0288】

ペプチド基質を、本発明の化合物の非存在下、または存在下で、3種の組換えNS3/4Aプロテアーゼ複合体の1種と共にインキュベートした。Cytofluor Series 4000を使用して蛍光性反応生成物の形成をリアルタイムでモニターすることによって化合物の阻害作用を決定した。

10

【0289】

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

【0290】

アッセイバッファー: 50 mMのHEPES (pH 7.5); 0.15 MのNaCl; 0.1% Triton; 15%グリセロール; 10 mMのME。基質: 2 μMの最終濃度(-20 で貯蔵したDMSO中の2 mMのストック溶液から)。HCV NS3/4Aプロテアーゼ1a(1b)型、2~3 nMの最終濃度[25 mMのHEPES (pH 7.5)、20%グリセロール、300 mMのNaCl、0.2% Triton-X100、10 mM ME中の5 μMのストック溶液から]。アッセイ限界に近づいた作用強度を有する化合物については、アッセイバッファーに50 μg/mlのウシ血清アルブミン(Sigma)を加え、プロテアーゼの最終濃度を300 pMに下げることによって、アッセイをより感応性にした。

20

【0291】

アッセイを、Falconの96-ウェルのポリスチレンブラックプレート中で行った。各ウェルは、アッセイバッファー中のNS3/4Aプロテアーゼ複合体25 μl、10% DMSO/アッセイバッファー中の本発明の化合物50 μl、およびアッセイバッファー中の基質25 μlを含有した。対照(化合物を含有せず)もまた、同一のアッセイプレート上で調製した。基質の添加によって酵素反応が開始する前に、酵素複合体を化合物または対照溶液と1分間混合した。アッセイプレートをCytofluor Series 4000(Perspective Biosystems)を使用して直ちに読み取った。25 にて340 nmでの発光および490 nmでの励起を読み取るように装置を設定した。通常、約15分間反応させた。

30

【0292】

下記の式で阻害率を計算した。

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

式中、Fは曲線の線形範囲に亘る蛍光の変化である。非線形曲線の当てはめを阻害-濃度データに適用し、式: $y = A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^D)))$ を使用してExcel Xlfitソフトウェアの使用によって50%有効濃度(IC₅₀)を計算した。

40

【0293】

複数のタイプのNS3/4A複合体に対して試験した本開示の化合物は、同様の阻害特性を有することが見いだされたが、該化合物は1a株と比較して1b株に対してより大きな作用強度を一様に示した。

【0294】

(特異性アッセイ)

HCV NS3/4Aプロテアーゼ複合体の阻害における本発明の化合物のインビトロ選択性を示すために、他のセリンまたはシステインプロテアーゼと比較した、特異性アッ

50

セイを行った。

【0295】

本発明の化合物の、種々のセリンプロテアーゼ：ヒト好中球エラスターゼ（HNE）、ブタ膵臓エラスターゼ（PPE）およびヒト膵臓キモトリプシン、および1種のシステインプロテアーゼ：ヒト肝臓カテプシンBに対する特異性を決定した。全ての場合において、それぞれの酵素に特異的な蛍光分析のアミノ-メチル-クマリン（AMC）基質を使用した96ウェルプレートフォーマットプロトコルを、上述したように（PCT特許出願第WO00/09543号）使用したが、セリンプロテアーゼにいくつかの修正を施した。全ての酵素は、Sigma、EMDbiosciencesから購入し、一方基質はBachem、Sigma、およびEMDbiosciencesから購入した。

10

【0296】

化合物濃度は、その作用強度によって100~0.4μMで変動した。酵素アッセイは各々、基質を、室温で10分間プレインキュベーションした酵素阻害剤に加えて、また、加水分解で15%変換（細胞蛍光測定法で観測）して開始した。

【0297】

各アッセイについての最終条件は下記の通りであった。

50mMのトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩酸塩（Tris-HCl）（pH8）、0.5Mの硫酸ナトリウム（Na₂SO₄）、50mMのNaCl、0.1mMのEDTA、3%DMSO、0.01%Tween-20と5μMのLLVY-AMCおよび1nMのキモトリプシン

20

50M Tris-HCl、pH8.0、50mM NaCl、0.1mM EDTA、3%DMSO、0.02% Tween-20、5μM succ-AAPV-AMCおよび20nM HNEまたは8nM PPE；

100mM NaOAc（酢酸ナトリウム）pH5.5、3%DMSO、1mM TCEP [Tris（2-カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩]、5nM カテプシンB（酵素ストックは使用前に20mMのTCEPを含有するバッファー中で活性化させた）、およびH₂O中で希釈した2μM Z-FR-AMC。

【0298】

阻害率は、以下の式を使用して計算した。

$$\left[1 - \left(\frac{UV_{inh} - UV_{blank}}{UV_{ctl} - UV_{blank}} \right) \right] \times 100$$

30

【0299】

非線形曲線の当てはめを阻害-濃度データに適用し、Excel Xlfitソフトウェアを使用して50%有効濃度（IC₅₀）を計算した。

【0300】

（HCVレプリコンの産生）

HCVレプリコン全細胞系（whole cell system）を、Lohmann V, Korner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R., Science 285(5424):110-3 (1999)によって記載されているように確立した。この系によって、本発明者らは、HCV RNA複製に対する本発明者らのHCVプロテアーゼ化合物の効果を評価することができた。手短に言えば、Lohmannの論文に記載されているHCV株1b配列（受託番号：AJ238799）を使用して、HCV cDNAをOperon Technologies、Inc.（Alameda, CA）によって合成し、次いで完全長レプリコンをプラスミドpGem9zf（+）（Promega, Madison, WI）中で標準的な分子生物学技術を使用して構築した。レプリコンは、（i）キャプシドタンパク質の最初の12個のアミノ酸に融合したHCV5'UTR、（ii）ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子（ネオ）、（iii）脳心筋炎ウイルス（EMCV）からのIRES、および（iv）HCV NS3からNS5B遺伝子およびHCV3'UTRからなる。メーカーの説明書に従ってT7 MegaScript転写キット（Ambion, Austin, TX）を使用して、プラスミドDNAをScaIで直線化し、RNA転写物をインビトロで合

40

50

成した。cDNAのインビトロ転写物を、ヒト肝臓癌細胞系HUH-7にトランスフェクトした。HCVレプリコンを恒常的に発現している細胞についての選択を、選択マーカーであるネオマイシン(G418)の存在下で行った。このように得られた細胞系を、プラス鎖およびマイナス鎖RNA生成、並びにタンパク質生成について経時でキャラクタライズした。

【0301】

(HCVレプリコンFRETアッセイ)

HCVレプリコンFRETアッセイを、HCVウイルス複製に対する本発明において記載されている化合物の阻害作用をモニターするために開発した。HCVレプリコンを恒常的に発現しているHUH-7細胞を、10%ウシ胎仔血清(FCS)(Sigma)および1mg/mlのG418(Gibco-BRL)を含有するダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)(Gibco-BRL)中で増殖させた。細胞を、前夜に96-ウェル組織培養無菌プレート中に(1.5×10⁴細胞/ウェル)で播種した。化合物および化合物を含有しない対照を、希釈プレート中で4%FCS、1:100ペニシリン/ストربتマイシン(Gibco-BRL)、1:100L-グルタミンおよび5%DMSOを含有するDMEM中で調製した(アッセイにおいて0.5%のDMSO最終濃度)。化合物/DMSO混合物を細胞に添加し、37℃で4日間インキュベートした。4日後、CC50読取りのためにアラマブルー(Trek Diagnost Systems)を使用して最初に細胞毒性について細胞を評価した。細胞をインキュベートしている培地に10分の1容量のアラマブルーを加えることによって、化合物の毒性(CC50)を決定した。4時間後、Cytofluor Series 4000(Perspective Biosystems)を使用して、各ウェルからの蛍光シグナルを、530nmでの励起波長および580nmでの発光波長で読み取った。次いで、プレートをリン酸緩衝生理食塩水(PBS)で完全にすすいだ(3度、150μl)。HCVプロテアーゼ基質、蒸留水で1倍に希釈した5×細胞ルシフェラーゼ細胞培養溶解試薬(Promega #E153A)、150mMの最終濃度まで加えたNaCl、100%DMSO中の2mMのストックから10μMの最終濃度まで希釈したFRETペプチド基質(上記の酵素アッセイについて説明した通り)を含有する25μlの溶解アッセイ試薬で細胞を溶解した。次いで、プレートを、340nm励起/490nm発光、21サイクルの自動モード、運動モードでのプレート読取りに設定してあるCytofluor 4000装置中に置いた。IC₅₀決定について記載したように、EC₅₀決定を行った。

【0302】

(HCVレプリコンルシフェラーゼレポーターアッセイ)

二次的アッセイとして、レプリコンFRETアッセイからのEC₅₀決定を、レプリコンルシフェラーゼレポーターアッセイにおいて確認した。レプリコンルシフェラーゼレポーターアッセイの利用は、Kriegerらによって最初に記載された(Krieger N, Lohmann V, and Bartenschlager R, J. Virol. 75(10):4614-4624 (2001))。本発明者らのFRETアッセイについて記載したレプリコンコンストラクトを、Renillaルシフェラーゼ遺伝子のヒト化形態およびルシフェラーゼ遺伝子の3'末端に直接融合しているリンカー配列をコードするcDNAを挿入することによって改変した。この挿入物は、ネオマイシンマーカー遺伝子の直接上流のコア中に位置するAsc1制限部位を使用して、レプリコンコンストラクトに導入された。1179位での適応的変異(セリンからイソロイシン)もまた導入した(Blight KJ, Kolykhalov, AA, Rice, CM, Science 290(5498):1972-1974)。このHCVレプリコンコンストラクトを恒常的に発現している安定的な細胞系を上記のように産生した。ルシフェラーゼレポーターアッセイを、下記のように修正してHCVレプリコンFRETアッセイについて記載したように設定した。37℃/5%CO₂のインキュベーター中で4日間の後、Promega Dual-Gloルシフェラーゼアッセイシステムを使用して、Renillaルシフェラーゼ活性について細胞を分析した。培地(100μl)を、細胞を含有する各ウェルから除去した。残りの50μlの培地に、50μlのDual-Gloルシフェラーゼ試薬を加え、プレートを室温で1

0 分間 ~ 2 時間揺動させた。次いで、Dual - Glo Stop & Glo 試薬 (50 μ l) を各ウェルに加え、プレート室温でさらに 10 分 ~ 2 時間再び揺動させた。発光プログラムを使用して Packard TopCount NXT 上でプレートを読み取った。

【0303】

阻害率を下記の式を使用して計算した。

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

10

【0304】

X L f i t を使用して値をグラフ化し、分析し、E C ₅₀ 値を得た。

【0305】

本開示の化合物を試験し、以下に示す活性を得た：

I C ₅₀ : A = 1 ~ 10 nM ; B = 11 ~ 12 nM ; C = 21 ~ 3200 nM ;

E C ₅₀ : A = 1 ~ 10 nM ; B = 11 ~ 20 nM ; C = 21 ~ 150 nM。

表 2

実施例番号	IC50	EC50
1	31 nM	120.5 nM
2	B	--
3	A	--
4	A	A
5	A	--
6	A	--
7	A	A
8	A	A
9	A	A
10	B	C
11	A	B
12	1.0 nM	2.84 nM
13	A	B
14	A	A
15	A	A
16	B	C
17	A	A
18	A	A
19	A	A
20	B	--
21	C	--
22	A	--
23	A	--
24	A	--
25	240 nM	--
26	A	--
27	A	--
28	A	--
29	A	--
30	A	--
31	A	--
32	25 nM	--
33	B	--
34	1.0 nM	--
35	413 nM	--
36	C	--
37	C	--
38	A	--
39	A	--
40	A	--
41	A	--

10

20

30

40

【0306】

本開示は前述の説明的な実施例に限定されず、そしてその本質的特性から逸脱することなく他の特定の形態において具体化することができることは当業者に明白である。従って該実施例は、あらゆる点で、制限するものではなく例示的なものとしてみなされ、前述の実施例に対してよりはむしろ特許請求の範囲に対する言及とみなされ、また、特許請求の範囲と同等の意味および範囲内となる全ての変更を包含するとみなされることが望まれる。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2009/057235

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D498/08 A61K31/407 A61P31/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/119061 A (MERCK & CO.) 9 November 2006 (2006-11-09) page 1, line 9 - page 2, line 17; claims; examples -----	1-23
A	WO 2008/057209 A (MERCK & CO.) 15 May 2008 (2008-05-15) page 23, line 25 - page 24, line 23; claims; examples -----	1-23
A	WO 2008/051475 A (MERCK & CO.) 2 May 2008 (2008-05-02) page 15, line 24 - page 16, line 19; claims; examples -----	1-23
A	WO 2008/057208 A (MERCK & CO.) 15 May 2008 (2008-05-15) page 18, line 21 - page 19, line 17; claims; examples -----	1-23
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 20 November 2009		Date of mailing of the international search report 09/12/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Helps, Ian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/057235

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006119061 A	09-11-2006	AU 2006242475 A1	09-11-2006
		CA 2606195 A1	09-11-2006
		EP 1879607 A2	23-01-2008
		JP 2008540415 T	20-11-2008
		US 2009075869 A1	19-03-2009
WO 2008057209 A	15-05-2008	AU 2007318165 A1	15-05-2008
		CA 2667031 A1	15-05-2008
		CR 10776 A	25-05-2009
		EC SP099288 A	30-06-2009
		EP 2086982 A1	12-08-2009
WO 2008051475 A	02-05-2008	AU 2007309544 A1	02-05-2008
		CA 2667146 A1	02-05-2008
		EP 2079479 A2	22-07-2009
WO 2008057208 A	15-05-2008	AU 2007318164 A1	15-05-2008
		CA 2667032 A1	15-05-2008
		CN 101568346 A	28-10-2009
		EP 2083844 A2	05-08-2009

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 38/46 (2006.01)	A 6 1 K 37/54	
A 6 1 K 38/43 (2006.01)	A 6 1 K 37/48	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(72) 発明者 シェルドン・ヒーバート

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

(72) 発明者 ラムクマール・ラジャマニ

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

(72) 発明者 マイケル・エス・ポーシャー

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

(72) 発明者 リ・ロンティ

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

(72) 発明者 ポール・マイケル・スコラ

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

F ターム(参考) 4C076 EE23 EE59

4C084 AA01 AA02 AA07 AA17 BA01 BA15 BA27 CA59 DA22 DC03

DC09 NA14 ZA75 ZB33

4C086 AA01 EA16 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA75 ZB33

4H045 AA10 AA20 AA30 BA12 BA30 EA29 FA10