

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6342922号
(P6342922)

(45) 発行日 平成30年6月13日(2018.6.13)

(24) 登録日 平成30年5月25日(2018.5.25)

(51) Int.Cl.		F I	
C07K	5/08 (2006.01)	C07K	5/08
C12N	9/99 (2006.01)	C12N	9/99
A61K	38/06 (2006.01)	A61K	38/06
A61P	31/14 (2006.01)	A61P	31/14

請求項の数 21 (全 104 頁)

(21) 出願番号 特願2015-561490 (P2015-561490)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月3日(2014.3.3)
 (65) 公表番号 特表2016-517399 (P2016-517399A)
 (43) 公表日 平成28年6月16日(2016.6.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/019810
 (87) 国際公開番号 W02014/137869
 (87) 国際公開日 平成26年9月12日(2014.9.12)
 審査請求日 平成29年1月31日(2017.1.31)
 (31) 優先権主張番号 61/774,136
 (32) 優先日 平成25年3月7日(2013.3.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

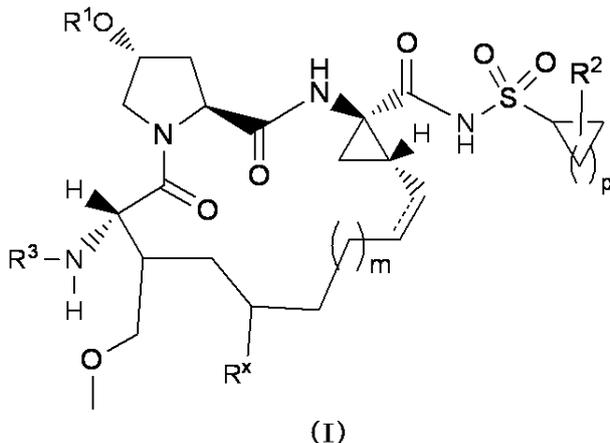
(54) 【発明の名称】 C型肝炎ウイルス阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

HCV NS3プロテアーゼの機能を阻害する、式(I)

【化1】



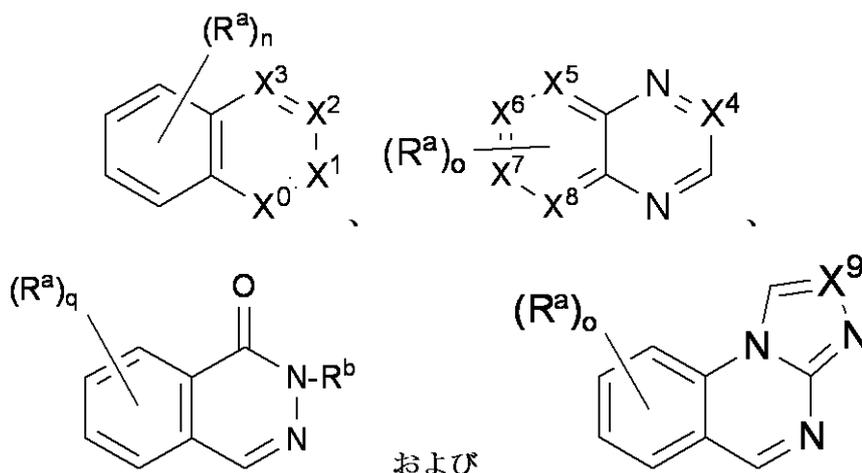
[式中、

pは、1または2であり；

-----は、単結合または二重結合であり；

mは、0、1または2であり；

R¹は、
【化2】



10

から選択され、このR¹は、基中の任意の置換可能な炭素原子を介して親分子部分に結合されており；

nは、0、1、2、3、4、5または6であり；

oは、0、1、2、3、4または5であり；

20

qは、0、1、2、3または4であり；

X⁰は、CHおよびNから選択され；

X¹は、CHおよびNから選択され；

X²およびX³は、独立して、CH、C(R^a)およびNから選択され；

但し、X¹、X²およびX³の少なくとも1つはN以外であり；

X⁴は、CHおよびCR^aから選択され；

X⁵、X⁶、X⁷およびX⁸のうちの1つは、Nであり、その他はCHおよびCR^aから選択され；

X⁹は、CR^a、CHおよびNから選択され；

各々R^aは、独立して、アルケニルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、ベンゾジオキサニル、カルボキサミド、カルボキシ、カルボキシアルコキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルコキシ、シクロアルキルオキシ、重水素化アルコキシ、ジアルキルアミノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシカルボニル、ヒドロキシ、イミダゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、フェニル、ピペラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、チアゾリルおよび-NR^qR^{q'}から選択され、前記イミダゾリル、前記モルホリニル、前記オキサゾリル、前記フェニル、前記ピペラジニル、前記ピリジニル、前記ピロリジニルおよび前記チアゾリルは、所望により、アルコキシ、アルキル、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキルおよびモルホリニルから独立して選択される1または2つの基により置換されていてもよい；ここで2つの隣接するR^a基は、それらが結合している炭素原子と一緒にな

30

40

R^bは、アルキルであり；

R^xは、水素およびメチルから選択され；

R²は、水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキルおよびヒドロキシアルキルから選択され；

R³は、水素、アルコキシアルコキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、シクロアルキルアルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、重水素化アルコキシカルボニル、重水素化ハロアルコキシカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカル

50

ボニルカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、ハロアルキルアミノカルボニル、ハロアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、フェニルカルボニルおよびフェニルオキシカルボニルから選択され、前記シクロアルキルアルコキシカルボニル、前記シクロアルキルカルボニルおよび前記シクロアルキルオキシカルボニルのシクロアルキル部分、前記ヘテロシクリルカルボニルおよび前記ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分ならびに前記フェニルカルボニルおよび前記フェニルオキシカルボニルのフェニル部分は、所望により、アルキル、アルキルアミノ、アルキルカルボニル、シクロアルキル、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選択される1、2または3つの基で置換されていてもよい；ならびに

R^q および $R^{q'}$ のうちの1つは、水素およびアルキルから選択され、他方はアルキルカルボニルおよびフェニルカルボニルから選択される] の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

p が1である、請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項3】

-----が二重結合である、請求項2に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

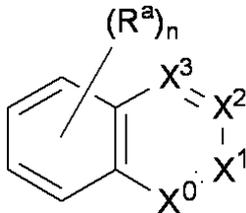
【請求項4】

m が1である、請求項3に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項5】

R^1 が、

【化3】



であって、この R^1 は、基中の任意の置換可能な炭素原子を介して親分子部分に結合されており；

n が、1であり；

X^0 が、CHおよびNから選択され；

X^1 が、CHおよびNから選択され；

X^2 および X^3 が、独立して、CH、 $C(R^a)$ およびNから選択され；

但し、 X^1 、 X^2 および X^3 の少なくとも1つはN以外であり；

各々 R^a が、アルコキシ、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、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R^2 が、水素、アルキルおよびハロアルキルから選択される、請求項1~5のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項7】

R^3 が、アルコキシカルボニルおよびハロアルコキシカルボニルから選択される、請求項1~6のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項8】

式(1)

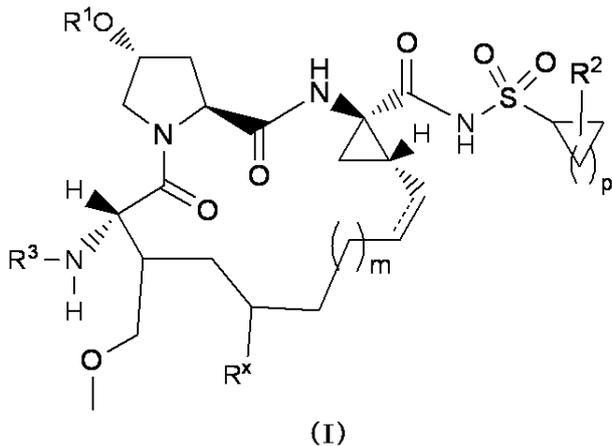
10

20

30

40

【化4】

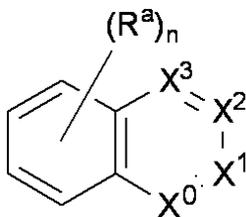


10

[式中、

pは、1であり；-----は、二重結合であり；mは、1であり；R¹は、

【化5】



20

であって、このR¹は基中の任意の置換可能な炭素原子を介して親分子部分に結合されており；

nは、1であり、X⁰は、CHおよびNから選択され；X¹は、CHおよびNから選択され；X²およびX³は、独立して、CH、C(R^a)およびNから選択され；但し、X¹、X²およびX³の少なくとも1つはN以外であり；各々R^aは、アルコキシ、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；R^xは、水素およびメチルから選択され；R²は、水素、アルキルおよびハロアルキルから選択され；R³は、アルコシカルボニルおよびハロアルコシカルボニルから選択される]

の化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項9】

tert - ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート；

40

tert - ブチル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート；

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((

50

((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

10

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

20

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

tert-ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

30

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

tert-ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((7-フルオロ-6-メトキシナフタレン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

40

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((7-フルオロ-6-メトキシナフタレン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

tert-ブチル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-((3-イソプロピル-7-メトキシキノキサリン-2-イ

50

ル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

tert-ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-((3-イソプロピル-7-メトキシキノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

tert-ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((7-フルオロ-6-メトキシナフタレン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

10

tert-ブチル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

tert-ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

20

tert-ブチル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-イソプロピル-7-メトキシキノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

tert-ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-イソプロピル-7-メトキシキノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

30

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

40

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-イソプロピル-7-メトキシキノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-イソプロピル-7-メトキシキノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチ

50

-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

3,3-ジフルオロ-2-メチルブタン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4,5-ジメトキシキナゾリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4,5-ジメトキシキナゾリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

tert-ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4,5-ジメトキシキナゾリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

3,3-ジフルオロ-2-メチルブタン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4,5-ジメトキシキナゾリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

tert-ブチル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-エトキシ-6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

tert-ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-エトキシ-6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート;

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-エトキシ-6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14

10

20

30

40

50

a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート；

1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-エトキシ-6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート；

3,3-ジフルオロ-2-メチルブタン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-エトキシ-6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート；および

3,3-ジフルオロ-2-メチルブタン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-エトキシ-6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート；

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10】

請求項1~9のいずれかに記載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11】

抗HCV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10に記載の組成物。

【請求項12】

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11に記載の組成物。

【請求項13】

インターフェロンが、インターフェロン 2B、ペグインターフェロン、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン 2Aおよびリンパ芽球様インターフェロンタウから選択される、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

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12、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11に記載の組成物。

【請求項15】

少なくとも1つの別の化合物が、HCV感染症の治療のために、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV NS4Bタンパク質、HCVエントリー、HCVアセンブリ、HCVイグレス、HCV NS5Aタンパク質およびIMPDPH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11に記載の組成物。

【請求項16】

治療上有効な量の請求項1~9のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む、HCV感染症治療薬。

【請求項17】

請求項1~9のいずれかに記載の化合物またはその医薬的に許容される塩より前、後または同時に、抗-HCV活性を有する少なくとも1つの別の化合物を投与するように用いられることを特徴とする、請求項16に記載の治療薬。

【請求項18】

別の化合物の少なくとも1つがインターフェロンまたはリバビリンである、請求項17に

10

20

30

40

50

記載の治療薬。

【請求項19】

インターフェロンが、インターフェロン 2B、ペグインターフェロン、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン 2A、およびリンパ芽球様インターフェロントウから選択される、請求項18に記載の治療薬。

【請求項20】

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12、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、請求項17に記載の治療薬。

【請求項21】

少なくとも1つの別の化合物が、HCV感染症の治療のために、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV NS4Bタンパク質、HCVエントリー、HCVアセンブリ、HCVイグレス、HCV NS5Aタンパク質またはIMPDHから選択される標的の機能を阻害するのに有効である、請求項17に記載の治療薬。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2013年3月7日に出願された米国仮特許出願第61/774,136号の優先権を主張するものであり、出典明示によりその全てが本明細書の一部に組み込まれる。

【技術分野】

【0002】

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

【背景技術】

【0003】

HCVは主要なヒト病原体であり、世界中で推定1億7千万人が感染しており-これはヒト免疫不全ウイルス1型による感染数のおよそ5倍である。これらHCV感染者のかなりの割合が、肝硬変および肝細胞癌を含む重篤な進行性肝疾患を発症する。

【0004】

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

【0005】

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

【0006】

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

10

20

30

40

50

もかわらず、HCVの遺伝的多様性の臨床的意義は依然として捉えにくい。

【0007】

一本鎖HCV RNAゲノムは約9500ヌクレオチド長であり、約3000のアミノ酸である単一の大きなポリタンパク質をコードする単一のオープンリーディングフレーム(ORF)を有する。感染細胞において、このポリタンパク質は、細胞プロテアーゼおよびウイルスプロテアーゼにより複数の部位で切断され、構造タンパク質および非構造(NS)タンパク質を生じる。HCVの場合、成熟非構造タンパク質(NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、およびNS5B)の生成は、2つのウイルスプロテアーゼによりもたらされる。1つめのはNS2-NS3接合部を切断し;2つめは、NS3のN-末端領域内に含まれるセリンプロテアーゼであり、NS3の下流、すなわちNS3-NS4A切断部位においてシスで、残りのNS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B部位

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、NS3プロテアーゼが、例えばNS4Aプロテアーゼと組合せて、機能するのを阻害することができるペプチド化合物を提供する。さらに本願は、患者への組み合わせ療法の実施について記載し、HCV NS3プロテアーゼを阻害するのに有効である本発明の化合物は、抗-HCV活性を有する別の化合物と共に投与することができる。

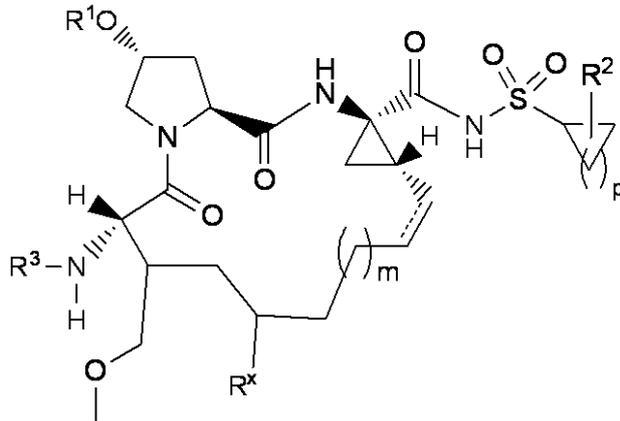
20

【課題を解決するための手段】

【0009】

第1態様において、本発明は、式(1):

【化1】



30

(1)

[式中、

pは、1または2であり；

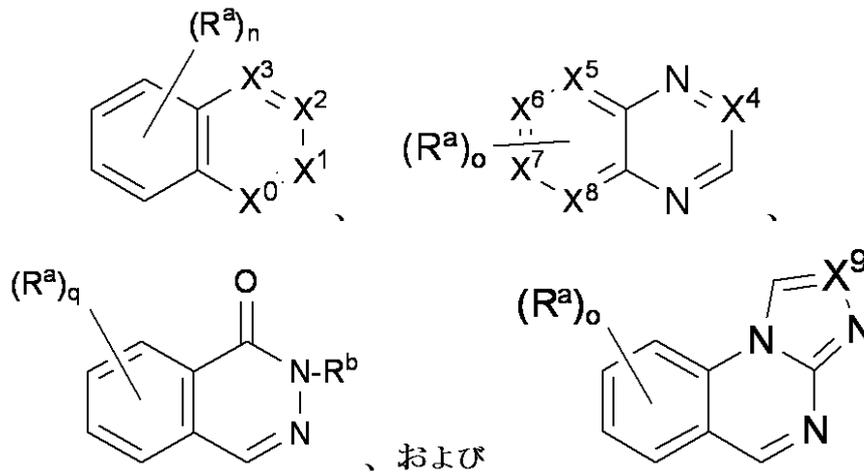
-----は、単結合または二重結合であり；

mは、0、1または2であり；

R¹は、

40

【化2】



10

から選択され、このR¹は、基中の任意の置換可能な炭素原子を介して親分子部分に結合されており；

nは、0、1、2、3、4、5または6であり；

oは、0、1、2、3、4または5であり；

qは、0、1、2、3または4であり；

20

X⁰は、CHおよびNから選択され；

X¹は、CHおよびNから選択され；

X²およびX³は、独立して、CH、C(R^a)およびNから選択され；

但し、X¹、X²およびX³の少なくとも1つはN以外であり；

X⁴は、CHおよびCR^aから選択され；

X⁵、X⁶、X⁷およびX⁸のうちの1つはNであり、その他はCHおよびCR^aから選択され；

X⁹は、CR^a、CHおよびNから選択され；

各々R^aは、独立して、アルケニルオキシ、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルキル、ベンゾジオキサニル、カルボキサミド、カルボキシ、カルボキシアルコキシ、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルコキシ、シクロアルキルオキシ、重水素化アルコキシ、ジアルキルアミノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシカルボニル、ヒドロキシ、イミダゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、フェニル、ピペラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、チアゾリルおよび-NR^qR^{q'}から選択され、前記イミダゾリル、前記モルホリニル、前記オキサゾリル、前記フェニル、前記ピペラジニル、前記ピリジニル、前記ピロリジニルおよび前記チアゾリルは、所望によりアルコキシ、アルキル、アルキルスルホニル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキルおよびモルホリニルから独立して選択される1または2つの基により置換されていてもよい；ここで2つの隣接するR^a基は、それらが結合している炭素原子と一緒になっ

30

て、所望によりジオキサニル、ジオキサソラニル、フラニル、モルホリニル、ピラニルおよびフェニルから選択された環を形成してもよく、前記環は、所望により、アルキルおよびハロから独立して選択される1または2つの基で置換されていてもよく；

40

R^bは、アルキルであり；

R^xは、水素およびメチルから選択され；

R²は、水素、アルキル、重水素化アルキル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキルおよびヒドロキシアルキルから選択され；

R³は、水素、アルコキシアルコキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、シクロアルキルアルコキシカルボニル、シクロアルキルカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、重水素化アルコキシカルボニル、重水素化ハロアルコキシカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニルカルボニル、ハロアルコキシカルボニル、ハロアルキルアミノカルボニル、ハロア

50

ルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、フェニルカルボニルおよびフェニルオキシカルボニルから選択され、前記シクロアルキルアルコキシカルボニル、前記シクロアルキルカルボニルおよび前記シクロアルキルオキシカルボニルのシクロアルキル部分、前記ヘテロシクリルカルボニルおよび前記ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分ならびに前記フェニルカルボニルおよび前記フェニルオキシカルボニルのフェニル部分は、所望により、アルキル、アルキルアミノ、アルキルカルボニル、シクロアルキル、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た1、2または3つの基で置換されていてもよく；ならびに R^q および R^q' のうちの1つは、水素およびアルキルから選択され、他方はアルキルカルボニルおよびフェニルカルボニルから選択される]

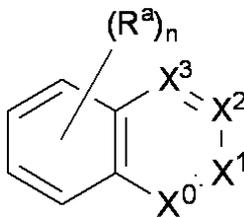
10

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態様の第1実施態様において、本発明は、 p が1である式(1)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態様の第2実施態様において、-----は、二重結合である。第1態様の第3実施態様において、 m は1である。第1態様の第4実施態様において、 R^1 は、

【化3】



20

であって、この R^1 は、基中の任意の置換可能な炭素原子を介して親分子部分に結合されており；

n は、1であり、

q は、0、1、2、3または4であり；

X^0 は、CHおよびNから選択され；

X^1 は、CHおよびNから選択され；

X^2 および X^3 は、独立して、CH、C(R^a)およびNから選択され；

但し、 X^1 、 X^2 および X^3 の少なくとも1つはN以外であり；

X^4 は、CHおよびCR^aから選択され；

各々 R^a は、アルコキシ、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。

30

【0011】

第1態様の第5実施態様において、本発明は、 R^2 が、水素、アルキルおよびハロアルキルから選択される式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0012】

第1態様の第6実施態様において、本発明は、 R^3 が、アルコキシカルボニルおよびハロアルコキシカルボニルから選択される式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。

40

【0013】

第1態様の第7実施態様において、本発明は、式(1)：

[式中、

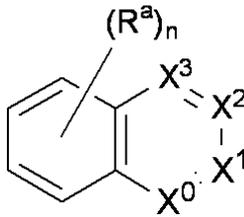
p は、1であり；

-----は、二重結合であり；

m は1であり；

R^1 は、

【化4】



であって、このR¹は、基中の任意の置換可能な炭素原子を介して親分子部分に結合されており；

nは、1であり、

qは、0、1、2、3または4であり；

X⁰は、CHおよびNから選択され；

X¹は、CHおよびNから選択され；

X²およびX³は、独立して、CH、C(R^a)およびNから選択され；

但し、X¹、X²およびX³の少なくとも1つはN以外であり；

X⁴は、CHおよびCR^aから選択され；

各々R^aは、アルコキシ、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]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2態様において、本発明は、式(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有する組成物を提供する。第2態様の第1実施態様において、本発明は、式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩、抗-HCV活性を有する少なくとも1つの別の化合物、ならびに医薬担体を含有する組成物を提供する。第2実施態様において、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態様において、インターフェロンは、インターフェロン 2B、ペグインターフェロン、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン 2Aおよびリンパ芽球様インターフェロンから選択される。第2態様の第4実施態様において、本発明は、式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩、抗HCV活性を有する少なくとも1つの別の化合物、および医薬担体を含む組成物を提供するものであり、前記少なくとも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、イミキモド、リバビリン、イノシン5'-リン酸脱水素酵素阻害剤、アマンタジンまたはリマンタジンから選択される。第2態様の第5実施態様においては、本発明は、式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩、抗-HCV活性を有する少なくとも1つの別の化合物および医薬担体を含む組成物を提供するものであり、前記少なくとも1つの別の化合物は、HCV感染症を治療するために、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エンター、HCVアセンブリ、HCVイグレス、HCV NS5Aタンパク質およびIMPDPHから選択される標的の機能を阻害するのに有効である。

【0015】

第3態様において、本発明は、治療上有効な量の式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩を患者に投与することを特徴とする、患者におけるHCV感染症の治療方法を提供する。第3態様の第1実施態様において、本方法は、式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩の前、後または同時に抗HCV活性を有する少なくとも1つの別の化合物を投与することをさらに特徴とする。第3態様の第2実施態様において、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態様において、インターフェロンは、インターフェロン 2B、ペグインターフェロン、コンセンサスインターフェロン、インターフェロン 2Aおよびリンパ芽球様インターフェロンから選択される。第3態様の第4実施態様において、本発明は、治療上有効な量の式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩および抗HCV活性を有する少なくとも1つの別の化合物を、式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩の前、後または同時に患者に投与することを特徴とする

10

20

30

40

50

患者におけるHCV感染症の治療方法を提供するものであり、前記少なくとも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12、イミキモド、リバビリン、イノシン5'-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。第3態様の第5実施態様において、本発明は、治療上有効な量の式(1)の化合物もしくはその医薬的に許容される塩と、抗-HCV活性を有する少なくとも1つの別の化合物とを、式(1)の化合物またはその医薬的に許容される塩の前、後または同時に患者に投与することを特徴とする、患者におけるHCV感染症を治療する方法を提供するものであり、前記少なくとも1つの別の化合物は、HCV感染症の治療のために、HCVメタロプロテアーゼ、HCVセリンプロテアーゼ、HCVポリメラーゼ、HCVヘリカーゼ、HCV NS4Bタンパク質、HCVエンター、HCVアセンブリ、HCVイグレス、HCV NS5Aタンパク質およびIMPDPHから選択される標的の機能を阻害するのに有効である。

10

【0016】

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

【0017】

さらに他の態様および実施態様は、本明細書の記載において見いだされうる。

【0018】

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

20

【0019】

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

【0020】

分子中の特定の位置でのいずれの置換基または変数の定義も、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R¹基の各々は同一または異なっていてよい。

【0021】

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

30

【発明を実施するための形態】**【0022】**

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。

【0023】

本明細書において用いる用語「アルケニル」は、2~10個の炭素原子および少なくとも1つの二重結合を含む直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素から得られる基を言う。一実施態様において、アルケニル基は、2~6個の炭素原子を含有する。別の実施態様において、アルケニル基は、2~4個の炭素原子を含有する。

【0024】

本明細書において用いる用語「アルケニルオキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に結合されたアルケニル基を言う。

40

【0025】

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

【0026】

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

【0027】

本明細書において用いる用語「アルコキシアルコキシカルボニル」は、カルボニル基を

50

介して親分子部分に結合されたアルコキシアルコキシ基を言う。

【0028】

本明細書において用いる用語「アルコキシアルキル」は、1、2または3つのアルコキシ基で置換されたアルキル基を言う。

【0029】

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

【0030】

本明細書において用いる用語「アルキル」は、1~10個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素から得られる基を言う。一実施態様において、アルキル基は1~6個の炭素原子を含有する。別の実施態様において、アルキル基は、1~4個の炭素原子を含有する。

10

【0031】

本明細書において用いる用語「アルキルアミノ」は、Rがアルキル基である-NHRを言う。

【0032】

本明細書において用いる用語「アルキルアミノカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合されたアルキルアミノ基を言う。

【0033】

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

20

【0034】

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

【0035】

本明細書において用いる用語「カルボニル」は、-C(O)-を言う。

【0036】

本明細書において用いる用語「カルボキサミド」は、 R^x および R^y が、独立して水素およびアルキルから選択される-C(O)NR^xR^yを言う。

【0037】

本明細書において用いる用語「カルボキシ」は、-CO₂Hを言う。

30

【0038】

本明細書において用いる用語「カルボキシアルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に結合されたカルボキシアルキル基を言う。

【0039】

本明細書において用いる用語「カルボキシアルキル」は、1、2または3つのカルボキシ基で置換されたアルキル基を言う。

【0040】

本明細書において用いる用語「シアノ」は、-CNを言う。

【0041】

本明細書において用いる用語「シクロアルキル」は、3~7個の炭素原子および0個のヘテロ原子を有する飽和の単環式または二環式炭化水素環系を言う。シクロアルキル基の代表的な例には、シクロプロピル、シクロブチルおよびシクロペンチルが挙げられるが、これらに限定するものではない。

40

【0042】

本明細書において用いる用語「シクロアルキルアルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に結合される(シクロアルキル)アルキル基を言う。

【0043】

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

50

【 0 0 4 4 】

本明細書において用いる用語「(シクロアルキル)アルキル」は、1、2または3つのシクロアルキル基で置換されたアルキル基を言う。

【 0 0 4 5 】

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

【 0 0 4 6 】

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

【 0 0 4 7 】

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

【 0 0 4 8 】

本明細書において用いる用語「重水素化アルコキシ」は、少なくとも1つの水素原子が重水素原子により置換されているアルコキシ基を言う。

【 0 0 4 9 】

本明細書において用いる用語「重水素化アルコキシカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合された重水素化アルコキシ基を言う。

【 0 0 5 0 】

本明細書において用いる用語「重水素化アルキル」は、少なくとも1つの水素原子が重水素原子により置換されているアルキル基を言う。

【 0 0 5 1 】

本明細書において用いる用語「重水素化ハロアルコキシ」は、少なくとも1つの水素原子が重水素原子により置換されているハロアルコキシ基を言う。

【 0 0 5 2 】

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

【 0 0 5 3 】

本明細書において用いる用語「ジアルキルアミノ」は、 R^p および R^q がアルキル基である $-NR^pR^q$ を言う。アルキル基は、同一または異なってもよい。

【 0 0 5 4 】

本明細書において用いる用語「ジアルキルアミノカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合されたジアルキルアミノ基を言う。

【 0 0 5 5 】

本明細書において用いる用語「ジアルキルアミノカルボニルカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合されたジアルキルアミノカルボニル基を言う。

【 0 0 5 6 】

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

【 0 0 5 7 】

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

【 0 0 5 8 】

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

【 0 0 5 9 】

本明細書において用いる用語「ハロアルキル」は、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されたアルキル基を言う。

【 0 0 6 0 】

本明細書において用いる用語「ハロアルキルアミノ」は、アルキルが、1、2、3または4

10

20

30

40

50

個のハロゲン原子で置換されているアルキルアミノ基を言う。

【0061】

本明細書において用いる用語「ハロアルキルアミノカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合されたハロアルキルアミノ基を言う。

【0062】

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

【0063】

本明細書において用いる用語「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する4、5、6または7員環を言う。4員環は0個の二重結合を有し、5員環は0~2つの二重結合を有し、6および7員環は0~3つの二重結合を有する。用語「ヘテロシクリル」には、ヘテロシクリル環が、別の単環式ヘテロシクリル基あるいは4~6員の芳香族または非芳香族環に縮合している二環式基；ならびに架橋二環式基、例えば7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタ-7-イル、2-アザピシクロ[2.2.2]オクタ-2-イルおよび2-アザピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルも挙げられる。本発明のヘテロシクリル基は、基中の任意の炭素原子または窒素原子を介して親分子部分に結合され得る。ヘテロシクリル基の例示には、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、チオモルホリニル、7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタ-7-イル、2-アザピシクロ[2.2.2]オクタ-2-イルおよび2-アザピシクロ[2.2.2]オクタ-3-イルが挙げられるが、これに限定するものではない。

【0064】

本明細書において用いる用語「ヘテロシクリルカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合されたヘテロシクリル基を言う。

【0065】

本明細書において用いる用語「ヘテロシクリルオキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に結合されたヘテロシクリル基を言う。

【0066】

本明細書において用いる用語「ヘテロシクリルオキシカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合されたヘテロシクリルオキシ基を言う。

【0067】

本明細書において用いる用語「ヒドロキシ」は、-OHを言う。

【0068】

本明細書において用いる用語「ヒドロキシアルキル」は、1、2または3つのヒドロキシ基で置換されたアルキル基を言う。

【0069】

本明細書において用いる用語「フェニルカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合されたフェニル基を言う。

【0070】

本明細書において用いる用語「フェニルオキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に結合されたフェニル基を言う。

【0071】

本明細書において用いる用語「フェニルオキシカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子部分に結合されたフェニルオキシ基を言う。

【0072】

本明細書において用いる用語「スルホニル」は、-S(O)₂-を言う。

【0073】

本発明の化合物は、医薬的に許容される塩として存在し得る。本明細書で用いる用語「医薬的に許容される塩」は、本発明の化合物の塩または双性イオン形態を意味し、それは

10

20

30

40

50

水もしくは油溶性もしくは分散性であり、適切な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に見合って、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずに患者の組織に接触して用いるのに適していて、それらの使用目的に有効である。該塩は、化合物の最終的な単離および精製の間製造され得るか、あるいは別途、適切な塩基性官能基を適切な酸と反応させることにより製造することができる。代表的な酸付加塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩 (camphorate)、カンファースルホン酸塩;ジグルコン酸塩 (digluconate)、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メシチレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフトレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩 (palmoate)、ペクチン酸塩 (pectinate)、過硫酸塩、3-フェニルプロプリオン酸塩 (phenylpropionate)、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、炭酸水素塩、パラ-トルエンスルホン酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。医薬的に許容される付加塩の形成に用いることができる酸の例としては、無機酸 (例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸)、および有機酸 (例えば、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸) が挙げられる。

10

【0074】

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

20

30

【0075】

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

【0076】

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

40

【0077】

用語「患者」には、ヒトおよび他の哺乳動物の両方が含まれる。

【0078】

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

【0079】

50

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

【0080】

用語「治療上有効な量」は、有意義な患者利益（例えば、ウイルス量の持続的減少）を示すのに十分である各活性成分の総量を意味する。単独で投与される個々の活性成分に適用する場合、用語はその成分単独の量を言う。組み合わせに適用する場合、この用語は、組み合わせて、連続して、あるいは同時に投与されるかどうかにかかわらず、治療効果をもたらす活性成分を合わせた量を言う。

10

【0081】

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

【0082】

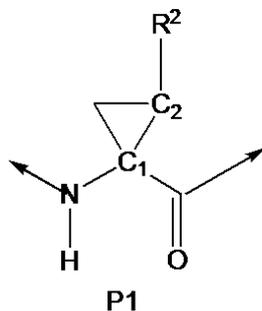
本発明の化合物の命名において用いる場合、本明細書において用いる記号、P1'、P1、P2、P2'、P3、およびP4は、天然ペプチド切断基質の結合に対する、結合しているプロテアーゼ阻害剤のアミノ酸残基の相対的位置を表示する。天然基質において切断はP1およびP1'間で生じ、ここで、ノンプライム位置は、ペプチド天然切断部位のC-末端終部から開始してN-末端に伸びているアミノ酸を表し；一方、プライム位置は指定切断部位のN-末端から始まってC-末端に向かって伸びる。例えば、P1'は切断部位のC-末端の右側終部からの第1の位置（すなわち、N-末端第1位置）を示し；一方、P1はC-末端切断部位の左側から番号付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

20

【0083】

本発明の化合物には不斉中心が存在する。例えば、化合物は、式：

【化5】



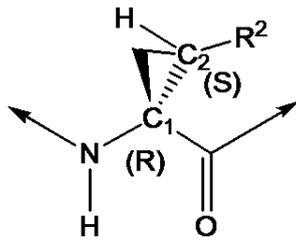
30

（式中、各々C₁およびC₂は、シクロプロピル環の位置1および2における不斉炭素原子を示す）

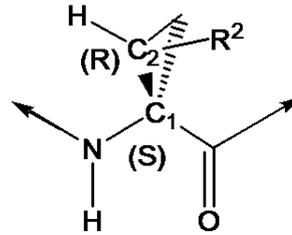
40

で表されるP1シクロプロピル部分を含んでもよい。

【化6】



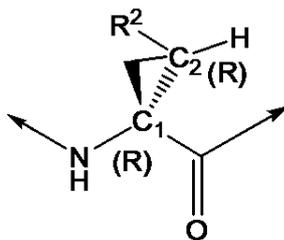
(1R, 2S)

R²はカルボニルに対してシンである

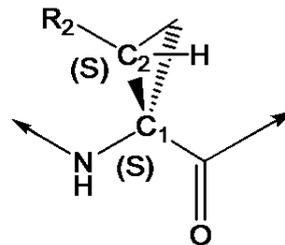
(1S, 2R)

R²はカルボニルに対してシンである

10



(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

20

【0084】

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

【0085】

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

30

【0086】

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

【0087】

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

40

【0088】

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

50

明の化合物が、1日あたり約0.01から約150ミリグラム/キログラム(「mg/kg」)体重、好ましくは1日あたり約0.05から約100mg/kg体重である投与量濃度が、HCV介在疾患の予防および治療に対する単独療法においては典型的である。通常、本発明の医薬組成物は、1日あたり約1から約5回の投与か、あるいは持続投与され得る。そのような投与は、長期治療もしくは救急治療として用いることができる。担体材料と組み合わせて単一剤形を製造する活性成分の量は、治療する症状、症状の重篤性、投与回数、投与経路、用いた化合物の排出速度、治療期間、ならびに患者の年齢、性別、体重、および状態によって変わり得る。好ましい単位用量製剤は、該活性成分の、本明細書において上記した1日量もしくはそれ以下、またはその適当な画分を含むものである。通常、化合物の至適用量よりかなり少ない少用量で治療を開始する。その後、該条件下で最適な効果に達するまで投与量を少しずつ増加させる。概して、いずれの有害または有毒な副作用も伴わずに抗ウイルス効果が通常得られる濃度レベルで、該化合物を投与することが最も望ましい。

10

【0089】

本発明の組成物が、本発明の化合物と1つ以上のさらなる治療薬および/または予防薬とを組み合わせる場合、該化合物およびさらなる薬剤は両者とも、単独療法レジメンにおいて通常投与される用量より少ないか、もしくは同等の用量であり得る。本発明の組成物は、1つ以上のさらなる治療薬もしくは予防薬と、例えば、単層(monolithic)および/または二層/多層錠の形態で共に製剤化されうるか、あるいは該治療薬もしくは予防薬とは別個に投与されうる。

【0090】

20

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

【0091】

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

30

【0092】

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

【0093】

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

40

【0094】

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

50

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

10

20

【0095】

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

【0096】

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

30

【0097】

式(1)の化合物、および医薬的に許容されるその塩はまた、リポソームデリバリーシステム（例えば、小型の単層ベシクル、大型の単層ベシクル、および多重層ベシクル）の形態で投与することもできる。リポソームは、様々なリン脂質（phospholipid）、例えばコレステロール、ステアリルアミン、またはホスファチジルコリンから形成することができる。

【0098】

式(1)の化合物および医薬的に許容されるその塩はまた、化合物分子が結合した個々の担体としてモノクローナル抗体を用いることによって送達してもよい。該化合物はまた、標的化可能な薬剤担体としての可溶性ポリマーと結合させてもよい。そのようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパリトイル（palitoyl）残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを挙げることができる。さらに、該化合物は、薬剤の制御放出を達成するのに有用な生分解性ポリマーの類、例えば、ポリ乳酸、ポリイプシロンカプロラクトン（polylepsilon caprolactone）、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋もしくは両親媒性ブロック共重合体に結合してよい。

40

50

【 0 0 9 9 】

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

【 0 1 0 0 】

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

【 0 1 0 1 】

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

【 0 1 0 2 】

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

【 0 1 0 3 】

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

【 0 1 0 4 】

直腸投与に適した医薬製剤は、坐薬または浣腸剤であってよい。

【 0 1 0 5 】

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

【 0 1 0 6 】

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

【 0 1 0 7 】

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

【 0 1 0 8 】

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

【 0 1 0 9 】

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

【 0 1 1 0 】

10

20

30

40

50

以下の表1は、本発明の化合物とともに投与することができる化合物のいくつかの実例を記載する。本発明の化合物は、他の抗-HCV活性化化合物とともに組み合わせ療法において、一緒にまたは別個に、あるいは組成物中で該化合物と合わせることによって、投与することができる。

表1

【表1】

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
NIM811		シクロフィリン阻害剤	Novartis
Zadaxin		免疫調節剤	Sciclone
Suvus		メチレンブルー	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		TLR9アゴニスト	Coley
Batabulin (T67)	抗癌	β -チューブリン阻害剤	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗ウイルス	アンチセンス	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA /Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	抗ウイルス	抗ウイルス剤	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	抗ウイルス	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	HCV阻害剤	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	抗ウイルス	IMPDH阻害剤	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib (VX-497)	抗ウイルス	IMPDH阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	抗ウイルス	モノクローナル抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal
Telaprevir(VX-950, LY-570310)	抗ウイルス	NS3セリンプロテアーゼ阻害剤	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Wyeth / Viropharma

【表 2】

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
NM-283	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Idenix / Novartis
GL-59728	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Gene Labs / Novartis
GL-60667	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Gilead
PSI 6130	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Roche
R1626	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Roche
2'C メチルアデノシン	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Merck
JTK-003	抗ウイルス	RdRp阻害剤	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Levovirin	抗ウイルス	リバビリン	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
Ribavirin	抗ウイルス	リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	抗ウイルス	リバビリンプロドラッグ	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	抗ウイルス	リボザイム	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ阻害剤	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ阻害剤	Schering Plough
Zadazim	免疫調節	免疫調節剤	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	免疫調節	免疫調節剤	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA

10

20

30

40

【表3】

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
CellCept	免疫抑制	HCV IgG免疫抑制剤	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Civacir	免疫抑制	HCV IgG免疫抑制剤	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albupheron - 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
IntronA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

10

20

30

40

【0112】

【表4】

商品名	生理学的クラス	阻害剤または標的のタイプ	供給会社
Wellferon	インターフェロン	リンパ芽球様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	ペグIFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PegasysおよびCoplenc	インターフェロン	ペグ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	ペグ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	ペグIFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron/ Ribavirin	インターフェロン	ペグIFN- α 2b/リバビリン	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	肝臓保護	抗繊維形成薬 (antifibrotic)	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-7227)	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ阻害剤	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	抗ウイルス	NS5Bレプリカーゼ阻害剤	Genelabs
ANA-971	抗ウイルス	TLR-7アゴニスト	Anadys
Boceprevir	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ阻害剤	Schering Plough
TMS-435	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ阻害剤	Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium
BI-201335	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ阻害剤	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany

10

20

30

40

【表5】

MK-7009	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ阻害剤	Merck	
PF-00868554	抗ウイルス	レプリカーゼ阻害剤	Pfizer	
ANA598	抗ウイルス	非ヌクレオシドNS5Bポリメラーゼ阻害剤	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA	
IDX375	抗ウイルス	非ヌクレオシドレプリカーゼ阻害剤	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA	10
BILB 1941	抗ウイルス	NS5Bポリメラーゼ阻害剤	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canada	
PSI-7851	抗ウイルス	ヌクレオシドポリメラーゼ阻害剤	Pharmasset, Princeton, NJ, USA	
PSI-7977	抗ウイルス	ヌクレオシドNS5Bポリメラーゼ阻害剤	Pharmasset, Princeton, NJ, USA	
VCH-759	抗ウイルス	NS5Bポリメラーゼ阻害剤	ViroChem Pharma	
INX-189	抗ウイルス	ヌクレオシドNS5Bポリメラーゼ阻害剤	Inhibitex	20
VCH-916	抗ウイルス	NS5Bポリメラーゼ阻害剤	ViroChem Pharma	
GS-9190	抗ウイルス	NS5Bポリメラーゼ阻害剤	Gilead	
Peg-interferon lamda	抗ウイルス	インターフェロン	ZymoGenetics/Bristol-Myers Squibb	
daclatasvir	抗ウイルス	NS5A阻害剤	Bristol-Myers Squibb	
BMS-791325	抗ウイルス	NS5Bポリメラーゼ阻害剤	Bristol-Myers Squibb	30
ACH-3102	抗ウイルス	NS5A阻害剤	Bristol-Myers Squibb	
BMS-984478	抗ウイルス	NS5A阻害剤	Bristol-Myers Squibb	
asunaprevir	抗ウイルス	セリンプロテアーゼ阻害剤	Bristol-Myers Squibb	

【0114】

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

【0115】

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

【0116】

本発明は、合成プロセスまたは代謝プロセス（ヒトもしくは動物の体内(in vivo)で生

10

20

30

40

50

じるもの、またはin vitroで生じるプロセスを含む)により作られる、式(1)を有する化合物を包含することを意図する。

【0117】

本開示は特定の実施態様に関連して記載されるが、それはその発明の範囲を制限することを意図するものではない。一方、本開示は、全ての代替形態、改変形態および同等形態を、特許請求の範囲内に含み得るものとして包含する。従って、特定の実施態様を含む以下の実施例は、本発明の1つの実例を説明し、該実施例は特定の実施態様の例示目的であり、そしてその方法および概念的態様の最も有用で且つ容易に理解される記載であると考えられるものを提供するために提示するものであると解される。

【0118】

特に後述の例示的スキームおよび実施例におけるものを含めた本出願において使用される略語は、当業者には周知である。使用される略語の幾つかは、以下の通り:水素化アルミニウムリチウムとしてLAH;塩化メタンスルホニルとしてMsCl;フェニルとしてPh;テトラヒドロフランとしてTHF;分としてmin;時間としてhまたはhrまたはhrs;ジクロロメタンとしてDCM;トルエンスルホニルとしてTs;N,N-ジメチルアミノピリジンとしてDMAP;カリウム tert-ブトキシドとしてtBuOK;N,N-ジメチルスルホキシドとしてDMSO;ジイソプロピルエチルアミンとしてDIPEA;メタノールとしてMeOH;室温または保持時間としてr.t.またはRTまたはRt(内容により指定される);0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムホスフェートとしてHATU;1,2-ジクロロエタンとしてDCE;メチル tert-ブチルエーテルとしてTBMEまたはMTBE;酢酸エチルとしてEtOAcまたはEtOAc;パラ-トルイルスルホン酸としてpTSA;tert-ブトキシカルボニルとしてBOCまたはBoc;1,1-カルボニルジイミダゾールとしてCDI;1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンとしてDBU;トリメチルシランとしてTMS;ジフェニルホスホリルアジドとしてDPPA;アセテートとしてOAc;メチルとしてMe;N-メチルスクシニアミドとしてNBS;ならびにヨウ化エチルとしてEtI。

【0119】

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

【0120】

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

【実施例】

【0121】

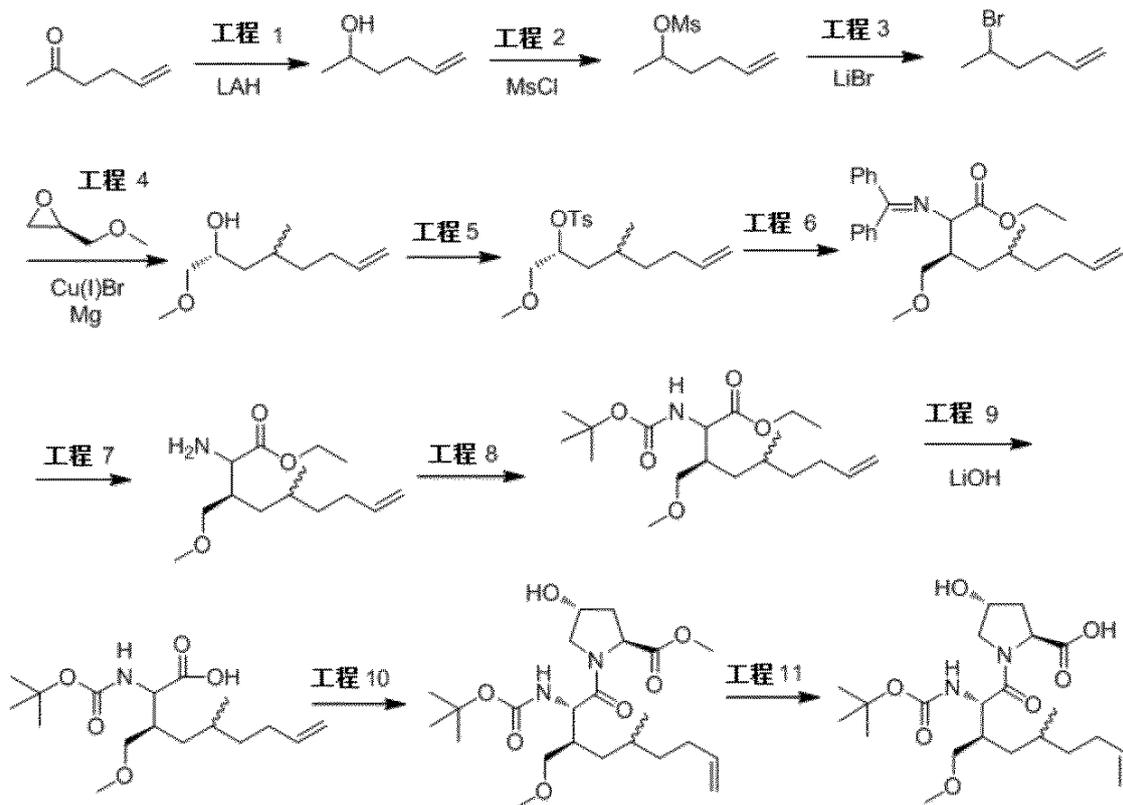
(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)-5-メチルノン-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸の製造

10

20

30

【化7】

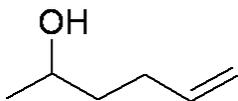


10

20

工程1：ヘキサ-5-エン-2-オール¹の製造

【化8】



30

THF中の水素化アルミニウムリチウム溶液(LAH, 20.1 g, 106.12 mmol, 509 mL, 1M 溶液)に、-20 で窒素下において、30分かけてヘキサ-5-エン-2-オン(50 g, 102.04 mmol)の溶液を加えた。反応混合溶液を、室温へ昇温させて、1時間攪拌した。該溶液を、-20 に冷却して、それに10%NaOH水溶液(~100 mL)を加えた。有機層を分離して、この水層をエーテルで抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮して、粗製化合物ヘキサ-5-エン-2-オール(50 g, 98%)を無色液体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): ppm 5.87-5.02(m, 1 H), 4.99-4.95(m, 2 H), 3.81-3.83(m, 1 H), 2.17-2.13

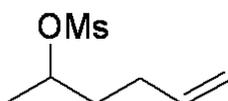
40

(m, 2 H), 1.58-1.53(m, 2 H), 1.20-1.19(d, J= 8 Hz, 3 H).

【0122】

工程2：ヘキサ-5-エン-2-イル メタンサルホネートの製造

【化9】



ジクロロメタン中のヘキサ-5-エン-2-オール(50 g crude, 500 mmole)の溶液に、室温にてトリエチルアミン(103 mL, 750 mmol)を加えた。反応混合溶液を、0 に冷却して

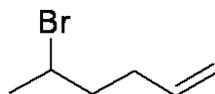
50

、30分間かけてそれにDCM中の塩化メタンスルホニル(50.4 mL, 650 mmol)溶液を加えた。反応混合溶液を、室温まで昇温させて、2時間攪拌した。この溶液を、水で洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下にて濾過して、濃縮し、粗製化合物ヘキサ-5-エン-2-イルメタンスルホネート(73 g, 82%)を、淡褐色油状液体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): ppm 5.84-5.80(m, 1H), 5.10-5.0(m, 2 H), 4.99-4.98(m, 1 H), 3.15(s, 3H), 2.52-2.09(m, 2 H), 1.75-1.66(m, 2 H), 1.36-1.34(d, J= 6.4 Hz, 3 H)。

【0123】

工程3: 5-ブロモヘキサ-1-エンの製造

【化10】



10

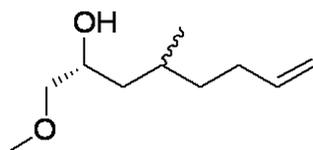
乾燥THF(200 mL)中のヘキサ-5-エン-2-イルメタンスルホネート(20 g, 0.112 moles)の溶液に、室温にて少量ずつLiBr(14.6 g, 0.168 moles)を15分かけて加えた。反応混合溶液を、70 °Cで3時間加熱した。この反応混合溶液を、室温に冷却して、水(200 mL)で希釈した。該水溶液を、エーテル(100 mL x 3)で抽出した。有機層を合わせて、無水Na₂SO₄で乾燥させて、室温で濃縮した。粗製化合物を、115 °Cで減圧下にて蒸留して、5-ブロモヘキサ-1-エン(14.5 g, 80%)を無色液体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): ppm 5.80-5.74(m, 1 H), 5.08-4.98(m, 2 H), 4.14-4.09(m, 1 H), 2.28-2.17(m, 2 H), 1.94-1.81(m, 2 H), 1.71-1.70(d, J= 6.8 Hz, 3 H); MS: GC-MS m/z 162。

20

【0124】

工程4: (2R)-1-メトキシ-4-メチルオクタ-7-エン-2-オールの製造

【化11】



乾燥THF(140 mL)中の削り屑状マグネシウム(4.14 g, 170 mmole)に、室温にてヨウ素(10 mg)を加えた。この反応混合溶液に、THF(200 mL)中の5-ブロモヘキサ-1-エン(27.8 g, 170 mmole)の溶液を加えた。反応混合溶液を、熱空気銃で加熱して、反応を開始させた。反応完了時に、この溶液を、カニューレにより、-78 °Cで、THF(100 mL)中の(R)-2-(メトキシメチル)オキシラン(10 g, 114 mmol)および臭化銅(1.62 g, 11.35 mmol)の溶液へ移した。反応混合溶液を、室温へと昇温させて、終夜攪拌した。この反応混合溶液を、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチして、ジエチルエーテル(200 mL x 3)で抽出した。有機層を合わせて、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、室温にて濃縮して、粗製化合物を得た。粗製化合物を、カラムクロマトグラフィーにより精製して(シリカゲル, 10% TBME/石油エーテル)、(2R)-1-メトキシ-4-メチルオクタ-7-エン-2-オール(16 g, 82%)を油状物として得た。

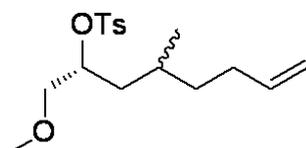
30

40

【0125】

工程5: (2R)-1-メトキシ-4-メチルオクタ-7-エン-2-イル 4-メチルベンゼンスルホネートの製造

【化12】



DCM(150 mL)中の(2R)-1-メトキシ-4-メチルオクタ-7-エン-2-オール(15 g, 87 mmole)

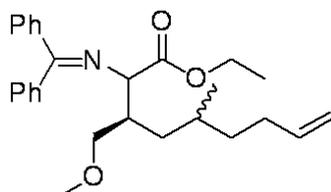
50

の溶液に、ピリジン(36 mL, 435 mmol)に続いて4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP, 1.06 g, 8.71 mmol)を加えて、この溶液を10分間攪拌した。塩化p-トルエンスルホニル(18.26 g, 96 mmole)を、0 でこの反応混合溶液に加えた。反応混合溶液を、室温に昇温させて、終夜攪拌した。反応混合溶液を、1.5 N HCl水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、ブライン溶液で洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、減圧下にて濃縮して、粗製化合物(2R)-1-メトキシ-4-メチルオクタ-7-エン-2-イル 4-メチルベンゼンスルホネート(18 g, 63%)を得た。粗製化合物を、更なる精製をせずに次工程に用いた。

【0126】

工程6：(3R)-エチル 2-((ジフェニルメチレン)アミノ)-3-(メトキシメチル)-5-メチルノン-8-エノエートの製造

【化13】

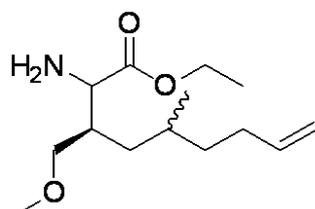


トルエン(500 mL)中の(2R)-1-メトキシ-4-メチルオクタ-7-エン-2-イル 4-メチルベンゼンスルホネート(15.88 g, 48.6 mmole)およびN-(ジフェニルメチレン)グリシネートエチル エステル(13 g, 48.6 moles)の溶液に、t-BuOK(72.9 mL, 72.9 mmole, THF中で1 M 溶液)を室温にて加えた。反応混合溶液を、室温に昇温させて、その後110 で18時間加熱した。この反応混合溶液を、室温に冷却して、クエン酸水溶液をクエンチした。有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、減圧下にて濃縮し、粗製化合物(14 g, 41%)を得た。粗製化合物を、更なる精製をせずに次工程に用いた。MS：MS m/z 423.65(M⁺+1).

【0127】

工程7：(3R)-エチル 2-アミノ-3-(メトキシメチル)-5-メチルノン-8-エノエートの製造

【化14】



ジエチルエーテル(50 mL)中の(3R)-エチル 2-((ジフェニルメチレン)アミノ)-3-(メトキシメチル)-5-メチルノン-8-エノエート(14 g, 33.2 mmol)の溶液に、1.5 N HCl水溶液(200 mL)を加えて、この反応混合溶液を室温にて終夜攪拌した。反応混合溶液を、ジエチルエーテル(100 mL)で洗浄した。水溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を用いて塩基性とし、酢酸エチル(100 mL x 3)で抽出した。有機層を合わせて、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、減圧下にて濃縮して、粗製化合物(4.8 g, 47.7%)を得た。粗製化合物を、更なる精製をせずに次工程に用いた。

【0128】

工程8：(3R)-エチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)-5-メチルノン-8-エノエートの製造

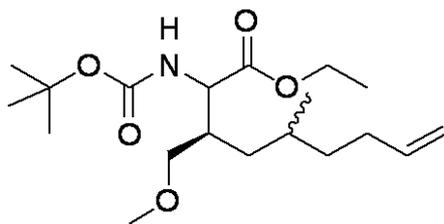
10

20

30

40

【化15】



DCM(40 mL)中の(3R)-エチル 2-アミノ-3-(メトキシメチル)-5-メチルノン-8-エノエート塩酸塩(4.8 g, 18.6 mmole)の溶液を、室温にて、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.5 mL, 37.3 mmole)に続いてジ-tert-ブチルジカーボネート(6.5 mL, 28 mmole)を加えた。反応混合溶液を、室温にて終夜攪拌した。反応混合溶液を、DCMで希釈して、水で洗浄した。有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮して、粗製化合物を得た。粗製化合物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 20% 酢酸エチル/石油エーテル)により精製して、(3R)-エチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)-5-メチルノン-8-エノエート[4.9 g, (66%)]を油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 5.8(m, 1 H), 5.5(m, 1 H), 5.1-4.9(m, 2 H), 4.3 m, 1 H), 4.1(m, 2 H), 3.3(s, 3 H), 3.4(m, 2 H), 2.3(m, 1H), 2.1(m, 2 H), 1.5(s, 9 H), 1.3(m, 6 H), 0.9(m, 4 H).

10

【0129】

工程9: (3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)-5-メチルノン-8-エン酸の製造

20

【化16】



THF/水(50 mL, 1:1)中の(3R)-エチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)-5-メチルノン-8-エノエート(4.9 g, 13.7 mmole)の溶液に、室温にてメタノール(10 mL)に続いてLiOH(0.98 g, 41 mmole)を加えた。反応混合溶液を、室温にて終夜攪拌した。溶液を、減圧濃縮して、残留物を水(50 mL)で希釈した。この水溶液を、1.5 N HCl水溶液を用いてpH~3まで酸性化して、酢酸エチル(15 mL x 3)で抽出した。有機層を合わせて、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、減圧濃縮して、粗製化合物を得た。粗製化合物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 3% メタノール/DCM)により精製して、(3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,5-ジメチルノン-8-エン酸(4 g, 84%)をゴム様の液体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 12.4(sb, 1 H), 6.72-6.65(m, 1 H), 5.81-5.75(m, 1 H), 5.04-4.93(m, 2 H), 4.12-3.91(m, 1 H), 3.6-3.10(m, 8 H), 2.18-1.98(m, 2 H), 1.5(s, 9 H), 1.35-1.02(m, 2 H), 1.0(m, 1 H), 0.98-0.85(m, 3 H).

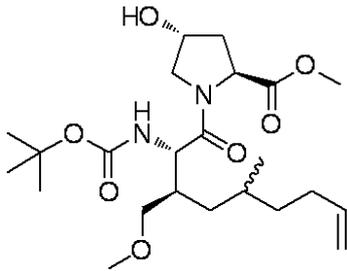
30

40

【0130】

工程10: (2S,4R)-メチル 1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)-5-メチルノン-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレートの製造

【化17】



10

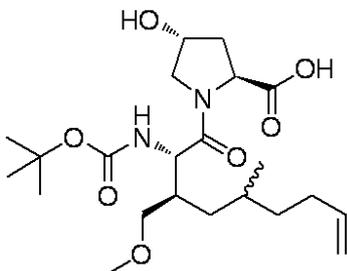
0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロオホスフェート(HATU, 5.5 g, 14.5 mmol)を、DCM(40 mL)中の(2S,4R)-メチル 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレートHCl(2.65 g, 14.5 mmol)、(3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)-5-メチルノン-8-エン酸(4 g, 12.14 mmol)およびDIPEA(6.4 mL, 36.4 mmol)の溶液に加えて、RTで16時間攪拌した。反応混合溶液を、1N HClで洗浄して、次いでブライン溶液で洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濾過して、真空下にて濃縮した。粗製物質を、20~60%アセトン/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物(2S,4R)-メチル 1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,5-ジメチルノン-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート(10.8 g, 30%収率) [MS: MS m/z 427.2(M⁺+1)] ならびに望ましくない生成物(2S,4R)-メチル 1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)-5-メチルノン-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート(1.4 g, 24%) [MS: MS m/z 457.5(M⁺+1)]を得た。

20

【0131】

工程11: (2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)-5-メチルノン-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸の製造

【化18】



30

(2S,4R)-メチル 1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)-5-メチルノン-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート(1.4 g, 3.07 mmol)を、THF(20 mL)、MeOH(5 mL)に溶解して、この溶液に、LiOH(0.22 g, 24 mmol)/水(20.0 mL)を加えた。反応混合液を、室温で16時間攪拌した。溶媒を真空において除去し、得られる水性残留物を水およびEtOAcで希釈した。混合液を、1N HClで中和して、pH ~2.5に調整して、混合液をEtOAcで抽出した。有機層を集めて、ブラインで洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥させて、濃縮し、(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)-5-メチルノン-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(1.2 g, 80%)を黄色の粘性油状物として得た。MS: MS m/z 443.45(M⁺+1)。

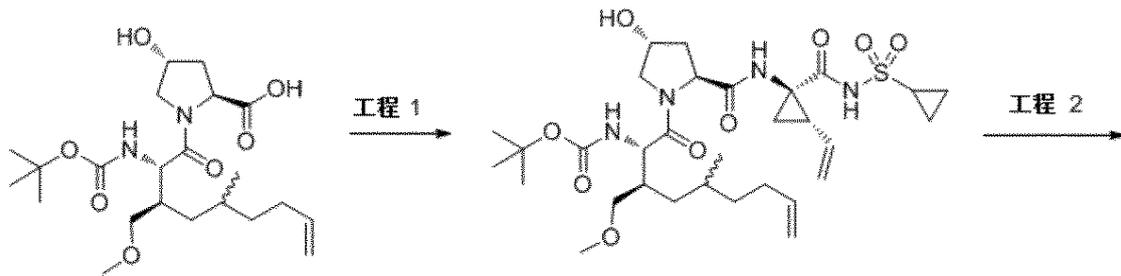
40

【0132】

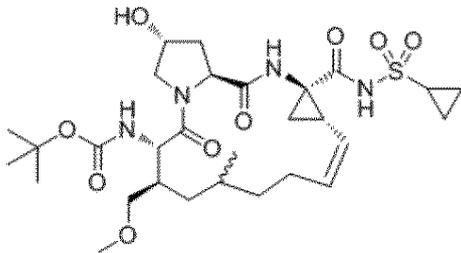
スキーム: tert-ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-ヒドロキシ-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメートの合成

50

【化19】



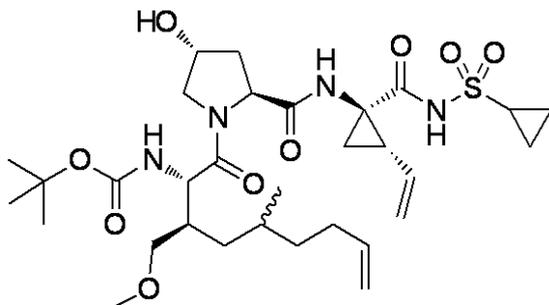
10



20

工程1: tert - ブチル((2S,3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-(メトキシメチル)-5-メチル-1-オキソノナ-8-エン-2-イル)カルバメートの製造

【化20】



30

HATU(0.62 g, 1.62 mmol)を、DCM(25 mL)中の(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)-5-メチルノン-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(0.6 g, 1.35 mmol)、(1R,2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド(3.75 g, 1.62 mmol)およびDIPEA(4.0 mL, 76 mmol)の溶液に加えた。反応混合液を、室温で16時間攪拌した。混合液を、1N HCl、次いでブライン溶液で洗浄した。有機層を集めて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空下にて濃縮した。粗製物質を、20~60%アセトン/ヘキサンのグラジエントを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物の画分を収集して、溶媒を真空下において除去し、tert - ブチル((2S,3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-(メトキシメチル)-5-メチル-1-オキソノナ-8-エン-2-イル)カルバメート(0.6 g, 61%)を得た。MS: MS m/z 655.6(M⁺+1)。

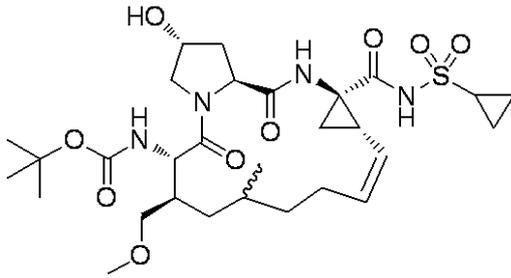
40

【0133】

工程2: tert - ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-ヒドロキシ-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメートの製造

50

【化 2 1】



10

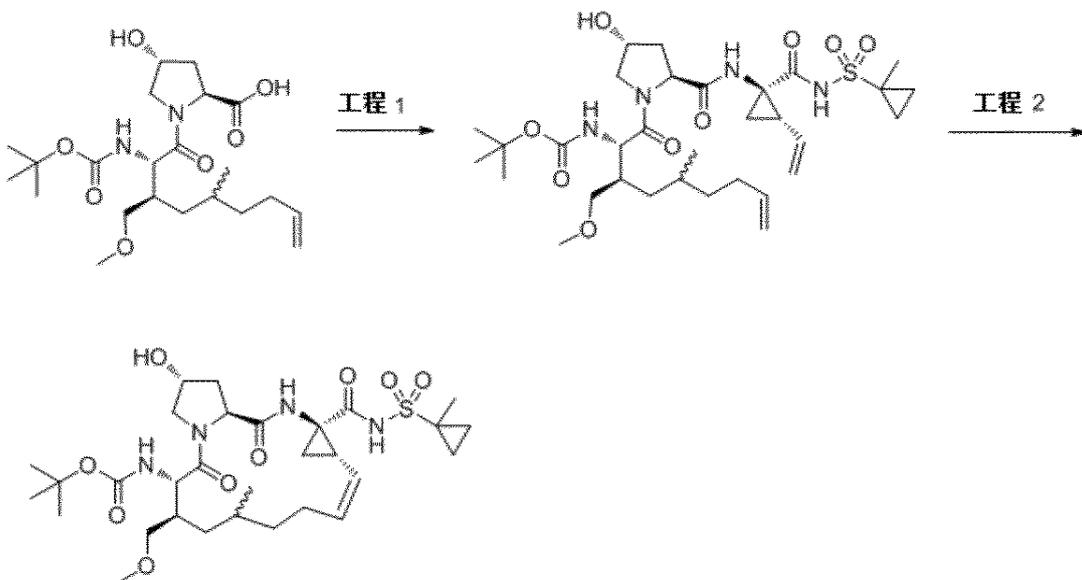
DCE(100 ml)中のtert - ブチル((2S, 3R)-1-((2S, 4R)-2-(((1R, 2S)-1-((シクロプロピル
スルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリ
ジン-1 - イル)-3-(メトキシメチル)-5-メチル-1-オキソノナ-8-エン-2 - イル)カルバメー
ト(0.6 g, 0.92 mmol)の溶液を、窒素で30分間脱気して、次いで(1,3-ビス - (2,4,6-トリ
メチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(o-イソプロポキシフェニルメチレン
)ルテニウム("Hoveyda-Grubbs Catalyst 2nd Generation", 0.078 g, 0.092 mmol)を加
えた。この反応混合溶液を、80 に4時間加熱した。反応混合溶液を真空で濃縮して、得
られる残留物を、20 ~ 60%アセトン/ヘキサンのグラジエントを用いるシリカゲルクロマト
グラフィーにより精製して、ジアステレオマーの混合物(0.410 g, 71%収率)を褐色固体と
して得た。MS : MS m/z 627.6(M⁺+1).

20

【 0 1 3 4】

スキーム : tert - ブチル((2R, 6S, 7R, 13aS, 14aR, 16aS, Z)-2-ヒドロキシ-7-(メトキシメチ
ル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5, 16-ジオキ
ソ-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13a, 14, 14a, 15, 16, 16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピ
ロロ[1, 2-a][1, 4]ジアザシクロペンタデシン-6 - イル)カルバメートの合成

【化 2 2】

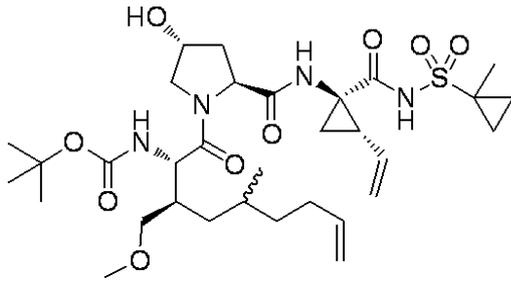


30

40

工程1 : tert - ブチル((2S, 3R)-1-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(((1R, 2S)-1-(((1-メチルシ
クロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバモイル)ピロリ
ジン-1 - イル)-3-(メトキシメチル)-5-メチル-1-オキソノナ-8-エン-2 - イル)カルバメー
トの製造

【化23】



10

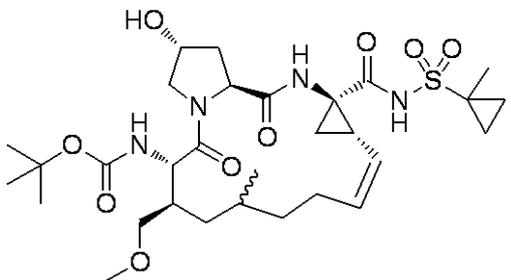
HATU(0.516 g, 1.35 mmol)を、DCM(20 mL)中の(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3,5-ジメチルノン-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(0.5 g, 1.13 mmol)、(1R,2S)-1-アミノ-N-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド塩酸塩(0.331 g, 1.35 mmol)およびDIPEA(0.6 mL, 3.4 mmol)の溶液に加えた。反応混合液を、室温で16時間攪拌した。混合液を、1N HCl、次いでブライン溶液で洗浄した。有機層を集めて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空下にて濃縮した。粗製物質を、20~60%アセトン/ヘキサンのグラジエントを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物の画分を、収集して、真空下で除去して、tert-ブチル((2S,3R)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((1R,2S)-1-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3-(メトキシメチル)-5-メチル-1-オキソノナ-8-エン-2-イル)カルバメート(0.51, 57%)を得た。MS: MS m/z 669.6(M⁺+1).

20

【0135】

工程2: tert-ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-ヒドロキシ-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメートの製造

【化24】



30

DCE(100 ml)中のtert-ブチル((2S,3R)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((1R,2S)-1-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3-(メトキシメチル)-5-メチル-1-オキソノナ-8-エン-2-イル)カルバメート(0.5 g, 0.75 mmol)の溶液を、窒素で30分間脱気して、次いで(1,3-ビス-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(o-イソプロポキシフェニルメチレン)ルテニウム("Hoveyda-Grubbs Catalyst 2nd Generation", 0.06 g, 0.07 mmol)を加えた。この反応混合溶液を加熱して、80℃まで2.5時間加熱した。反応混合溶液を、真空で濃縮して、得られる残留物を、20~60%アセトン/ヘキサンのグラジエントを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ジアステレオマーの混合物(0.37 g, 76%収率)を褐色固体として得た。MS: MS m/z 641.6(M⁺+1).

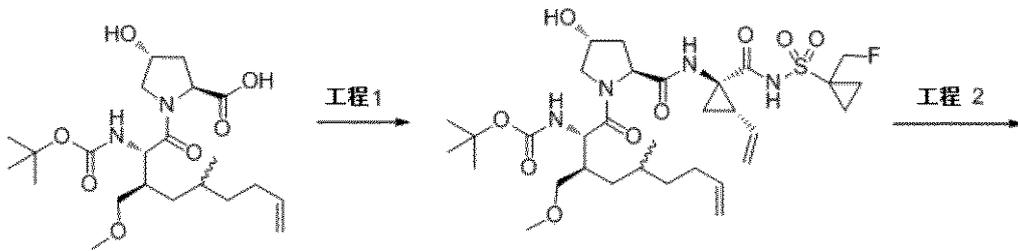
40

【0136】

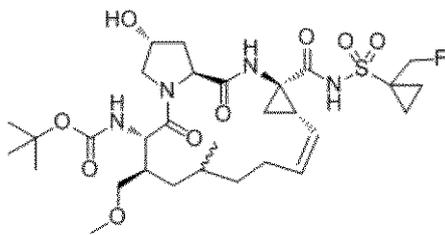
スキーム: tert-ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-ヒドロキシ-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,1

50

6-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ
 パ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメートの合成
 【化25】



10

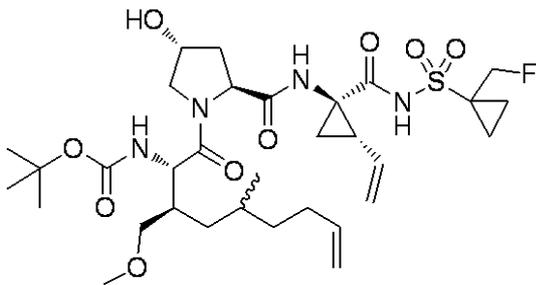


【0137】

工程1: tert-ブチル((2S,3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-(((1-(フルオロメチル)シクロ
 プロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバモイル)-4-ヒドロ
 キシピロリジン-1-イル)-3-(メトキシメチル)-5-メチル-1-オキソノナ-8-エン-2-イル)
 カルバメートの製造

20

【化26】



30

HATU(0.56 g, 1.46 mmol)を、DCM(20 mL)中の(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシ
 カルボニル)アミノ)-3,5-ジメチルノン-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボ
 ン酸(0.5 g, 1.13 mmol)、(1R,2S)-1-アミノ-N-((1-(フルオロメチル)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塩酸塩(0.445 g, 1.35 mmol)およびDI
 PEA(0.6 mL, 3.3 mmol)の溶液に加えた。反応混合液を、室温で16時間攪拌した。混合液
 を、1N HCl、次いでブライン溶液で洗浄した。有機層を集めて、硫酸ナトリウム上で乾燥
 させて、真空下にて濃縮した。粗製物質を、20~60%アセトン/ヘキサンのグラジエントを
 用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物の画分を収集して、溶媒を
 真空下において除去して、tert-ブチル((2S,3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-(((1-(フル
 オロメチル)シクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバ
 モイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-(メトキシメチル)-5-メチル-1-オキソノナ
 -8-エン-2-イル)カルバメート(400 mg, 44%)を得た。MS: MS m/z 688.2(M⁺+1).

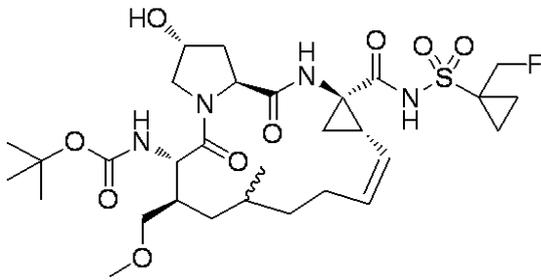
40

【0138】

工程2: tert-ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(フルオロメチル)シクロ
 プロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-ヒドロキシ-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-
 ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ

50

[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメートの製造
【化27】



10

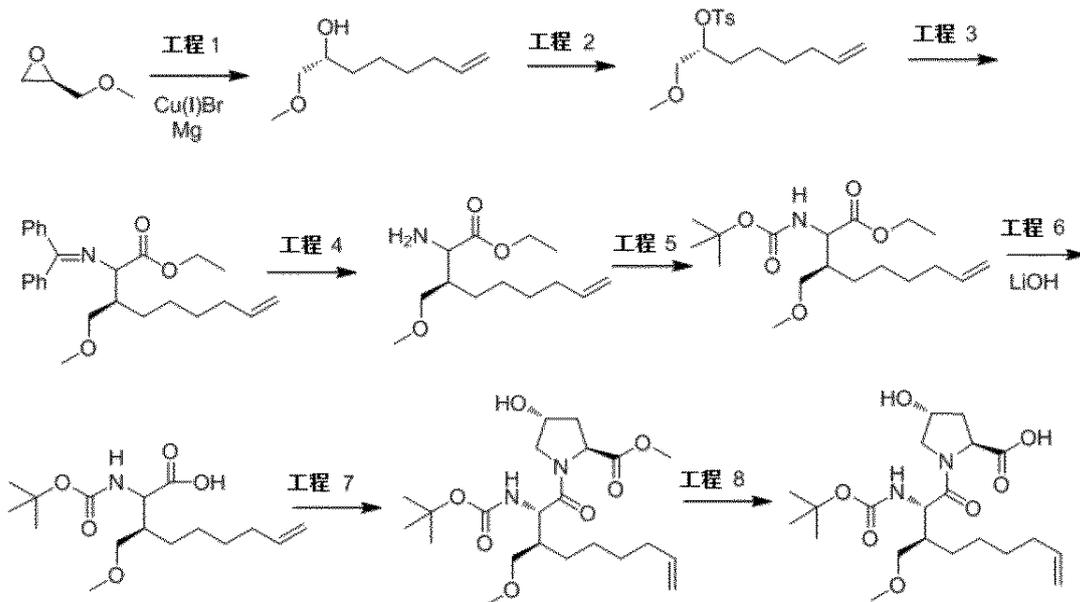
DCE(100 ml)中のtert-ブチル((2S,3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-(((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-(メトキシメチル)-5-メチル-1-オキソノナ-8-エン-2-イル)カルバメート(0.35 g, 0.5 mmol)の溶液を、窒素で30分間脱気して、次いで(1,3-ビス-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(o-イソプロポキシフェニルメチレン)ルテニウム("Hoveyda-Grubbs Catalyst 2nd Generation", 0.022 g, 0.02 mmol)を加えた。この反応混合溶液を、80 に2時間加熱した。反応混合溶液を真空下において濃縮して、得られる残留物を、20~60%アセトン/ヘキサンのグラジエントを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ジアステレオマー混合物(0.15 g, 45%収率)を褐色固体として得た。MS: MS m/z 659.3(M⁺+1).

20

【0139】

スキーム: (2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸の合成

【化28】

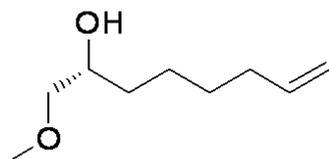


30

40

工程1: (R)-1-メトキシオクタ-7-エン-2-オールの製造

【化 2 9】



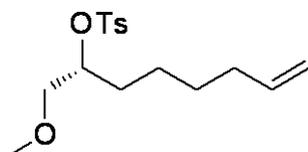
乾燥THF(100 mL)中の削り屑状マグネシウム(3.39 g, 140 mmole)に、室温でヨウ素(10 mg)を加えた。この反応混合溶液に、THF(200 mL)中の5-ブロモペンタ-1-エン(20.8 g, 140 mmole)を加えた。反応混合溶液を、熱空気銃で加熱して、反応を開始した。反応完了時に、この溶液を、-78 で、カニューレによりTHF(100 mL)中の(R)-2-(メトキシメチル)オキシラン(8.2 g, 93 mmol)および臭化銅(1.33 g, 9.31 mmol)の溶液に移し入れた。反応混合溶液を、室温に昇温させて、終夜攪拌した。反応混合溶液を、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチして、ジエチルエーテル(50 mL x 3)で抽出した。有機層を合わせて無水Na₂SO₄上で乾燥させて、室温にて濃縮して、粗製化合物を得た。粗製化合物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 10% TBME/石油エーテル)により精製して、(R)-1-メトキシオクタ-7-エン-2-オール(12 g, 81%)を油状物として得た。

10

【0140】

工程2: (R)-1-メトキシオクタ-7-エン-2-イル 4-メチルベンゼンスルホネートの製造

【化 3 0】



20

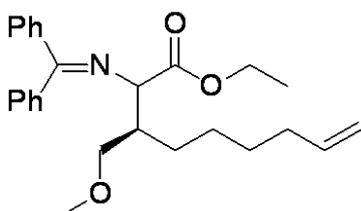
DCM(150 mL)中の(R)-1-メトキシオクタ-7-エン-2-オール(13 g, 82 mmole)の溶液に、ピリジン(33.2 mL, 411 mmol)に続いて4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP, 1 g, 8.22 mmole)を加えて、この溶液を10分間攪拌した。塩化p-トルエンシルホニル(17.23 g, 90 mmole)を、0 でこの反応混合溶液に加えた。反応混合溶液を、室温へと昇温させて、終夜攪拌した。反応混合溶液を、1.5N HCl水溶液、飽和炭酸水素塩溶液、ブライン溶液で洗浄して、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮して、粗製化合物(R)-1-メトキシオクタ-7-エン-2-イル 4-メチルベンゼンスルホネート(15 g, 58%)を得た。粗製化合物を、更なる精製をせずに次工程に用いた。

30

【0141】

工程3: (3R)-エチル 2-((ジフェニルメチレン)アミノ)-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノエートの製造

【化 3 1】



40

トルエン(100 mL)中の(R)-1-メトキシオクタ-7-エン-2-イル 4-メチルベンゼンスルホネート(10 g, 32 mmole)およびN-(ジフェニルメチレン)グリシネートエチル エステル(8.56 g, 32 mmole)の溶液に、t-BuOK(48 mL, 48 mmole, THF中で1M 溶液)を0 で加えた。反応混合溶液を、室温まで昇温させて、110 で4時間加熱した。反応混合溶液を、室温まで昇温させて、水でクエンチして、酢酸エチル(200 mL x 3)で抽出した。有機層を合わせ

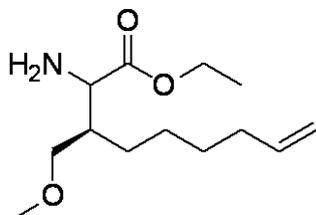
50

て、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮し、粗製化合物(3R)-エチル 2-((ジフェニルメチレン)アミノ)-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノエート(11 g, 22%)を得た。粗製化合物を、更なる精製をせずに次工程に用いた。

【0142】

工程4：(3R)-エチル 2-アミノ-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノエートの製造

【化32】



10

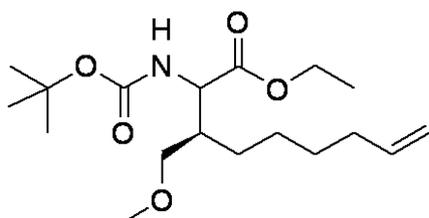
ジエチルエーテル(20 mL)中の(3R)-エチル 2-((ジフェニルメチレン)アミノ)-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノエート(10 g, 25.54 mmol)の溶液に、1.5N HCl水溶液(50 mL)を加えて、反応混合溶液を室温にて終夜攪拌した。反応混合溶液を、ジエチルエーテル(50 mL)で洗浄した。水溶液を、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を用いて塩基性として、酢酸エチル(20 mL x 3)で抽出した。有機層を合わせて、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮して、粗製化合物(3R)-エチル 2-アミノ-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノエート塩酸塩(3 g, 50%)を得た。粗製化合物を、更なる精製をせずに次工程に用いた。

20

【0143】

工程5：(3R)-エチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノエートの製造

【化33】



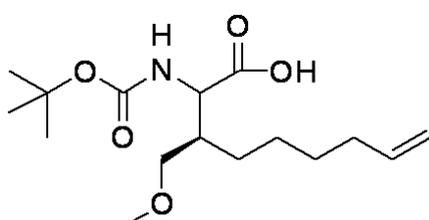
30

DCM(40 mL)中の(3R)-エチル 2-アミノ-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノエート塩酸塩(4 g, 0.017 moles)の溶液を、室温で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA, 5.7 mL, 0.033 moles)に続いてジ-tert-ブチルジカーボネート(4.5 g, 0.020 moles)に加えた。反応混合溶液を、室温にて終夜攪拌した。反応混合溶液を、DCMで希釈して、水で洗浄した。有機層を、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮し、粗製化合物を得た。粗製化合物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 20% 酢酸エチル/石油エーテル)により精製して、(3R)-エチル 2-アミノ-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノエート塩酸塩(5.1 g, 90%)を油状物として得た。

【0144】

工程6：(3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エン酸の製造

【化34】



50

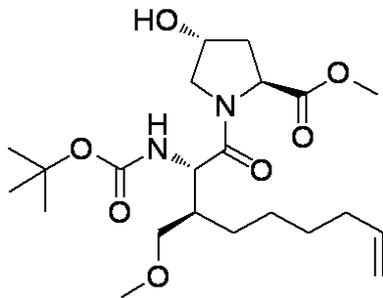
THF/水(60 mL, 1:1)中の(3R)-エチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノエート(5 g, 0.014 moles)の溶液に、室温で、メタノール(10 mL)に続いてLiOH(1.4 g, 0.058 moles)を加えた。反応混合溶液を、室温にて終夜攪拌した。この溶液を、減圧濃縮して、残留物を水(50 mL)で希釈した。水溶液を、1.5N HCl水溶液を用いてpH~3に酸性化して、酢酸エチル(25 mL x 3)で抽出した。有機層を合わせて、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、減圧濃縮して、粗製化合物を得た。粗製化合物を、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 3%メタノール/DCM)により精製して、(3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エン酸 [3.0 g(65%)] をゴム様液体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 12.4(sb, 1 H), 6.82-6.65(m, 1 H), 5.81-5.75(m, 1 H), 5.04-4.93(m, 2 H), 4.12-3.91(m, 1 H), 3.31- 3.14(m, 3 H), 2.10-1.9(m, 5 H), 1.4(s, 9 H), 1.35-1.15(m, 6 H).

10

【0145】

工程7: (2S,4R)-メチル 1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレートの製造

【化35】



20

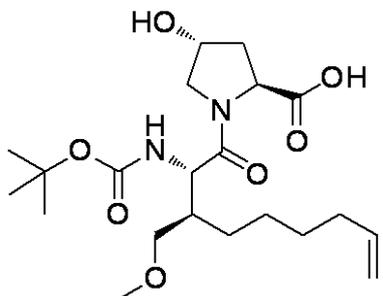
0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU, 4.22 g, 11.1 mmol)を、DCM(50 mL)中の(2S,4R)-メチル 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート・HCl(2.0 g, 11.1 mmol)、(3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エン酸(3.5 g, 11.1 mmol)およびDIPEA(5.8 mL, 33.3 mmol)の溶液に加えて、RTで16時間攪拌した。反応混合溶液を、1N HCl、次いでブライン溶液で洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させて、濾過して、真空下にて濃縮した。粗製物質を、20~60%アセトン/ヘキサンを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の生成物(2S,4R)-メチル 1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート(1.75 g, 11%収率)を得た。MS: MS m/z 443.4(M⁺+1)

30

【0146】

工程8: (2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸の製造

【化36】



40

(2S,4R)-メチル 1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート(1.75 g, 3.9 mmol)を、THF(15 mL)、MeOH(5 mL)に溶解して、この溶液に、LiOH(0.38 g, 15.8 mmol)/水(15

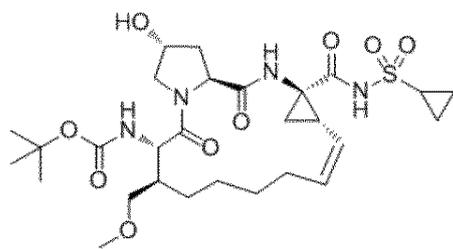
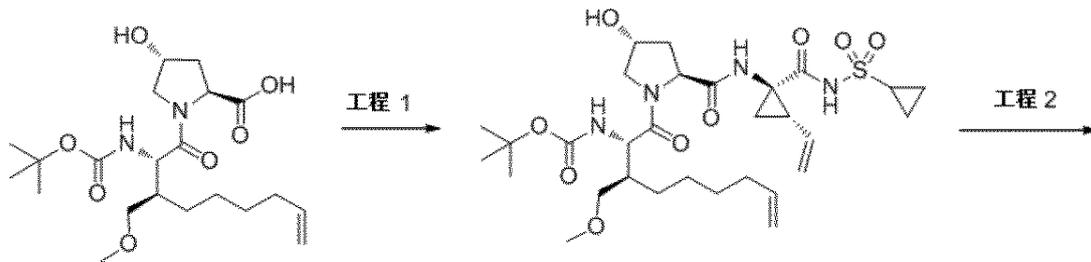
50

mL)を加えた。反応混合液を、室温で16時間攪拌した。溶媒を真空除去して、得られる水性残留物を水およびEtOAcで希釈した。混合液を、1N HClで中和して、pH~2.5に調整して、混合液を、EtOAcで抽出した。有機層を集めて、塩水で洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥させて、濃縮して、(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(1.25 g, 70%収率)を黄色の粘性油状物として得た。MS : MS m/z 429.4(M⁺+1).

【0147】

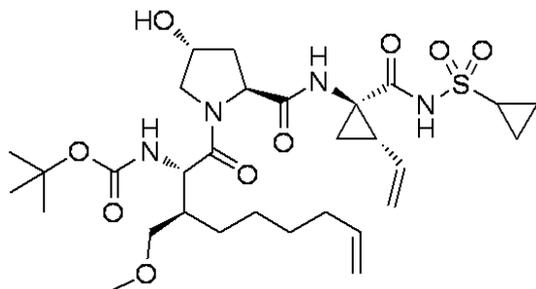
スキーム : tert - ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-ヒドロキシ-7-(メトキシメチル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメートの合成

【化37】



工程1 : tert - ブチル((2S,3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-(メトキシメチル)-1-オキソノナ-8-エン-2-イル)カルバメートの製造

【化38】



HATU(0.488 g, 1.28 mmol)を、DCM(30 mL)中の(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(0.5 g, 1.16 mmol)、(1R,2S)-1-アミノ-N-(シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド、pTSA(0.57 g, 1.28 mmol)およびDIPEA(0.8 mL, 4.67 mmol)の溶液に加えた。反応混合液を、室温で16時間攪拌した。混合液を、1N HCl、次いでブラインで洗浄した。有機層を集めて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空下において濃縮した。粗製物質を、20~60%アセトン/ヘキサンのグラジエントを用いるシリカゲ

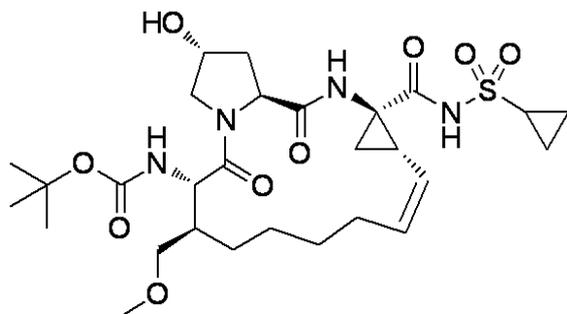
ルクロマトグラフィーにより精製した。生成物の画分を収集して、溶媒を真空下において除去して、tert - ブチル((2S,3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-(メトキシメチル)-1-オキソノナ-8-エン-2-イル)カルバメート(350 mg, 47%)を淡黄色ゴム様物質として得た。MS : MS m/z 441.46(M⁺+1).

【 0 1 4 8 】

工程2 : tert - ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-ヒドロキシ-7-(メトキシメチル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメートの製造

10

【 化 3 9 】



20

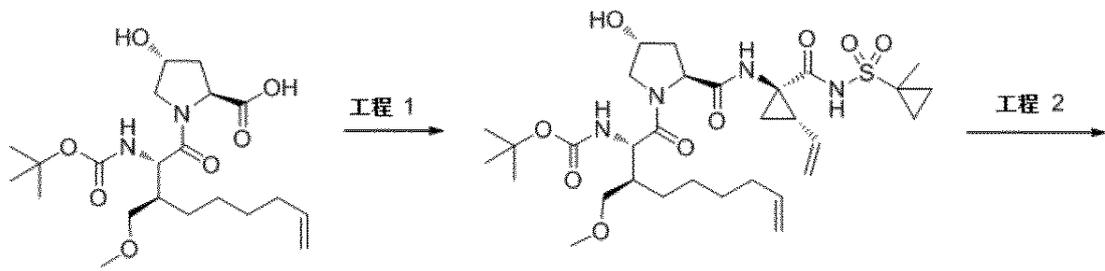
DCE(50 ml)中のtert - ブチル((2S,3R)-1-((2S,4R)-2-(((1R,2S)-1-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-(メトキシメチル)-1-オキソノナ-8-エン-2-イル)カルバメート(0.35 g, 0.54 mmol)溶液を、窒素で30分間脱気して、次いで(1,3-ビス-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(o-イソプロポキシフェニルメチレン)ルテニウム("Hoveyda-Grubbs Catalyst 2nd Generation", 0.046 g, 0.054 mmol)を加えた。この反応混合溶液を、80 に2時間加熱した。この反応混合溶液を真空下において濃縮して、得られる残留物を、20~60%アセトン/ヘキサンのグラジエントを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ジアステレオマー混合物(0.2 g, 52%収率)を褐色固体として得た。MS : MS m/z 613.5(M⁺+1).

30

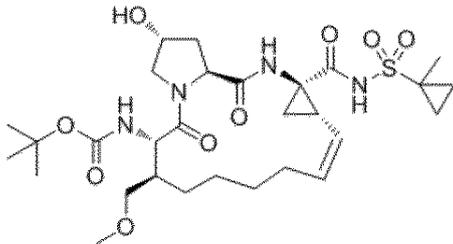
【 0 1 4 9 】

スキーム : tert - ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-ヒドロキシ-7-(メトキシメチル)-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメートの合成

【化40】



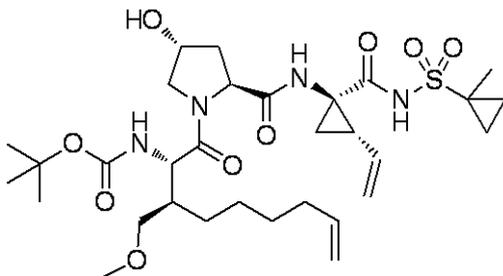
10



工程1: tert - ブチル((2S,3R)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((1R,2S)-1-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3-(メトキシメチル)-1-オキソノナ-8-エン-2-イル)カルバメートの製造

20

【化41】



30

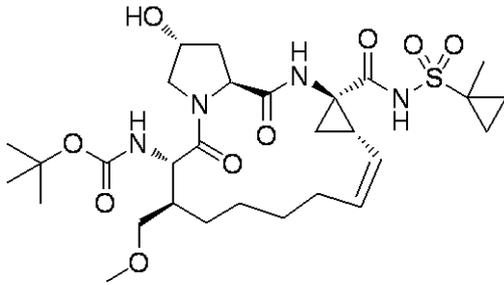
HATU(2.1 g, 5.6 mmol)を、DCM(25 mL)中の(2S,4R)-1-((2S,3R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(メトキシメチル)ノナ-8-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(2.0 g, 4.7 mmol)、(1R,2S)-1-アミノ-N-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド(1.6 g, 5.6 mmol)およびDIPEA(2.5 mL, 14 mmol)の溶液に加えた。反応混合液を、室温で16時間攪拌した。混合液を、1N HCl、次いでブラインで洗浄した。有機層を集めて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空下にて濃縮した。粗製物質を、20~60%アセトン/ヘキサンのグラジエントを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物の画分を収集して、溶媒を真空下にて除去し、((2S,3R)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((1R,2S)-1-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3-(メトキシメチル)-1-オキソノナ-8-エン-2-イル)カルバメート(1.5 g, 49%)を結晶固体として得た。MS: MS m/z 655.6(M⁺+1)。

40

【0150】

工程2: tert - ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-ヒドロキシ-7-(メトキシメチル)-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロバ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメートの製造

【化 4 2】



10

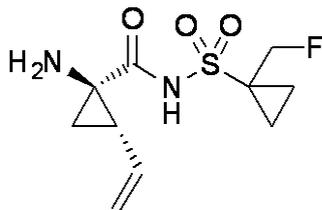
DCE(100 ml)中のtert - ブチル((2S,3R)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((1R,2S)-1-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3-(メトキシメチル)-1-オキソノナ-8-エン-2-イル)カルバメート(1.6 g, 2.44 mmol)の溶液を、窒素で30分間脱気して、次いで(1,3-ビス-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(o-イソプロポキシフェニルメチレン)ルテニウム("Hoveyda-Grubbs Catalyst 2nd Generation", 0.2 g, 0.02 mmol)を加えた。この反応混合溶液を、80 に2時間加熱した。反応混合溶液を、真空で濃縮して、得られる残留物を、20~60%アセトン/ヘキサンのグラジエントを用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、tert - ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-ヒドロキシ-7-(メトキシメチル)-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジ

20

【 0 1 5 1】

(1R,2S)-1-アミノ-N-((1-(フルオロメチル)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塩酸塩の製造

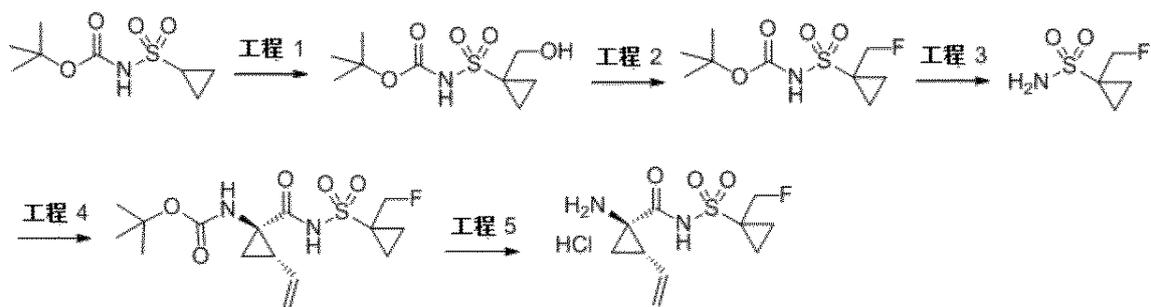
【化 4 3】



30

【化 4 4】

スキーム



40

工程1: tert - ブチル(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)スルホニルカルバメートの

50

製造

THF(750 mL)中のtert - ブチル シクロプロピルスルホニルカルバメート(30 g, 136 mmol)の溶液に、-78 °Cで、30分かけてブチルリチウム(ヘキサン中で1.6 M, 212 mL, 339 mmol)を滴加して、得られる混合液を、-78 °Cで1時間攪拌した。ホルムアルデヒドのガスを、パラホルムアルデヒド(180 °Cで加熱して)から発生させて、-30 °Cで30分間、上記反応混合溶液にパージした。反応混合溶液を、同じ温度で1時間攪拌して、次いで室温まで昇温させた。反応混合溶液を、塩化アンモニウム水溶液でクエンチして、水で希釈した。得られる物質を、酢酸エチルで洗浄して、水層をpH~2に酸性化して、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、減圧下でエバポレートして、目的の化合物(27 g, 79%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 10.90(s b, 1H), 4.95(sb, 1H), 3.75(s, 2H), 1.42(s, 9H), 1.27(m, 2H), 1.08(m, 2 H).

10

【 0 1 5 2 】

工程2: tert - ブチル(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルホニルカルバメートの製造

DCM(300 mL)中のtert - ブチル 1-ヒドロキシメチルシクロプロピルスルホニルカルバメート(26.0 g, 103 mmol)の溶液を、-78 °Cに冷却した。この溶液に、三フッ化ジエチルアミノ硫黄("DAST", 41.0 mL, 310 mmol)を加えた。反応混合溶液を、同じ温度で30分間攪拌した。反応混合溶液を、1N NaOH水溶液でクエンチした。有機層を廃棄して、水層を1.5 N HCl水溶液を用いてpH~2に酸性化した。水溶液を、DCM(50 mL x 4)で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、次いで濃縮して、目的のtert - ブチル(1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルホニルカルバメート(19 g, 72%)をゴム様固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 11.25(sb, 1H), 4.75(s, 1H), 4.63(s, 1H), 1.44(s, 9H), 1.28(m, 2H), 1.07(m, 2H). ¹⁹F NMR: -211.7(1F).

20

【 0 1 5 3 】

工程3: 1-(フルオロメチル)シクロプロパン-1-スルホンアミドの製造

ジクロロメタン(200 mL)中のtert - ブチル 1-フルオロメチル シクロプロピルスルホニルカルバメート(19 g, 75 mmol)の溶液に、室温にて、トリフルオロ酢酸("TFA", 50 mL)を加えた。反応混合溶液を、室温にて1時間攪拌した。溶媒を、減圧下でエバポレートし、残留物をヘキサンで希釈した。沈殿した固体を、濾過により単離して、ヘキサンで洗浄して、純粋な1-(フルオロメチル)シクロプロパン-1-スルホンアミド(11 g, 96%)を、オフホワイトの固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 6.98(sb, 2H), 4.75(s, 1H), 4.63(s, 1H), 1.28(m, 2H), 1.08(m, 2 H). ¹⁹F NMR: -211.74(1F).

30

【 0 1 5 4 】

工程4: tert - ブチル(1R,2S)-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバメートの製造

DMF(50 mL)中の(1R,2S)-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸(7.5 g, 33 mmol)の溶液に、1,1'-カルボニルジイミダゾール("CDI", 10.7 g, 66.0 mmol)を加えて、反応混合溶液を、55 °Cで4時間加熱した。この反応混合溶液に、1-フルオロメチルシクロプロパン-1-スルホンアミド(6.5 g, 42.9 mmol)に続いて1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン("DBU", 6.0 mL, 43 mmol)を加えた。反応混合液を、55 °Cで18時間攪拌した。溶媒を、減圧下でエバポレートして、残留物を水で希釈して、1.5N HCl水溶液を用いてpH~2に酸性化した。沈殿した固体を、濾過により単離して、水で洗浄して、tert - ブチル(1R,2S)-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバメート(11.5 g, 96%)をオフホワイトの固体として得た。MS: MS m/z 361.4(M⁺-1).

40

【 0 1 5 5 】

工程5: (1R,2S)-1-アミノ-N-(1-(フルオロメチル)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塩酸塩の製造

4N HCl/ジオキサン(100 mL)中のtert - ブチル(1R,2S)-1-(1-(フルオロメチル)シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニルシクロプロピルカルバメート(11.5 g, 31.7 mmol)

50

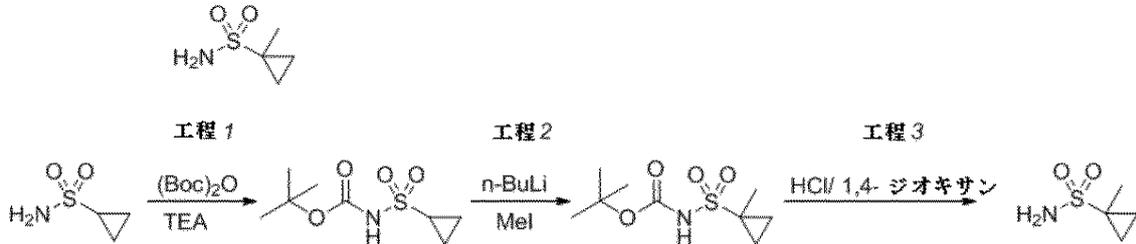
ol)の溶液を、室温にて1時間攪拌した。揮発物質を、減圧下で除去して、残留物を、ジエチルエーテルで洗浄して、粗製(1R,2S)-1-アミノ-N-(1-(フルオロメチル)シクロプロピルスルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド塩酸塩(6 g, 72%)を得た。粗製化合物を、更なる精製をせずに次工程に用いた。MS : MS m/z 263.14(M⁺+1).

【 0 1 5 6 】

スキーム : 1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミドの製造

【 化 4 5 】

1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミドの合成



10

工程1 : tert - ブチル シクロプロピルスルホニルカルバメートの製造

DCM(800 ml)中のシクロプロパンスルホンアミド(100 g, 82.6 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(234 ml, 165 mmol)、続いてDMAP(10.28 g, 82.6 mmol)を、0 で窒素下にて加えた。この反応混合液に、DCM(400 ml)中のBOC無水物(247 ml, 107 mmol)をゆっくりと加えた。得られる混合液を、4時間室温にて攪拌した。反応混合液を、水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、1.5N HCl溶液、10% NaHCO₃で洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下でエバポレートして、粗製化合物(143 g, 65%)を固体として得た。粗製化合物を、次工程に直接用いた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : ppm 11.08(s, 1H), 2.90(m, 1H), 1.48(s, 9H), 1.06(m, 4H).

20

【 0 1 5 7 】

工程2 : tert - ブチル(1-メチルシクロプロピル)スルホニルカルバメートの製造

tert - ブチル シクロプロピルスルホニルカルバメート(4.3g, 20 mmol)の溶液を、乾燥THF(100 ml)中に溶解して、-78 に冷却した。この溶液に、n-BuLi(17.6 ml, 44 mmol, ヘキサン中で2.5 M)をゆっくりと加えた。反応混合液を、1.5時間かけて室温まで昇温させた。次いで、この混合液を、-78 に冷却して、n-BuLi(20 mmol, 8 ml, ヘキサン中で2.5M)の溶液を加えて、1時間攪拌して、ヨウ化メチル(5.68g, 40 mmol)の無溶媒溶液を加えた。反応混合液を、終夜攪拌しながら室温に昇温させて、次いで室温で飽和NH₄Cl水溶液(100 ml)でクエンチした。混合液を、EtOAc(100 ml)で抽出した。有機層を、プラインで洗浄して、Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、減圧濃縮して、黄色油状物を得て、これをヘキサンから結晶化して、生成物(3.1 g, 81%)を、若干黄色味を帯びた固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : ppm 10.97(s, 1H), 1.44(s, 12H), 1.35-1.33(m, 2H), 0.93-0.91(m, 2H).

30

【 0 1 5 8 】

工程3 : 1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミドの製造

N-tert - ブチル-(1-メチル)-シクロプロピル-スルホンアミド(1.91 g, 10 mmol)の溶液を、ジオキサン(30 ml)中の4M HClに溶解して、反応混合液を、室温で16時間攪拌した。溶媒を、真空で除去して、黄色油状物を得て、これをEtOAc/ヘキサン(1 : 4, 40 ml)から結晶化して、1-メチル-シクロプロピルスルホンアミド(1.25 g, 96%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : ppm 6.73(s, 2H), 1.43(s, 3H), 1.14-1.12(m, 2H), 0.75-0.73(m, 2H).

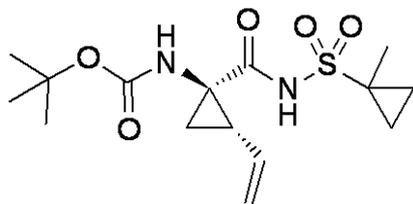
40

【 0 1 5 9 】

tert - ブチル((1R,2S)-1-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバメートの製造

50

【化46】



THF(300 mL)中の(1R,2S)-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-ビニルシクロプロパンカルボン酸(25 g, 110 mmol)の溶液に、CDI(205 g, 127 mmol)を加えて、反応混合溶液を、85 °Cで1時間加熱した。反応混合溶液を、室温に冷却して、この反応混合溶液に、1-メチルシクロプロパン-1-スルホンアミド(17.7 g, 131 mmol)に続いてDBU(33.2 mL, 33.5 mmol)を加えた。反応混合液を、rtで18時間攪拌した。溶媒を、減圧下でエバポレートして、残留物を水で希釈して、1.5N HCl水溶液を用いてpH~2に酸性化した。沈殿した固体を、濾過により単離して、水で洗浄して、目的の化合物(22 g, 58%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.01 - 11.17(m, 1 H), 7.17 - 7.33(m, 1 H), 5.35 - 5.51(m, 1 H), 5.18 - 5.29(m, 1 H), 4.99 - 5.09(m, 1H), 2.21(s, 1 H), 1.69(dd, J=7.78, 5.27 Hz, 1 H), 1.40(d, J=3.01 Hz, 14 H), 1.20(dd, J=9.29, 5.27 Hz, 1 H), 0.82 - 0.96(m, 2H). MS : MS m/z 343(M⁺+1).

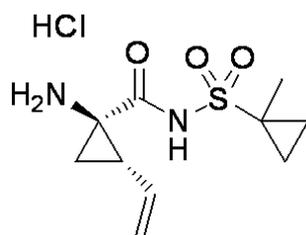
10

【0160】

(1R,2S)-1-アミノ-N-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)-2-ビニルシクロプロパンカルボキサミド塩酸塩の製造

20

【化47】



30

4N HCl/ジオキサン(400 mL)中のtert-ブチル((1R,2S)-1-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-ビニルシクロプロピル)カルバメート(40 g, 116 mmol)の溶液を、室温で1時間攪拌した。溶媒を、減圧下でエバポレートして、残留物を、ジエチルエーテルで洗浄して、粗製化合物(31 g, 95%)を得た。粗製化合物を、更なる精製をせずに使用した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.97 - 9.29(m, 2 H), 5.47 - 5.66(m, 1 H), 5.32 - 5.44(m, 1 H), 5.22(dd, J=10.04, 1.51 Hz, 1 H), 2.38(s, 1 H), 2.03(s, 1 H), 1.71(d, J=3.51 Hz, 1 H), 1.46 - 1.52(m, 4 H), 1.25 - 1.35(m, 1 H), 0.88 - 1.01(m, 2 H). MS : MS m/z 245.14(M⁺+1).

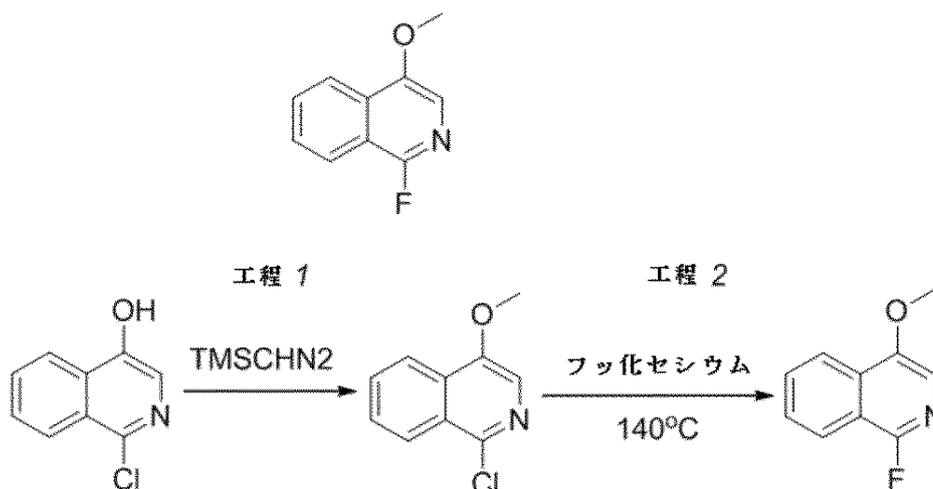
【0161】

1-フルオロ-4-メトキシイソキノリンの製造

40

【化48】

1-フルオロ-4-メトキシイソキノリンの合成



10

工程1：1-クロロ-4-メトキシイソキノリンの製造

20

アセトニトリル(50 mL)中の1-クロロイソキノリン-4-オール(5.0 g, 27.8 mmol)の溶液に、TMS-ジアゾメタン(12.73 g, 111.2 mmol)を0 で加えた。反応混合液を、室温に昇温させて、2時間攪拌した。溶媒を、減圧下でエバポレートし、粗製化合物を得た。粗製化合物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1-クロロ-4-メトキシイソキノリン(2.5 g, 46.4%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) : ppm 8.29-8.17(m, 2H), 7.97(s, 1H), 7.91-7.82(m, 2H), 4.05(s, 3H) ; MS : MS m/z 194.7(M⁺+1).

【0162】

工程2：1-フルオロ-4-メトキシイソキノリンの製造

30

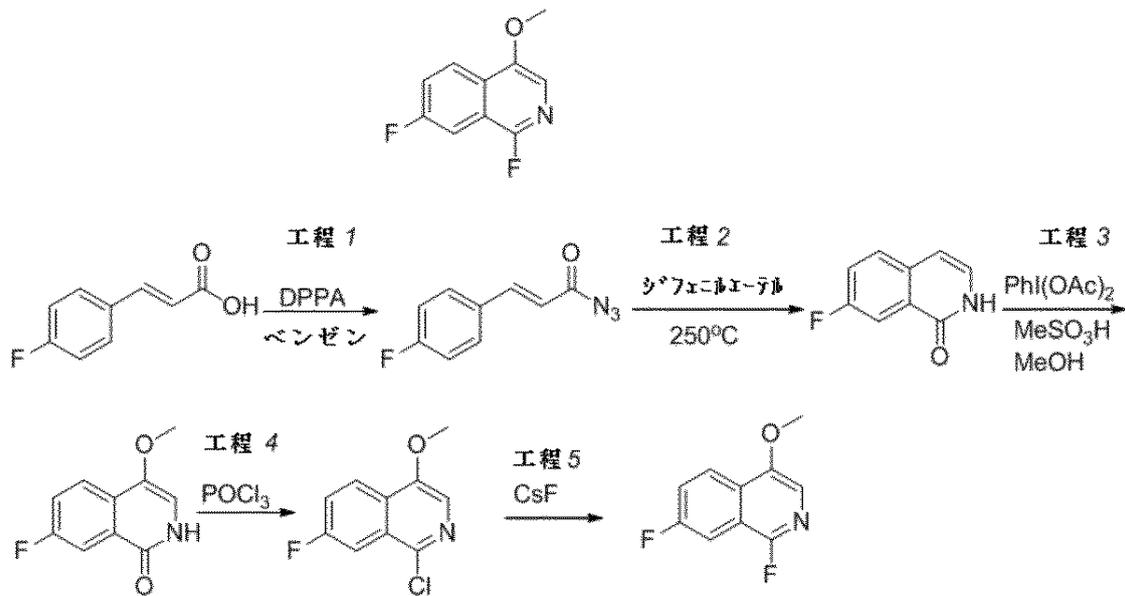
DMSO中の1-クロロ-4-メトキシイソキノリン(2.5 g, 12.91 mmol)の溶液に、フッ化セシウム(4.01 g, 25.82 mmol)を室温で加えた。反応容器(圧力管)を密封して、145 で18時間攪拌した。反応混合溶液を、水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させて、減圧下でエバポレートし、粗製化合物を得た。粗製化合物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の化合物(700 mg, 62%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) : ppm 8.10(m, 1H), 8.08(m, 1H), 7.78-7.75(m, 1H), 7.69-7.65(m, 1H), 7.49(m, 1H), 4.04(s, 3H) ; ¹⁹F NMR : ppm -78.66(1 F) ; MS : MS m/z 178.1(M⁺+1).

【0163】

スキーム：1,7-ジフルオロ-4-メトキシイソキノリンの製造

【化49】

1,7-ジフルオロ-4-メトキシイソキノリンの合成



10

20

工程1：(E)-3-(4-フルオロフェニル)アクリロイルアジドの製造

ベンゼン(120 mL)中の(E)-3-(4-フルオロフェニル)アクリル酸(25 g, 150 mmol)の溶液に、室温にてトリエチルアミン(30.5 g, 301 mmol)に続いてDPPA(41.4 g, 150 mmol)を加えた。反応混合溶液を、同じ温度で18時間攪拌した。該溶液を減圧下でエバポレートして、残留物を、水で希釈して、ジクロロメタンで抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、蒸発させて、粗製化合物を得た。粗製化合物を、移動相として10% 酢酸エチル/石油エーテルを用いる従来型カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、60~120メッシュ)により精製して、目的の化合物(26 g, 90%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): ppm 7.73-7.69(d, J = 16 Hz, 1H), 7.55-7.51(m, 2H), 7.11-7.07(m, 2H), 6.36-6.32(d, J = 16 Hz, 1H).

30

【0164】

工程2：7-フルオロイソキノリン-1(2H)-オンの製造

熱い(125)ジフェニルエーテル(25 ml)に、(E)-3-(4-フルオロフェニル)アクリロイルアジド(5g, 26.2 mmol)を少量ずつ加えた。反応混合溶液を、250 で4時間加熱した。反応混合溶液を、室温に冷却して、石油エーテルで希釈した。沈殿した固体を、濾過して、石油エーテルで洗浄して、粗製化合物(2.45 g, 57%)を得た。粗製化合物を、更なる精製をせずに次工程に用いた。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): ppm 7.96-7.93(m, 1H), 7.76-7.72(m, 1H), 7.56-7.51(m, 1H), 7.18-7.16(m, 1H), 6.72-6.70(m, 1H); MS: MS m/z 164.1(M⁺+1).

40

【0165】

工程3：7-フルオロ-4-メトキシイソキノリン-1(2H)-オンの製造

メタノール中の7-フルオロイソキノリン-1(2H)-オン(11 g, 67.4 mmol)の溶液に、ヨードソベンゼンジアセタート(iodozoebnzendiaectate)(21.7 g, 67.4 mmol)に続いてメタンスルホン酸(7.78 g, 81 mmol)を、室温で加えた。反応混合溶液を、3時間還流加熱した。溶媒を蒸発させて、残留物を、冷水で希釈した。沈殿固体を、濾過して、水で洗浄して、粗製化合物(11 g, 84%)を淡赤色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): ppm 8.06-8.04(m, 1H), 7.96-7.93(m, 1H), 7.62-7.54(m, 2H), 6.74(s, 1H), 3.89(s, 3H); MS: MS m/z 194.1(M⁺+1).

【0166】

50

工程4：1-クロロ-7-フルオロ-4-メトキシイソキノリンの製造

POCl₃(100 ml)中で7-フルオロ-4-メトキシイソキノリン-1(2H)-オン(11 g, 56.9 mmol)の溶液を、18時間還流した。該溶媒を、減圧下でエバポレートして、該残留物を、冷水で希釈した。水溶液を、固体炭酸ナトリウムにより塩基性として、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下でエバポレートし、粗製化合物を得た。粗製化合物を、シリカゲルクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/石油エーテル)により精製して、目的の化合物(2.9 g, 24%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): ppm 8.36-8.32(m, 1H), 7.93-7.90(m, 1H), 7.88(s, 1H), 7.70-7.65(m, 1H), 4.11(s, 3H); MS: MS m/z 212.1(M⁺+1).

【0167】

10

工程5：1,7-ジフルオロ-4-メトキシイソキノリンの製造

DMSO中の1-クロロ-7-フルオロ-4-メトキシイソキノリン(3.7 g, 17.48 mmol)の溶液に、フッ化セシウム(10.26 g, 69.9 mmol)を室温にて加えた。反応容器(圧力管)を、密封して、145 °Cで18時間加熱した。この反応混合溶液を、水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、無水Na₂SO₄で乾燥させて、減圧下でエバポレートし、粗製化合物を得た。粗製化合物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の化合物(1.7 g, 49%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): ppm 8.20-8.18(m, 1H), 7.69-7.66(m, 1H), 7.54-7.47(m, 1H), 7.46(s, 1H), 4.04(s, 3H); ¹⁹F NMR: ppm 109.65(1F), -78.53(1F); MS: MS m/z 196.1(M⁺+1).

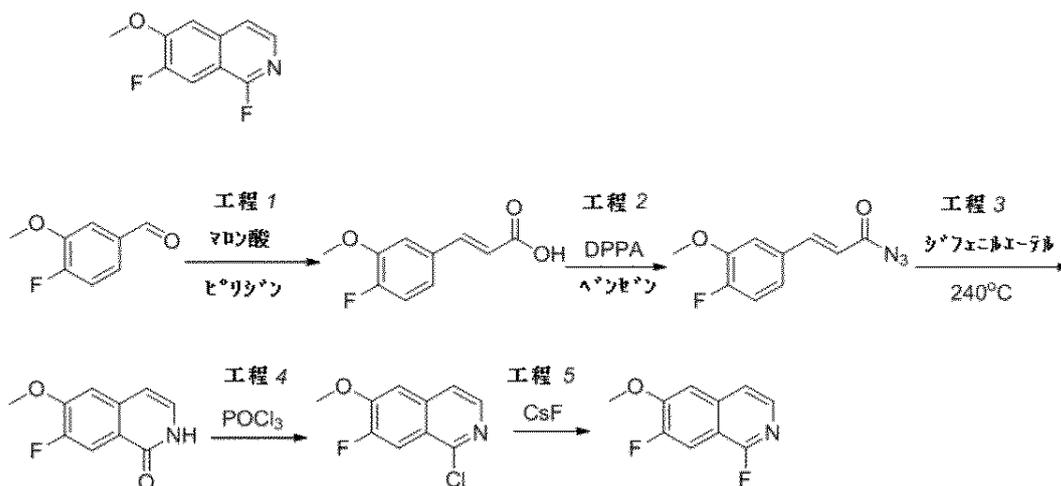
【0168】

20

スキーム：1,7-ジフルオロ-6-メトキシイソキノリンの製造

【化50】

1,7-ジフルオロ-6-メトキシイソキノリンの合成



30

工程1：(E)-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)アクリル酸の製造

40

ピリジン(134 ml)およびピペリジン(4.12 ml)中の4-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒド(30 g, 195 mmol)の溶液に、室温にてマロン酸(30.4 g, 292 mmol)を加えた。反応混合溶液を、18時間還流した。溶媒を、減圧下でエバポレートして、残留物を、1.5N HCl溶液で調整した。沈殿固体を、濾過して、石油エーテルで洗浄して、粗製化合物(37 g, 97%)を白色固体として得た。粗製化合物を、更なる精製をせずに次工程に用いた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): ppm 12.37(s, 1H), 7.59-7.55(d, J = 16 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.26-7.22(m, 2H), 6.59-6.55(d, J = 16 Hz, 1H), 3.89(s, 3H); MS: MS m/z 195.0(M⁺-1).

【0169】

工程2：(E)-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)アクリロイルアジドの製造

50

ベンゼン(30 ml)中の(E)-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)アクリル酸(5 g, 25.5 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(5.16 g, 51 mmol)、続いてDPPA(7.01 g, 25.5 mmol)を室温にて加えた。反応混合液を、同じ温度で18時間攪拌した。溶媒を、減圧下でエバポレートして、残留物を、水で希釈して、ジクロロメタンで抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、蒸発させて、粗製化合物を得た。粗製化合物を、移動相として10%酢酸エチル/石油エーテルを用いる従来型カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 60~120メッシュ)により精製して、目的の化合物(4 g, 71%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): ppm 7.70-7.66(d, J = 16 Hz, 1H), 7.12-7.07(m, 3H), 6.35-6.31(d, J = 16 Hz, 1H), 3.92(s, 3H).

【0170】

工程3: 7-フルオロ-6-メトキシイソキノリン-1(2H)-オンの製造

熱い(125 °C)ジフェニルエーテル(20 ml)に、(E)-3-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)アクリロイルアジド(4 g, 18.08 mmol)を少量ずつ加えた。反応混合液を、250 °Cで4時間加熱した。この反応混合液を、室温に冷却して、石油エーテルで希釈した。沈殿した固体を、濾過して、石油エーテルで洗い、粗製化合物(3.1 g, 89%)を得た。粗製化合物を、更なる精製をせずに次工程に用いた。MS: MS m/z 194.1(M⁺+1).

【0171】

工程4: 1-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシイソキノリンの製造

POCl₃(25 ml)中の7-フルオロ-6-メトキシイソキノリン-1(2H)-オン(3.1 g, 16.05 mmol)の溶液を、18時間還流した。溶媒を、減圧下でエバポレートして、残留物を、冷水で希釈した。水溶液を、固体炭酸ナトリウムにより塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下でエバポレートし、粗製化合物を得た。粗製化合物を、シリカゲルクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/石油エーテル)により精製して、目的の化合物(1.9 g, 55%)をオフホワイトの固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): ppm 8.22-8.20(d, J = 8 Hz, 1H), 7.97-7.94(m, 1H), 7.49-7.48(m, 1H), 7.18-7.16(d, J = 8 Hz, 1H), 4.04(s, 3H); MS: MS m/z 211.7(M⁺+1).

【0172】

工程5: 1,7-ジフルオロ-6-メトキシイソキノリンの製造

DMSO中の1-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシイソキノリン(1.5 g, 7.09 mmol)の溶液に、フッ化セシウム(2.15 g, 14.18 mmol)を室温にて加えた。反応容器(圧力管)を密封して、145 °Cで18時間加熱した。反応混合液を、水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、無水Na₂SO₄で乾燥させて、減圧下でエバポレートし、粗製化合物を得た。粗製化合物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、目的の化合物(950 mg, 68%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): ppm 8.0-7.98(m, 1H), 7.77-7.74(d, J = 12 Hz, 1H), 7.42-7.40(m, 1H), 7.21-7.19(m, 1H), 4.04(s, 3H); ¹⁹F NMR: ppm -129.05(1F), -71.98(1F); MS: MS m/z 196.1(M⁺+1).

【0173】

スキーム: 2-クロロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンおよび3-クロロ-6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)キノキサリンの製造

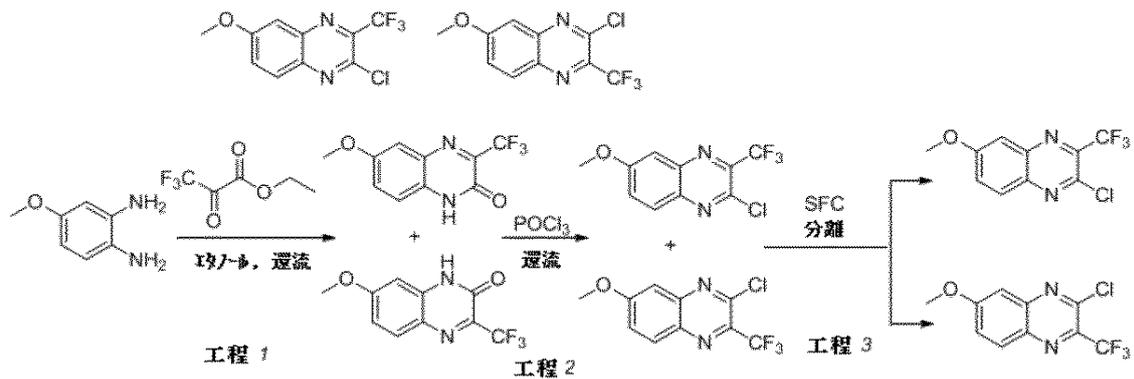
10

20

30

【化51】

2-クロロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンおよび3-クロロ-6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)キノキサリンの合成



10

工程1：6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンおよび7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンの製造

エタノール(10 ml)中の4-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン(1 g, 7.24 mmol)の溶液に、エチル 3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロパノエート(1.23 g, 7.24 mmol)を加えた。反応混合液を、終夜還流加熱した。溶媒を、減圧下でエバポレートして、残留物を、酢酸エチルで希釈して、次いで蒸発乾固させて、粗製化合物を得た。粗製化合物を、石油エーテルで洗浄して、生成物(1.55 g, 88%収率)を位置異性体混合物(黒色固体)として得た。この粗製化合物を、アイソマーを分離せずに次の工程に用いた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 12.92(br, s, 2H), 7.84-7.81(d, J = 12 Hz, 1H), 7.44-7.33(m, 4H), 7.82(s, 1H), 3.87(s, 6H), MS: MS m/z 245.15(M⁺+1).

20

【0174】

工程2および3：2-クロロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンおよび3-クロロ-6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)キノキサリンの製造

POCl₃(10 ml)中の6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンおよび7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オン(0.90 g, 3.69 mmol)の溶液を、3時間還流した。溶媒を、減圧下でエバポレートして、残留物を冷水で希釈した。水溶液を、固体炭酸ナトリウムにより塩基性として、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下でエバポレートし、粗製化合物を得た。粗製化合物を、シリカゲルクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/石油エーテル)により精製して、位置異性体の混合物を得た。位置異性体の混合物を、SFC精製により分離して、2-クロロ-6-メトキシ-3-メチルキノキサリン(所要アイソマー)(0.31 g, 32%)および3-クロロ-6-メトキシ-2-メチルキノキサリン(0.15 g, 15.5%)をオフホワイトの固体として得た。

30

【0175】

2-クロロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン：
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 8.10-8.07(d, J = 12 Hz, 1H), 7.75-7.44(m, 2H), 3.95(s, 3H); ¹⁹F NMR: ppm -65.36(1F) MS: MS m/z 263.10(M⁺+1).

40

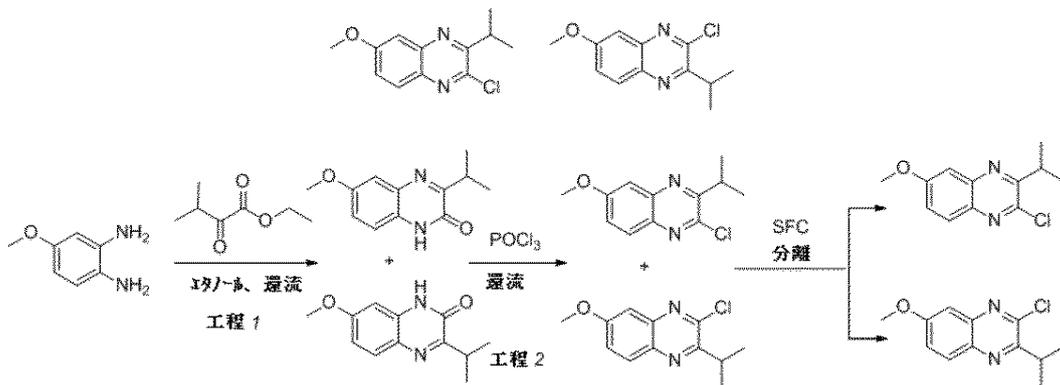
3-クロロ-6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)キノキサリン：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 8.11-8.08(d, J = 12 Hz, 1H), 7.78-7.75(d, J = 12 Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 4.00(s, 3H); ¹⁹F NMR: ppm -65.36(1F) MS: MS m/z 263.09(M⁺+1).

【0176】

スキーム：2-クロロ-3-イソプロピル-6-メトキシキノキサリン& 3-クロロ-2-イソプロピル-6-メトキシキノキサリンの製造

【化52】

2-クロロ-3-イソプロピル-6-メトキシキノキサリン& 3-クロロ-2-イソプロピル-6-メトキシキノキサリンの合成



10

工程1：3-イソプロピル-6-メトキシキノキサリン-2(1H)-オンおよび3-イソプロピル-7-メトキシキノキサリン-2(1H)-オンの製造

エチル 3-メチル-2-オキソブタノエートを、エチル 3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロパノエートの代わりに出発物質として用いたが、6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンについて記述した方法と同じ方法を行なった。MS : MS m/ z 219.1 (M⁺+1).

20

【0177】

工程2：2-クロロ-3-イソプロピル-6-メトキシキノキサリンおよび3-クロロ-2-イソプロピル-6-メトキシキノキサリンの製造

3-イソプロピル-6-メトキシキノキサリン-2(1H)-オンおよび3-イソプロピル-7-メトキシキノキサリン-2(1H)-オンを、6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンおよび7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンの代わりに出発物質として用いたが、2-クロロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンについて記述した方法と同じ方法を行なった。

30

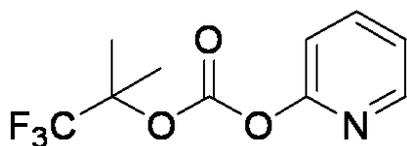
3-クロロ-2-イソプロピル-6-メトキシキノキサリン : ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : ppm ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : 7.94(d, J= 9.2 Hz, 1H) 7.38-7.35(dd, J= 9.2 Hz, 2.8Hz, 1H) 7.27-7.26(m, 1H) 3.91(s, 3H) 3.70-3.63(m, 1H) 1.40(d, J= 8 Hz, 6H). MS : MS m/ z 237.05 (M⁺+1).

2-クロロ-3-イソプロピル-6-メトキシキノキサリン : MS : MS m/ z 237.06 (M⁺+1).

【0178】

ピリジン-2-イル(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)カーボネートの製造

【化53】



40

DIPEA(40.9 ml, 234 mmol)中の1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-オール(10 g, 78 mmol)の溶液に、DMAP(9.54 g, 78 mmol)を加えて、溶液を10分間室温で攪拌した。この溶液に、ジピリジン-2-イルカーボネート(16.8 g, 78 mmol)を加えた。溶液を終夜攪拌した。反応混合溶液を、濾過して、DIPEA(2*10 mL)で洗い、濾液を真空濃縮して、次いでDCM(300 mL)で希釈した。溶液を、1.5N HCl水溶液(2 x 150 mL)、続いてブライン溶液(100 mL)で洗浄した。有機相を、Na₂SO₄上で乾燥させて、濾過して、減圧下にて濃縮して

50

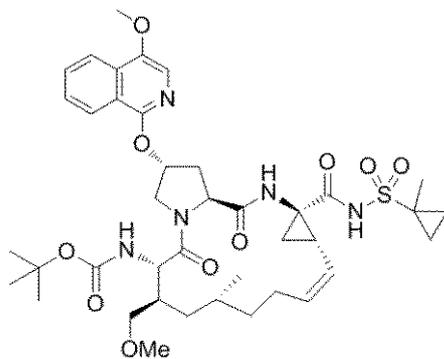
、粗製生成物を、赤色液体として得た。粗製化合物を、グラジエントとしてEtOAc/石油エーテル[25分かけて0~5%]で溶出する、シリカカラム(40 g)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物画分を集めて、濃縮して、ピリジン-2-イル(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)カーボネート(9.0 g, 36 mmol, 46%収率)を無色液体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) ppm 8.41-8.40(d, J=4.8 Hz, 1H), 7.84-7.79(m, 1H), 7.28-7.24(m, 1 H), 7.13-7.10(d, J=10 Hz, 1 H), 1.78(s, 6 H). MS : M S m/z 250.54(M⁺+1).

【 0 1 7 9 】

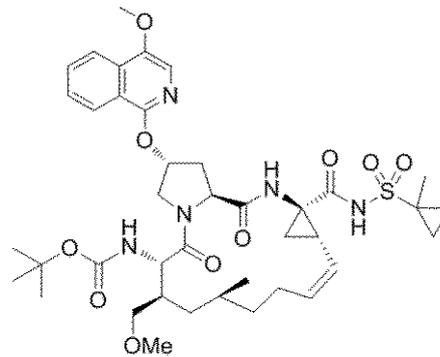
化合物1010および化合物1011の製造

【 化 5 4 】

10



化合物 1010



化合物 1011

20

DMSO(5 mL)中のtert - ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-ヒドロキシ-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート(50 mg, 0.078 mmole)および1-フルオロ-4-メトキシイソキノリン(13.8 mg, 0.078 mmole)の溶液に、t-BuOK(0.234 mL, 0.234 mmol, THF中で1M溶液)を、室温で、窒素雰囲気下において加えた。反応混合液を、室温で2時間攪拌した。反応混合液を、クエン酸水溶液でクエンチして、酢酸エチル(50 mL x 3)で抽出した。有機層を合わせて、水で洗浄して、ブライン溶液、無水Na₂SO₄上で乾燥させて、減圧下でエバポレートして、粗製化合物tert - ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメートをジアステレオマー混合物として得た。粗製化合物を、化合物1010 [25 mg(40%)] および化合物1011 [12 mg(19%)] を白色固体として分取HPLCにより精製した。

30

【 0 1 8 0 】

化合物1010 : tert - ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) : ppm 8.15(m, 2 H) 7.72(t, J=7.40 Hz, 1 H) 7.55(m, 2 H) 6.60(d, J=8.03 Hz, 1 H) 5.84(br. s., 1 H) 5.62(td, J=10.23, 5.65 Hz, 1 H) 5.00(t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.79(d, J=11.29 Hz, 1 H) 4.63(dd, J=9.91, 7.15 Hz, 1 H) 4.26(dd, J=10.54, 8.03 Hz, 1 H) 4.03(m, 4 H) 3.47(m, 2 H) 2.73(m, 2 H) 2.42(m, 2 H) 1.92(m, 2 H) 1.76(dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.65(m, 1 H) 1.55(m, 5 H) 1.44(m, 3 H) 1.28(m, 4 H) 1.11(m, 9 H) 1.00(m, 4 H) 0.90(m, 2 H). MS : MS m

40

50

/z 796.2(M⁺-1).

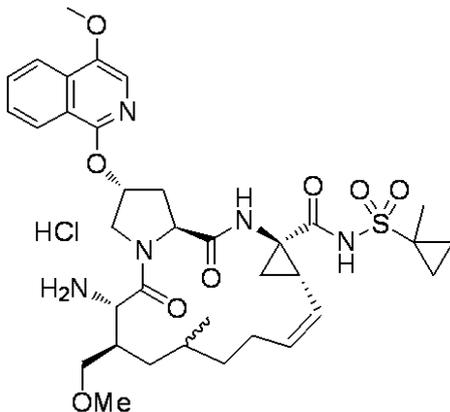
【 0 1 8 1 】

化合物1011 : tert - ブチル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. MS : MS m/z 796.2(M⁺-1).

【 0 1 8 2 】

(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-アミノ-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-N-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-14a-カルボキサミド塩酸塩の製造

【 化 5 5 】

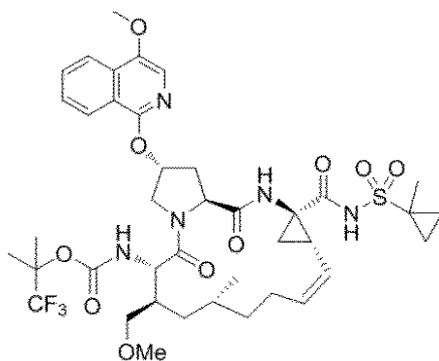


ジオキサン.HCl(10 mL)中のtert - ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート(95 mg, 0.119 mmol)の溶液を、室温にて30分間攪拌した。溶媒を、減圧下でエバポレートして、粗製化合物(90 mg, 93%)を得た。粗製化合物を、ジエチルエーテルで洗浄して、更なる精製せずに次工程に用いた。MS : MS m/z 698.5(M⁺+1).

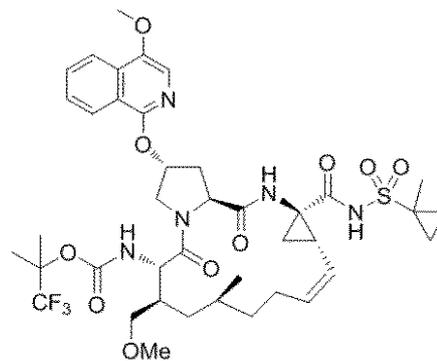
【 0 1 8 3 】

化合物1016および化合物1017の製造

【 化 5 6 】



化合物 1016



化合物 1017

DCM(4 mL)中の(2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-6-アミノ-2-((4-メトキシイソキノリン-1

-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-N-((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-14a-カルボキサミド塩酸塩 (90 mg, 0.110 mmol)の溶液に、DIPEA(0.068 mL, 0.387 mmole)に続いてピリジン-2-イル(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)カーボネート(38 mg, 0.155 mmole)を加えた。反応混合液を、室温で30分間攪拌した。反応混合液を、DCMで希釈して、水で洗浄した。有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させて、減圧下でエバポレートして、粗製化合物をジアステレオマー混合物として得た。粗製化合物を、分取HPLCにより精製して、化合物1008(14 mg, 12%)および化合物1009(19 mg, 17%)を白色固体として得た。

【0184】

化合物1016：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)： ppm 8.15(m, 2 H) 7.74(td, J=7.72, 1.13 Hz, 1 H) 7.56(m, 2 H) 5.83(br. s., 1 H) 5.61(m, 1 H) 5.01(t, J=9.91 Hz, 1 H) 4.78(s, 1 H) 4.67(dd, J=10.29, 7.28 Hz, 1 H) 4.22(m, 1 H) 4.00(m, 4 H) 3.46(m, 2 H) 3.30(s, 4 H) 2.73(m, 2 H) 2.43(m, 2 H) 1.95(m, 2 H) 1.77(dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.66(d, J=10.29 Hz, 1 H) 1.55(m, 6 H) 1.44(m, 2 H) 1.28(m, 5 H) 0.96(m, 8 H)。 ¹⁹F NMR(400 MHz, CD₃OD)： ppm -85.2(s, 3 F)。 MS : MS m/z 850.2(M⁺-1)。

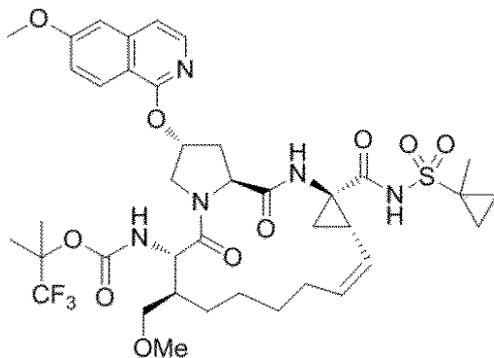
【0185】

化合物1017：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)： ppm 8.20(d, J=8.28 Hz, 1 H) 8.12(d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.74(ddd, J=8.34, 7.09, 1.13 Hz, 1 H) 7.57(m, 2 H) 5.85(br. s., 1 H) 5.73(d, J=8.53 Hz, 1 H) 5.04(br. s., 1 H) 4.72(t, J=8.41 Hz, 1 H) 4.53(m, 2 H) 4.04(m, 4 H) 3.49(m, 3 H) 3.37(m, 4 H) 2.72(dd, J=13.43, 7.40 Hz, 1 H) 2.59(br. s., 1 H) 2.45(m, 2 H) 2.15(m, 1 H) 1.98(m, 1 H) 1.71(m, 1 H) 1.60(m, 3 H) 1.51(s, 3 H) 1.45(m, 4 H) 1.33(m, 2 H) 1.22(m, 2 H) 0.93(m, 6 H)。 ¹⁹F NMR(400 MHz, CD₃OD)： ppm -85.13(s, 3 F)。 MS : MS m/z 850.2(M⁺-1)。

【0186】

化合物1001の製造

【化57】



化合物 1001

10

20

30

40

50

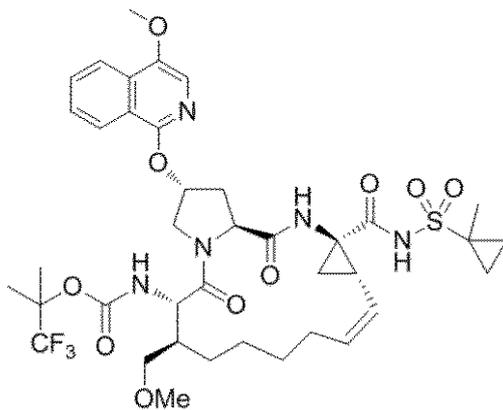
化合物1001を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1016の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1001：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD)： ppm 8.11(d, $J=9.04$ Hz, 1 H) 7.93(d, $J=6.02$ Hz, 1 H) 7.27(s, 1 H) 7.21(d, $J=2.26$ Hz, 1 H) 7.11(dd, $J=9.16, 2.38$ Hz, 1 H) 5.87(br. s., 1 H) 5.66(d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 4.71(m, 2 H) 4.26(d, $J=10.79$ Hz, 1 H) 4.02(dd, $J=11.54, 3.26$ Hz, 1 H) 3.94(s, 3 H) 3.44(d, $J=2.76$ Hz, 2 H) 2.73(m, 1 H) 2.50(m, 3 H) 1.95(m, 3 H) 1.75(dd, $J=8.16, 5.40$ Hz, 1 H) 1.58(m, 7 H) 1.37(m, 10 H) 1.02(s, 3 H) 0.88(m, 3 H)。 ^{19}F NMR(400 MHz, CD_3OD)： ppm -85.10(s, 3 F)。 MS：MS m/z 838.2(M^++1)。 10

【0187】

化合物1002の製造

【化58】



化合物 1002

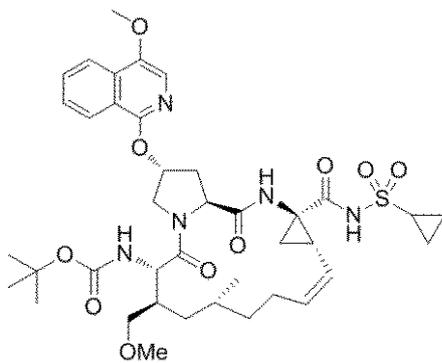
化合物1002を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1016の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1002：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD)： ppm 8.15(m, 2 H) 7.73(m, 1 H) 7.57(m, 2 H) 5.84(br. s., 1 H) 5.69(m, 1 H) 5.06(t, $J=9.54$ Hz, 1 H) 4.80(d, $J=11.54$ Hz, 1 H) 4.70(dd, $J=9.91, 7.15$ Hz, 1 H) 4.24(d, $J=10.79$ Hz, 1 H) 4.01(m, 4 H) 3.44(d, $J=2.76$ Hz, 2 H) 3.29(s, 3 H) 2.75(dd, $J=13.80, 7.03$ Hz, 1 H) 2.52(m, 3 H) 1.94(m, 2 H) 1.75(dd, $J=8.28, 5.52$ Hz, 1 H) 1.63(m, 2 H) 1.52(s, 4 H) 1.43(m, 5 H) 1.32(s, 4 H) 0.88(m, 5 H)。 ^{19}F NMR(400 MHz, CD_3OD)： ppm -85.21(s, 3 F) MS：MS m/z 838.2(M^++1)。 40

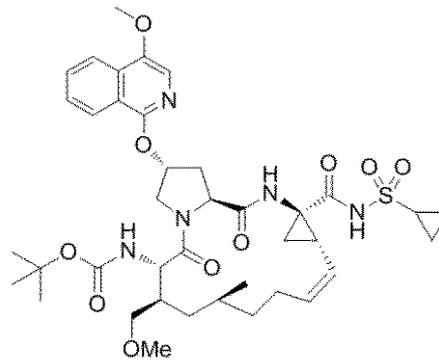
【0188】

化合物1003および化合物1004の製造

【化59】



化合物 1003



化合物 1004

10

化合物1003および化合物1004を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1010の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1003 : tert - ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : ppm 8.15(m, 2 H) 7.72(t, $J=7.53$ Hz, 1 H) 7.55(m, 2 H) 5.83(br. s., 1 H) 5.62(td, $J=10.16, 5.52$ Hz, 1 H) 4.78(d, $J=11.54$ Hz, 1 H) 4.61(m, 1 H) 4.25(d, $J=10.79$ Hz, 1 H) 4.00(m, 4 H) 3.45(m, 2 H) 3.30(s, 3 H) 2.92(m, 1 H) 2.73(m, 2 H) 2.42(m, 2 H) 1.94(m, 2 H) 1.78(m, 3 H) 1.53(m, 6 H) 1.28(m, 11 H) 1.07(m, 4 H). MS : MS m/z 784.2(M^++1).

20

【0189】

化合物1004 : tert - ブチル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : ppm 8.15(m, 2 H) 7.73(t, $J=7.65$ Hz, 1 H) 7.58(m, 2 H) 5.85(br. s., 1 H) 5.71(d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 4.66(m, 2 H) 4.46(d, $J=11.29$ Hz, 1 H) 4.07(m, 4 H) 3.47(m, 5 H) 2.89(br. s., 1 H) 2.71(dd, $J=13.55, 7.53$ Hz, 1 H) 2.45(m, 3 H) 2.05(m, 3 H) 1.74(dd, $J=7.78, 5.52$ Hz, 1 H) 1.62(dd, $J=9.41, 5.40$ Hz, 1 H) 1.51(d, $J=12.80$ Hz, 3 H) 1.28(m, 11 H) 1.04(m, 8 H). MS : MS m/z 784.2(M^++1).

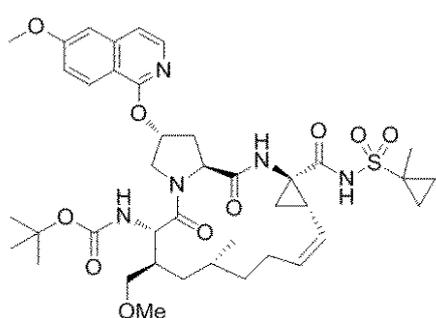
30

【0190】

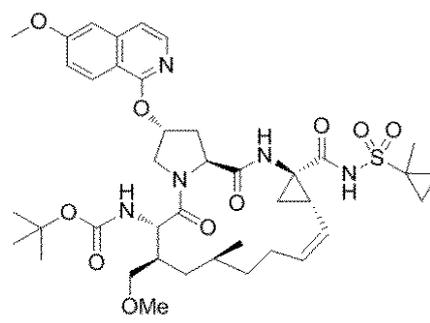
化合物1005および化合物1006の製造

40

【化60】



化合物 1005



化合物 1006

10

化合物1005および化合物1006を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1010の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1005：tert - ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) : ppm 8.13(d, J=9.03 Hz, 2 H) 7.92(d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.25(d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.19(d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.09(dd, J=9.16, 2.13 Hz, 1 H) 5.88(br. s., 1 H) 5.61(td, J=10.16, 5.77 Hz, 1 H) 4.77(d, J=11.80 Hz, 1 H) 4.61(m, 1 H) 4.26(m, 1 H) 4.03(dd, J=11.42, 3.14 Hz, 1 H) 3.94(s, 3 H) 3.48(m, 2 H) 3.30(s, 3 H) 2.74(m, 2 H) 2.43(m, 2 H) 1.93(m, 2 H) 1.76(dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.57(m, 7 H) 1.42(m, 1 H) 1.28(m, 2 H) 1.17(s, 8 H) 1.03(m, 4 H) 0.88(br. s., 2 H). MS : MS m/z 798.2(M⁺+1).

20

【0191】

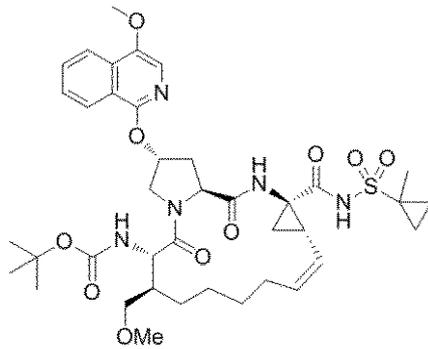
化合物1006：tert - ブチル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) : ppm 8.14(d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.92(d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.27(d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.20(d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.11(d, J=9.29 Hz, 1 H) 5.90(br. s., 1 H) 5.73(br. s., 1 H) 4.65(m, 2 H) 4.45(d, J=10.54 Hz, 1 H) 4.10(m, 1 H) 3.94(s, 3 H) 3.50(d, J=1.51 Hz, 2 H) 3.40(br. s., 3 H) 2.71(dd, J=14.05, 7.28 Hz, 1 H) 2.44(d, J=8.78 Hz, 2 H) 2.13(br. s., 1 H) 1.97(m, 1 H) 1.71(m, 1 H) 1.51(m, 9 H) 1.29(br. s., 8 H) 1.15(m, 3 H) 0.92(m, 5 H). MS : MS m/z 798.2(M⁺+1).

30

【0192】

化合物1007の製造

【化61】



化合物 1007

10

化合物1007を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1010の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

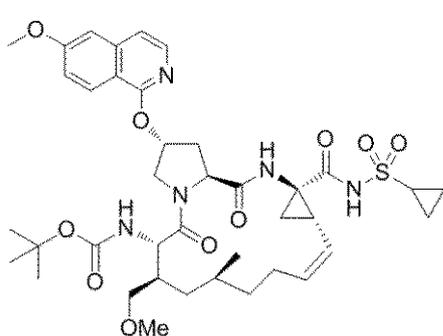
化合物1007：tert - ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) : ppm 8.15(m, 2 H) 7.73(t, J=7.15 Hz, 1 H) 7.56(m, 2 H) 5.85(br. s., 1 H) 5.71(m, 1 H) 5.06(m, 1 H) 4.79(m, 2 H) 4.67(dd, J=9.79, 7.28 Hz, 1 H) 4.29(d, J=10.79 Hz, 1 H) 4.05(m, 4 H) 3.44(m, 2 H) 3.29(m, 3 H) 2.74(dd, J=13.43, 7.15 Hz, 1 H) 2.54(m, 3 H) 1.75(dd, J=8.28, 5.52 Hz, 1 H) 1.62(m, 2 H) 1.52(s, 4 H) 1.40(m, 9 H) 1.12(s, 8 H) 0.91(m, 3 H)。 MS : MS m/z 784.2(M⁺+1)

20

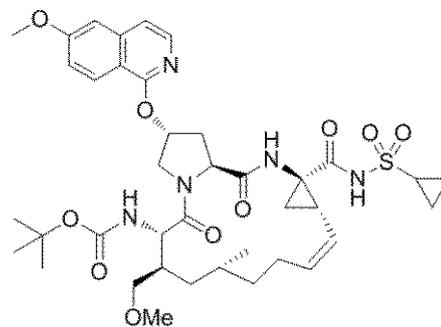
【0193】

化合物1008および化合物1009の製造

【化62】



化合物 1008



化合物 1009

30

40

化合物1008および化合物1009を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1010の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1008：tert - ブチル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) : ppm 8.14(d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.91(d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.26(d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.20(d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.11(d, J=8.78 Hz, 1 H) 5.88

50

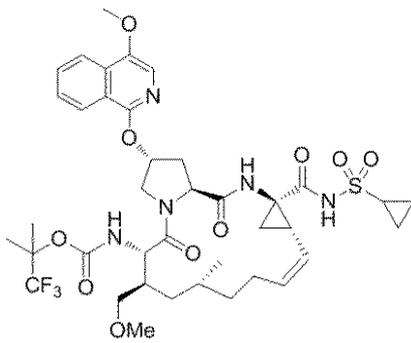
(br. s., 1 H) 5.68(d, J=7.78 Hz, 1 H) 4.66(d, J=4.77 Hz, 2 H) 4.43(d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.11(m, 1 H) 3.94(s, 3 H) 3.51(m, 2 H) 3.43(s, 3 H) 2.83(br. s., 1 H) 2.70(dd, J=13.18, 7.40 Hz, 1 H) 2.49(d, J=13.55 Hz, 2 H) 2.30(br. s., 1 H) 2.02(m, 4 H) 1.76(dd, J=8.03, 5.27 Hz, 1 H) 1.63(dd, J=9.54, 5.02 Hz, 1 H) 1.50(m, 3 H) 1.28(m, 9 H) 1.06(m, 10 H). MS : MS m/z 784.2(M⁺+1).

化合物1009 : tert - ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) : ppm 8.13(d, J=9.29 Hz, 2 H) 7.91(d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.25(d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.19(d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.09(dd, J=9.16, 2.13 Hz, 1 H) 5.87(br. s., 1 H) 5.59(m, 1 H) 4.75(m, 1 H) 4.60(m, 1 H) 4.26(d, J=10.79 Hz, 1 H) 4.02(dd, J=11.42, 3.14 Hz, 1 H) 3.94(s, 3 H) 3.47(m, 2 H) 3.30(s, 3 H) 2.89(br. s., 1 H) 2.71(m, 2 H) 2.44(m, 2 H) 1.93(m, 4 H) 1.77(m, 1 H) 1.57(m, 2 H) 1.46(m, 2 H) 1.28(m, 3 H) 1.18(s, 8 H) 1.08(m, 3 H) 1.01(d, J=6.78 Hz, 4 H). MS : MS m/z 784.2(M⁺+1).

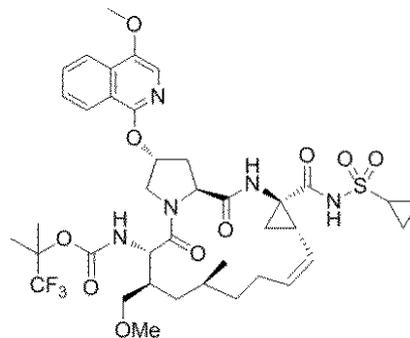
【 0 1 9 4 】

化合物1012および化合物1013の製造

【 化 6 3 】



化合物 1012



化合物 1013

化合物1012および化合物1013を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1016の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1012 : 1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) : ppm 8.15(m, 2 H) 7.73(ddd, J=8.28, 7.03, 1.25 Hz, 1 H) 7.56(m, 2 H) 5.83(m, 1 H) 5.62(td, J=10.23, 5.90 Hz, 1 H) 5.07(br. s., 1 H) 4.78(s, 1 H) 4.66(dd, J=10.16, 7.15 Hz, 1 H) 4.22(m, 1 H) 4.03(s, 3 H) 3.97(d, J=3.26 Hz, 1 H) 3.44(m, 2 H) 2.93(d, J=4.52 Hz, 1 H) 2.72(m, 2 H) 2.43(m, 2 H) 1.94(m, 2 H) 1.78(dd, J=8.41, 5.65 Hz, 1 H) 1.54(m, 4 H) 1.31(m, 6 H) 1.13(m, 5 H) 1.00(m, 7 H). ¹⁹F NMR(400 MHz, CD₃OD) : ppm -85.2(s, 3 F) MS : MS m/z 836.2(M⁺-1).

【 0 1 9 5 】

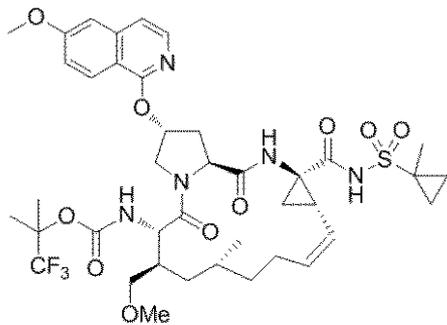
化合物1013 : 1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((4-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシク

ロペンタデシン-6-イル)カルバメート. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): ppm 8.20(m, 1 H) 8.19(d, $J=8.28$ Hz, 2 H) 8.15(m, 1 H) 8.12(d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.74(td, $J=7.72$, 1.13 Hz, 1 H) 7.57(m, 2 H) 5.84(br. s., 1 H) 5.74(m, 1 H) 5.07(t, $J=9.79$ Hz, 1 H) 4.71(dd, $J=9.54$, 7.28 Hz, 1 H) 4.53(m, 2 H) 4.02(m, 4 H) 3.47(m, 2 H) 3.38(s, 3 H) 2.93(tt, $J=7.84$, 4.96 Hz, 1 H) 2.72(dd, $J=13.55$, 7.28 Hz, 1 H) 2.45(m, 2 H) 2.15(m, 1 H) 1.98(dd, $J=13.80$, 7.53 Hz, 1 H) 1.72(dd, $J=8.03$, 5.52 Hz, 1 H) 1.60(dd, $J=9.54$, 5.52 Hz, 2 H) 1.48(m, 3 H) 1.32(m, 3 H) 1.22(m, 4 H) 1.08(m, 2 H) 0.95(d, $J=6.78$ Hz, 4 H). ^{19}F NMR(400 MHz, CD_3OD): ppm -85.2(s, 3 F). MS: MS m/z 836.2(M^+-1).

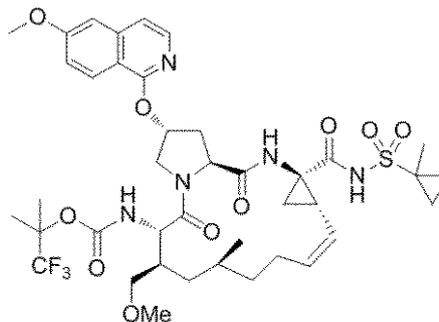
【 0 1 9 6 】

化合物1014および化合物1015の製造

【化 6 4】



化合物 1014



化合物 1015

化合物1014および化合物1015を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1016の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1014: 1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): ppm 8.11(d, $J=9.29$ Hz, 1 H) 7.93(d, $J=5.77$ Hz, 1 H) 7.27(d, $J=6.02$ Hz, 1 H) 7.21(d, $J=2.5$ 1 Hz, 1 H) 7.11(dd, $J=9.03$, 2.51 Hz, 1 H) 5.88(br. s., 1 H) 5.62(m, 1 H) 5.02(br. s., 1 H) 4.77(d, $J=11.54$ Hz, 1 H) 4.66(dd, $J=10.16$, 7.15 Hz, 1 H) 4.23(m, 1 H) 4.01(m, 1 H) 3.93(m, 3 H) 3.45(m, 2 H) 3.30(s, 4 H) 2.74(dt, $J=13.30$, 6.90 Hz, 2 H) 2.44(ddd, $J=13.87$, 9.98, 4.27 Hz, 2 H) 1.94(m, 2 H) 1.77(dd, $J=8.41$, 5.65 Hz, 1 H) 1.56(m, 6 H) 1.44(m, 2 H) 1.36(s, 3 H) 1.27(m, 4 H) 1.04(m, 3 H) 1.00(d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 0.90(m, 2 H). ^{19}F NMR(400 MHz, CD_3OD): ppm -85.13(s, 3 F). MS: MS m/z 850.2(M^+-1).

【 0 1 9 7 】

化合物1015: 1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): ppm 8.14(d, $J=9.04$ Hz, 1 H) 7.92(d, $J=6.02$ Hz, 1 H) 7.27(d, $J=5.77$ Hz, 1 H) 7.21(d, $J=2.5$ 1 Hz, 1 H) 7.12(dd, $J=9.16$, 2.38 Hz, 1 H) 5.88(br. s., 1 H) 5.70(br. s., 1 H) 4.71(m, 1 H) 4.58(m, 2 H) 4.47(d, $J=11.54$ Hz, 1 H) 4.06(d, $J=9.29$ Hz, 1 H) 3.94(s, 3 H) 3.50(d, $J=1.51$ Hz, 2 H) 3.40(s, 3 H) 2.72(dd, $J=13.55$, 7.28 Hz, 1 H) 2.46(

10

20

30

40

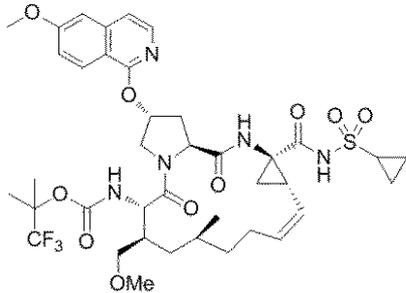
50

m, 2 H) 2.15(br. s., 1 H) 1.97(m, 2 H) 1.73(br. s., 1 H) 1.59(m, 2 H) 1.49(m, 8 H) 1.35(m, 6 H) 1.20(m, 1 H) 0.94(d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.85(br. s., 2 H). ^{19}F NMR(400 MHz, CD_3OD): ppm -85.12(s, 3 F). MS: MS m/z 850.2(M^+-1).

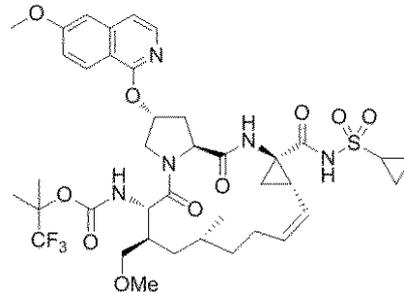
【 0 1 9 8 】

化合物1018および化合物1019の製造

【 化 6 5 】



化合物 1018



化合物 1019

10

化合物1018および化合物1019を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1016の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

20

化合物1018: 1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): ppm 8.14(d, J=9.29 Hz, 1 H) 7.93(m, 1 H) 7.28(d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.22(d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.12(dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 5.89(br. s., 1 H) 5.74(m, 1 H) 5.08(t, J=9.54 Hz, 1 H) 4.81(s, 1 H) 4.71(dd, J=9.54, 7.53 Hz, 1 H) 4.55(m, 1 H) 4.04(dd, J=11.54, 3.51 Hz, 1 H) 3.95(s, 3 H) 3.48(d, J=5.52 Hz, 2 H) 3.38(m, 8 H) 3.28(dt, J=3.33, 1.73 Hz, 2 H) 2.93(m, 1 H) 2.72(m, 2 H) 2.45(m, 2 H) 1.72(dd, J=8.28, 5.52 Hz, 1 H) 1.55(m, 5 H) 1.32(m, 3 H) 1.06(m, 5 H). ^{19}F NMR(400 MHz, CD_3OD): ppm -85.01(s, 3 F). MS: MS m/z 838.2(M^++1).

30

【 0 1 9 9 】

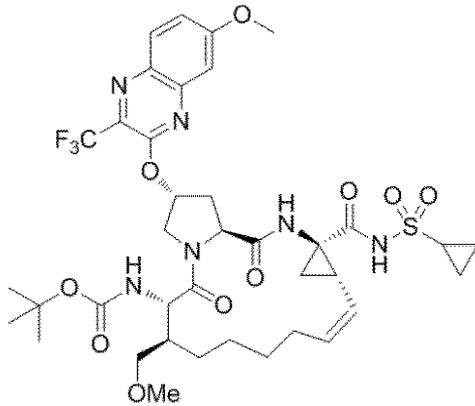
化合物1019: 1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. MS: MS m/z 838.2(M^++1).

【 0 2 0 0 】

化合物1020の製造

40

【化 6 6】



化合物 1020

10

化合物1020を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1010の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1020：tert - ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16 a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) : ppm 7.97(d, $J=9.03$ Hz, 1 H) 7.38(m, 2 H) 5.97(br. s., 1 H) 5.66(d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 4.66(dd, $J=9.54, 7.28$ Hz, 1 H) 4.19(m, 1 H) 4.04(m, 4 H) 3.40(m, 3 H) 3.28(m, 4 H) 2.89(br. s., 1 H) 2.70(dd, $J=13.68, 6.90$ Hz, 1 H) 2.55(m, 3 H) 1.99(s, 2 H) 1.85(m, 1 H) 1.76(m, 1 H) 1.63(dd, $J=9.41, 5.14$ Hz, 2 H) 1.45(m, 7 H) 1.08(m, 10 H). ^{19}F NMR(400 MHz, CD_3OD) : ppm -68.70(s, 3 F). MS : MS m/z 837.2(M^+-1).

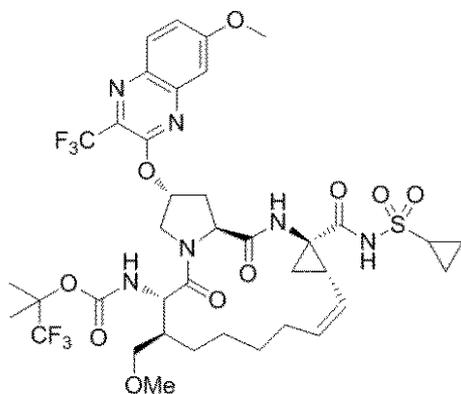
20

【 0 2 0 1】

化合物1021の製造

【化 6 7】

30



化合物 1021

40

化合物1021を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1016の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1021：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8

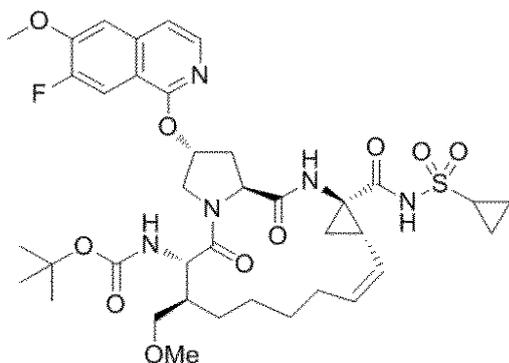
50

,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): ppm 7.99(d, $J=9.29$ Hz, 1 H) 7.40(m, 1 H) 7.24(d, $J=7.53$ Hz, 1 H) 5.97(br. s., 1 H) 5.69(d, $J=9.79$ Hz, 1 H) 5.10(t, $J=9.66$ Hz, 1 H) 4.91(br. s., 2 H) 4.81(s, 1 H) 4.68(dd, $J=9.79, 7.03$ Hz, 2 H) 4.15(dd, $J=10.92, 7.65$ Hz, 2 H) 4.01(m, 3 H) 3.39(m, 3 H) 3.28(m, 2 H) 2.55(m, 4 H) 1.90(t, $J=10.04$ Hz, 2 H) 1.75(dd, $J=8.28, 5.52$ Hz, 2 H) 1.64(dd, $J=9.54, 5.52$ Hz, 2 H) 1.46(m, 3 H) 1.32(m, 6 H) 1.07(m, 4 H). ^{19}F NMR(400 MHz, CD_3OD): ppm -68.72(s, 3 F) -85.26(s, 3 F). MS: MS m/z 891.0(M^+-1).

【0202】

化合物1022の製造

【化68】



化合物 1022

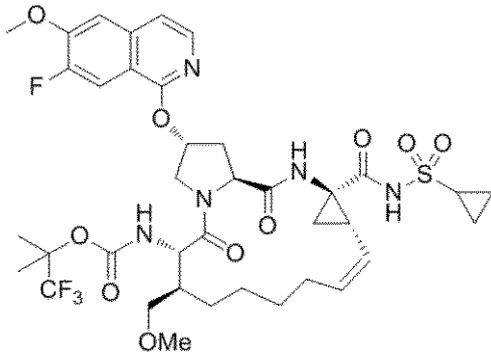
化合物1022を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1010の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1022: tert - ブチル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((7-フルオロ-6-メトキシナフタレン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): ppm 7.93(m, 1 H) 7.79(d, $J=11.54$ Hz, 1 H) 7.38(d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.29(d, $J=6.02$ Hz, 1 H) 5.89(br. s., 1 H) 5.68(m, 1 H) 5.09(m, 1 H) 4.76(m, 1 H) 4.65(dd, $J=9.66, 7.15$ Hz, 1 H) 4.24(d, $J=10.79$ Hz, 1 H) 4.00(m, 3 H) 3.45(br. s., 2 H) 3.29(s, 3 H) 2.93(tt, $J=7.87, 4.93$ Hz, 1 H) 2.73(m, 1 H) 2.52(m, 3 H) 1.93(m, 5 H) 1.75(m, 3 H) 1.44(m, 8 H) 1.07(m, 10 H). MS: MS m/z 786.2(M^+-1).

【0203】

化合物1023の製造

【化69】



化合物 1023

10

化合物1023を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1016の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1023：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((7-フルオロ-6-メトキシナフタレン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD)： ppm 7.95(d, $J=5.77$ Hz, 1 H) 7.80(d, $J=11.80$ Hz, 1 H) 7.40(d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.30(d, $J=5.77$ Hz, 1 H) 5.89(br. s., 1 H) 5.69(m, 1 H) 5.10(m, 1 H) 4.70(m, 2 H) 4.23(d, $J=10.79$ Hz, 1 H) 4.00(m, 4 H) 3.45(m, 2 H) 3.38(m, 3 H) 3.29(m, 4 H) 2.94(tt, $J=7.91, 4.89$ Hz, 1 H) 2.74(dd, $J=13.80, 6.78$ Hz, 1 H) 2.52(m, 3 H) 1.95(m, 2 H) 1.76(dd, $J=8.28, 5.52$ Hz, 1 H) 1.62(dd, $J=9.41, 5.40$ Hz, 1 H) 1.45(m, 7 H) 1.31(m, 1 H) 1.08(m, 6 H)。 $^{19}\text{F NMR}$ (400 MHz, CD_3OD)： ppm -85.23(s, 3 F) -133.68(s, 1 F)。 MS：MS m/z 840.2($\text{M}^+ - 1$)。

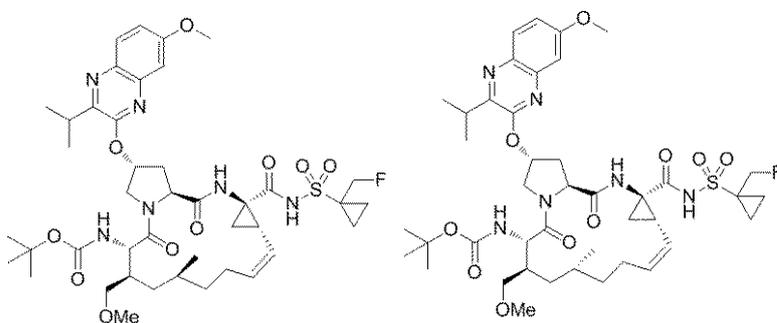
20

【0204】

化合物1024および化合物1025の製造

30

【化70】



化合物 1024

化合物 1025

40

化合物1024および化合物1025を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1010の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1024：tert-ブチル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-((3-イソプロピル-7-メトキシキノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD)： ppm 7.84(d, J

50

=9.04 Hz, 1 H) 7.27(d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.24(s, 1 H) 5.98(br. s., 1 H) 5.69(br. s., 1 H) 4.67(m, 3 H) 4.40(d, J=11.55 Hz, 1 H) 4.13(d, J=8.53 Hz, 1 H) 3.96(s, 3 H) 3.48(m, 5 H) 2.68(m, 2 H) 2.53(m, 2 H) 1.98(m, 5 H) 1.62(m, 12 H) 1.32(m, 14 H) 0.94(m, 5 H). MS : MS m/z 859.4(M⁺+1).

【 0 2 0 5 】

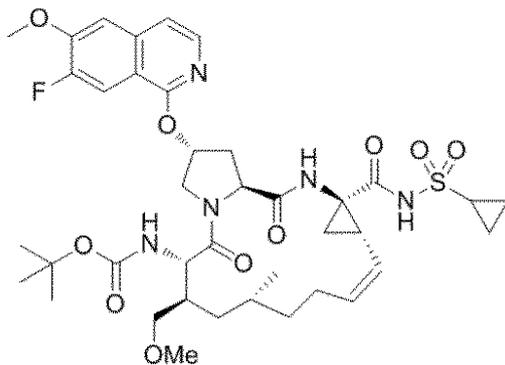
化合物1025 : tert - ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-((3-イソプロピル-7-メトキシキノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) : ppm 7.83(d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.26(d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.21(dd, J=9.04, 3.01 Hz, 1 H) 5.95(br. s., 1 H) 5.59(d, J=5.02 Hz, 1 H) 4.66(m, 3 H) 4.26(d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.09(m, 1 H) 3.95(m, 3 H) 3.48(m, 3 H) 3.28(s, 3 H) 2.67(m, 2 H) 2.46(m, 2 H) 1.94(m, 3 H) 1.73(m, 1 H) 1.54(m, 5 H) 1.30(m, 7 H) 1.19(m, 14 H) 0.98(m, 4 H). MS : MS m/z 859.4(M⁺+1).

10

【 0 2 0 6 】

化合物1026の製造

【 化 7 1 】



20

化合物 1026

30

化合物1026を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1010の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

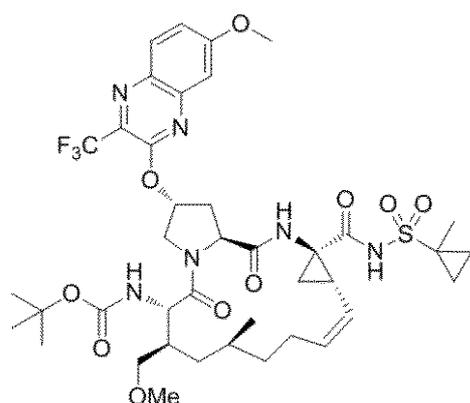
化合物1026 : tert - ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((7-フルオロ-6-メトキシナフタレン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. MS : MS m/z 802(M⁺+1).

【 0 2 0 7 】

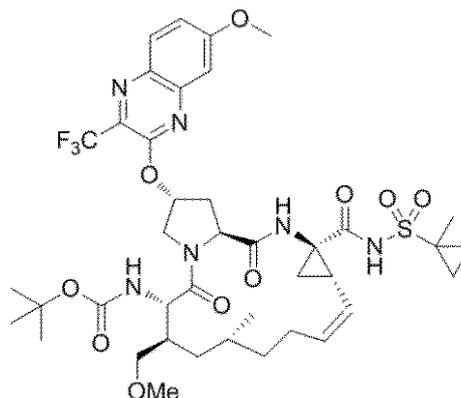
化合物1027および化合物1028

40

【化72】



化合物 1027



化合物 1028

10

化合物1027および化合物1028を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1010の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1027 : tert - ブチル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : ppm 7.98(d, $J=0.04$ Hz, 1 H) 7.38(m, 2 H) 6.02(br. s., 1 H) 5.69(br. s., 1 H) 4.69(m, 1 H) 4.55(m, 2 H) 4.13(d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 4.01(m, 3 H) 3.48(m, 5 H) 2.68(m, 1 H) 2.55(m, 2 H) 2.00(m, 3 H) 1.74(m, 5 H) 1.57(m, 8 H) 1.31(m, 14 H) 0.95(m, 4 H). MS : MS m/z 865.2(M^+-1).

20

【0208】

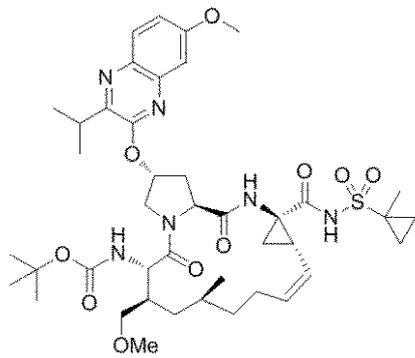
化合物1028 : tert - ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : ppm 7.96(m, 1 H) 7.38(m, 2 H) 5.98(br. s., 1 H) 5.62(m, 1 H) 4.99(m, 1 H) 4.63(m, 1 H) 4.16(m, 1 H) 4.04(m, 4 H) 3.45(m, 2 H) 3.27(s, 3 H) 2.72(m, 2 H) 2.48(m, 2 H) 1.93(m, 2 H) 1.77(m, 2 H) 1.61(m, 3 H) 1.46(m, 5 H) 1.27(m, 4 H) 1.07(s, 9 H) 0.95(m, 5 H). MS : MS m/z 865.2(M^+-1).

30

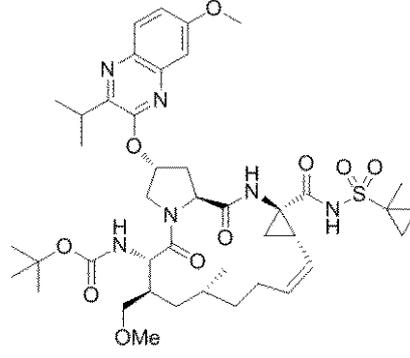
【0209】

化合物1029および化合物1030

【化73】



化合物 1029



化合物 1030

10

化合物1029および化合物1030を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1010の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1029：tert - ブチル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-イソプロピル-7-メトキシキノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : ppm 7.83(d, $J=9.04$ Hz, 1 H) 7.23(m, 2 H) 5.96(br. s., 1 H) 5.64(br. s., 1 H) 4.66(m, 2 H) 4.26(d, $J=10.54$ Hz, 1 H) 4.08(d, $J=9.54$ Hz, 1 H) 3.96(s, 3 H) 3.48(m, 4 H) 3.29(s, 3 H) 2.71(br. s., 1 H) 2.48(m, 2 H) 1.94(d, $J=17.07$ Hz, 1 H) 1.78(m, 2 H) 1.50(m, 7 H) 1.32(m, 9 H) 1.17(m, 11 H) 0.92(m, 5 H). MS : MS m/z 839.2(M^+-1).

20

【0210】

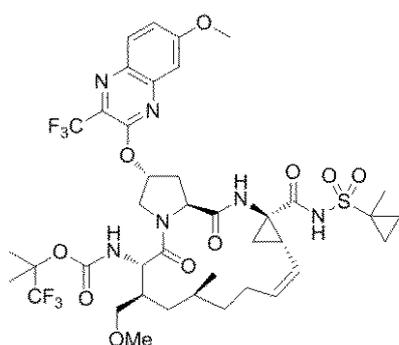
化合物1030：tert - ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-イソプロピル-7-メトキシキノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : ppm 7.84(d, $J=9.04$ Hz, 1 H) 7.24(m, 2 H) 5.96(br. s., 1 H) 5.61(br. s., 1 H) 4.62(m, 2 H) 4.37(br. s., 1 H) 4.17(br. s., 1 H) 3.96(s, 3 H) 2.65(m, 1 H) 2.01(m, 2 H) 1.79(m, 7 H) 1.57(m, 12 H) 1.40-1.32(m, 19 H) 0.93(m, 5 H). MS : MS m/z 839.2(M^+-1).

30

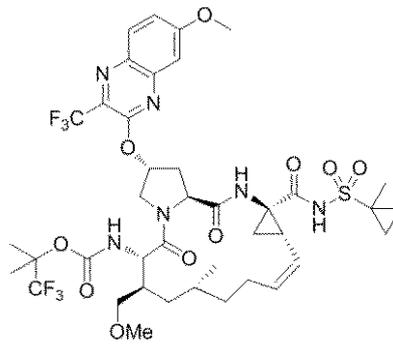
【0211】

化合物1031および化合物1032の製造

【化74】



化合物 1031



化合物 1032

40

化合物1031および化合物1032を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1016の合

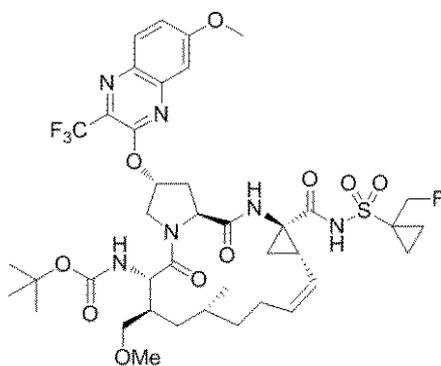
50

化合物1034 : 1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((3-イソプロピル-7-メトキシキノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. MS : MS m/z 893.2(M⁺-1).

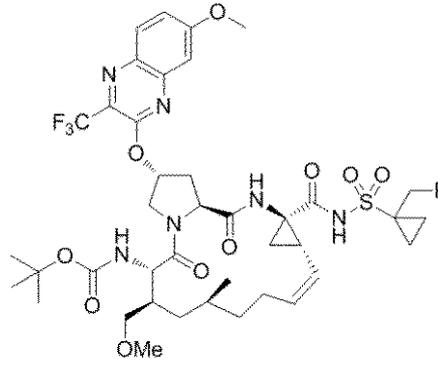
【 0 2 1 5 】

化合物1035および化合物1036の製造

【 化 7 6 】



化合物 1035



化合物 1036

10

20

化合物1035および化合物1036を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1010の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1035 : tert - ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-((7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. MS : MS m/z 884.2(M⁺-1).

【 0 2 1 6 】

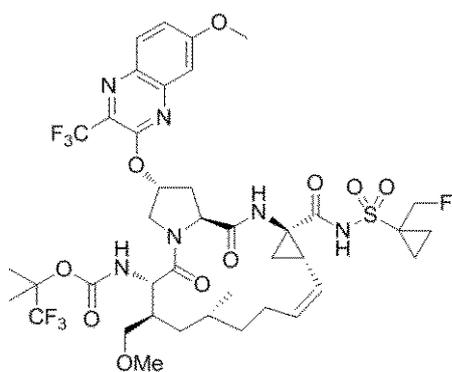
化合物1036 : tert - ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-((3-イソプロピル-7-メトキシキノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. MS : MS m/z 884.2(M⁺-1).

【 0 2 1 7 】

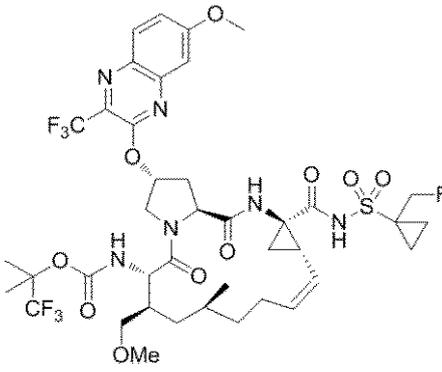
化合物1037および化合物1038の製造

30

【化77】



化合物 1037



化合物 1038

10

化合物1037および化合物1038を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1016の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

【0218】

化合物1037：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-((7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。
¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)： ppm 7.98(m, 1 H) 7.38(m, 2 H) 5.96(br. s., 1 H) 5.57(br. s., 1 H) 4.67(m, 3 H) 4.14(d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.01(m, 4 H) 3.46(m, 3 H) 3.26(m, 3 H) 2.71(m, 1 H) 2.47(m, 1 H) 1.93(m, 4 H) 1.66(m, 5 H) 1.38(m, 5 H) 1.07(m, 11 H)。MS：MS m/z 939.2(M⁺+1)。

20

【0219】

化合物1038：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-((7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。
¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)： ppm 7.98(d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.39(m, 2 H) 5.95(br. s., 1 H) 5.61(br. s., 1 H) 4.60(m, 5 H) 4.12(d, J=8.53 Hz, 1 H) 4.00(m, 3 H) 3.51(m, 2 H) 3.43(s, 3 H) 2.64(m, 2 H) 2.00(m, 2 H) 1.73(br. s., 2 H) 1.49(m, 6 H) 1.32(m, 9 H) 1.06(br. s., 2 H) 0.92(d, J=6.53 Hz, 3 H)。MS：MS m/z 939.2(M⁺+1)。

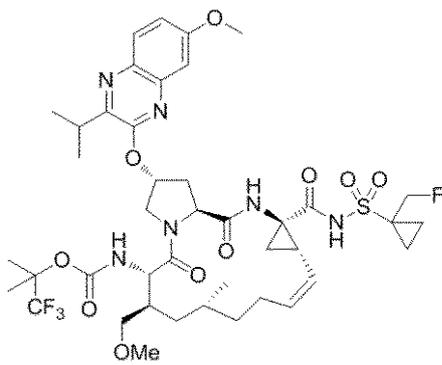
30

【0220】

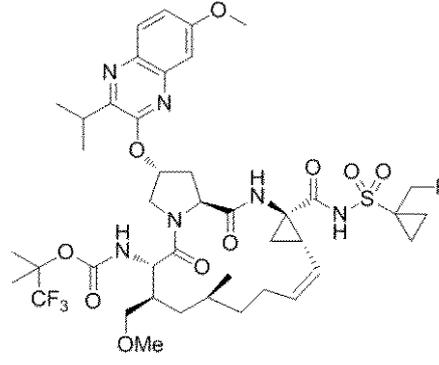
化合物1039および化合物1040の製造

40

【化78】



化合物 1039



化合物 1040

10

化合物1039および化合物1040を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1016の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1039：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-((3-イソプロピル-7-メトキシキノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)： ppm 7.83(d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.28(d, J=3.01 Hz, 1 H) 7.22(dd, J=9.29, 2.76 Hz, 1 H) 5.92(br. s., 1 H) 5.59(d, J=5.52 Hz, 1 H) 4.65(m, 3 H) 4.24(d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.07(dd, J=11.80, 3.26 Hz, 1 H) 3.95(m, 3 H) 3.46(m, 3 H) 3.26(m, 3 H) 2.56(m, 3 H) 1.94(m, 2 H) 1.61(m, 6 H) 1.33(m, 11 H) 1.21(m, 9 H) 1.01(d, J=6.53 Hz, 3 H)。¹⁹F NMR(400 MHz, CD₃OD)： ppm -85.1(s, 3 F)。MS：MS m/z 913.4(M⁺+1)。

20

【0221】

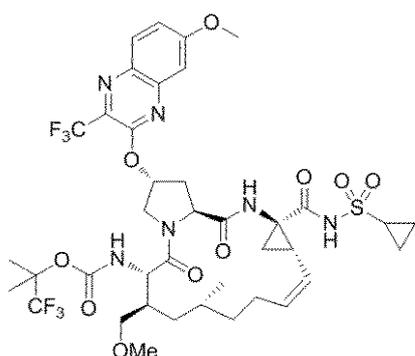
化合物1040：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-(((1-(フルオロメチル)シクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-2-((3-イソプロピル-7-メトキシキノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)： ppm 7.84(d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.28(d, J=3.01 Hz, 1 H) 7.22(m, 1 H) 5.94(br. s., 1 H) 5.67(br. s., 1 H) 4.62(m, 3 H) 4.44(d, J=12.05 Hz, 1 H) 3.96(m, 3 H) 3.48(m, 5 H) 2.69(m, 2 H) 1.57(m, 9 H) 1.32(m, 11 H) 1.21(m, 9 H) 0.93(m, 4 H)。MS：MS m/z 913.4(M⁺+1)。

30

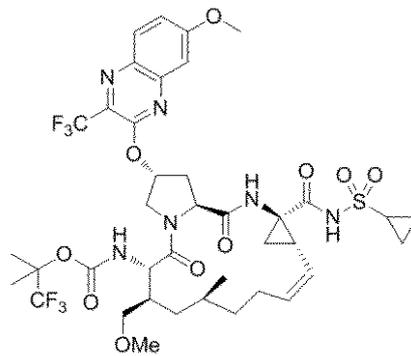
【0222】

化合物1041および化合物1042の製造

【化79】



化合物 1041



化合物 1042

10

化合物1041および化合物1042を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1016の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1041：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : ppm 8.00(m, 1 H) 7.39(m, 2 H) 5.97(br. s., 1 H) 5.62(td, $J=9.91, 5.77$ Hz, 1 H) 5.07(br. s., 1 H) 4.64(m, 1 H) 4.12(d, $J=11.04$ Hz, 1 H) 4.01(m, 4 H) 3.43(m, 2 H) 3.28(m, 3 H) 2.94(br. s., 1 H) 2.71(m, 2 H) 2.47(m, 2 H) 1.93(m, 2 H) 1.78(dd, $J=8.53, 5.52$ Hz, 1 H) 1.56(m, 5 H) 1.25(m, 11 H) 1.07(m, 6 H)。 $^{19}\text{F NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : ppm -68.72(s, 3 F) -85.26(s, 3 F)。 MS : MS m/z 907.2(M^++1)。 20

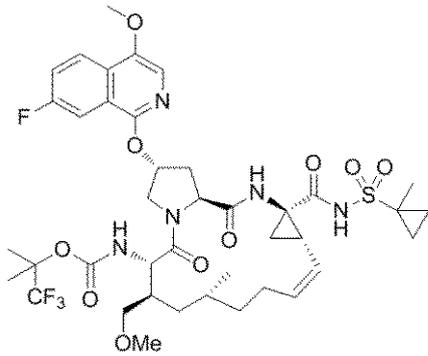
【0223】

化合物1042：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-14a-((シクロプロピルスルホニル)カルバモイル)-2-((7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : ppm 7.99(d, $J=9.04$ Hz, 1 H) 7.39(m, 2 H) 5.99(br. s., 1 H) 5.70(br. s., 1 H) 4.71(t, $J=8.28$ Hz, 1 H) 4.60(m, 1 H) 4.45(d, $J=6.02$ Hz, 1 H) 4.04(m, 5 H) 3.46(m, 6 H) 2.94(br. s., 1 H) 2.69(m, 1 H) 2.06(m, 2 H) 1.68(m, 4 H) 1.44(d, $J=9.54$ Hz, 2 H) 1.28(m, 10 H) 1.08(m, 4 H) 0.94(d, $J=7.03$ Hz, 3 H)。 MS : MS m/z 907.2(M^++1)。 30

【0224】

化合物1043の製造

【化 8 0】



化合物 1043

10

化合物1043を、本明細書に記載した中間体を用いて、化合物1016の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1043：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-フルオロ-4-メトキシナフタレン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD)：ppm 8.19(dd, J=9.29, 5.27 Hz, 1 H) 7.76(m, 1 H) 7.55(m, 2 H) 5.84(br. s., 1 H) 5.61(br. s., 1 H) 4.78(m, 1 H) 4.64(m, 1 H) 4.22(m, 1 H) 4.00(m, 4 H) 3.47(m, 2 H) 2.75(m, 2 H) 2.44(m, 2 H) 1.94(d, J=8.03 Hz, 2 H) 1.77(m, 1 H) 1.52(m, 9 H) 1.29(m, 7 H) 1.06(s, 3 H) 0.96(m, 5 H)。MS：MS m/z 867.2(M⁺-1)。

20

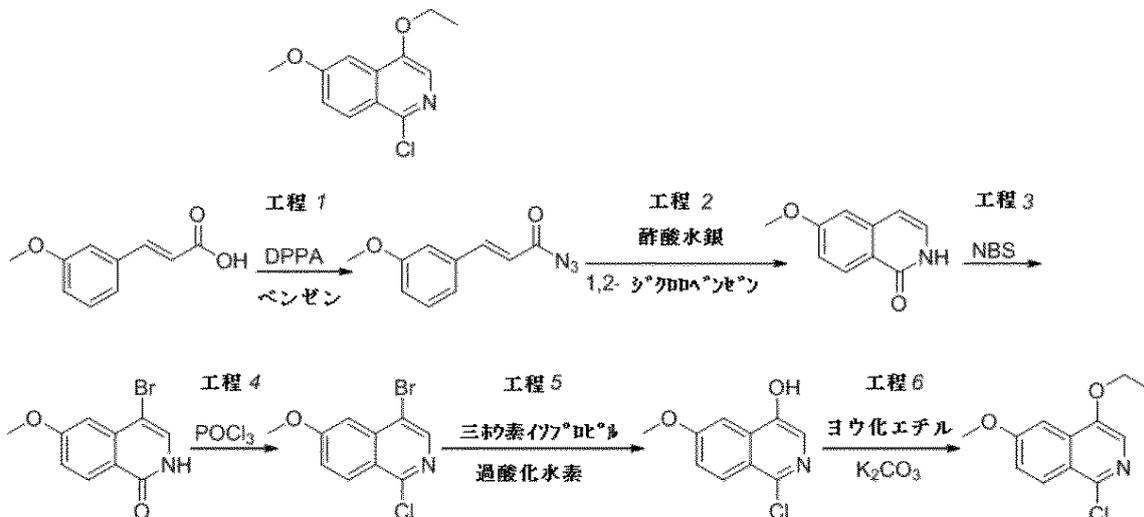
【 0 2 2 5】

スキーム：1-クロロ-4-エトキシ-6-メトキシイソキノリンの製造

【化 8 1】

1-クロロ-4-エトキシ-6-メトキシイソキノリンの合成

30



40

工程1：(E)-3-(3-メトキシフェニル)アクリロイルアジドの製造

ベンゼン(100 ml)中の(E)-3-(3-メトキシフェニル)アクリル酸(15 g, 84 mmol)の溶液に、室温でトリエチルアミン(11.73 ml, 84 mmol)に続いてDPPA(23.17 g, 84 mmol)を加えた。反応混合液を、同じ温度で18時間攪拌した。溶媒を、減圧下でエバポレートして、

50

残留物を、水で希釈して、ジクロロメタンで抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、蒸発させて、粗製化合物を得た。粗製化合物を、移動相として10% 酢酸エチル/石油エーテルを用いて従来型カラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 60~120メッシュ)により精製して、目的の化合物(15 g, 88%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): ppm 7.75-7.70(d, J = 20 Hz, 1H), 7.36-6.97(m, 4H), 6.45-6.40(d, J = 20 Hz, 1H), 3.85(s, 3H).

【0226】

工程2: 6-メトキシイソキノリン-1(2H)-オンの製造

1,2-ジクロロベンゼン(10 ml)中の(E)-3-(3-メトキシフェニル)アクリロイルアジド(2.0 g, 9.84 mmol)の溶液に、酢酸水銀(0.031 g, 0.098 mmol)を加えた。反応混合液を、120 で加熱して、この温度で5分間攪拌して、次いで180 に1時間加熱した。反応混合液を、室温に冷却して、石油エーテルを用いて希釈した。沈殿固体を、濾過して、石油エーテルで洗い、粗製化合物(1.2 g, 69.6%)を得た。粗製化合物を、更なる精製をせずに次工程に用いた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 11.03(s, 1H), 8.08-8.06(d, J = 8 Hz, 1H), 7.14-7.03(m, 3H), 6.48-6.46(d, J = 8 Hz, 1H), 3.87(s, 3H); MS: MS m/z 176.1(M⁺+1).

10

【0227】

工程3: 4-ブromo-6-メトキシイソキノリン-1(2H)-オンの製造

アセトニトリル(10 ml)中の6-メトキシイソキノリン-1(2H)-オン(2.5 g, 14.27 mmol)の溶液に、NBS(2.54 g, 14.27 mmol)を室温にて、アルゴン雰囲気下にて加えた。反応混合液を、同じ温度で2時間攪拌した。沈殿した固体を、濾過して、粗製化合物(2 g, 55.2%)を得た。粗製化合物を、更なる精製をせずに次工程に用いた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 11.41(s, 1H), 8.17-8.15(d, J = 8 Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.19-7.11(m, 2H), 3.93(s, 3H); MS: MS m/z 256.06(M⁺+2).

20

【0228】

工程4: 4-ブromo-1-クロロ-6-メトキシイソキノリンの製造

POCl₃(15 ml)中の4-ブromo-6-メトキシイソキノリン-1(2H)-オン(1.5 g, 5.90 mmol)の溶液を、終夜還流した。溶媒を、減圧下でエバポレートして、残留物を、冷水で希釈した。水溶液を、固体炭酸ナトリウムにより塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下でエバポレートし、粗製化合物を得た。粗製化合物を、シリカゲルクロマトグラフィー(10% 酢酸エチル/石油エーテル)により精製して、目的の化合物(1.1 g, 65%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 8.53(s, 1H), 8.27-8.24(d, J = 12 Hz, 1H), 7.56-7.53(d, J = 12 Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 4.02(s, 3H); MS: MS m/z 273.99(M⁺+1).

30

【0229】

工程5: 1-クロロ-6-メトキシイソキノリン-4-オールの製造

THF(30 ml)中の4-ブromo-1-クロロ-6-メトキシイソキノリン(0.25 g, 0.917 mmol)の溶液に、n-ブチルリチウム(1.147 ml, 1.835 mmol)を-78 で窒素下にて加えた。反応混合液を、30分間攪拌して、トリイソプロピルボレート(0.426 ml, 1.835 mmol)を加えて、更に30分間攪拌した。この溶液に過酸化水素(0.273 ml, 8.90 mmol)(30%溶液 1.5M)を加えた後、水酸化ナトリウム(0.917 ml, 0.917 mmol)を加えた。得られる混合液を、更に室温にて1時間攪拌した。反応混合液を、-40 に冷却して、水(1.156 g, 9.17 mmol)中で亜硫酸塩ナトリウム溶液を加えた。得られるスラリーを、6N HCl水溶液で中和して、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、減圧下でエバポレートし、粗製化合物を得た。粗製化合物を、シリカゲルクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/石油エーテル)により精製して、目的の化合物(0.13 g, 67.6%)を固体として得た。MS: MS m/z 210.06(M⁺+1).

40

【0230】

工程6: 1-クロロ-4-エトキシ-6-メトキシイソキノリンの製造

アセトニトリル(5 ml)中の1-クロロ-6-メトキシイソキノリン-4-オール(0.05 g, 0.239

50

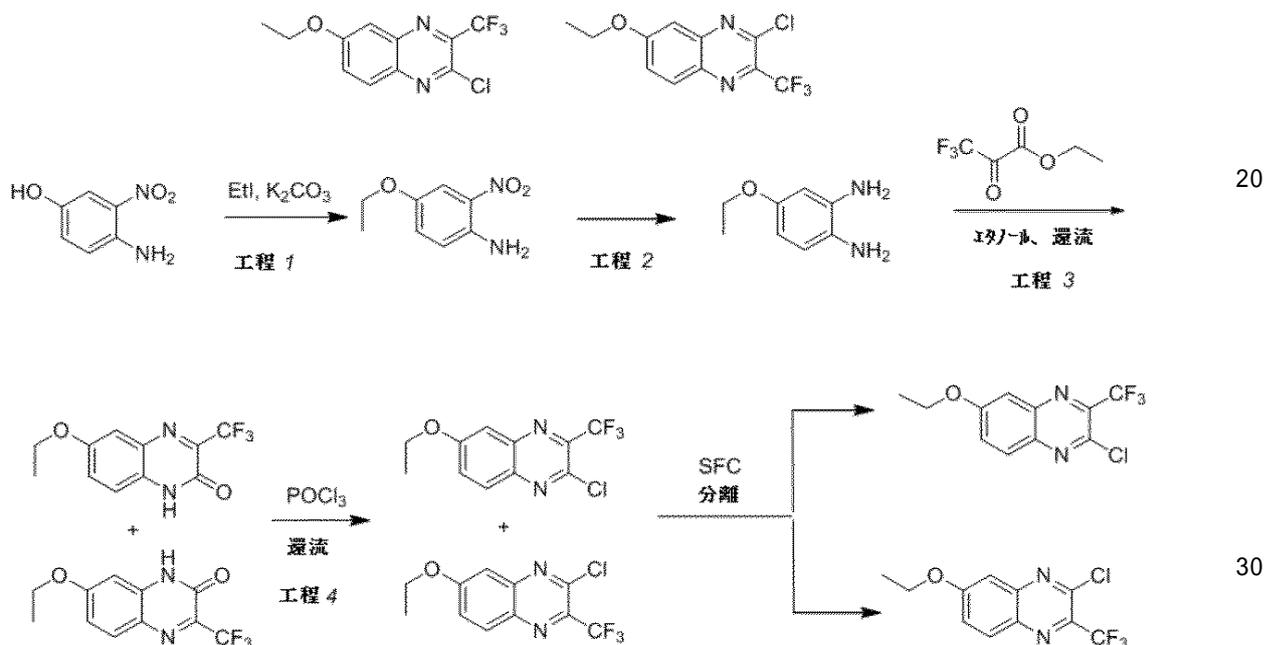
mmol)の溶液に、室温で、炭酸カリウム(0.099 g, 0.716 mmol)、その後ヨードエタン(0.039 ml, 0.477 mmol)を加えた。反応混合液を、同じ温度で18時間攪拌した。溶媒を、減圧下でエバポレートして、残渣を水で希釈して、ジクロロメタンで抽出した。有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過して、蒸発させて、粗製化合物を得た。粗製化合物を、シリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/石油エーテル)により精製して、目的の化合物(0.015 g, 25.1%)を固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : ppm 8.14-8.12(d, J = 8 Hz, 1H), 7.90(s, 1H), 7.46-7.42(m, 2H), 4.34-4.27(q, J = 8 Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 1.48(t, J = 10 Hz, 3H).

【0231】

スキーム：2-クロロ-6-エトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンおよび3-クロロ-6-エトキシ-2-(トリフルオロメチル)キノキサリンの製造

【化82】

2-クロロ-6-エトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンおよび3-クロロ-6-エトキシ-2-(トリフルオロメチル)キノキサリン



工程1：4-エトキシ-2-ニトロアニリンの製造

アセトニトリル(100 mL)中の4-アミノ-3-ニトロフェノール(5.0 g, 32.4 mmol)の溶液に、室温で、K₂CO₃(13.45 g, 97 mmol)に続いてヨウ化エチル(13.11 mL, 162 mmol)を加えた。反応混合液を、室温で終夜攪拌した。反応混合液を、セライトベッドを通して濾過して、アセトニトリルを用いて洗った。濾液を、減圧下でエバポレートし、粗製化合物を得た。粗製化合物を、移動相として10~30%酢酸エチル/ヘキサンを用いるISCOにより精製して、4-エトキシ-2-ニトロアニリン(3.0 g, 16.47 mmol, 50.8%収率)を赤色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : ppm 7.35-7.34(d, J = 4 Hz, 1H), 7.23(s, 2H), 7.16-7.13(dd, J = 9.2 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.97(d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.94(q, J = 6.8 Hz, 6H), 1.31 - 1.28(t, J = 6.8 Hz, 3H). MS : MS m/z 181.2(M⁺-1).

【0232】

工程2：4-エトキシベンゼン-1,2-ジアミンの製造

4-フルオロ-5-メトキシ-2-ニトロアニリンの代わりに、出発物質として4-エトキシ-2-ニトロアニリンを用いた以外、4-フルオロ-5-メトキシベンゼン-1,2-ジアミンについて記載した方法と同じ方法に従った。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : ppm 6.40-6.38(d, J = 8 Hz, 1H), 6.15-6.14(d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.97-5.93(dd, J = 11.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.4

5(bs, 2H), 3.975-3.970(bs, 2H), 3.84-3.77(q, J = 9.2 Hz, 2H), 1.29-1.21(t, J = 16.4 Hz, 3H).

【 0 2 3 3 】

工程3：6-エトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンおよび7-エトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンの製造

4-エトキシベンゼン-1,2-ジアミンを、出発物質として4-フルオロ-5-メトキシベンゼン-1,2-ジアミンの代わりに使用したが、7-フルオロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンについて記述した方法と同じ方法に従った。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 12.92(br, s, 2H), 7.84-7.81(d, J = 12 Hz, 1H), 7.44-7.33(m, 4H), 7.82(s, 1H), 3.87(s, 6H), MS: MS m/z 245.15(M⁺+1).

10

【 0 2 3 4 】

工程4：2-クロロ-6-エトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンおよび3-クロロ-6-エトキシ-2-(トリフルオロメチル)キノキサリンの製造

6-エトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンおよび7-エトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンを、出発物質として、2-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンおよび2-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンの代わりに使用したが、2-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンについて記述した方法と同じ方法に従った。

2-クロロ-6-エトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 8.10-8.07(d, J = 12 Hz, 1H), 7.75-7.44(m, 2H), 3.95(s, 3H); ¹⁹F NMR: ppm -65.36(1F) MS: MS m/z 263.10(M⁺+1).

20

3-クロロ-6-エトキシ-2-(トリフルオロメチル)キノキサリン：¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): ppm 8.11-8.08(d, J = 12 Hz, 1H), 7.78-7.75(d, J = 12 Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 4.00(s, 3H). ¹⁹F NMR: ppm -65.36(1F) MS: MS m/z 263.09(M⁺+1).

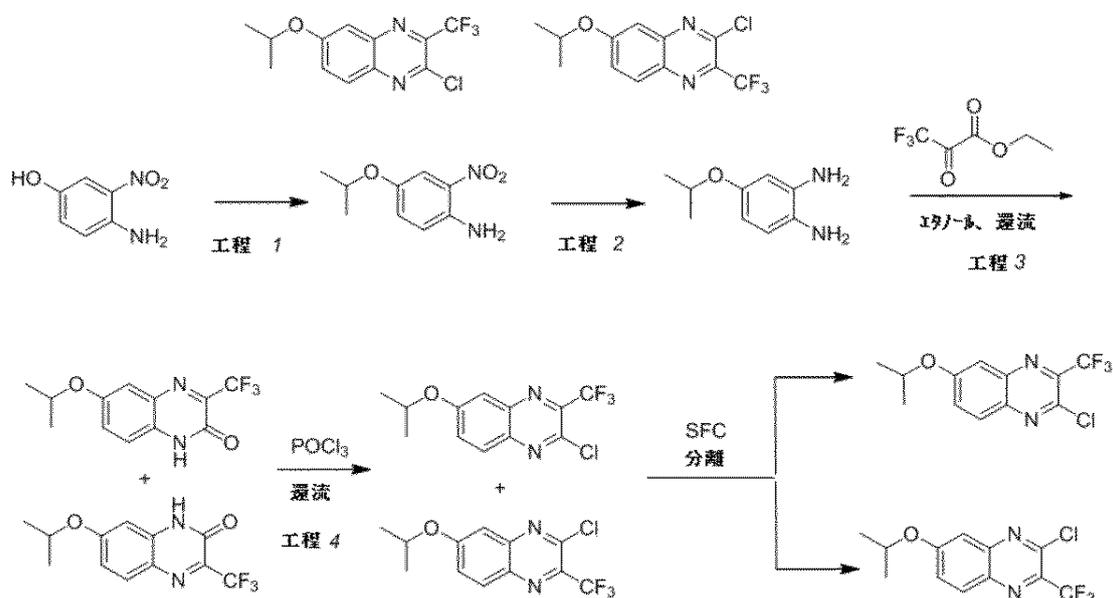
【 0 2 3 5 】

スキーム：2-クロロ-6-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンおよび3-クロロ-6-イソプロポキシ-2-(トリフルオロメチル)キノキサリンの製造

【 化 8 3 】

30

2-クロロ-6-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンおよび
3-クロロ-6-イソプロポキシ-2-(トリフルオロメチル)キノキサリン



40

【 0 2 3 6 】

50

工程1：4-イソプロポキシ-2-ニトロアニリンの製造

DMF(30 mL)中の4-アミノ-3-ニトロフェノール(5 g, 32.4 mmol)の溶液に、炭酸セシウム(21.14 g, 64.9 mmol)および2-ブロモプロパン(3.05 mL, 32.4 mmol)を室温にて加えた。反応混合液を、80 °Cで3時間加熱した。溶媒を、減圧下にて除去して、残留物を、酢酸エチルで希釈した。有機溶液を、水で洗浄して、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮し、粗製化合物を得た。粗製化合物を、フラッシュクロマトグラフィーを用いて精製し、生成物を、30%酢酸エチル/石油エーテルで溶出して、4-イソプロポキシ-2-ニトロアニリン(6 g, 26.9 mmol, 83 %収率)を、褐色結晶性組成物として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : ppm 7.37(d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.21(s, 2 H) 7.14(dd, J=9.29, 2.76 Hz, 1 H) 6.99(d, J=9.04 Hz, 1 H) 4.38 - 4.52(m, 1 H) 1.13 - 1.31(m, 6 H) MS : MS m/ z 197.15(M⁺+1).

10

【 0 2 3 7 】

工程2：4-イソプロポキシベンゼン-1,2-ジアミンの製造

4-イソプロポキシ-2-ニトロアニリンを、出発物質として、4-フルオロ-5-メトキシ-2-ニトロアニリンの代わりに使用したが、4-フルオロ-5-メトキシベンゼン-1,2-ジアミンについて記述した方法と同じ方法に従った。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : ppm 6.39(d, J=8.31 Hz, 1 H) 6.15(d, J=3.02 Hz, 1 H) 5.96(dd, J=8.31, 2.64 Hz, 1 H) 4.36 (bs, 2 H) 4.19 - 4.32(m, 1 H) 3.9(bs, 2H) 1.17(d, J=6.04 Hz, 6 H) MS : MS m/ z 167.1(M⁺+1).

【 0 2 3 8 】

20

工程3：6-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンおよび7-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンの製造

4-イソプロポキシベンゼン-1,2-ジアミンを、出発物質として、4-フルオロ-5-メトキシベンゼン-1,2-ジアミンの代わりに使用したが、7-フルオロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンについて記述した方法と同じ方法に従った。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : ppm 12.98(s, 1 H) 7.40-7.31(m, 3 H) 4.73 (m, 1 H) 4.19 - 4.32 (m, 1 H) 1.28(m, 6 H) ¹⁹F NMR : ppm -67.86(3F) MS : MS m/ z 273.1(M⁺+1).

【 0 2 3 9 】

工程4：2-クロロ-7-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンの製造

6-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンおよび7-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンを、出発物質として、2-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンおよび2-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンの代わりに使用したが、2-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンについて記述した方法と同じ方法に従った。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : ppm 8.04 - 8.20(m, 1 H) 7.55 - 7.75(m, 2 H) 4.92 - 5.05(m, 1 H) 1.33 - 1.43(m, 6 H) ¹⁹F NMR : ppm -66.10(3F) MS : MS m/ z 291.5(M⁺+1). 構造を単結晶X線試験により確認した。

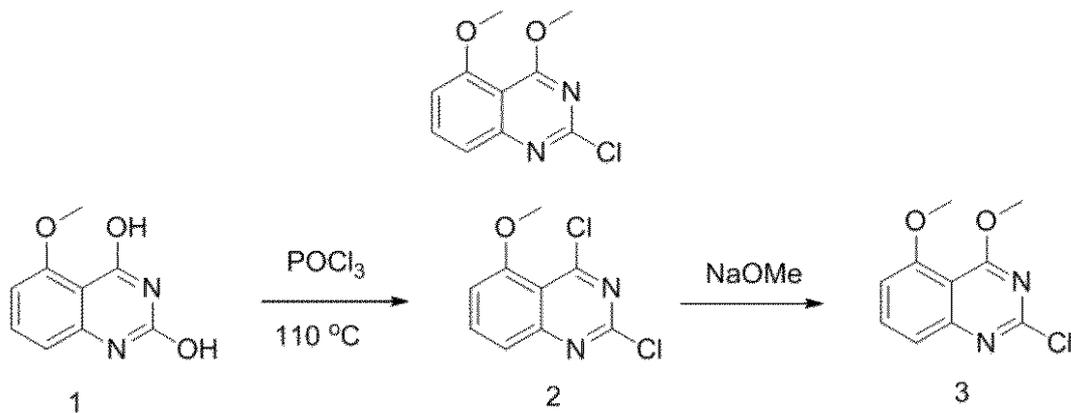
30

【 0 2 4 0 】

スキーム：2-クロロ-4,5-ジメトキシキナゾリンの製造

【化 8 4】

2-クロロ-4,5-ジメトキシキノザリン



10

工程1：2,4-ジクロロ-5-メトキシキノザリン

5-メトキシキノザリン-2,4-ジオール(1.1 g, 5.72 mmol)の攪拌溶液に、室温で POCl_3 (5.34 ml, 57.2 mmol)を加えて、次いで反応混合液を110 で終夜攪拌した。反応完了の後、反応混合液を、氷水(100 mL)で洗浄して、DCM(2 X150 mL)で抽出して、次いで有機層を合わせて、10%炭酸水素ナトリウム溶液(100 mL)、ブライン溶液で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮して、残留物を得た。粗製化合物を、7%酢酸エチル/ヘキサンを移動相として用いるISCO(シリカゲル)により精製して、2,4-ジクロロ-5-メトキシキノザリン(0.8 g, 3.49 mmol, 61.0 %収率)を得た。MS : MS m/ z 229.0($\text{M}^+ + 1$), $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.86(t, J=8.28 Hz, 1 H) 7.44 - 7.64(m, 1 H) 7.02(dd, J=8.13, 0.53 Hz, 1 H) 3.84 - 4.28(m, 3 H).

20

【 0 2 4 1】

工程2：2-クロロ-4,5-ジメトキシキノザリン

MeOH(5 mL)中の2,4-ジクロロ-5-メトキシキノザリン(250 mg, 1.091 mmol)の攪拌溶液に、室温で、ナトリウムメトキsid(64.9 mg, 1.201 mmol)を加えて、反応混合液を室温で24時間攪拌した。反応完了後に、この混合液を、真空下で濃縮して、粗製残留物を得て、次いで該残留物を、1.5N HCl(pH=6~7)でクエンチして、酢酸エチル(2 x 25 mL)で抽出し、次いで有機層を合わせて、ブライン溶液で洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、真空下にて濃縮して、粗製化合物を得た。この粗製化合物を、5%酢酸エチル/ヘキサンを移動相として用いるISCO(シリカゲル)により精製して、2-クロロ-4,5-ジメトキシキノザリン(150 mg, 0.668 mmol, 61.2 %収率)を得た。MS : MS m/ z 225.0($\text{M}^+ + 1$), $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.74(t, J=8.26 Hz, 1 H) 7.46(dd, J=8.36, 0.94 Hz, 1 H) 6.94(dd, J=8.10, 0.59 Hz, 1 H) 4.21(s, 3 H) 4.01(s, 3 H).

30

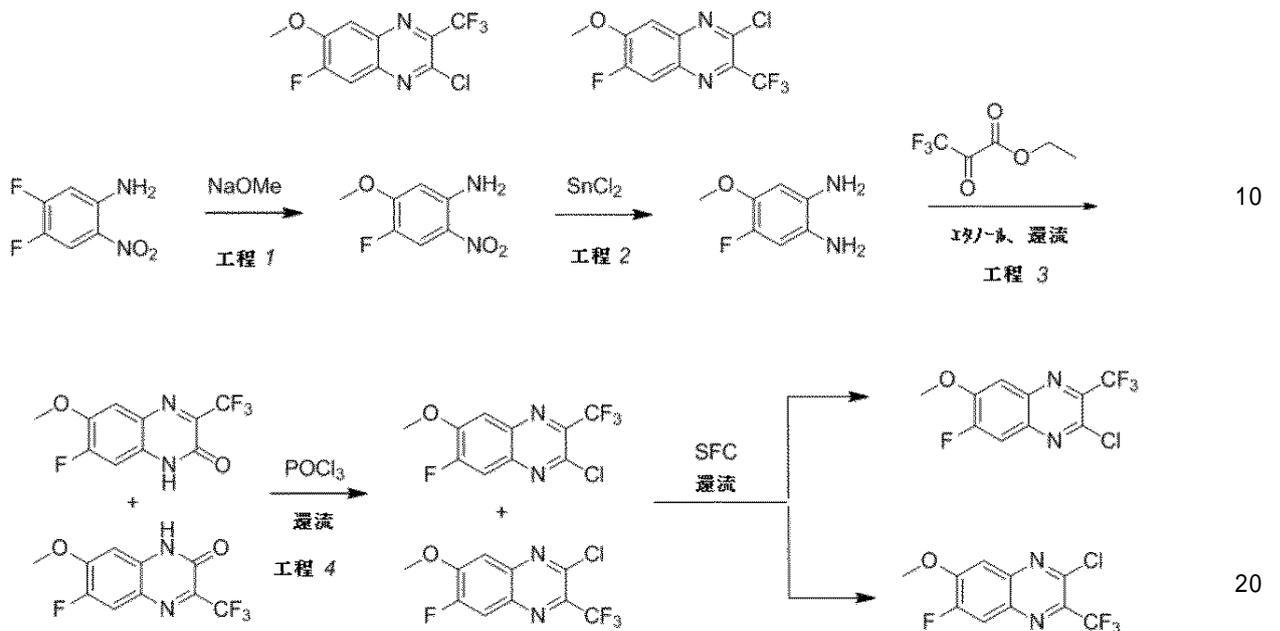
【 0 2 4 2】

スキーム：2-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンおよび2-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンの製造

40

【化 8 5】

2-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンおよび
2-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン



工程1：4-フルオロ-5-メトキシ-2-ニトロアニリンの製造

メタノール(30 mL)を入れた氷冷した丸底フラスコ(100 mL)に、ナトリウムメトキシド(1.551 g, 28.7 mmol)を加えた。溶液が均一となった後に、4,5-ジフルオロ-2-ニトロアニリン(2 g, 11.49 mmol)を少量ずつ加えた。溶液は明るい黄色に変色し、黄色の沈殿物が徐々に観察された。溶媒を、減圧下にて除去して、残留物を、水で希釈して、1.5N HCl溶液を用いて酸性化した。水層を、酢酸エチルで2回抽出して、有機層を合わせて、水、ブ
ライン溶液で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮乾固させて、4-フルオロ-5-
メトキシ-2-ニトロアニリン(1.8 g, 9.48 mmol, 82 %収率)を淡黄色固体として得た。¹H
NMR(400 MHz, CDCl₃) : ppm 7.76(d, J=12.55 Hz, 1 H) 7.54(br. s., 2 H) 6.65(s, 1
H) 3.86(s, 3H). ¹⁹F NMR : ppm -147.64(1F) ; MS : MS m/z 185.2(M⁺-1)

【 0 2 4 3】

工程2：4-フルオロ-5-メトキシベンゼン-1,2-ジアミンの製造

水(40 mL)中の塩化錫(II)二水和物(6.55 g, 29.0 mmol)の懸濁液に、濃HCl(8 mL)をゆ
っくりと加えて、得られる溶液を10分間攪拌した。5-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロアニ
リン(1.8 g, 9.67 mmol)を、少量ずつ加えて、反応混合液を、70 °Cに終夜加熱した。反応
混合液を、室温まで冷却して、10%NaOH溶液(pH=10~11)を少量ずつ滴下してアルカリ性とし
た。この水性反応混合液を、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、水、ブ
ライン溶液で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮して、粗製4-フルオロ-5-メトキ
シベンゼン-1,2-ジアミン(1.2 g, 7.68 mmol, 79 %収率)を褐色固体として得た。粗製化
合物を、更なる精製をせずに次工程に用いた。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) : ppm 6.32 -
6.43(m, 2 H) 4.32(br. s., 4 H) 3.65(s, 3H) ; ¹⁹F NMR : ppm -149.03(1F) ; MS : M
S m/z 157.3(M⁺+1).

【 0 2 4 4】

工程3：7-フルオロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンおよび
6-フルオロ-7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2(1H)-オンの製造

エタノール(100 mL)中の4-フルオロ-5-メトキシベンゼン-1,2-ジアミン(13 g, 83 mmol

10

20

30

40

50

)溶液に、室温でエチル 3,3,3-トリフルオロ-2-オキソプロパノエート(13.15 mL, 108 mmol)を加えた。反応混合液を、18時間加熱還流した。溶媒を、減圧下でエバポレートして、残留物をジエチルエーテルで洗浄して、粗製化合物を、7-フルオロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-オール(15 g, 49.2 mmol, 59.1 %収率)を位置異性体混合物として得た。粗製化合物を、異性体を分離せずに次工程に直接用いた。MS : MS m/z 263.1(M⁺+1).

【 0 2 4 5 】

工程4 : 2-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンおよび2-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリンの製造

POCl₃(100 mL)中の7-フルオロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-オール(12 g, 45.8 mmol)の溶液を、3時間加熱還流した。過剰POCl₃を、減圧下にて除去して、残留物を冷水で希釈して、10%NaOH 溶液(pH = ~10)を用いて塩基性とした。この水性反応混合液を、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、水、ブライン溶液で洗い、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濃縮して、粗製化合物を位置異性体混合物として得た。位置異性体混合液を、SFCにより分離して、2-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン(3.5 g, 12.22 mmol, 26.7 %収率)および2-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン(5 g, 17.46 mmol, 38.1 %収率)を得た。

【 0 2 4 6 】

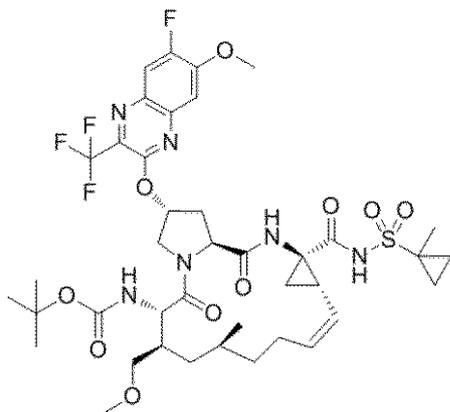
2-クロロ-6-フルオロ-7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン : ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : ppm 7.83-7.81(d, J=10.4 Hz, 1 H) 7.46-7.44(d, J=8 Hz, 1 H), 4.09(s, 3 H). ¹⁹F NMR : ppm -66.32(3F), -122.46(1F). 構造を単結晶 X 線試験により確認した。

2-クロロ-7-フルオロ-6-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン : ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) : ppm 7.73-7.71(d, J=10.8 Hz, 1 H) 7.58-7.56(d, J=8.4 Hz, 1 H), 4.08(s, 3 H). ¹⁹F NMR : ppm -66.58(3F), -119.04(1F).

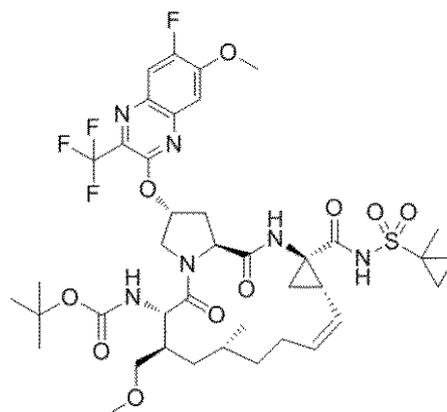
【 0 2 4 7 】

化合物1045および化合物1047の製造

【 化 8 6 】



化合物 1045



化合物 1047

化合物1045および化合物1047を、本明細書に記述した中間体を用いて、化合物1010の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1045 : tert - ブチル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-フルオロ-7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルパモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルパメート. ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d

4) ppm 7.77(d, J=11.04 Hz, 1 H) 7.58(d, J=8.53 Hz, 1 H) 6.01(br. s., 1 H) 5.73(m, J=10.04 Hz, 1 H) 5.06(m, 1 H) 4.71(t, J=8.03 Hz, 1 H) 4.44 - 4.63(m, 3 H) 4.12(s, 4 H) 3.42 - 3.49(m, 2 H) 2.51 - 2.72(m, 3 H) 2.38 - 2.50(m, 1 H) 2.05 - 2.17(m, 1 H) 1.93 - 2.05(m, 1 H) 1.69 - 1.76(m, 1 H) 1.55 - 1.69(m, 3 H) 1.52(s, 3 H) 1.38 - 1.49(m, 3 H) 1.24 - 1.37(m, 3 H) 1.15 - 1.23(m, 8 H) 0.94(d, J=7.03 Hz, 6 H). MS : MS m/z 885.3(M⁺+1).

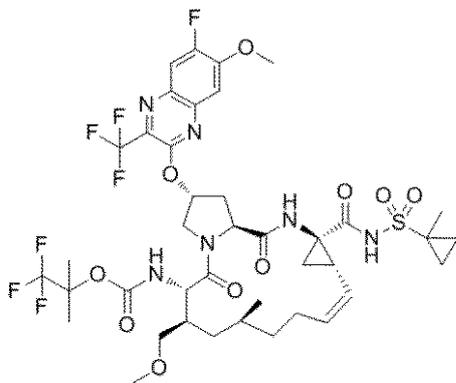
【 0 2 4 8 】

化合物1047 : tert - ブチル ((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-フルオロ-7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.77(d, J=11.04 Hz, 1 H) 7.58(d, J=8.53 Hz, 1 H) 6.01(br. s., 1 H) 5.73(m, J=10.04 Hz, 1 H) 5.06(m, 1 H) 4.71(t, J=8.03 Hz, 1 H) 4.44 - 4.63(m, 3 H) 4.12(s, 4 H) 3.42 - 3.49(m, 2 H) 2.51 - 2.72(m, 3 H) 2.38 - 2.50(m, 1 H) 2.05 - 2.17(m, 1 H) 1.93 - 2.05(m, 1 H) 1.69 - 1.76(m, 1 H) 1.55 - 1.69(m, 3 H) 1.52(s, 3 H) 1.38 - 1.49(m, 3 H) 1.24 - 1.37(m, 3 H) 1.15 - 1.23(m, 8 H) 0.94(d, J=7.03 Hz, 6 H). MS : MS m/z 885.4(M⁺+1).

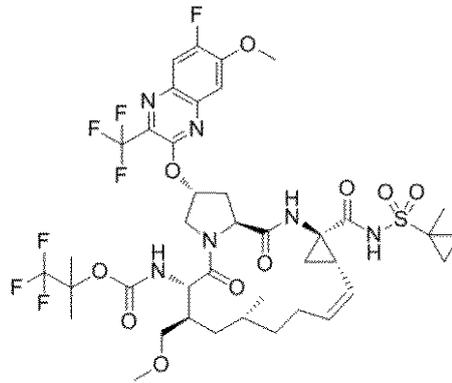
【 0 2 4 9 】

化合物1046および化合物1048の製造

【 化 8 7 】



化合物 1046



化合物 1048

化合物1046および化合物1048を、本明細書に記述した中間体を用いて、化合物1016の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1046 : 1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-フルオロ-7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.80(s, 1 H) 7.59(s, 1 H) 6.00(br. s., 1 H) 5.71(m., 1 H) 5.06(t, 2 H) 4.96(s, 1 H) 4.67 - 4.78(m, 2 H) 4.51 - 4.62(m, 2 H) 4.46(d, J=6.02 Hz, 1 H) 4.04 - 4.16(m, 4 H) 3.41 - 3.49(m, 2 H) 2.68(t, J=7.28 Hz, 2 H) 2.54(m, 1 H) 2.36 - 2.49(m, 1 H) 2.00(m, 2 H) 1.71(d, J=8.03 Hz, 1 H) 1.61(m, 1 H) 1.52(s, 4 H) 1.39 - 1.50(m, 4 H) 1.15 - 1.38(m, 7 H) 0.81 - 0.98(m, 6 H). MS : MS m/z 939.4(M⁺+1).

化合物1048 : 1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((6-フルオロ-7-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキ

10

20

30

40

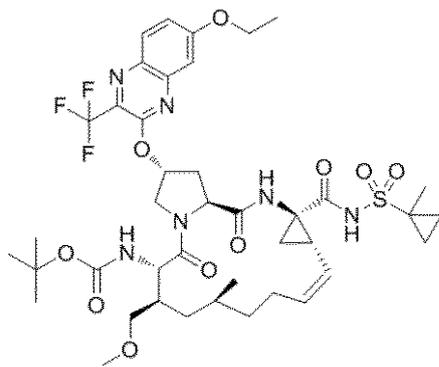
50

シ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 7.81(s, 1 H) 7.58(s, 1 H) 5.97(br. s., 1 H) 5.63(td, $J=10.16, 5.77$ Hz, 1 H) 5.02(t, $J=10.04$ Hz, 2 H) 4.56 - 4.71(m, 2 H) 4.12(d, $J=10.54$ Hz, 5 H) 4.04(dd, $J=12.05, 3.51$ Hz, 1 H) 3.44(dd, $J=7.53, 2.51$ Hz, 2 H) 2.63 - 2.79(m, 2 H) 2.33 - 2.58(m, 2 H) 1.86 - 2.02(m, 2 H) 1.77(s, 1 H) 1.64 - 1.71(m, 1 H) 1.36 - 1.62(m, 8 H) 1.14 - 1.34(m, 8 H) 1.00(d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 0.90(s, 3 H). MS: MS m/z 839.4($M^+ + 1$).

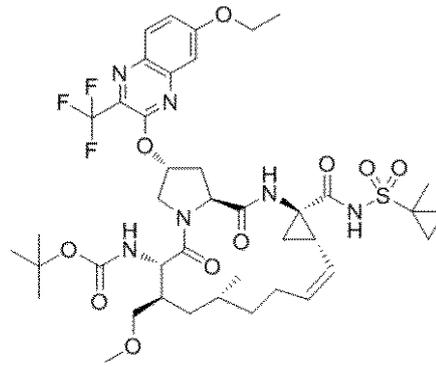
【0250】

化合物1049および化合物1050の製造

【化88】



化合物 1049



化合物 1050

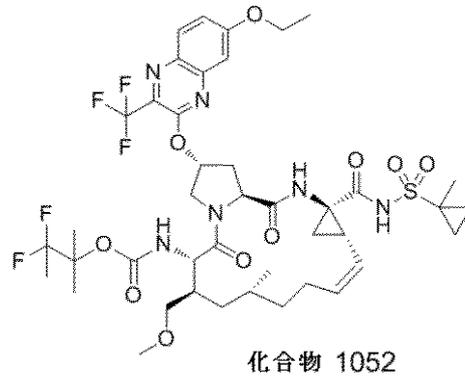
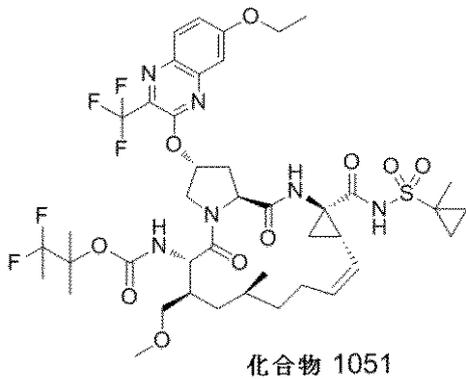
化合物1049および化合物1050を、本明細書に記述した中間体を用いて、化合物1010の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1049: tert-ブチル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-エトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 7.97(d, $J=9.04$ Hz, 1 H) 7.29 - 7.43(m, 2 H) 6.03(br. s., 1 H) 5.73(m, $J=9.54$ Hz, 1 H) 5.07(m, 1 H) 4.71(t, $J=8.28$ Hz, 2 H) 4.47 - 4.63(m, 3 H) 4.28(qd, $J=7.03, 1.51$ Hz, 3 H) 4.06 - 4.18(m, 1 H) 3.47(br. s., 3 H) 2.50 - 2.71(m, 4 H) 2.38 - 2.49(m, 1 H) 2.06 - 2.17(m, 1 H) 1.92 - 2.05(m, 1 H) 1.69 - 1.76(m, 1 H) 1.56 - 1.68(m, 1 H) 1.37 - 1.55(m, 9 H) 1.29(s, 3 H) 1.10 - 1.23(m, 9 H) 0.83 - 0.98(m, 5 H). MS: MS m/z 880.4($M^+ + 1$).

化合物1050: tert-ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-エトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 7.97(d, $J=9.04$ Hz, 1 H) 7.29 - 7.43(m, 2 H) 6.03(br. s., 1 H) 5.73(m, $J=9.54$ Hz, 1 H) 5.07(m, 1 H) 4.71(t, $J=8.28$ Hz, 2 H) 4.47 - 4.63(m, 3 H) 4.28(qd, $J=7.03, 1.51$ Hz, 3 H) 4.06 - 4.18(m, 1 H) 3.47(br. s., 3 H) 2.50 - 2.71(m, 4 H) 2.38 - 2.49(m, 1 H) 2.06 - 2.17(m, 1 H) 1.92 - 2.05(m, 1 H) 1.69 - 1.76(m, 1 H) 1.56 - 1.68(m, 1 H) 1.37 - 1.55(m, 9 H) 1.29(s, 3 H) 1.10 - 1.23(m, 9 H) 0.83 - 0.98(m, 5 H). MS: MS m/z 880.5($M^+ + 1$).

【0251】

化合物1051および化合物1052の製造
【化89】



10

化合物1051および化合物1052を、本明細書に記述した中間体を用いて、3,3-ジフルオロ-2-メチルブタン-2-イルピリジン-2-イルカーボネートを、ピリジン-2-イル(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)カーボネートの代わりに用いて化合物1016の合成について記述した一般方法に従って製造した。

化合物1051：3,3-ジフルオロ-2-メチルブタン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-エトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.92 - 8.04(m, 1 H) 7.38(dq, J=5.02, 2.51 Hz, 2 H) 7.02(d, J=8.03 Hz, 1 H) 5.98(br. s., 1 H) 5.63(td, J=10.29, 5.52 Hz, 1 H) 5.02(t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.66(dd, J=10.29, 7.28 Hz, 1 H) 4.29(m, J=10.35, 6.75, 6.75, 3.26 Hz, 2 H) 4.15(d, J=3.01 Hz, 1 H) 4.05(dd, J=11.80, 3.26 Hz, 1 H) 3.39 - 3.48(m, 2 H) 2.71(d, J=8.53 Hz, 2 H) 2.37 - 2.55(m, 2 H) 1.94(d, J=12.55 Hz, 2 H) 1.77(m, J=8.03, 5.52 Hz, 1 H) 1.67(d, J=10.54 Hz, 1 H) 1.37 - 1.62(m, 13 H) 1.19 - 1.35(m, 3 H) 1.10(d, J=9.54 Hz, 5 H) 1.00(d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.84 - 0.94(m, 2 H) MS : MS m/z 931.4(M⁺+1).

20

30

【0252】

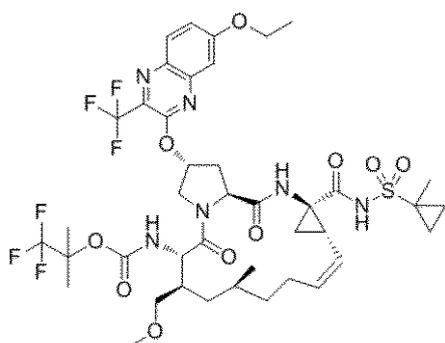
化合物1052：3,3-ジフルオロ-2-メチルブタン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-エトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.91 - 8.05(m, 1 H) 7.38(dq, J=5.02, 2.51 Hz, 2 H) 7.02(d, J=8.03 Hz, 1 H) 5.98(br. s., 1 H) 5.63(td, J=10.29, 5.52 Hz, 1 H) 5.02(t, J=9.79 Hz, 1 H) 4.66(dd, J=10.29, 7.28 Hz, 1 H) 4.22 - 4.35(m, 2 H) 4.15(d, J=3.01 Hz, 1 H) 4.05(dd, J=11.80, 3.26 Hz, 1 H) 3.40 - 3.48(m, 2 H) 2.71(d, J=8.53 Hz, 2 H) 2.36 - 2.55(m, 2 H) 1.94(d, J=12.55 Hz, 2 H) 1.77(m, J=8.03, 5.52 Hz, 1 H) 1.67(d, J=10.54 Hz, 1 H) 1.40 - 1.62(m, 13 H) 1.18 - 1.34(m, 3 H) 1.10(d, J=9.54 Hz, 5 H) 1.00(d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.83 - 0.94(m, 2 H). MS : MS m/z 931.4(M⁺+1).

40

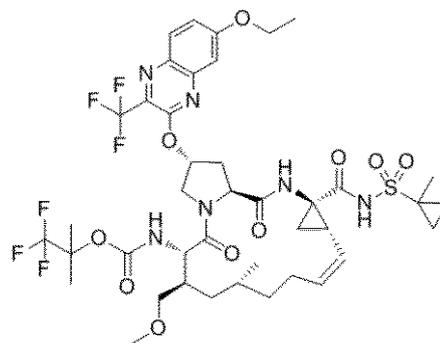
【0253】

化合物1053および化合物1054の製造

【化90】



化合物 1053



化合物 1054

10

化合物1053および化合物1054を、本明細書に記述した中間体を用いて、化合物1016の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1053：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-エトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.95 - 8.02(m, 1 H) 7.34 - 7.43(m, 2 H) 7.20 - 7.28(m, 1 H) 5.99(d, J=12.55 Hz, 1 H) 5.73(d, J=8.53 Hz, 1 H) 5.63(td, J=10.16, 5.77 Hz, 1 H) 4.98 - 5.09(m, 1 H) 4.70 - 4.77(m, 1 H) 4.66(dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.58(d, J=12.05 Hz, 1 H) 4.46(d, J=6.53 Hz, 1 H) 4.21 - 4.36(m, 2 H) 4.12(br. s., 2 H) 3.42 - 3.49(m, 2 H) 2.70(d, J=9.54 Hz, 2 H) 2.38 - 2.63(m, 3 H) 2.07 - 2.17(m, 1 H) 1.85 - 2.05(m, 2 H) 1.77(dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.64 - 1.73(m, 2 H) 1.59(dd, J=9.54, 5.52 Hz, 2 H) 1.39 - 1.55(m, 7 H) 1.15 - 1.38(m, 7 H) 0.84 - 1.05(m, 5 H)。MS : MS m/z 835.3(M⁺+1)。

20

【0254】

化合物1054：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-エトキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.94 - 8.01(m, 1 H) 7.33 - 7.44(m, 2 H) 5.98(br. s., 1 H) 5.63(td, J=10.42, 5.27 Hz, 1 H) 5.02(t, J=10.29 Hz, 1 H) 4.66(dd, J=10.04, 7.03 Hz, 1 H) 4.22 - 4.36(m, 2 H) 4.13(d, J=11.04 Hz, 2 H) 3.99 - 4.08(m, 2 H) 3.44(dd, J=7.03, 2.51 Hz, 2 H) 2.71(s, 2 H) 2.49(s, 3 H) 1.84 - 2.02(m, 2 H) 1.77(dd, J=8.03, 5.52 Hz, 1 H) 1.64 - 1.72(m, 2 H) 1.59(dd, J=9.29, 5.77 Hz, 2 H) 1.35 - 1.55(m, 9 H) 1.26(br. s., 2 H) 1.20(d, J=7.03 Hz, 5 H) 1.00(d, J=6.53 Hz, 3 H) 0.85 - 0.94(m, 2 H)。MS : MS m/z 835.4(M⁺+1)。

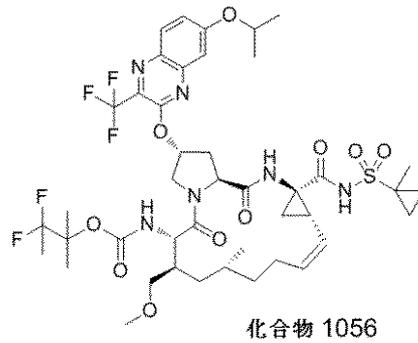
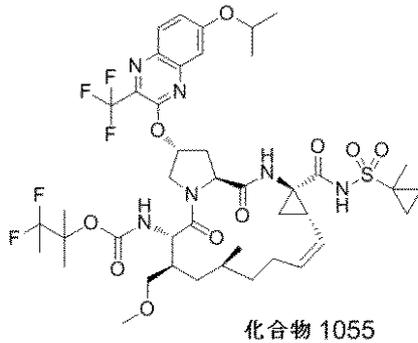
30

40

【0255】

化合物1055および化合物1056の製造

【化91】



10

化合物1055および化合物1056を、本明細書に記述した中間体を用いて、3,3-ジフルオロ-2-メチルブタン-2-イルピリジン-2-イルカーボネートを、ピリジン-2-イル(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)カーボネートの代わりに用いて、化合物1016の合成について記述した一般方法に従って製造した。

化合物1055：3,3-ジフルオロ-2-メチルブタン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.99(s, 1 H) 7.27 - 7.44(m, 2 H) 6.02(br. s., 1 H) 5.64 - 5.79(m, 1 H) 5.06(t, J=9.54 Hz, 1 H) 4.90 - 4.97(m, 1 H) 4.67 - 4.77(m, 1 H) 4.56(d, J=13.55 Hz, 1 H) 4.48(d, J=6.02 Hz, 1 H) 4.06 - 4.16(m, 1 H) 3.47(d, J=6.02 Hz, 2 H) 2.66(d, J=7.03 Hz, 1 H) 2.55(dd, J=9.04, 4.02 Hz, 3 H) 2.07 - 2.19(m, 1 H) 2.01(s, 1 H) 1.72(dd, J=8.03, 5.52 Hz, 1 H) 1.38 - 1.69(m, 15 H) 1.15 - 1.37(m, 9 H) 0.83 - 0.98(m, 6 H)。 MS : MS m/z 945.4(M⁺+1)。

20

【0256】

化合物1056：3,3-ジフルオロ-2-メチルブタン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.99(s, 1 H) 7.30 - 7.42(m, 2 H) 5.99(br. s., 1 H) 5.63(td, J=10.29, 6.02 Hz, 1 H) 5.02(t, J=10.04 Hz, 1 H) 4.89 - 4.97(m, 1 H) 4.55 - 4.69(m, 2 H) 4.16(d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.06(dd, J=11.80, 3.26 Hz, 1 H) 3.44(d, J=4.77, 2.76 Hz, 2 H) 3.27(s, 2 H) 2.71(d, J=9.04 Hz, 2 H) 2.48(d, J=13.55 Hz, 2 H) 1.94(d, J=11.04 Hz, 2 H) 1.77(dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.67(d, J=10.04 Hz, 1 H) 1.40 - 1.62(m, 14 H) 1.27(d, J=11.55 Hz, 3 H) 0.96 - 1.16(m, 9 H) 0.83 - 0.95(m, 3 H)。 MS : MS m/z 945.4(M⁺+1)。

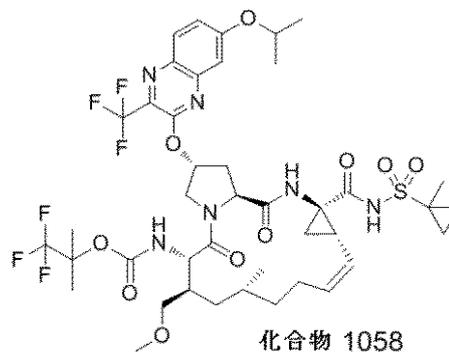
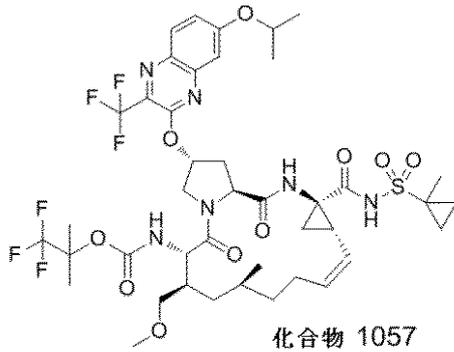
30

40

【0257】

化合物1057および化合物1058の製造

【化 9 2】



10

化合物1057および化合物1058を、本明細書に記述した中間体を用いて、化合物1016の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1057：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.99(s, 1 H) 7.30 - 7.42(m, 2 H) 6.01(br. s., 1 H) 5.66 - 5.81(m, 1 H) 5.00 - 5.11(m, 1 H) 4.90 - 4.98(m, 1 H) 4.66 - 4.78(m, 1 H) 4.57(d, J=11.55 Hz, 1 H) 4.47(d, J=6.53 Hz, 1 H) 4.09(dd, J=11.80, 3.26 Hz, 1 H) 3.40 - 3.49(m, 2 H) 2.69(dd, J=13.55, 7.53 Hz, 3 H) 2.49 - 2.63(m, 3 H) 2.44(d, J=8.03 Hz, 3 H) 2.11(br. s., 1 H) 2.01(br. s., 2 H) 1.69 - 1.76(m, 1 H) 1.55 - 1.68(m, 2 H) 1.39 - 1.54(m, 9 H) 1.13 - 1.38(m, 7H) 0.79 - 1.02(m, 7 H). MS : MS m/z 949.5(M⁺+1).

20

【 0 2 5 8】

化合物1058：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((7-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)キノキサリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) ppm 7.99(s, 1 H) 7.30 - 7.41(m, 2 H) 5.98(br. s., 1 H) 5.63(td, J=10.16, 5.27 Hz, 1 H) 5.02(t, J=10.29 Hz, 1 H) 4.90 - 4.97(m, 1 H) 4.53 - 4.71(m, 1 H) 4.15(d, J=10.54 Hz, 1 H) 4.05(d, J=8.53 Hz, 1 H) 3.44(dd, J=5.77, 2.76 Hz, 2 H) 2.70(d, J=8.53 Hz, 3 H) 2.48(d, J=14.06 Hz, 3 H) 1.85 - 2.05(m, 3 H) 1.77(dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.63 - 1.72(m, 1 H) 1.59(dd, J=9.29, 5.77 Hz, 2 H) 1.36 - 1.55(m, 11 H) 1.11 - 1.34(m, 7 H) 1.00(d, J=6.53 Hz, 4 H) 0.83 - 0.95(m, 3 H). MS : MS m/z 949.5(M⁺+1).

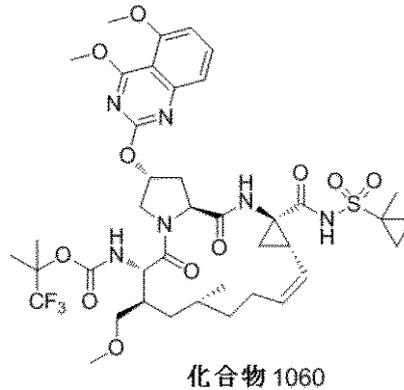
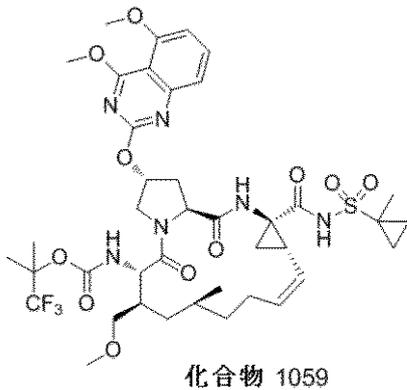
30

40

【 0 2 5 9】

化合物1059および1060の製造

【化93】



10

化合物1059および化合物1060を、本明細書に記述した中間体を用いて、化合物1016の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1059：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4,5-ジメトキシキナゾリン2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 7.68(t, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.13 - 7.27(m, 1 H) 6.90(d, $J=7.78$ Hz, 1 H) 5.76(br. s., 1 H) 5.60(td, $J=10.35, 5.65$ Hz, 1 H) 5.00(t, $J=10.16$ Hz, 1 H) 4.73 - 4.80(m, 1 H) 4.50 - 4.68(m, 1 H) 4.08 - 4.25(m, 4 H) 3.96 - 4.08(m, 1 H) 3.83(s, 3 H) 3.37 - 3.50(m, 2 H) 3.21 - 3.29(m, 3 H) 2.57 - 2.72(m, 2 H) 2.28 - 2.47(m, 2 H) 1.83 - 2.02(m, 2 H) 1.75(dd, $J=8.41, 5.65$ Hz, 1 H) 1.59 - 1.69(m, 1 H) 1.39 - 1.55(m, 9 H) 1.20 - 1.34(m, 6 H) 1.05 - 1.15(m, 3 H) 0.90 - 1.00(m, 3 H) 0.81(br. s., 2 H). MS : MS m/z 883.4(M^++1)

20

【0260】

化合物1060：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4,5-ジメトキシキナゾリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 7.69(t, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.21(d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 6.90(d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 5.64 - 5.83(m, 2 H) 5.03(br. s., 1 H) 4.66(t, $J=8.66$ Hz, 1 H) 4.47 - 4.59(m, 3 H) 4.16(s, 3 H) 4.06(d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 3.95(s, 3 H) 3.38 - 3.53(m, 3 H) 2.53 - 2.68(m, 4 H) 2.44(br. s., 3 H) 2.05 - 2.17(m, 2 H) 1.98(s, 1 H) 1.36 - 1.72(m, 14 H) 1.15 - 1.33(m, 6 H) 0.80 - 0.97(m, 5 H). MS : MS m/z 883.3(M^++1).

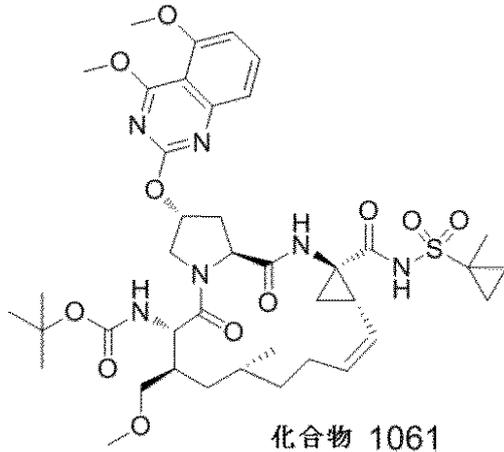
30

【0261】

化合物1061の製造

40

【化94】



10

化合物1061を、本明細書に記述した中間体を用いて、化合物1010の合成について記述した一般方法に従って製造した。

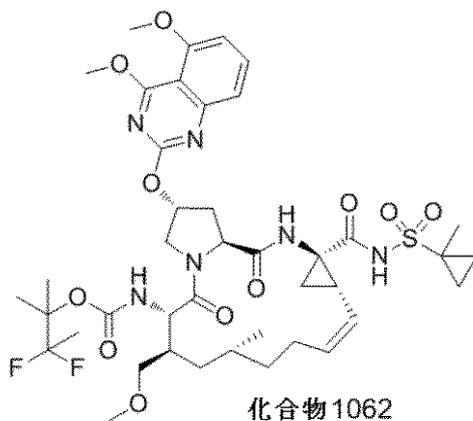
化合物1061 : tert - ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4,5-ジメトキシキノゾリン2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16 a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 7.69(t, J=8.28 Hz, 1 H) 7.21(d, J=8.53 Hz, 1 H) 6.90(d, J=8.03 Hz, 1 H) 5.80(br. s., 1 H) 5.62(td, J=10.29, 5.52 Hz, 1 H) 4.91 - 5.10(m, 2 H) 4.71 - 4.81(m, 2 H) 4.52 - 4.66(m, 3 H) 4.14 - 4.29(m, 3 H) 4.06(dd, J=11.80, 3.26 Hz, 1 H) 3.91 - 4.01(m, 3 H) 3.37 - 3.52(m, 2 H) 3.24 - 3.30(m, 3 H) 2.63 - 2.78(m, 2 H) 2.33 - 2.51(m, 2 H) 1.88 - 2.05(m, 10 H) 1.77(dd, J=8.28, 5.77 Hz, 1 H) 1.61 - 1.69(m, 1 H) 1.41 - 1.55(m, 6 H) 1.04 - 1.38(m, 10 H) 0.93 - 1.04(m, 3 H) 0.80 - 0.92(m, 3 H), MS : MS m/z 829.2 ($M^+ + 1$).

20

【0262】

化合物1062の製造

【化95】



30

40

化合物1062を、本明細書に記述した中間体を用いて、3,3-ジフルオロ-2-メチルブタン-2-イルピリジン-2-イルカーボネートをピリジン-2-イル(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)カーボネートの代わりに用いる化合物1016の合成について記述した一般方法に従って製造した。

化合物1062 : 3,3-ジフルオロ-2-メチルブタン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z

50

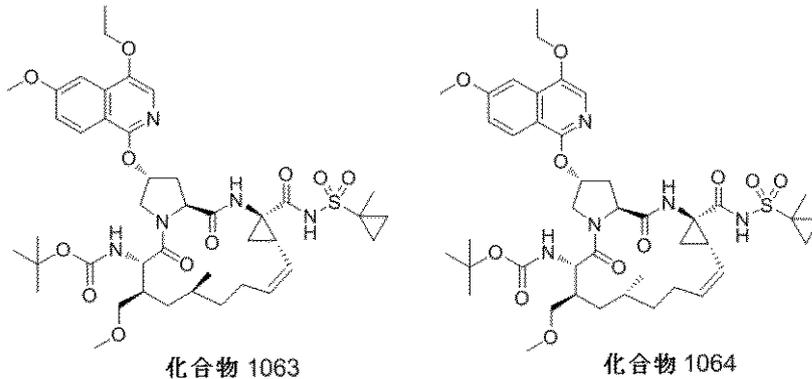
)-2-((4,5-ジメトキシキノリン-2-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 7.71(t, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.22(d, $J=7.53$ Hz, 1 H) 6.94(s, 1 H) 5.79(br. s., 1 H) 5.62(s, 1 H) 4.99(s, 1 H) 4.81(d, $J=13.05$ Hz, 2 H) 4.51 - 4.70(m, 1 H) 4.14 - 4.32(m, 4 H) 4.06(dd, $J=12.05, 3.51$ Hz, 1 H) 3.98(s, 3 H) 3.38 - 3.50(m, 2 H) 3.28(s, 4 H) 2.68(dd, $J=14.31, 7.28$ Hz, 2 H) 2.31 - 2.53(m, 2 H) 1.85 - 2.05(m, 2 H) 1.77(dd, $J=8.28, 5.77$ Hz, 1 H) 1.39 - 1.64(m, 14 H) 1.09 - 1.34(m, 6 H) 0.92 - 1.08(m, 6 H) 0.89(br. s., 2 H). MS : MS m/z 880.3($M^+ + 1$).

10

【 0 2 6 3 】

化合物1063および1064の製造

【 化 9 6 】



20

化合物1063および化合物1064を、本明細書に記述した中間体を用いて、化合物1010の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1063 : tert - ブチル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-エトキシ-6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) ppm 8.09(br. s., 1 H) 7.39 - 7.57(m, 2 H) 7.05 - 7.23(m, 1 H) 5.66 - 5.92(m, 2 H) 4.98 - 5.10(m, 1 H) 4.54 - 4.73(m, 2 H) 4.36 - 4.50(m, 1 H) 4.24(q, $J=6.86$ Hz, 2 H) 4.01 - 4.15(m, 1 H) 3.96(s, 3 H) 3.38 - 3.56(m, 4 H) 2.53 - 2.77(m, 2 H) 2.28 - 2.51(m, 2 H) 2.07 - 2.23(m, 1 H) 1.89 - 2.03(m, 1 H) 1.72(br. s., 1 H) 1.39 - 1.66(m, 9 H) 1.03 - 1.35(m, 9 H) 0.82 - 1.00(m, 4 H). MS : MS m/z 842.6($M^+ + 1$).

30

【 0 2 6 4 】

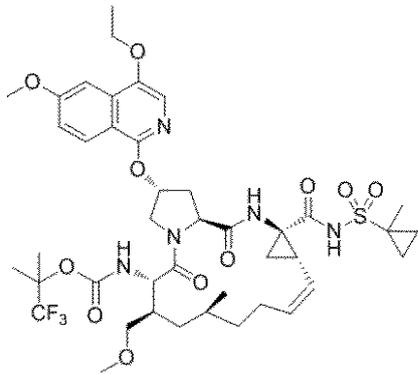
化合物1064 : tert - ブチル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-エトキシ-6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. MS : MS m/z 842.6($M^+ + 1$).

40

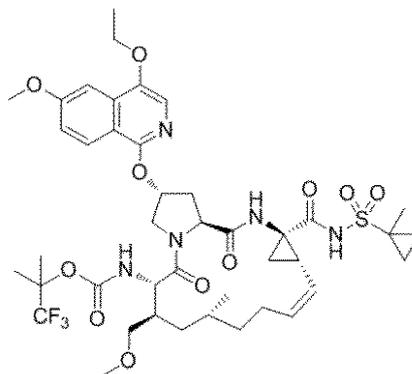
【 0 2 6 5 】

化合物1065および1066の製造

【化97】



化合物 1065



化合物 1066

10

化合物1065および化合物1066を、本明細書に記述した中間体を用いて、化合物1016の合成のために記述した一般方法に従って製造した。

化合物1065：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-エトキシ-6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。MS：MS m/z 896.5(M⁺+1)。

20

【0266】

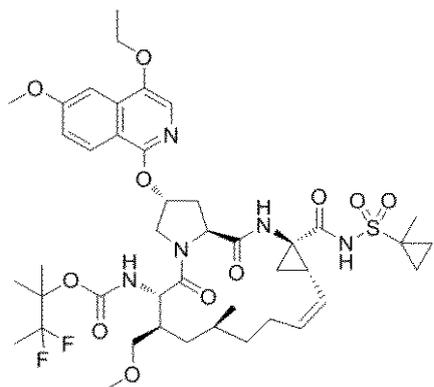
化合物1066：1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-エトキシ-6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.08(d, J=9.54 Hz, 1 H) 7.53(s, 1 H) 7.45(d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.15(dd, J=9.29, 2.76 Hz, 1 H) 5.80(br. s., 1 H) 5.55 - 5.70(m, 1 H) 4.94 - 5.08(m, 1 H) 4.72 - 4.79(m, 1 H) 4.53 - 4.69(m, 2 H) 4.16 - 4.33(m, 3 H) 3.96(s, 4 H) 3.46

30

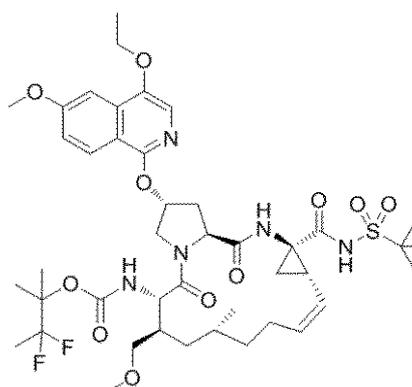
【0267】

化合物1067および1068の製造

【化98】



化合物 1067



化合物 1068

40

化合物1067および化合物1068を、本明細書に記述した中間体を用いて、ピリジン-2-イル

50

(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)カーボネートの代わりに3,3-ジフルオロ-2-メチルブタン-2-イル ピリジン - 2-イルカーボネートを用いる化合物1016の合成について記述した一般方法に従って製造した。

【0268】

化合物1067：3,3-ジフルオロ-2-メチルブタン-2-イル((2R,6S,7R,9S,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-エトキシ-6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. ¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) ppm 8.10(d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.52(s, 1 H) 7.45(d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.15(dd, J=9.04, 2.51 Hz, 1 H) 5.82(br. s., 2 H) 4.99 - 5.11(m, 1 H) 4.70(br. s., 1 H) 4.58(s, 1 H) 4.45(d, J=11.04 Hz, 1 H) 4.24(q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.05(br. s., 1 H) 3.96(s, 2 H) 3.45 - 3.56(m, 2 H) 2.70(br. s., 2 H) 2.43(br. s., 2 H) 1.83 - 2.25(m, 3 H) 1.72(br. s., 1 H) 1.39 - 1.67(m, 9 H) 1.14 - 1.36(m, 3 H) 0.80 - 1.01(m, 3 H). MS : MS m/z 892.4(M⁺+1).

10

【0269】

化合物1068：3,3-ジフルオロ-2-メチルブタン-2-イル((2R,6S,7R,9R,13aS,14aR,16aS,Z)-2-((4-エトキシ-6-メトキシイソキノリン-1-イル)オキシ)-7-(メトキシメチル)-9-メチル-14a-(((1-メチルシクロプロピル)スルホニル)カルバモイル)-5,16-ジオキソ-1,2,3,5,6,7,8,9,10,11,13a,14,14a,15,16,16a-ヘキサデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアザシクロペンタデシン-6-イル)カルバメート. MS : MS m/z 892.3(M⁺+1).

20

【0270】

(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願において用い、下記の通りに調製して実施し、検証した。

【0271】

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、下記のとおり産生した。これらの精製した組換えタンパク質を、均一アッセイ(下記参照)において使用するために産生し、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かを示した。

30

【0272】

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 McOmish, BC Dow, EA Follett, PL Yap and H Marsden, J. Clin. Microbiol., 31(6), 1493-1503 (1993)参照)。非構造領域NS2-5Bのアミノ酸配列は、HCV遺伝子型1a(H77)に>97%同一であり、遺伝子型1b(J4L6S)に87%同一であることが示された。感染性クローンH77(1a遺伝子型)およびJ4L6S(1b遺伝子型)は、R. Purcell(NIH)から得られており、該配列はGenbankにおいて公開されている(AAB67036は、Yanagi,M., Purcell,R.H., Emerson,S.U. and Bukh, J. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94(16), 8738-8743 (1997)を参照;AF054247は、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)。

40

【0273】

組換えNS3/4Aプロテアーゼ複合体の産生のために、前記H77およびJ4L6S株を用いた。これらの株について組換えHCV NS3/4Aプロテアーゼ複合体(アミノ酸1027~1711)をコードするDNAを、P. Gallinariらによる記載の通りに操作した(Gallinari P, Paolini C, Brennan D, Nardi C, Steinkuhler C, De Francesco R. Biochemistry. 38(17):5620-32, (1999

50

参照)。手短に言うと、3つのリシンの可溶化尾部を、NS4Aコード領域の3'-末端に付加した。NS4A-NS4B切断部位のP1位置におけるシステイン(アミノ酸1711)をグリシンに変えて、リシントグ(lysine tag)のタンパク分解性切断を回避した。さらに、システインからセリンへの変異を、アミノ酸の位置1454にPCRによって導入し、NS3ヘリカーゼドメインにおける自己分解性切断を防いだ。改変を加えたP. Gallinariらにより記載されたプロトコール(Gallinari P, Brennan D, Nardi C, Brunetti M, Tomei L, Steinkuhler C, De Francesco R., J Virol. 72(8):6758-69 (1998)参照)に従って、該変異DNAフラグメントをpET21b細菌発現ベクター(Novagen)においてクローニングし、NS3/4A複合体を大腸菌株BL21(DE3)(Invitrogen)において発現させた。手短に言うと、該NS3/4Aプロテアーゼ複合体発現を、0.5ミリモル(mM)のイソプロピル -D-1-チオガラクトピラノシド(IPTG)を用いて、20
 で22時間(h)誘導した。典型的な発酵(1リットル(L))によって、約10グラム(g)の湿細胞ペーストを得た。該細胞を、25 mM N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-(2-エタンスルホン酸)(HEPES)、pH 7.5、20%グリセロール、500 mM 塩化ナトリウム(NaCl)、0.5% Triton X-100、1マイクログラム/ミリリットル(「mg/mL」)リゾチーム、5 mM 塩化マグネシウム(MgCl₂)、1 mg/ml DnaseI、5 mM -メルカプトエタノール(ME)、プロテアーゼ阻害剤-エチレンジアミン四酢酸(EDTA)非含有(Roche)から成る溶解バッファー(10 mL/g)に再懸濁させ、ホモジナイズし、4 で20分(min)間インキュベートした。該ホモジネートを超音波処理し、4 にて、235000 gで1時間(h)超遠心処理することによって清澄にした。イミダゾールを上清に加えて15 mMの最終濃度にし、pHを8.0に調整した。粗タンパク質抽出物を、バッファーB(25 mM HEPES、pH 8.0、20%グリセロール、500 mM NaCl、0.5% Triton X-100、15 mM イミダゾール、5 mM ME)で予め平衡化したニッケル - ニトリロ三酢酸(Ni-NTA)カラムにロードした。試料を、流速1 mL/分でロードした。カラムを15カラム容量のバッファーC(0.2% Triton X-100以外はバッファーBと同一)で洗浄した。タンパク質を5カラム容量のバッファーD(200 mM イミダゾール以外はバッファーCと同一)で溶出した。

【0274】

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 HEPES、pH 7.5、20%グリセロール、300 mM NaCl、0.2% Triton X-100、10 mM ME)で予め平衡化した脱塩カラムSuperdex-S200にロードした。試料を流速1 mL/分でロードした。NS3/4Aプロテアーゼ複合体-含有画分をプールし、約0.5 mg/mlまで濃縮した。BMS、H77およびJ4L6S株由来のNS3/4Aプロテアーゼ複合体の純度は、SDS-PAGEおよび質量分析によって、90%超であると判断した。酵素は-80 で保存し、アッセイバッファーに使用する前に、氷上で解凍して希釈した。

【0275】

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

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

【0276】

HCV NS3/4Aプロテアーゼ活性をモニターするために、NS3/4Aペプチド基質を用いた。該基質は、Anal. Biochem. 240(2):60-67 (1996)においてTalianiらにより記載されたRET S1(共鳴エネルギー移動デブシペプチド基質; AnaSpec, Inc. cat # 22991)(FRETペプチド)であった。このペプチドの配列は、切断部位においてアミド結合ではなくエステル結合が存在すること以外は、HCV NS3プロテアーゼのNS4A/NS4B天然切断部位に大まかに基づいている。該ペプチドはまた、ペプチドの一端近くに蛍光ドナーEDANSを、および他端の近くにアクセプター-DABCYLを含有する。ペプチドの蛍光は、ドナーとアクセプター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、ドナーの蛍光が生じる。

【0277】

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

【0278】

試薬は以下の通りであった。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。β-メルカプトエタノールはBio Radから入手した。

【0279】

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

【0280】

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

【0281】

以下の式:

$$100 - \left[\left(\frac{F_{inh}}{F_{con}} \right) \times 100 \right]$$

(式中、Fは曲線の線形範囲にわたる蛍光の変化である)を用いて阻害率を算出した。非線形曲線の当てはめを阻害-濃度データに適用し、Excel XLfit ソフトウェアの使用により、式、 $y = A + \frac{(B-A)}{1 + ((C/x)^D)}$ を用いて、50%有効濃度(IC₅₀)を算出した。

【0282】

2以上のタイプのNS3/4A複合体に対して試験した本発明の化合物は、同様の阻害特性を有することが見出されたが、該化合物は1a株に比べて1b株に対してより大きな効力を一様に示した。

【0283】

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)に記載のとおり確立し、かつKrieger et al(Krieger N, Lohmann V, and Bartenschlager R, J. Virol. 75(10):4614-4624(2001))により最初に記述されたように、ルシフェラーゼレポーターを組み込むために改変した。ウミシイタケ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、ネオマイシンマーカー遺伝子の直接上流のコア中に位置するAsc1制限部位を用いてレプリコン構築体に導入した。1179位での適応的変異(セリンからイソロイシン)も導入した(Blight KJ, Kolykhalov, AA, Rice, CM, Science 2000 290(5498):1972-1974)。このHCVレプリコン構築体を構成的に発現する安定な細胞株を、最初にScalを用いてプラスミドDNAを直線化することにより作成した。RNA転写物を、メーカーの説明書に従ってT7 MegaScript転写キット(Ambion, Austin, TX)を用いて、in vitroで合成した。cDNAのin vitro転写物を、ヒト肝癌細胞株であるHUH-7にトランスフェクトした。HCVレプリコンを恒常的に

発現している細胞の選択を、選択マーカーであるネオマイシン(G418)の存在下において行った。得られた細胞株を、経時的な、プラス鎖およびマイナス鎖RNA生成ならびにタンパク質生成についてキャラクタライズした。

【 0 2 8 4 】

遺伝子型1a H77 株を提示する安定なHCVレプリコンシフェラーゼレポーター細胞株(Yanagi M, Purcell RH, Emerson SU, et al. Transcripts from a single full-length cDNA clone of C virus are infectious when directly transfected into the liver of a chimpanzee. Proc Natl Acad Sci USA 1997 ; 94(16) : 8738-8743)を、先に遺伝子型1b (Con1)レプリコンシフェラーゼ細胞株について記述したとおりに産生した。このレプリコン構築体を、導入された変異を、NS3 ヘリカーゼドメイン(1496位置でプロリンをロイシ

10

【 0 2 8 5 】

HCVレプリコンシフェラーゼレポーターアッセイ

HCVレプリコンシフェラーゼアッセイを開発して、HCV 遺伝子型1aおよび1bウイルス複製に対する開示において記述されたとおりの化合物の阻害剤効果をモニターする。HCVレプリコンを構成的に発現するHUH-7細胞を、10%子ウシ血清(FCS)(Sigma)および1 mg/mL G418(Gibco-BRL)を含有するダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)(Gibco-BRL)中で増殖させた。化合物を、20ポイントで滴定するためにDMSO中で3倍連続希釈し、次に滅菌384ウェルの組織培養処理済プレート(Corning cat # 3571)に移した。このプレートを、 3.0×10^3 細胞/ウェルの密度にて細胞(50 μ L)を、4% FCS(0.5 %にてDMSO終濃度)を含有するDMEMに播種した。37 $^{\circ}$ Cで3日間インキュベートした後、細胞を、基質としてEnduRen(Promega cat #E6485)を用いて、ウミシイタケルシフェラーゼ活性について分析した。該EnduRen基質をDMEM中に希釈し、次いでプレートに、7.5 μ Mの最終濃度に添加した。該プレートを37 $^{\circ}$ Cで2時間インキュベートした後、直ちに、発光プログラム(luminescence program)を用いてViewlux Imager(PerkinElmer)により、30秒間測定した。化合物の細胞毒性を評価するために、Cell Titer-Blue(Promega, cat # G8082)を入れたEnduRen含有プレートを多重化することによってCC₅₀値を得た。Cell-Titer Blue(3 μ L)を各ウェルに加えて、37 $^{\circ}$ Cで8時間インキュベートした。各ウェルからの蛍光シグナルを、Viewlux Imagerを用いて、励起波長525/10 nmおよび発光波長598/10 nmで測定した。

20

30

【 0 2 8 6 】

化合物についてのEC₅₀値を、4パラメーターロジスティック方程式を用いて計算した：
 $y = A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$
 (式中、AおよびBは、最小および最大%阻害それぞれを表し、CはEC₅₀であり、Dはヒルスロープであり、xは化合物濃度を表す)。

【 0 2 8 7 】

表2は、本願発明の代表的な化合物のEC50値を示す。範囲は、以下のとおりである：A= 0.10 nM ~ 0.50 nM ; B = 0.51 nM ~ 1.00 nM ; C = 1.01 nM ~ 5.00 nM ; D = 5.01 nM ~ 35.00 nM ; E = 35.01 nM ~ 620 nM。

【 0 2 8 8 】

40

表2

【表 6】

化合物番号	LE_1a (EC50, nM)	LE_1a (EC50, 範囲)	LE_1b (EC50, nM)	LE_1b (EC50, 範囲)
1001		C		B
1002		B		A
1003		B		A
1004		C		C
1005		C		A
1006		D		C
1007		C		B
1008		C		C
1009		C		C
1010		B		A
1011		C		C
1012		B		A
1013		C		C
1014		C		B
1015		C		C
1016	0.84	B	0.26	A
1017		C		B
1018		C		C
1019		C		B
1020		C		B
1021		C		A
1022		C		C
1023		C		A
1024		E		D
1025	7.01	D	1.38	C
1027		D		C
1028		B		A
1029	1.78	C	0.63	B
1030		E		D
1031		D		C
1032		B		A
1033		D		C
1034		C		B

10

20

30

40

【表 7】

1035		C		C
1036		E		D
1037		C		C
1038	35.02	E	14.72	D
1039		D		C
1040		E		E
1041	0.61	B	0.75	B
1042		D		C
1043		C		B
1045				C
1046				C
1047				B
1048			0.27	A
1049				C
1050				A
1051				C
1052				A
1053				C
1054				A
1055				C
1056				A
1057				D
1058				A
1059				E
1060				C
1061				D
1062				C
1063				A
1064				A
1065				A
1066				A
1067				0.50
1068				A

10

20

30

【0289】

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

40

フロントページの続き

- (72)発明者 プリチャーラ・ナガラクシュミ
インド560099カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ピオコン・パーク、プロット・ナンバーズ2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
- (72)発明者 カンドハサミー・サルクナム
インド560099カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ピオコン・パーク、プロット・ナンバーズ2アンド3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
- (72)発明者 キショア・ブイ・レンドウチンタラ
インド500060アンドラ・プラデシュ、ハイデラバード、ガディ・アナラム、ピー・アンド・ティ・コロニー20-88/1番
- (72)発明者 ボール・マイケル・スコラ
アメリカ合衆国06492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

審査官 戸来 幸男

- (56)参考文献 国際公開第2012/151195(WO, A1)
国際公開第2012/173983(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07K 5/00-5/12
C12N 9/99
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/
BIOSIS/WPIDS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
PubMed