

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6933690号
(P6933690)

(45) 発行日 令和3年9月8日(2021.9.8)

(24) 登録日 令和3年8月23日(2021.8.23)

| | | | |
|------------------------------|--------------------------|-----------------------|-------|
| (51) Int.Cl. | | F I | |
| C 0 7 D 4 9 8 / 1 8 | (2 0 0 6 . 0 1) | C 0 7 D 4 9 8 / 1 8 | C S P |
| A 6 1 K 3 1 / 5 3 9 5 | (2 0 0 6 . 0 1) | A 6 1 K 3 1 / 5 3 9 5 | |
| A 6 1 P 3 1 / 1 8 | (2 0 0 6 . 0 1) | A 6 1 P 3 1 / 1 8 | |

請求項の数 18 外国語出願 (全 228 頁)

| | | | |
|--------------------|-------------------------------------|-----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2019-145317 (P2019-145317) | (73) 特許権者 | 501362319 |
| (22) 出願日 | 令和1年8月7日(2019.8.7) | | ギリアード サイエンス インコーポレ ーテッド |
| (62) 分割の表示 | 特願2018-179844 (P2018-179844) の分割 | | アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94 404 フォスター シティ レイクサ イド ドライブ 333 |
| 原出願日 | 平成25年12月19日(2013.12.19) | (74) 代理人 | 100094569 |
| (65) 公開番号 | 特開2019-218368 (P2019-218368A) | | 弁理士 田中 伸一郎 |
| (43) 公開日 | 令和1年12月26日(2019.12.26) | (74) 代理人 | 100119013 |
| 審査請求日 | 令和1年9月6日(2019.9.6) | | 弁理士 山崎 一夫 |
| (31) 優先権主張番号 | 61/745,375 | (74) 代理人 | 100123777 |
| (32) 優先日 | 平成24年12月21日(2012.12.21) | | 弁理士 市川 さつき |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US) | (74) 代理人 | 100111796 |
| (31) 優先権主張番号 | 61/788,397 | | 弁理士 服部 博信 |
| (32) 優先日 | 平成25年3月15日(2013.3.15) | | |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US) | | |

最終頁に続く

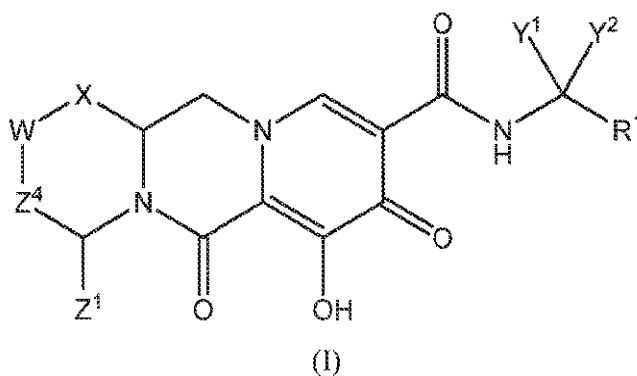
(54) 【発明の名称】 多環式カルバモイルピリドン化合物およびその薬学的用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式(I)：

【化1】



を有する化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩であって、
式(I)において：

Xは、- O -であり；Wは、- C H Z² -であり；Z¹とZ²が一緒になって、- L -を形成し、ここでLは、- C (R^a)₂ C (R^a)₂ -で

あり；

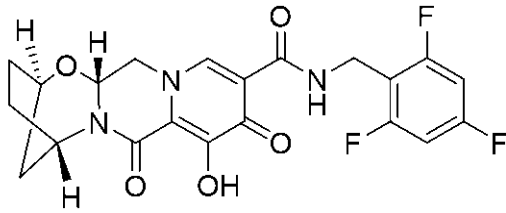
Z^4 は、 $-CH_2-$ であり；

Y^1 および Y^2 は各々独立して、水素、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} ハロアルキルであり；

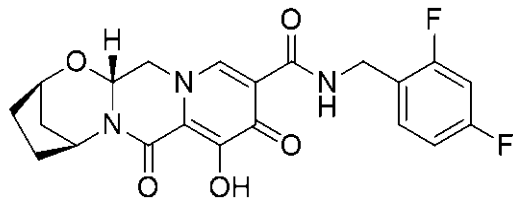
R^1 は、1、2、または3個のハロゲンで置換されたフェニルであり；そして

各 R^a は独立して、水素、ハロ、ヒドロキシ、または C_{1-4} アルキルである、

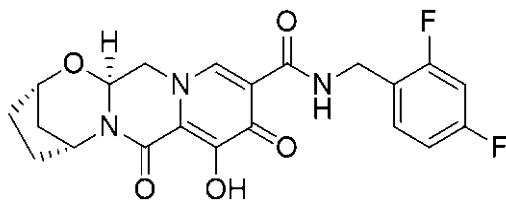
化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩（ただし、以下の式：



10



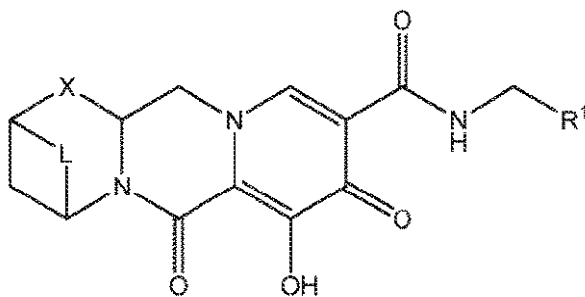
20



を有する化合物は除く）。

【請求項2】

以下の式（II-A）：



(II-A)

30

を有する、請求項1に記載の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩

。

【請求項3】

Y^1 および Y^2 は各々独立して、水素、メチルまたはトリフルオロメチルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 は、1個のハロゲンで置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R^1 は、4-フルオロフェニルまたは2-フルオロフェニルである、請求項4に記載の化合物。

50

【請求項 6】

R¹は、2個のハロゲンで置換されている、請求項1に記載の化合物。

【請求項 7】

R¹は、2, 4 - ジフルオロフェニル、2, 3 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、または3, 5 - ジフルオロフェニルである、請求項6に記載の化合物。

【請求項 8】

R¹は2, 4 - ジフルオロフェニルである、請求項7に記載の化合物。

【請求項 9】

R¹は、3個のハロゲンで置換されている、請求項1に記載の化合物。

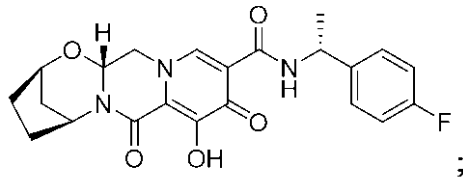
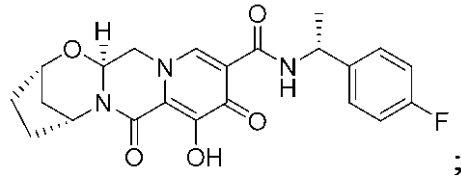
【請求項 10】

R¹は、2, 4, 6 - トリフルオロフェニルまたは2, 3, 4 - トリフルオロフェニルである、請求項9に記載の化合物。

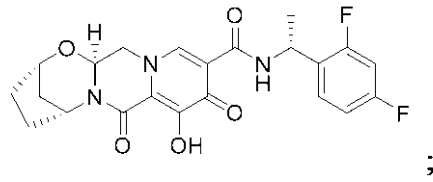
【請求項 11】

R¹は、2, 4, 6 - トリフルオロフェニルである、請求項10に記載の化合物。

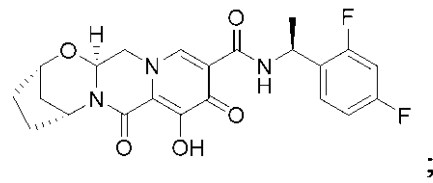
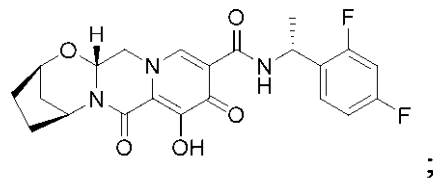
【請求項 12】



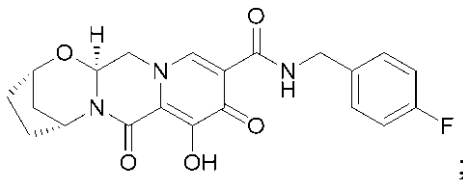
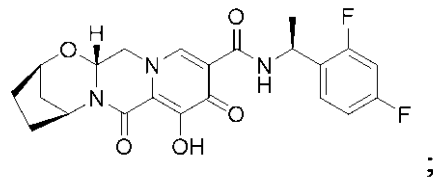
10



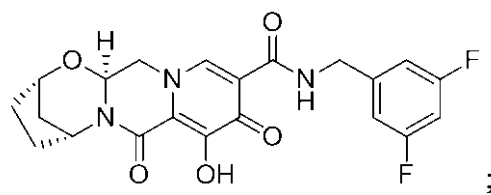
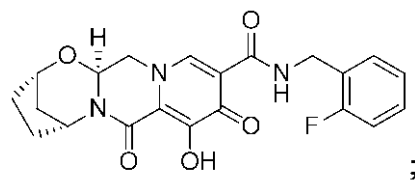
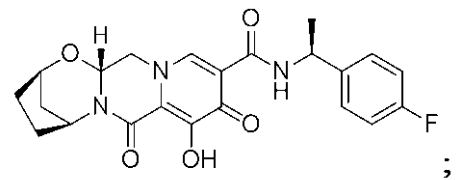
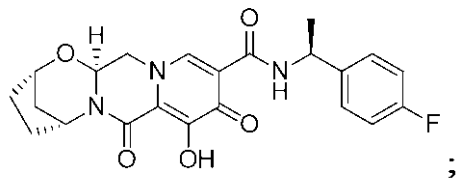
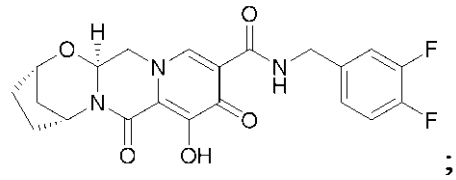
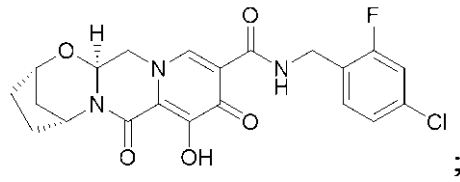
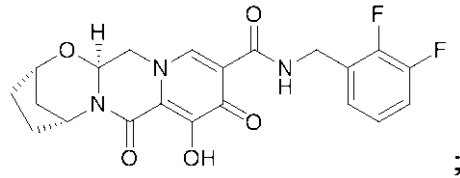
20

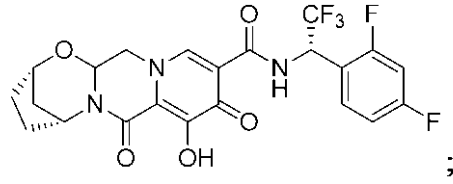
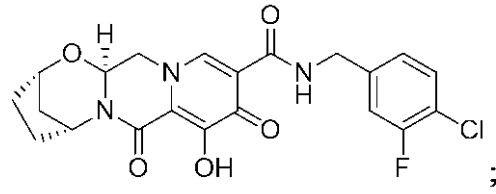


30

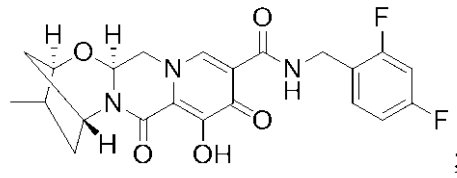


40

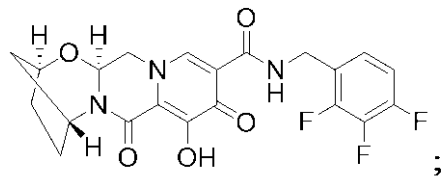
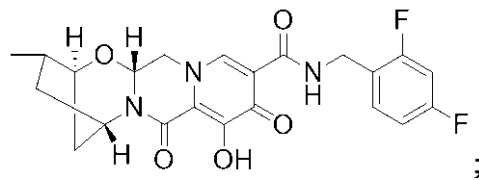




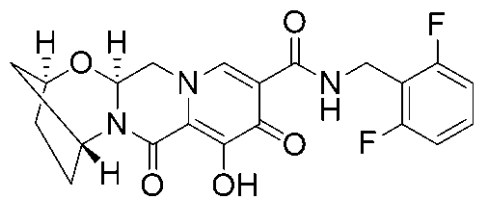
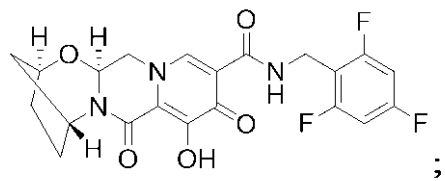
10



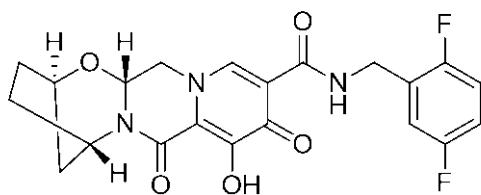
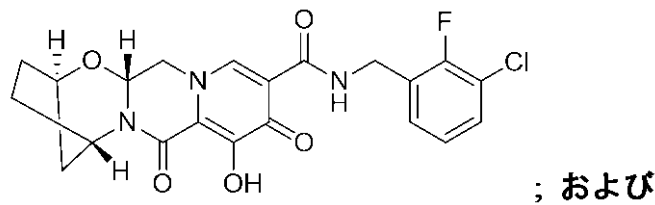
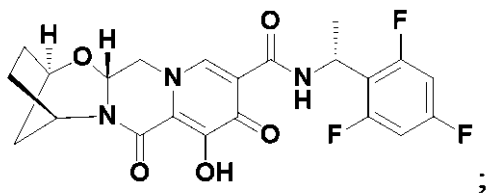
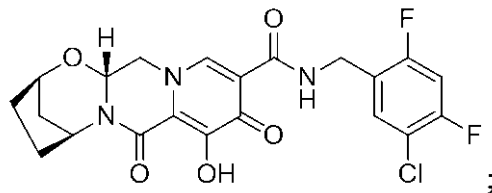
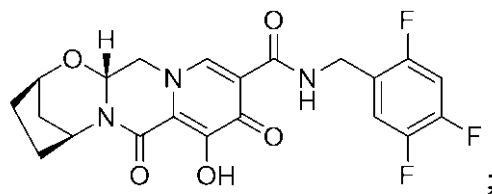
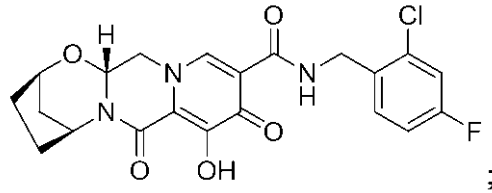
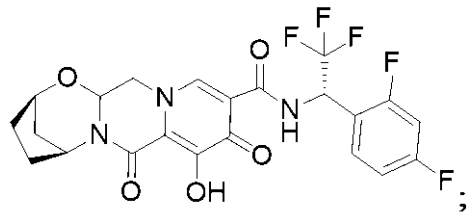
20



30



40



から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

10

20

30

40

50

請求項 1 に記載の化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩と、薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤とを含有する、薬学的組成物。

【請求項 1 4】

1 種以上のさらなる治療剤をさらに含有する、請求項 1 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 5】

前記 1 種以上のさらなる治療剤は、抗 HIV 剤である、請求項 1 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 6】

前記 1 種以上のさらなる治療剤は、HIV プロテアーゼ阻害剤、HIV 非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、HIV ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、HIV ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項 1 5 に記載の薬学的組成物。

10

【請求項 1 7】

前記 1 種以上のさらなる治療剤は、HIV ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤、HIV ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項 1 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 8】

前記 1 種以上のさらなる治療剤は、アバカビル、テノホビル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、およびフマル酸テノホビルアラフェナミドからなる群より選択される、請求項 1 4 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

本願は、米国特許法第 119 条第 (e) 項のもとで、米国仮特許出願第 61 / 745 , 375 号 (2012 年 12 月 21 日出願)、米国仮特許出願第 61 / 788 , 397 号 (2013 年 3 月 15 日出願)、および米国仮特許出願第 61 / 845 , 803 号 (2013 年 7 月 12 日出願) の利益を主張する。上記出願は、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【0002】

背景

分野

ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染の処置のための化合物、組成物、および方法が開示される。特に、新規な多環式カルバモイルピリドン化合物、ならびにこれらの調製方法、および治療剤または予防剤としてのこれらの使用方法が、開示される。

【背景技術】

【0003】

関連技術の説明

ヒト免疫不全ウイルス感染および関連する疾患は、世界中での主要な公衆衛生上の問題である。ヒト免疫不全ウイルス 1 型 (HIV - 1) は、ウイルス複製のために必要とされる 3 つの酵素、すなわち、逆転写酵素、プロテアーゼ、およびインテグラーゼをコードする。逆転写酵素およびプロテアーゼを標的とする薬物は、広く使用されており、有効性が示されているが、特に組み合わせて使用される場合に、毒性および耐性株の発生が、これらの有用性を制限している (Palella ら, N. Engl. J. Med. (1998) 338 : 853 - 860 ; Richman, D. D. Nature (2001) 410 : 995 - 1001)。

40

【0004】

プレグナン X レセプター (PXR) は、身体からの低分子の代謝および排泄に関与する酵素の主要なレギュレーターの一つである、核レセプターである。PXR の活性化は、代謝酵素 (例えば、シトクロム P450 3A4 (CYP3A4))、ならびに肝臓および

50

腸管における輸送に関与する酵素（例えば、OATP2）の産生を上方調節または誘導することが公知である（Endocrine Reviews（2002）23（5）：687-702）。1つの薬物が、PXRの活性化によって、これらおよび他の酵素の上方調節を引き起こす場合、この上方調節された酵素の影響を受けやすい、同時に投与される薬物の吸収および/または曝露が減少し得る。この型の薬物間の相互作用の危険性を最小にするために、PXRの活性化を最小にすることが望ましい。さらに、PXRは、多数の異なるクラスの分子によって活性化されることが公知である（Endocrine Reviews（2002）23（5）：687-702）。従って、他の薬物と一緒に投与される薬物について、PXRの活性化について試験すること、およびPXRの活性化を最小にすることが重要である。

10

【0005】

トランスポーターは、薬物の薬物速度論、安全性および効力のプロフィールにおいて、役割を果たすことが同定されており、そして特定の薬物間の相互作用は、トランスポーターによって媒介される。Giacomini KMら、「Membrane transporters in drug development」, Nat. Rev. Drug Discov. 9：215-236, 2010; Zhang Lら、「Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions」, Clin. Pharm. Ther. 89（4）：481-484（2011）を参照のこと。1つのトランスポーターである有機陽イオントランスポーター2（OCT2; SLC22A2）は、トランスポーターの溶質キャリア（SLC）スーパーファミリーのメンバーであり、そして腎臓近位細管の基底外側膜に主として局在する。OCT2は、先端で発現される多剤毒素排泄（multidrug and toxin extrusion）（MATE）トランスポーター1および2-Kとは異なり、腎臓において主要な陽イオン分泌経路を形成すると考えられ、そして内因性化合物（クレアチニンが挙げられる）および生体異物（メトホルミンが挙げられる）を輸送することが示されている。従って、OCT2の阻害は、血清中クレアチニンのレベルの上昇、および他のOCT2基質のレベルの上昇の可能性をもたらす。薬物のOCT2阻害を試験し、そしてOCT2阻害を低下させることもまた、重要である。

20

【0006】

抗レトロウイルス治療の目的は、HIV感染患者において、ウイルス抑制を達成することである。米国保険社会福祉省によって刊行された処置指針は、ウイルス抑制の達成が、併用療法、すなわち、少なくとも2つまたはより多くの薬物クラスからの数種の薬物の使用を必要とすることを規定する（成人および青少年に対する抗レトロウイルス薬に関するガイドライン専門委員会。成人および青少年HIV-1感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン。保険社会福祉省。http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf., 2013年3月14日にアクセスした項で利用可能）。さらに、HIV感染患者の処置に関する決定は、その患者が他の医学的状態の処置を必要とする場合に、複雑になる（同書E-12）。医療の標準は、HIVを抑制するため、およびその患者が経験しているかもしれない他の状態を処置するための、複数の異なる薬物の使用を必要とするので、薬物相互作用の可能性は、薬物レジメンの選択についての基準である。従って、薬物相互作用の可能性が低下した抗レトロウイルス治療が必要とされている。

30

40

【0007】

従って、他の薬物と同時に投与される場合に、HIVの複製を阻害し、そしてPXRの活性化を最小にする、新規薬剤が必要とされている。

【先行技術文献】**【非特許文献】****【0008】**

【非特許文献1】 Palellaら, N. Engl. J. Med. (1998) 338: 853-860

50

【非特許文献2】Richman, D. D. Nature (2001) 410: 995 - 1001

【非特許文献3】Endocrine Reviews (2002) 23(5): 687 - 702

【非特許文献4】Giacomini KM5, 「Membrane transporters in drug development」, Nat. Rev Drug Discov. 9: 215 - 236, 2010

【非特許文献5】Zhang L5, 「Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions」, Clin. Pharm. Ther. 89(4): 481 - 484 (2011)

【非特許文献6】成人および青少年に対する抗レトロウイルス薬に関するガイドライン専門委員会 (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents)、成人および青少年 HIV-1 感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン (Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents)、保険社会福祉省 (Department of Health and Human Services)、[online]、[2013年3月14日検索] <URL: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. >

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

簡単な要旨

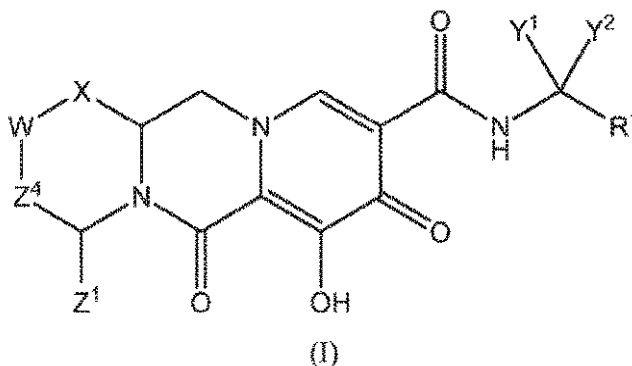
本発明は、抗ウイルス活性を有する新規な多環式カルバモイルピリドン化合物（その立体異性体および薬学的に受容可能な塩を含めて）、ならびに HIV 感染の処置におけるこのような化合物の使用に関する。本発明の化合物は、HIV インテグラーゼの活性を阻害するために使用され得、そして HIV 複製を減少させるために使用され得る。

【0010】

本発明の1つの実施形態において、以下の式 (I) :

【0011】

【化1】



【0012】

を有する化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩が提供され、式 (I) において :

X は、- O - または - N Z³ - または - C H Z³ - であり ;

W は、- C H Z² - であり ;

Z¹、Z² および Z³ は各々独立して、水素もしくは C₁₋₃ アルキルであるか、または Z¹ と Z²、もしくは Z¹ と Z³ とは一緒になって、- L - を形成し、ここで L は、- C (R^a)

$_{2-}$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、または $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ であり、ここで Z^1 と Z^2 、または Z^1 と Z^3 のうちの少なくとも一方は一緒になって、 $-L-$ を形成し；

Z^4 は、結合、 $-CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2-$ であり；

Y^1 および Y^2 は各々独立して、水素、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} ハロアルキルであり；

R^1 は、1個～3個のハロゲンで置換されたフェニルであり；そして

各 R^a は独立して、水素、ハロ、ヒドロキシルまたは C_{1-4} アルキルである。

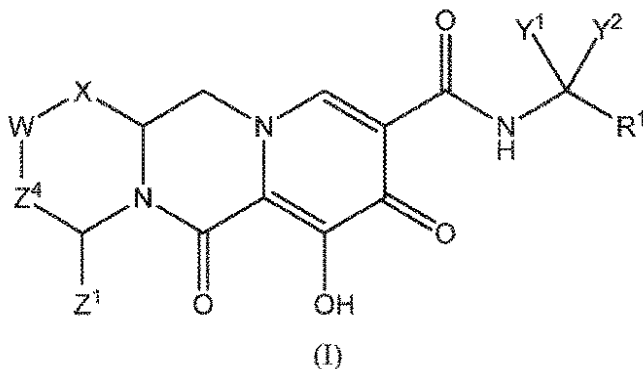
【0013】

本発明の別の実施形態において、以下の式(I)：

【0014】

10

【化2】



20

【0015】

を有する化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩が提供され、式(I)において：

X は、 $-O-$ または $-NZ^3-$ または $-CHZ^3-$ であり；

W は、 $-O-$ または $-NZ^2-$ または $-CHZ^2-$ であり；

Z^1 、 Z^2 および Z^3 は各々独立して、水素もしくは C_{1-3} アルキルであるか、または Z^1 と Z^2 、もしくは Z^1 と Z^3 とは一緒になって、 $-L-$ を形成し、ここで L は、 $-C(R^a)$
 $_{2-}$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2$
 $C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^a$
 $C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C$
 $(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C$
 $(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C$
 $(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C$
 $(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2$
 $C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C$
 $(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ または $-C$
 $(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ であり；

30

Z^4 は、結合または $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2OCH$
 $_{2-}$ 、 $-CH_2NR^aCH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、 $-CH_2S(O)CH_2-$ または $-CH_2$
 SO_2CH_2- であり；

40

Y^1 および Y^2 は各々独立して、水素、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} ハロアルキルであるか、あるいは Y^1 と Y^2 とは、これらが結合している炭素原子と一緒に、3個～6個の環原子を有する炭素環式環、または3個～6個の環原子を有する複素環式環を形成し、ここでこの炭素環式環または複素環式環は、1個または1個より多くの R^a で必要に応じて置換されており；

R^1 は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールであり；そして

各 R^a は独立して、水素、ハロ、ヒドロキシルまたは C_{1-4} アルキルであるか、または2

50

個の R^a基は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、=Oを形成し、そして (i) Z¹とZ²、またはZ¹とZ³とは一緒にあって、-L-を形成するか；あるいは (i i) Y¹とY²とは、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3個～6個の環原子を有する炭素環式環、または3個～6個の環原子を有する複素環式環を形成するかのうちの少なくとも一方である。

【0016】

別の実施形態において、式(I)を有する化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤を含有する、薬学的組成物が提供される。

【0017】

本発明はまた、HIV感染を有するかまたはHIV感染を有する危険があるヒトにおける、HIV感染の処置のための、本明細書中で上に記載されるような薬学的組成物の使用を提供する。

【0018】

別の実施形態において、式(I)を有する化合物を治療において使用する方法が提供される。具体的には、哺乳動物(例えば、ヒト)において、HIVウイルスの増殖を処置するか、AIDSを処置するか、またはAIDSもしくはARCの症状の発症を遅延させる方法が提供され、この方法は、この哺乳動物に、式(I)を有する化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤を投与する工程を包含する。

【0019】

別の実施形態において、本明細書中に記載されるような式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の、HIV感染を有するかまたはHIV感染を有する危険があるヒトにおける、HIV感染の処置のための使用が、開示される。

【0020】

別の実施形態において、本明細書中に記載されるような式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の、HIV感染を有するかまたはHIV感染を有する危険があるヒトにおける、HIV感染の処置のための医薬の製造のための使用が、開示される。

【0021】

別の実施形態において、HIV感染を処置するために有効な組成物；およびこの組成物がHIVによる感染を処置するために使用され得ることを示すラベルを備える包装材料を含む製品が、開示される。例示的な組成物は、本発明による式(I)の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含有する。

【0022】

さらに別の実施形態において、HIVの複製を阻害する方法が開示される。この方法は、このウイルスを、有効量の式(I)の化合物またはその塩に、HIVの複製が阻害される条件下で曝露する工程を包含する。

【0023】

別の実施形態において、HIVインテグラーゼ酵素の活性を阻害するための、式(I)の化合物の使用が開示される。

【0024】

別の実施形態において、HIVの複製を阻害するための、式(I)の化合物またはその塩の使用が開示される。

【0025】

他の実施形態、目的、特徴および利点は、以下の実施形態の詳細な説明に記載され、そして部分的には、本願発明の説明から明らかになるか、または本願発明の実施によって知られ得る。これらの目的および利点は、記載される説明およびその特許請求の範囲において具体的に指摘されるプロセスおよび組成物によって、実現および達成される。上記要旨は、これが本明細書中に開示される実施形態のうちの数個の簡単な一般的な概要とみなされるべきであること、単に読者の利益および簡便さのために提供されること、ならびに添

10

20

30

40

50

付の特許請求の範囲が合法的に権利を与えられる範囲または均等物の範囲をいかなる方法でも限定することを意図されないことを理解したうえで、作成された。

【発明を実施するための形態】

【0026】

詳細な説明

以下の説明において、ある特定の詳細が、本発明の種々の実施形態の完全な理解を提供する目的で、記載される。しかし、当業者は、これらの詳細がなくとも、本発明が実施され得ることを理解する。数個の実施形態の以下の説明は、本開示が本願の主題の例示とみなされるべきであること、および添付の特許請求の範囲を説明される特定の実施形態に限定することが意図されないことを理解したうえで、なされる。本開示全体にわたって使用される見出しは、簡便さの目的のみで提供されるのであり、いかなる方法でも特許請求の範囲を限定するとは解釈されるべきではない。任意の見出しの下に説明される実施形態は、他の任意の見出しの下に説明される実施形態と組み合わせられ得る。

10

【0027】

定義

その文脈がそうではないことを要求しない限り、本明細書および特許請求の範囲全体にわたって、用語「含む (comprise)」ならびにその変形物 (例えば、「含む (comprises)」および「含む (comprising)」) は、開放的な包括的な意味で、すなわち、「挙げられるが、限定されない」と解釈されるべきである。

【0028】

本明細書全体にわたる、「1つの実施形態 (one embodiment)」または「1つの実施形態 (an embodiment)」への言及は、その実施形態に関して記載される特定の特徵、構造または特性が、本発明の少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。従って、本明細書全体にわたる種々の箇所での語句「1つの実施形態において (in one embodiment)」または「1つの実施形態において (in an embodiment)」の出現は、必ずしも全てが、同じ実施形態を言及しているわけではない。さらに、特定の特徵、構造、または特性は、1つ以上の実施形態において、任意の適切な様式で組み合わせられ得る。

20

【0029】

その文脈がそうではないことを要求しない限り、「式 (I) の化合物 (a compound of Formula (I))」または「式 (I) の化合物 (compounds of Formula (I))」への言及は、式 (I) の全ての実施形態 (例えば、式 (II - A)、(II - B)、(II - C)、(III - A)、(III - B)、(III - C)、(III - D)、(III - E)、(III - F)、(III - G)、(III - H)、(IV - AA)、(IV - AB)、(IV - AC)、(IV - AD)、(IV - AE)、(IV - AF)、(IV - AG)、(IV - AH)、(IV - BA)、(IV - BB)、(IV - BC)、(IV - BD)、(IV - BE)、(IV - BF)、(IV - BG)、および (IV - BH) の化合物、ならびに本明細書中に開示される具体的な化合物が挙げられる) をいう。

30

【0030】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ ラジカルをいう。

【0031】

「シアノ」とは、 $-CN$ ラジカルをいう。

【0032】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」とは、 $-OH$ ラジカルをいう。

【0033】

「イミノ」とは、 $=NH$ 置換基をいう。

【0034】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ ラジカルをいう。

【0035】

40

50

「オキシ」とは、= O 置換基をいう。

【 0 0 3 6 】

「チオキシ」とは、= S 置換基をいう。

【 0 0 3 7 】

「アルキル」とは、専ら炭素原子および水素原子からなり、飽和または不飽和であり（すなわち、1個もしくは1個より多くの二重/三重結合を含み）、1個～12個の炭素原子（ $C_1 \sim C_{12}$ アルキル）、好ましくは1個～8個の炭素原子（ $C_1 \sim C_8$ アルキル）、または1個～6個の炭素原子（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）を有し、そしてその分子の残部に単結合によって結合している、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖ラジカル（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチルエチル（イソ-プロピル）、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、1,1-ジメチルエチル（*t*-ブチル）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、エテニル、プロパ-1-エニル、ブタ-1-エニル、ペンタ-1-エニル、ペンタ-1,4-ジエニル、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニルなど）をいう。そうではないことが本明細書中に具体的に記載されない限り、アルキル基は、必要に応じて置換され得る。

10

【 0 0 3 8 】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」とは、その分子の残部をラジカル基に結合させ、専ら炭素および水素からなり、飽和または不飽和であり（すなわち、1個もしくは1個より多くの二重/三重結合を含み）、1個～12個の炭素原子を有し、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、*n*-ブチレン、エテニレン、プロペニレン、*n*-ブテニレン、プロピニレン、および*n*-ブチニレンなど）をいう。アルキレン鎖は、その分子の残部に単結合または二重結合を介して結合し、そしてそのラジカル基に、単結合または二重都合を介して結合する。アルキレン鎖の、その分子の残部への結合点、およびラジカル基への結合点は、その鎖内の1個の炭素を介しても、任意の2個の炭素を介してもよい。そうではないことが本明細書中に具体的に記載されない限り、アルキレン鎖は、必要に応じて置換され得る。

20

【 0 0 3 9 】

「アルコキシ」とは、式 -OR_Aの基をいい、ここでR_Aは、1個～12個の炭素原子を含む、上で定義されたようなアルキルラジカルである。そうではないことが本明細書中に具体的に記載されない限り、アルコキシ基は、必要に応じて置換され得る。

30

【 0 0 4 0 】

「アルキルアミノ」とは、式 -NHR_Aまたは -NR_AR_Aの基をいい、ここで各R_Aは独立して、1個～12個の炭素原子を含む、上で定義されたようなアルキルラジカルである。そうではないことが本明細書中に具体的に記載されない限り、アルキルアミノ基は、必要に応じて置換され得る。

【 0 0 4 1 】

「チオアルキル」とは、式 -SR_Aの基をいい、ここでR_Aは、1個～12個の炭素原子を含む、上で定義されたようなアルキルラジカルである。そうではないことが本明細書中に具体的に記載されない限り、チオアルキル基は、必要に応じて置換され得る。

【 0 0 4 2 】

「アリール」とは、水素原子および6個～18個の炭素原子を含む、単環式炭化水素環系ラジカルをいう。アリールラジカルとしては、ベンゼンから誘導されるアリールラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。そうではないことが本明細書中に具体的に記載されない限り、用語「アリール」または接頭辞「ar-」（「アラルキル」においてのような）は、必要に応じて置換されたアリールラジカルを包含することを意味する。

40

【 0 0 4 3 】

「アラルキル」とは、式 -R_B-R_Cの基をいい、ここでR_Bは、上で定義されたようなアルキレン鎖であり、そしてR_Cは、上で定義されたような1個または1個より多くのアリールラジカル（例えば、ベンジル）である。そうではないことが本明細書中に具体的に記載されない限り、アラルキル基は、必要に応じて置換され得る。

50

【 0 0 4 4 】

「シクロアルキル」または「炭素環式環」とは、専ら炭素原子および水素原子からなり、3個～15個の炭素原子を有し、好ましくは3個～10個の炭素原子を有し、そして飽和または不飽和であり、そしてその分子の残部に単結合によって結合している、安定な非芳香族単環式炭化水素ラジカルをいう。単環式ラジカルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。そうではないことが本明細書中に具体的に記載されない限り、シクロアルキル基は、必要に応じて置換され得る。

【 0 0 4 5 】

「シクロアルキルアルキル」とは、式 - $R_B R_D$ の基をいい、ここで R_B は、上で定義されたようなアルキレン鎖であり、そして R_D は、上で定義されたようなシクロアルキルラジカルである。そうではないことが本明細書中に具体的に記載されない限り、シクロアルキルアルキル基は、必要に応じて置換され得る。

10

【 0 0 4 6 】

「ハロ」または「ハロゲン」とは、ブromo、クロロ、フルオロまたはヨードをいう。

【 0 0 4 7 】

「ハロアルキル」とは、上で定義されたような1個または1個より多くのハロラジカルによって置換された、上で定義されたようなアルキルラジカル（例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1, 2 - ジフルオロエチル、3 - ブromo - 2 - フルオロプロピル、および1, 2 - ジブromoエチルなど）をいう。そうではないことが本明細書中に具体的に記載されない限り、ハロアルキル基は、必要に応じて置換され得る。

20

【 0 0 4 8 】

「ヘテロシクリル」または「複素環式環」とは、2個～12個の炭素原子、ならびに窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1個～6個のヘテロ原子からなる、安定な3員～18員の非芳香環ラジカルをいう。本明細書中に開示される実施形態において、このヘテロシクリルラジカルは、単環式環系であり、そしてこのヘテロシクリルラジカルは、部分飽和であっても完全飽和であってもよい。このようなヘテロシクリルラジカルの例としては、ジオキサニル、チエニル、[1, 3] ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、2 - オキサピペラジニル、2 - オキサピペリジニル、2 - オキサピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4 - ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1 - オキサ - チオモルホリニル、および1, 1 - ジオキサ - チオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。そうではないことが本明細書中に具体的に記載されない限り、ヘテロシクリル基は、必要に応じて置換され得る。

30

【 0 0 4 9 】

「N - ヘテロシクリル」とは、少なくとも1個の窒素を含み、そしてそのヘテロシクリルラジカルの、その分子の残部への結合点が、そのヘテロシクリルラジカルにおける窒素原子を通る、上で定義されたようなヘテロシクリルラジカルをいう。そうではないことが本明細書中に具体的に記載されない限り、N - ヘテロシクリル基は、必要に応じて置換され得る。

40

【 0 0 5 0 】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、式 - $R_B R_E$ の基をいい、ここで R_B は、上で定義されたようなアルキレン鎖であり、そして R_E は、上で定義されたようなヘテロシクリルラジカルであり、そしてこのヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、このヘテロシクリルは、この窒素原子において、このアルキルラジカルに結合し得る。そうではないことが本明細書中に具体的に記載されない限り、ヘテロシクリルアルキル基は、必要に応じて置換され得る。

【 0 0 5 1 】

50

「ヘテロアリール」とは、水素原子、1個～13個の炭素原子、窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1個～6個のヘテロ原子を含む、5員～14員の単環式環系ラジカルをいう。例としては、アゼピニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チオフェニル、およびチエニルが挙げられるが、これらに限定されない。そうではないことが本明細書中に具体的に記載されない限り、ヘテロアリール基は、必要に応じて置換され得る。

10

【0052】

「N-ヘテロアリール」とは、少なくとも1個の窒素を含み、そしてそのヘテロアリールラジカルの、その分子の残部への結合点が、このヘテロアリールラジカルにおける窒素原子を通る、上で定義されたようなヘテロアリールラジカルをいう。そうではないことが本明細書中に具体的に記載されない限り、N-ヘテロアリール基は、必要に応じて置換され得る。

【0053】

「ヘテロアリールアルキル」とは、式 - R_BR_Fの基をいい、ここでR_Bは、上で定義されたようなアルキレン鎖であり、そしてR_Fは、上で定義されたようなヘテロアリールラジカルである。そうではないことが本明細書中に具体的に記載されない限り、ヘテロアリールアルキル基は、必要に応じて置換され得る。本明細書中で使用される用語「置換された」とは、少なくとも1個の水素原子が、非水素原子（例えば、F、Cl、Br、およびIなどのハロゲン原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基、およびエステル基などの基内の酸素原子；チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基、およびスルホキシド基などの基内の硫黄原子；アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、N-オキシド、イミド、およびエナミンなどの基内の窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、およびトリアリールシリル基などの基内のケイ素原子；ならびに他の種々の基内のヘテロ原子であるが、これらに限定されない）への結合によって置き換えられている、上記基（すなわち、アルキル、アルキレン、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N-ヘテロアリールおよび/またはヘテロアリールアルキル）のうちの任意のものを意味する。「置換された」はまた、1個または1個より多くの水素原子が、ヘテロ原子（例えば、オキシ基、カルボニル基、カルボキシ基、およびエステル基内の酸素；ならびにイミン、オキシム、ヒドラゾン、およびニトリルなどの基内の窒素）への高次結合（例えば、二重結合または三重結合）により置き換えられている、上記基のうちの任意のものを意味する。例えば、「置換された」は、1個または1個より多くの水素原子が、-NR_GR_H、-NR_GC(=O)R_H、-NR_GC(=O)NR_GR_H、-NR_GC(=O)OR_H、-NR_GC(=NR_G)NR_GR_H、-NR_GSO₂R_H、-OC(=O)NR_GR_H、-OR_G、-SR_G、-SOR_G、-SO₂R_G、-OSO₂R_G、-SO₂OR_G、=NSO₂R_G、および-SO₂NR_GR_Hで置き換えられている、上記基のうちの任意のものを包含する。「置換された」はまた、1個または1個より多くの水素原子が、-C(=O)R_G、-C(=O)OR_G、-C(=O)NR_GR_H、-CH₂SO₂R_G、-CH₂SO₂NR_GR_Hで置き換えられている、上記基のうちの任意のものを意味する。上記のものにおいて、R_GおよびR_Hは、同じであるかまたは異なり、そして独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N-ヘテロアリールおよび/またはヘテロアリールアルキルである。「置換された」はさらに、1個または1個より多くの水素原子が、アミノ基、シ

20

30

40

50

アノ基、ヒドロキシル基、イミノ基、ニトロ基、オキソ基、チオキソ基、ハロ基、アルキル基、アルコキシ基、アルキルアミノ基、チオアルキル基、アリール基、アラルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、ハロアルキル基、ヘテロシクリル基、N-ヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル基、ヘテロアリール基、N-ヘテロアリール基および/またはヘテロアリールアルキル基への結合により置き換えられている、上記基のうちの任意のものを意味する。さらに、上記の置換基の各々はまた、上記置換基のうちの1個または1個より多くで、必要に応じて置換され得る。

【0054】

用語「保護基」とは、本明細書中で使用される場合、反応性の基（ヒドロキシル基およびアミノ基が挙げられるが、これらに限定されない）を、合成手順中に望ましくない反応に対して保護するための、当該分野において公知である不安定な化学部分をいう。保護基で保護されたヒドロキシル基およびアミノ基は、それぞれ「保護されたヒドロキシル基」および「保護されたアミノ基」と称される。保護基は代表的に、他の反応性部位での反応中に、部位を保護するために選択的かつ/または直交して(orthogonally)使用され、次いで除去されて、保護されていない基をそのまま残し得るか、またはさらなる反応のために利用可能にし得る。当該分野において公知であるような保護基は一般に、GreeneおよびWuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, New York (1999)に記載されている。一般に、基は、保護されるか、または前駆体として存在し、これらは、適切な時点でのそれらの最終的な基への転換のために、親分子の他の領域を修飾する反応に対して不活性である。さらなる代表的な保護基または前駆体基は、Agrawalら, *Protocols for Oligonucleotide Conjugates*, 編者Humana Press; New Jersey, 1994; 第26巻pp. 1-72において議論されている。「ヒドロキシル保護基」の例としては、t-ブチル、t-ブトキシメチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、1-エトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、2-トリメチルシリルエチル、p-クロロフェニル、2,4-ジニトロフェニル、ベンジル、2,6-ジクロロベンジル、ジフェニル-メチル、p-ニトロベンジル、トリフェニルメチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチル-ジフェニルシリル(TBDPS)、トリフェニルシリル、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、トリクロロアセテート、トリ-フルオロ-アセテート、ピバロエート、ベンゾエート、p-フェニルベンゾエート、9-フルオレニルメチルカーボネート、メシレートおよびトシレートが挙げられるが、これらに限定されない。「アミノ保護基」の例としては、カルバメート保護基(例えば、2-トリメチル-シリルエトキシカルボニル(Teoc)、1-メチル-1-(4-ピフェニル)-エトキシ-カルボニル(Bpoc)、t-ブトキシカルボニル(BOC)、アリルオキシカルボニル(Alloc)、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)、およびベンジル-オキシカルボニル(Cbz));アミド保護基(例えば、ホルミル、アセチル、トリハロアセチル、ベンゾイル、およびニトロフェニルアセチル);スルホンアミド保護基(例えば、2-ニトロベンゼンスルホニル);ならびにイミン保護基および環状イミド保護基(例えば、フタルイミドおよびジチアスクシノイル)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0055】

本明細書中に開示される本発明はまた、1個または1個より多くの原子が異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えられることによって同位体標識された、式(I)の全ての薬学的に受容可能な化合物を包含することを意図される。本開示の化合物に組み込まれる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体(例えば、それぞれ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I、および¹²⁵I)が挙げられる。これらの放射線標識された化合物は、例えば、作用の部位もしくは様式、または薬理的に重要な作用部位への結合親和性を特徴付けることによって、これらの化合物の有効性を決

10

20

30

40

50

定または測定することを補助するために有用であり得る。式(I)の特定の同位体標識された化合物(例えば、放射活性同位体を組み込む化合物)は、薬物および/または基質の組織分布研究において有用である。放射活性同位体であるトリチウムすなわち ^3H 、および炭素-14すなわち ^{14}C は、これらの組み込みの容易さおよび迅速な検出手段の観点で、この目的に特に有用である。

【0056】

より重い同位体(例えば、ジウテリウムすなわち ^2H)での置換は、より大きい代謝安定性から生じる、特定の治療上の利点を与え得る。例えば、インビボ半減期が増大し得るか、または投薬量要求が減少し得る。従って、より重い同位体は、いくつかの状況において好ましくあり得る。

10

【0057】

陽電子放出同位体(例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N)での置換は、基質によるレセプター占有度を試験するための、陽電子断層撮影法(PET)研究において有用であり得る。同位体標識された式(I)の化合物は一般に、当業者に公知である従来技術によってか、または以下に記載される実施例に記載されるプロセスと類似のプロセスによって、以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、調製され得る。

【0058】

本明細書中に開示される本発明はまた、本開示の化合物のインビボ代謝産物を包含することを意図される。このような産物は、例えば、主として酵素プロセスに起因して、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、およびエステル化などから生じ得る。従って、本発明は、本発明の化合物を哺乳動物に、その代謝産物を得るために十分な期間にわたって投与することを包含するプロセスによって生成された、化合物を包含する。このような産物は代表的に、本発明の放射線標識された化合物を、検出可能な用量で、動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、サル、またはヒト)に投与し、十分な時間にわたって代謝を起こさせ、そしてその転換産物を尿、血液または他の生物学的サンプルから単離することによって、同定される。

20

【0059】

「安定な化合物」および「安定な構造」とは、反応混合物からの有用な程度の純度までの単離、および効果的治療薬への調合に耐え得るほど十分に強い化合物を示すことが意図される。

30

【0060】

「哺乳動物」は、ヒトと、実験動物および家庭のペットなどの家畜(例えばネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ)、ならびに野生生物などの非家畜の両方を含む。

【0061】

「必要に応じた」または「必要に応じて」とは、続いて記載される状況の事象が、生じてもよいし、生じなくてもよく、この記載が、前記事象または状況が生じる場合と、それが生じない場合とを含むことを意味する。例えば、「必要に応じて置換されたアリール」とは、そのアリールラジカルが置換されていても置換されていなくてもよいこと、およびこの記載が置換されたアリールラジカルと置換を有さないアリールラジカルとの両方を含むことを意味する。

40

【0062】

「薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤」としては、ヒトまたは家畜への使用に対して許容可能であると米国食品医薬品局により認可された、任意のアジュバント、キャリア、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、染料/着色剤、風味エンハンサー、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定剤、等張剤、溶媒、または乳化剤が挙げられるが、これに限らない。

【0063】

「薬学的に受容可能な塩」とは、薬学的に受容可能であり、そして親化合物の所望の薬

50

理学的活性を有する（または有する形態に転換され得る）、化合物の塩をいう。本明細書中に開示される化合物の「薬学的に受容可能な塩」の例としては、適切な塩基（例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよび NX_4^+ （ここでXは $C_1 \sim C_4$ アルキルである））から誘導される塩が挙げられる。窒素原子またはアミノ基の薬学的に受容可能な塩としては、例えば、有機カルボン酸（例えば、酢酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、マンデル酸、イセチオン酸、ラクチオン酸、コハク酸、2-ナフタレンスルホン酸、オレイン酸、パルミチン酸、プロピオン酸、ステアリン酸、およびトリメチル酢酸）；有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸）；ならびに無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸およびスルファミン酸）の塩が挙げられる。化合物のヒドロキシ基の薬学的に受容可能な塩としては、この化合物の、適切な陽イオン（例えば、 Na^+ および NX_4^+ （ここでXは独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択される））と合わさった陰イオンが挙げられる。薬学的に受容可能な塩としてはまた、親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン（例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオン）のいずれかと置き換わる場合；または有機塩基（例えば、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、およびN-メチルグルカミンなど）と配意する場合に形成される塩が挙げられる。アンモニウム塩、および置換アンモニウム塩または第四級アンモニウム塩もまた、この定義に含まれる。薬学的に受容可能な塩の代表的な非限定的なリストは、S. M. Berge, J. Pharm. Sci., 66(1), 1-19 (1977)、およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson編, 第21版, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), p. 732, 表38-5に見出され得、これらの両方は、本明細書中に参考として援用される。

【0064】

治療用途のために、本明細書中に開示される化合物の活性成分の塩は代表的に、薬学的に受容可能である。すなわち、これらは、薬学的に受容可能な酸または塩基から誘導された塩である。しかし、薬学的に受容可能ではない酸または塩基の塩もまた、例えば、式(I)の化合物または本発明の別の化合物の調製または精製において用途を見出し得る。薬学的に受容可能な酸または塩基から誘導されたものであってもそうでなくても、全ての塩が、本発明の範囲内である。

【0065】

金属塩は代表的に、金属水酸化物を本発明の化合物と反応させることによって、調製される。この方法で調製される金属塩の例は、 Li^+ 、 Na^+ 、および K^+ を含む塩である。より溶解度が低い金属塩は、適切な金属化合物の添加によって、より溶解度が高い塩の溶液から沈殿し得る。

【0066】

さらに、塩は、特定の有機酸および無機酸（例えば、 HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 または有機スルホン酸）の、塩基中心（代表的にアミン）への酸付加によって、形成され得る。最後に、本明細書中の組成物は、本明細書中に開示される化合物を、その非イオン化形態で、および双性イオン形態で、ならびに化学量論的量的の水との組み合わせで水和物として、含有することが理解されるべきである。

【0067】

結晶化はしばしば、本発明の化合物の溶媒和物を生成する。本明細書中で使用される場合、用語「溶媒和物」は、溶媒の1個または1個より多くの分子を伴う本発明の化合物の1個または1個より多くの分子を含む凝集物を指す。この溶媒は水であり得、この場合、この溶媒和物は、水和物であり得る。あるいは、この溶媒は有機溶媒であり得る。したがって、本発明の化合物は、水和物（一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水

10

20

30

40

50

和物、および四水和物などが挙げられる)として、ならびに対応する溶媒和形態として存在し得る。本発明の化合物は、真の溶媒和物であり得、一方で、他の場合において、本発明の化合物は、偶発的な水、または水と偶発的な溶媒との混合物を、単に保持するのみであつてもよい。

【0068】

「薬学的組成物」とは、本発明の化合物と、哺乳動物(例えば、ヒト)への生物学的に活性な化合物の送達に関して当該分野において一般的に認容されている媒質との製剤をいう。このような媒質としては、そのための全ての薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤が挙げられる。

【0069】

「有効量」または「治療有効量」とは、必要とする患者に投与される場合に、化合物が有用性を有する疾患状態、状態、または障害の処置を起こすために充分である、本発明による化合物の量をいう。このような量は、研究者または臨床医によって求められる、組織形または患者の生物学的応答または医学的応答を惹起するために充分である。治療有効量を構築する、本発明による化合物の量は、化合物およびその生物学的活性、投与のために使用される組成物、投与の回数、投与経路、化合物の排泄速度、処置の持続時間、処置される疾患状態または障害の型およびその重篤度、本発明の化合物と合わせて、または同時に使用される薬物、ならびに患者の年齢、体重、一般的な健康状態、性別および食事などの要因に依存して変わる。このような治療有効量は、当業者によって、彼ら自身の知識、技術水準、および本開示を考慮して、慣用的に決定され得る。

【0070】

用語「処置」は、本明細書中で使用される場合、患者におけるHIV感染の症状を軽減もしくは排除するため、および/またはウイルス負荷を減少させるために、本発明による化合物または組成物の投与を意味することが意図される。用語「処置」はまた、ウイルスへの個体の曝露後であるが、疾患の症状の出現前、かつ/または血液中でのウイルスの検出前に、その疾患の症状の出現を予防するため、および/または血液中でウイルスが検出可能なレベルに達することを防止するための、本発明による化合物または組成物の投与、ならびに出産前の母体および生後数日以内の小児に投与することにより、母体から新生児へのHIVの周産期の伝達を予防するための、本発明による化合物または組成物の投与を包含する。

【0071】

用語「抗ウイルス剤」とは、本明細書中で使用される場合、ヒトにおけるウイルスの形成および/または複製を阻害するために有効な剤(化合物または生物学的)(ヒトにおけるウイルスの形成および/または複製のために必要な宿主またはウイルスのいずれかの機構を妨害する剤が挙げられるが、これらに限定されない)を意味することが意図される。

【0072】

用語「HIV複製の阻害剤」とは、本明細書中で使用される場合、HIVがインビトロであれ、エキソビボであれ、インビボであれ、宿主細胞内で複製する能力を低下させるかまたは排除することが可能である、剤を意味することが意図される。

【0073】

本発明の化合物、またはこれらの薬学的に受容可能な塩は、1個または1個より多くの不斉中心を含有し得、従って、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびに絶対立体化学の観点で、(R)-もしくは(S)-として、またはアミノ酸に対して(D)-もしくは(L)-として定義され得る他の立体異性体の形態を生じさせ得る。本発明は、全てのそのような可能な異性体、ならびにこれらのラセミ体および光学的に純粋な形態を含むことを意図される。光学的に活性な(+)および(-)、(R)-および(S)-、または(D)-および(L)-の異性体は、キラルシントロンまたはキラル試薬を用いて調製され得るか、あるいは従来技術(例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶)を用いて分割することができる。個々のエナンチオマーの調製/単離のための従来技術としては、適切な、光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または例えば、キラル高圧液体ク

10

20

30

40

50

ロマトグラフィー（HPLC）使用するラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が挙げられる。本明細書中に記載されている化合物が、オレフィン二重結合または他の幾何不斉中心を含有する場合、他に特定されない限り、これらの化合物は、EとZとの両方の幾何異性体を含むことが意図される。同様に、すべての互変異性体の形態もまた、含まれることが意図される。

【0074】

「立体異性体」とは、同じ結合によって結合している同じ原子で構成されるが、交換可能ではない異なる三次元構造を有する化合物をいう。本発明は、様々な立体異性体およびこれらの混合物を想定し、「エナンチオマー」を含み、この「エナンチオマー」とは、これらの分子が、互いに重ね合わせることができない鏡像である2つの立体異性体をいう。

10

【0075】

「互変異性体」は、分子の1個の原子から、同じ分子の別の原子へのプロトンのシフトをいう。本発明は、任意のこれらの化合物の互変異性体を包含する。

【0076】

「プロドラッグ」とは、経口送達のための生物学的障壁を越えた後に、親薬物を効率的に放出するように化学的に設計された化合物をいう。特定の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物のプロドラッグを包含する。

【0077】

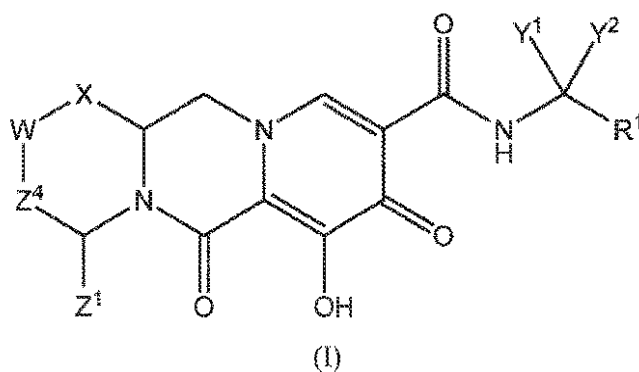
化合物

上記のように、本発明の1つの実施形態において、抗ウイルス活性を有する化合物が提供され、これらの化合物は、以下の式(I)：

20

【0078】

【化3】



30

【0079】

を有するか、またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩であり、式(I)において：

Xは、-O-または-NZ³-または-CHZ³-であり；

Wは、-CHZ²-であり；

Z¹、Z²およびZ³は各々独立して、水素もしくはC₁₋₃アルキルであるか、またはZ¹とZ²、もしくはZ¹とZ³とは一緒になって、-L-を形成し、ここでLは、-C(R^a)₂-、-C(R^a)₂C(R^a)₂-、-C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-、または-C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-であり、ここでZ¹とZ²、またはZ¹とZ³のうちの少なくとも一方は一緒になって、-L-を形成し；

40

Z⁴は、結合、-CH₂-、または-CH₂CH₂-であり；

Y¹およびY²は各々独立して、水素、C₁₋₃アルキルまたはC₁₋₃ハロアルキルであり；

R¹は、1個～3個のハロゲンで置換されたフェニルであり；そして

各R^aは独立して、水素、ハロ、ヒドロキシルまたはC₁₋₄アルキルである。

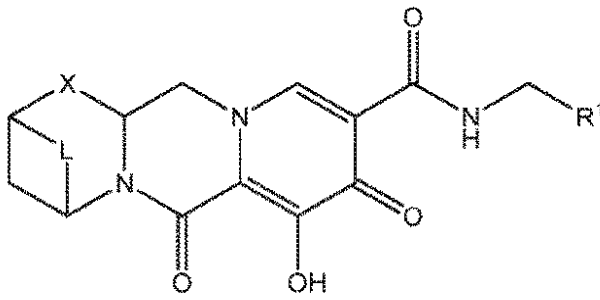
【0080】

別の実施形態において、以下の式(II-A)：

50

【 0 0 8 1 】

【 化 4 】



(II-A)

10

【 0 0 8 2 】

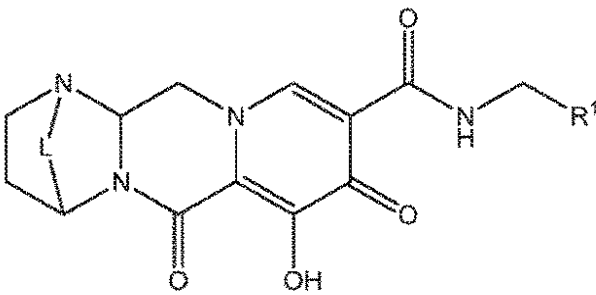
を有する化合物が提供される。

【 0 0 8 3 】

別の実施形態において、以下の式 (II-B) :

【 0 0 8 4 】

【 化 5 】



(II-B)

20

【 0 0 8 5 】

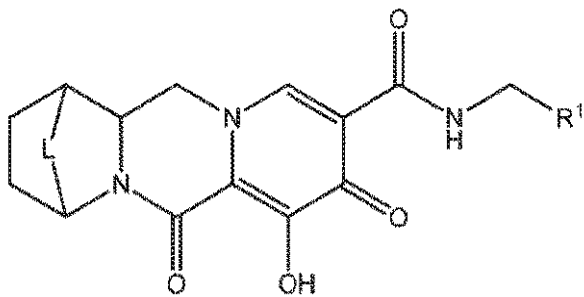
を有する化合物が提供される。

【 0 0 8 6 】

別の実施形態において、以下の式 (II-C) :

【 0 0 8 7 】

【 化 6 】



(II-C)

40

【 0 0 8 8 】

を有する化合物が提供される。

【 0 0 8 9 】

50

別の実施形態において、Lは $-C(R^a)_2-$ である。さらなる実施形態において、Lは $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ である。なおさらなる実施形態において、Lは $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ である。なおさらなる実施形態において、各 R^a は水素である。なおさらなる実施形態において、1個の R^a はメチルであり、そして残りの R^a の各々は水素である。なおさらなる実施形態において、1個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である。なおさらなる実施形態において、2個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である。なおさらなる実施形態において、1個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である。

【0090】

別の実施形態において、Xは $-O-$ である。別の実施形態において、Xは $-NZ^3-$ である。別の実施形態において、Xは $-NH-$ である。16.別の実施形態において、Xは $-CHZ^3-$ であり、そして Z^1 と Z^3 とは一緒になって、 $-L-$ を形成する。さらなる実施形態において、 Z^2 は水素である。別の実施形態において、Xは $-CH_2-$ である。

10

【0091】

別の実施形態において、 Z^4 は、結合または $-CH_2-$ である。別の実施形態において、 Z^4 は $-CH_2-$ である。別の実施形態において、 Z^4 は結合である。

【0092】

別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は各々独立して、水素、メチルまたはトリフルオロメチルである。

【0093】

別の実施形態において、 R^1 は、1個のハロゲンで置換されている。さらなる実施形態において、 R^1 は、4-フルオロフェニルまたは2-フルオロフェニルである。

20

【0094】

別の実施形態において、 R^1 は、2個のハロゲンで置換されている。さらなる実施形態において、 R^1 は、2,4-ジフルオロフェニル、2,3-ジフルオロフェニル、2,6-ジフルオロフェニル、3-フルオロ-4-クロロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、または3,5-ジフルオロフェニルである。なおさらなる実施形態において、 R^1 は2,4-ジフルオロフェニルである。

【0095】

別の実施形態において、 R^1 は、3個のハロゲンで置換されている。さらなる実施形態において、 R^1 は、2,4,6-トリフルオロフェニルまたは2,3,4-トリフルオロフェニルである。なおさらなる実施形態において、 R^1 は2,4,6-トリフルオロフェニルである。

30

【0096】

1つの実施形態において、上記のような式(I)、(II-A)、(II-B)、もしくは(II-C)のいずれか1つの化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤を含有する、薬学的組成物が提供される。

【0097】

HIV感染を有するか、またはHIV感染を有する危険があるヒトにおいて、HIV感染を処置する方法を包含する、別の実施形態が提供され、この方法は、このヒトに、治療有効量の上記のような式(I)、(II-A)、(II-B)、もしくは(II-C)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的組成物を投与することによる。HIV感染を有するか、またはHIV感染を有する危険があるヒトにおいて、HIV感染を処置または予防する方法を包含する、別の実施形態が提供され、この方法は、このヒトに、治療有効量の上記のような式(I)、(II-A)、(II-B)、もしくは(II-C)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的組成物を投与することによる。

40

【0098】

別の実施形態において、HIV感染を有するか、またはHIV感染を有する危険があるヒトにおける、HIV感染の処置のための、上記のような式(I)、(II-A)、(II-B)、

50

I - B)、もしくは(II - C)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的組成物の使用が提供される。別の実施形態において、HIV感染を有するか、またはHIV感染を有する危険があるヒトにおいて、HIV感染を処置または予防するための、上記のような式(I)、(II - A)、(II - B)、もしくは(II - C)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的組成物の使用が提供される。

【0099】

別の実施形態において、上記のような式(I)、(II - A)、(II - B)、もしくは(II - C)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的組成物の、医学治療における使用が提供される。

【0100】

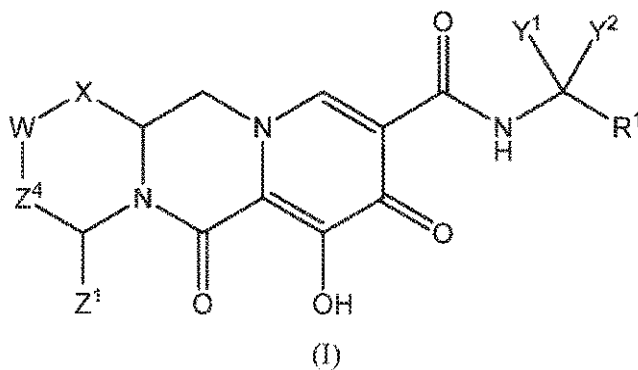
別の実施形態において、HIV感染の治療処置において使用するための、上記のような式(I)、(II - A)、(II - B)、もしくは(II - C)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的組成物の使用が提供される。別の実施形態において、HIV感染の予防処置または治療処置における使用のための、上記のような式(I)、(II - A)、(II - B)、もしくは(II - C)のいずれか1つの化合物、またはその薬学的組成物の使用が提供される。

【0101】

さらに上に記載されたように、本発明の別の実施形態において、抗ウイルス活性を有する化合物が提供され、これらの化合物は、以下の式(I)：

【0102】

【化7】



【0103】

を有するか、またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩であり、式(I)において：

Xは、-O-または-NZ³-または-CHZ³-であり；

Wは、-O-または-NZ²-または-CHZ²-であり；

Z¹、Z²およびZ³は各々独立して、水素、C₁₋₃アルキルまたはC₁₋₃ハロアルキルであるか、またはZ¹とZ²、もしくはZ¹とZ³とは一緒になって、-L-を形成し、ここでLは、-C(R^a)₂-、-C(R^a)₂C(R^a)₂-、-C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-、-C(R^a)₂OC(R^a)₂-、-C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂-、-C(R^a)₂SC(R^a)₂-、-C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂-、-C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂-、-C(R^a)₂OC(R^a)₂C(R^a)₂-、-C(R^a)₂C(R^a)₂OC(R^a)₂-、-C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂C(R^a)₂-、-C(R^a)₂C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂-、-C(R^a)₂SC(R^a)₂C(R^a)₂-、-C(R^a)₂C(R^a)₂SC(R^a)₂-、-C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂C(R^a)₂-、-C(R^a)₂C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂-、-C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂C(R^a)₂-、-C(R^a)₂C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂-、-C(R^a)₂SO₂NR^aC(R^a)₂-または-C(R^a)₂NR^aSO₂C(R^a)₂-であり；

Z⁴は、結合または-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂OCH

10

20

30

40

50

$2 - 、 - CH_2NR^aCH_2 - 、 - CH_2SCH_2 - 、 - CH_2S(O)CH_2 -$ または $- CH_2SO_2CH_2 -$ であり；

Y^1 および Y^2 は各々独立して、水素もしくは C_{1-3} アルキルであるか、または Y^1 と Y^2 とは、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3個～6個の環原子を有する炭素環式環もしくは3個～6個の環原子を有する複素環式環を形成し、ここでこの炭素環式環または複素環式環は、1個または1個より多くの R^a で必要に応じて置換されており；

R^1 は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールであり；そして

各 R^a は独立して、水素、ハロ、ヒドロキシルもしくは C_{1-4} アルキルであるか、または2個の R^a 基は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $=O$ を形成し、そして

(i) Z^1 と Z^2 、もしくは Z^1 と Z^3 とが一緒にあって、 $-L-$ を形成するか；または (ii) Y^1 と Y^2 とは、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3個～6個の環原子を有する炭素環式環もしくは3個～6個の環原子を有する複素環式環を形成するかのうちの少なくとも一方である。

【0104】

別の実施形態において、 W は $-CHZ^2-$ である。

【0105】

別の実施形態において、 Z^1 と Z^2 、または Z^1 と Z^3 とは一緒にあって、 $-L-$ を形成する。

【0106】

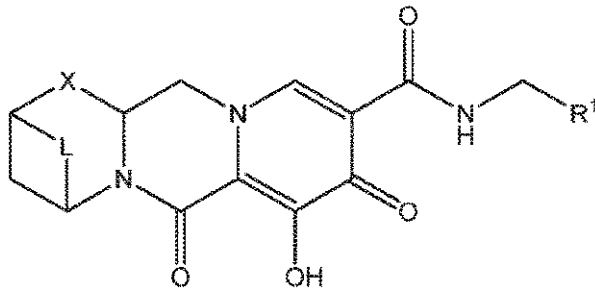
別の実施形態において、以下の式 (II-A)、(II-B)、または (II-C)：

【0107】

10

20

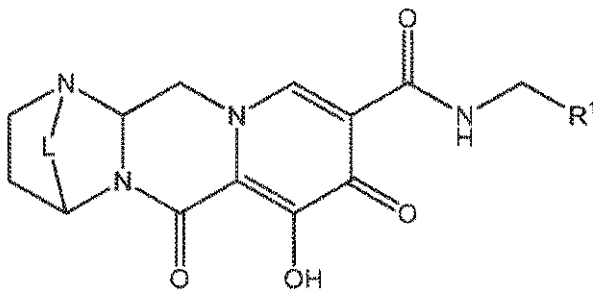
【化 8】



(II-A)

;

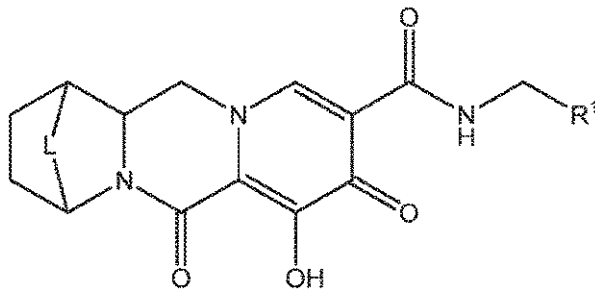
10



(II-B)

; または

20



(II-C)

30

【0108】

のうちの1つを有する化合物が提供され、ここでLは、 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ または $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ である。

40

【0109】

別の実施形態において、 Y^1 および Y^2 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、3個～6個の環原子を有する炭素環式環、または3個～6個の環原子を有する複素環式環を形成する。

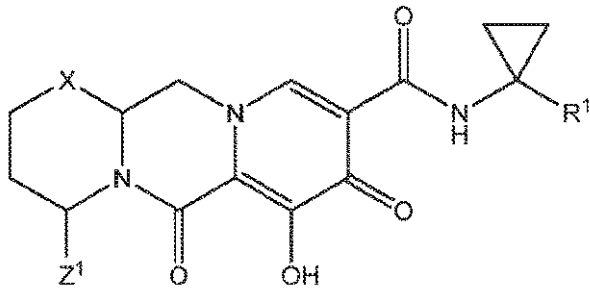
【0110】

50

別の実施形態において、以下の式 (III-A)、(III-B)、(III-C) または (III-D) :

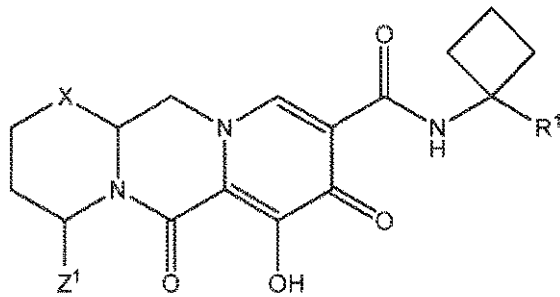
【0111】

【化9】



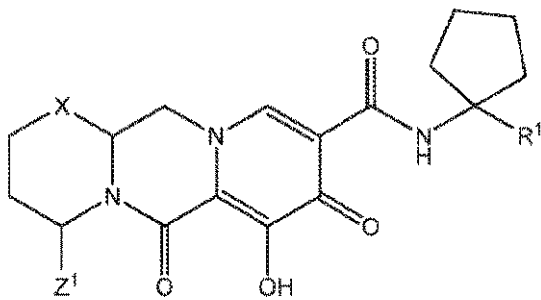
(III-A)

10



(III-B)

20



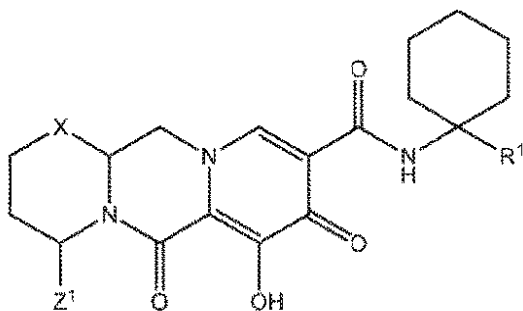
(III-C)

30

;または

【0112】

【化10】



(III-D)

40

50

【 0 1 1 3 】

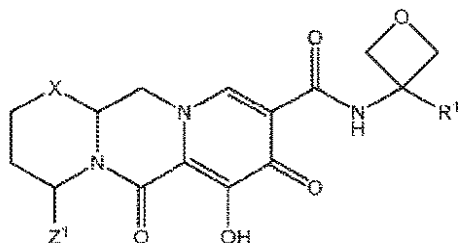
のうちの1つを有する化合物が提供され、ここでZ¹およびZ³は各々独立して、水素またはC₁₋₃アルキルである。

【 0 1 1 4 】

別の実施形態において、以下の式(III-E)、(III-F)、(III-G)または(III-H)：

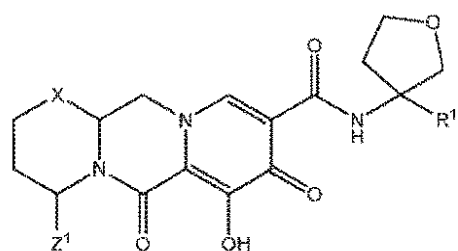
【 0 1 1 5 】

【化11】



(III-E)

10

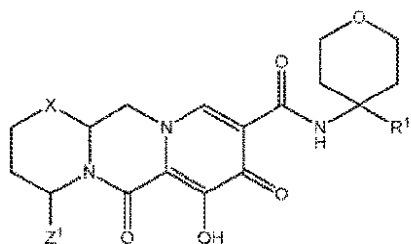


(III-F)

20

【 0 1 1 6 】

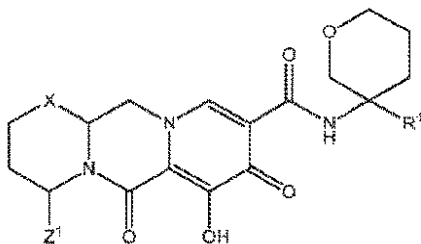
【化12】



(III-G)

30

;または



(III-H)

40

【 0 1 1 7 】

のうちの1つを有する化合物が提供され、ここでZ¹およびZ³は各々独立して、水素またはC₁₋₃アルキルである。

【 0 1 1 8 】

50

別の実施形態において、(i) Z^1 と Z^2 、または Z^1 と Z^3 と一緒に、-L-を形成すること、ならびに(ii) Y^1 および Y^2 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、3個～6個の環原子を有する炭素環式環、または3個～6個の環原子を有する複素環式環を形成することの両方である。

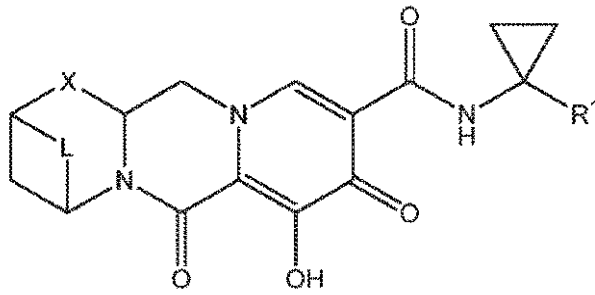
【0119】

別の実施形態において、以下の式(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)または(IV-AH)：

【0120】

【化13】

10

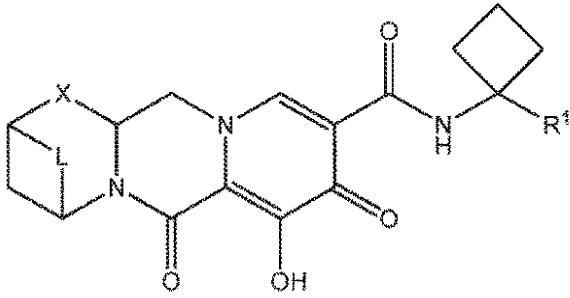


(IV-AA)

20

【0121】

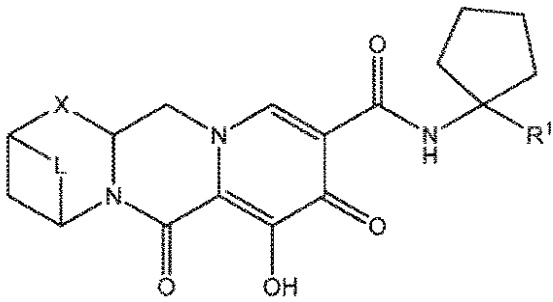
【化14】



(IV-AB)

;

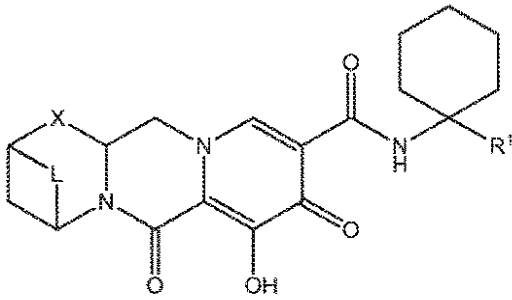
10



(IV-AC)

;

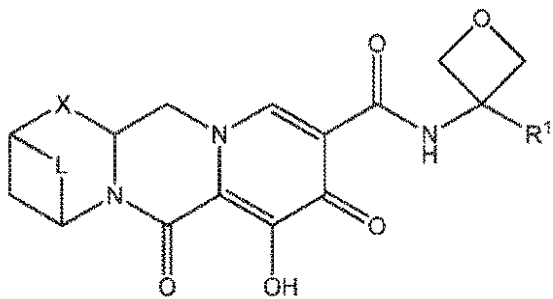
20



(IV-AD)

;

30



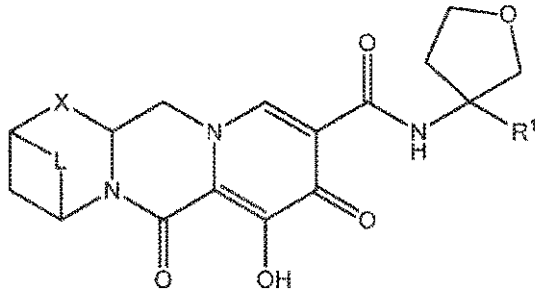
(IV-AE)

;

40

【0122】

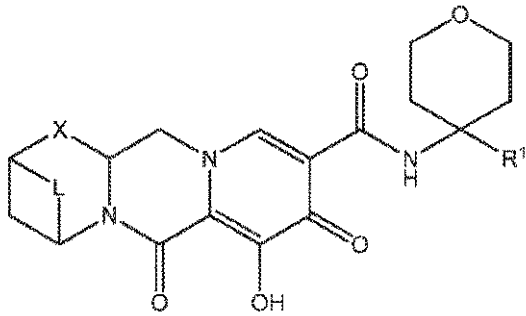
【化15】



(IV-AF)

;

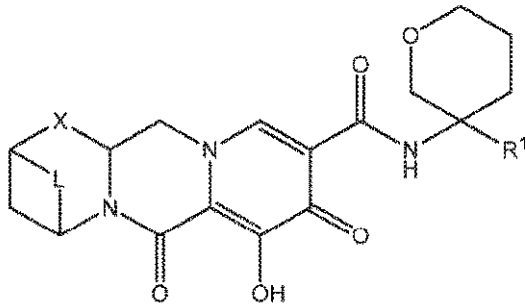
10



(IV-AG)

;または

20



(IV-AH)

30

【0123】

のうちの1つを有する化合物が提供され、ここでLは、 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ または $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ である。

40

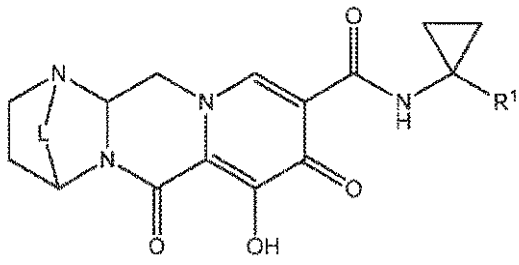
【0124】

別の実施形態において、以下の式(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)または(IV-BH)：

50

【 0 1 2 5 】

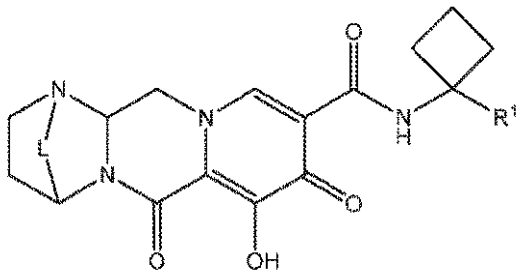
【 化 1 6 】



(IV-BA)

;

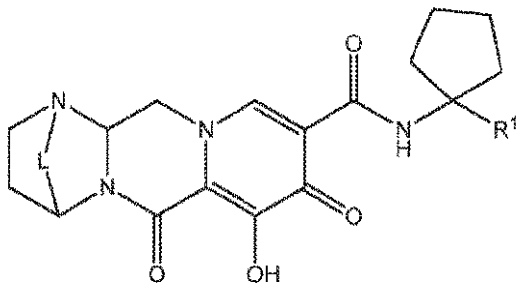
10



(IV-BB)

;

20



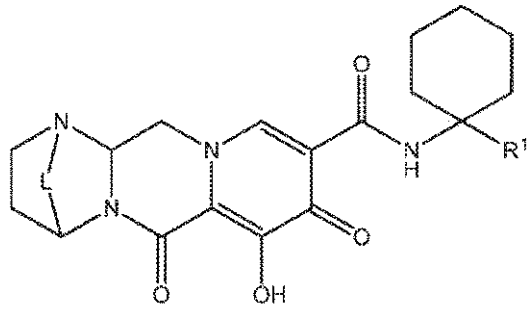
(IV-BC)

;

30

【 0 1 2 6 】

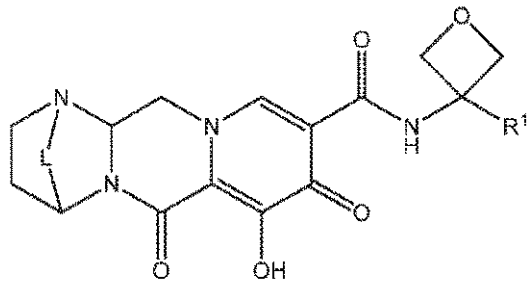
【化17】



(IV-BD)

;

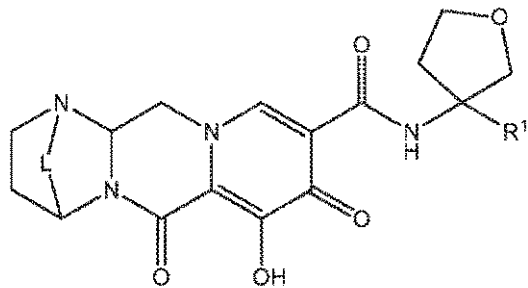
10



(IV-BE)

;

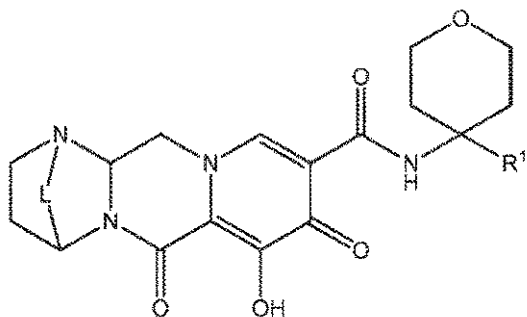
20



(IV-BF)

;

30



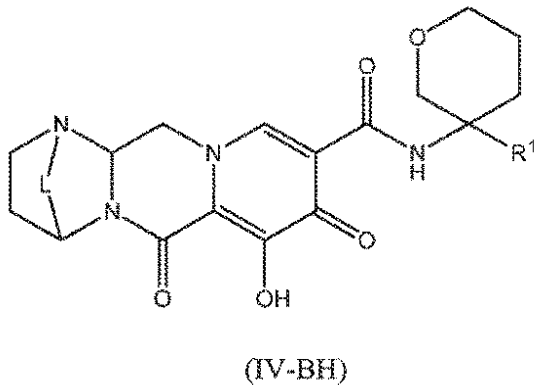
(IV-BG)

;または

40

【0127】

【化18】



10

【0128】

うちの1つを有する化合物が提供され、ここでLは、 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ または $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ である。

20

【0129】

別の実施形態において、Lは、 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、または $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ である。さらなる実施形態において、Lは $-C(R^a)_2-$ である。なおさらなる実施形態において、Lは $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ である。なおさらなる実施形態において、Lは $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ である。なおさらなる実施形態において、各 R^a は水素である。なおさらなる実施形態において、1個の R^a はメチルであり、そして残りの R^a の各々は水素である。なおさらなる実施形態において、1個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である。なおさらなる実施形態において、2個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である。なおさらなる実施形態において、1個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である。

30

【0130】

別の実施形態において、Lは、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、または $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ である。さらなる実施形態において、Lは $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ である。なおさらなる実施形態において、各 R^a は水素である。なおさらなる実施形態において、1個の R^a はメチルであり、そして残りの R^a の各々は水素である。なおさらなる実施形態において、1個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である。なおさらなる実施形態において、2個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である。なおさらなる実施形態において、1個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である。

40

【0131】

別の実施形態において、Xは $-O-$ である。さらなる実施形態において、 Z^2 は水素である。別の実施形態において、Xは $-NZ^3-$ である。別の実施形態において、Xは $-NH-$ である。別の実施形態において、Xは $-CHZ^3-$ である。別の実施形態において、

50

Xは - C H₂ - である。

【 0 1 3 2 】

別の実施形態において、Z⁴は、結合または - C H₂ - である。別の実施形態において、Z⁴は - C H₂ - である。別の実施形態において、Z⁴は結合である。

【 0 1 3 3 】

別の実施形態において、Y¹およびY²は各々独立して、水素、メチルまたはトリフルオロメチルである。

【 0 1 3 4 】

別の実施形態において、R¹は、1個のハロゲンで置換されている。さらなる実施形態において、R¹は、4 - フルオロフェニルまたは2 - フルオロフェニルである。

10

【 0 1 3 5 】

別の実施形態において、R¹はフェニルである。別の実施形態において、R¹はピリジニルである。

【 0 1 3 6 】

別の実施形態において、R¹は、少なくとも1個のハロゲンで置換されている。

【 0 1 3 7 】

別の実施形態において、R¹は、1個のハロゲンで置換されている。さらなる実施形態において、R¹は、4 - フルオロフェニルまたは2 - フルオロフェニルである。

【 0 1 3 8 】

別の実施形態において、R¹は、2個のハロゲンで置換されている。さらなる実施形態において、R¹は、2, 4 - ジフルオロフェニル、2, 3 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、または3, 5 - ジフルオロフェニルである。なおさらなる実施形態において、R¹は2, 4 - ジフルオロフェニルである。

20

【 0 1 3 9 】

別の実施形態において、R¹は、3個のハロゲンで置換されている。さらなる実施形態において、R¹は、2, 4, 6 - トリフルオロフェニルまたは2, 3, 4 - トリフルオロフェニルである。なおさらなる実施形態において、R¹は2, 4, 6 - トリフルオロフェニルである。

【 0 1 4 0 】

別の実施形態において、R¹は、3 - トリフルオロメチル - 4 - フルオロフェニルまたは2 - シクロプロポキシ - 4 - フルオロフェニルである。

30

【 0 1 4 1 】

1つの実施形態において、上記のような式(I)、(II - A)、(II - B)、(II - C)、(III - A)、(III - B)、(III - C)、(III - D)、(III - E)、(III - F)、(III - G)、(III - H)、(IV - AA)、(IV - AB)、(IV - AC)、(IV - AD)、(IV - AE)、(IV - AF)、(IV - AG)、(IV - AH)、(IV - BA)、(IV - BB)、(IV - BC)、(IV - BD)、(IV - BE)、(IV - BF)、(IV - BG)、および(IV - BH)のうちいずれか1つの化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩、ならびに薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤を含有する、薬学的組成物が提供される。

40

【 0 1 4 2 】

HIV感染を有するか、またはHIV感染を有する危険があるヒトにおいて、HIV感染を処置する方法を包含する別の実施形態が提供され、この方法は、このヒトに、治療有効量の上記のような式(I)、(II - A)、(II - B)、(II - C)、(III - A)、(III - B)、(III - C)、(III - D)、(III - E)、(III - F)、(III - G)、(III - H)、(IV - AA)、(IV - AB)、(IV - AC)、(IV - AD)、(IV - AE)、(IV - AF)、(IV - AG)、(IV - AH)、(IV - BA)、(IV - BB)、(IV - BC)、(IV - BD)、(IV - B

50

E)、(IV-BF)、(IV-BG)、および(IV-BH)のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的組成物を投与することによる。HIV感染を有するか、またはHIV感染を有する危険があるヒトにおいて、HIV感染を処置または予防する方法を包含する別の実施形態が提供され、この方法は、このヒトに、治療有効量の上記のような式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、および(IV-BH)のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的組成物を投与することによる。

10

【0143】

別の実施形態において、上記のような式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、および(IV-BH)のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的組成物の、HIV感染を有するか、またはHIV感染を有する危険があるヒトにおける、HIV感染の処置のための使用。別の実施形態において、上記のような式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、および(IV-BH)のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的組成物の、HIV感染を有するか、またはHIV感染を有する危険があるヒトにおける、HIV感染の処置または予防のための使用。

20

【0144】

別の実施形態において、上記のような式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、および(IV-BH)のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的組成物の、医学治療における使用が提供される。

30

【0145】

別の実施形態において、上記のような式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG)、および(IV-BH)のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的組成物の、HIV感染の治療処置における使用のための使用が提供される。別の実施形態において、上記のような式(I)、(II-A)、(II-B)、(II-C)、(III-A)、(III-B)、(III-C)、(III-D)、(III-E)、(III-F)、(III-G)、(III-H)、(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)、(IV-AH)、(IV-BA)、(IV-BB)

40

50

)、(IV - BC)、(IV - BD)、(IV - BE)、(IV - BF)、(IV - BG)、および(IV - BH)のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的組成物の、HIV感染の予防処置または治療処置における使用のための使用が提供される。

【0146】

上記のような式(I)、(II - A)、(II - B)、(II - C)、(III - A)、(III - B)、(III - C)、(III - D)、(III - E)、(III - F)、(III - G)、(III - H)、(IV - AA)、(IV - AB)、(IV - AC)、(IV - AD)、(IV - AE)、(IV - AF)、(IV - AG)、(IV - AH)、(IV - BA)、(IV - BB)、(IV - BC)、(IV - BD)、(IV - BE)、(IV - BF)、(IV - BG)、および(IV - BH)の化合物の任意の実施形態、
 ならびに上記のような式(I)、(II - A)、(II - B)、(II - C)、(III - A)、(III - B)、(III - C)、(III - D)、(III - E)、(III - F)、(III - G)、(III - H)、(IV - AA)、(IV - AB)、(IV - AC)、(IV - AD)、(IV - AE)、(IV - AF)、(IV - AG)、(IV - AH)、(IV - BA)、(IV - BB)、(IV - BC)、(IV - BD)、(IV - BE)、(IV - BF)、(IV - BG)、および(IV - BH)の化合物において、 R^1 、 R^a 、X、W、 Y^1 、 Y^2 、L、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、または Z^4 基について本明細書中に記載される任意の特定の置換基は、式(I)、(II - A)、(II - B)、(II - C)、(III - A)、(III - B)、(III - C)、(III - D)、(III - E)、(III - F)、(III - G)、(III - H)、(IV - AA)、(IV - AB)、(IV - AC)、(IV - AD)、(IV - AE)、(IV - AF)、(IV - AG)、(IV - AH)、(IV - BA)、(IV - BB)、(IV - BC)、(IV - BD)、(IV - BE)、(IV - BF)、(IV - BG)、および(IV - BH)の化合物の他の実施形態および/または置換基と独立して組み合わせられて、上に具体的には記載されない本発明の実施形態を形成し得ることが理解される。さらに、置換基の列挙が、任意の特定の R^1 、 R^a 、X、W、 Y^1 、 Y^2 、L、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、または Z^4 について、任意の特定の実施形態および/または請求項について列挙される場合、各個々の置換基は、その特定の実施形態および/または請求項から削除されてもよいこと、ならびに残りの置換基の列挙は、本発明の範囲内であるとみなされることが理解される。

【0147】

当業者が理解するように、 Z^1 と Z^2 、または Z^1 と Z^3 とが一緒になって - L - を形成する、式(I)、(II - A)、(II - B)、(II - C)、(IV - AA)、(IV - AB)、(IV - AC)、(IV - AD)、(IV - AE)、(IV - AF)、(IV - AG)、(IV - AH)、(IV - BA)、(IV - BB)、(IV - BC)、(IV - BD)、(IV - BE)、(IV - BF)、(IV - BG)、および(IV - BH)の化合物は、数個の異なる方法で示され得る。例えば、実施例3の化合物3は：

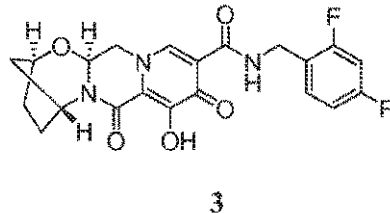
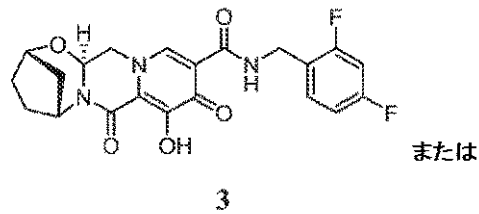
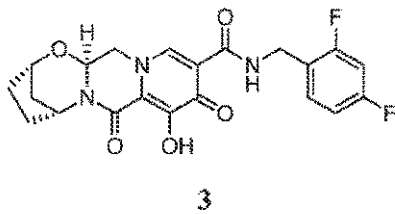
【0148】

10

20

30

【化19】



10

【0149】

のように示され得る。

【0150】

薬学的組成物

投与の目的で、特定の実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、未加工の化学物質として投与されるか、または薬学的組成物として製剤化される。本明細書中に開示される薬学的組成物は、式(I)の化合物、および薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤のうちの1つまたは1つより多くを含有する。式(I)の化合物は、この組成物中に、目的の特定の疾患または状態を処置するために有効な量で存在する。式(I)の化合物の活性は、当業者によって、例えば、以下の実施例に記載されるように決定され得る。適切な濃度および投薬量は、当業者によって容易に決定され得る。特定の実施形態において、式(I)の化合物は、この薬学的組成物中に、約25mg~約500mgの量で存在する。特定の実施形態において、式(I)の化合物は、この薬学的組成物中に、約100mg~約300mgの量で存在する。特定の実施形態において、式(I)の化合物は、この薬学的組成物中に、約25mg、50mg、100mg、200mg、300mg、400mgまたは約500mgの量で存在する。

20

30

【0151】

本発明の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩の、純粋な形態または適切な薬学的組成物中での投与は、類似の有用性を与える剤の認容された投与様式のうちのいずれかによって、行われる。本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物を適切な薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と合わせることによって調製され、そして特定の実施形態においては、固体、半固体、液体または気体の形態の調製物(例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏剤、液剤、坐剤、注射剤、吸入剤、ゲル、微小球、およびエアロゾル)に製剤化される。このような薬学的組成物を投与する例示的な経路としては、限定されないが、経口、局所、経皮、吸入、非経口、舌下、頬、直腸、膺、および鼻内が挙げられる。本発明の薬学的組成物は、それに含まれる活性成分が、患者へのこの組成物の投与の際に生体利用可能であるように、製剤化される。被験体または患者に投与される組成物は、1または1より多い投薬単位の形態をとり、ここで例えば、錠剤は、1つの投薬単位であり得、そしてエアロゾル形態の本発明の化合物の1個の容器は、複数の投薬単位を保持し得る。このような剤形を調製する実際の方法は、当業者に公知であるか、または明らかになる。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版(Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)を参照のこと。いずれにせよ、投与されるべき組成物は、本明細書中に記載される教示に従って、目的の疾患または状態の処置のための、治療有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に受容

40

50

可能な塩を含有する。

【0152】

本明細書中に開示される薬学的組成物は、製薬分野において周知である方法によって調製される。例えば、特定の実施形態において、注射によって投与されることが意図される薬学的組成物は、本発明の化合物を滅菌蒸留水と合わせて、溶液を形成することにより調製される。いくつかの実施形態において、均質な溶液または懸濁物の形成を容易にするために、界面活性剤が添加される。界面活性剤とは、水性送達系中での化合物の溶解または均質な懸濁を容易にするように、本発明の化合物と非共有結合相互作用する化合物である。

【0153】

本発明の化合物、またはそれらの薬学的に受容可能な塩は、治療有効量で投与され、この治療有効量は、種々の要因（使用される特定の化合物の活性；その化合物の代謝安定性および作用の長さ；患者の年齢、体重、一般的な健康状態、性別、および食事；投与の様式および回数；排泄の速度；薬物の組み合わせ；特定の障害または状態の重篤度；ならびに治療を受ける被験体が挙げられる）に依存して変わる。

【0154】

併用療法

1つの実施形態において、HIV感染を有するか、またはHIV感染を有する危険があるヒトにおいて、HIV感染を処置または予防する方法が提供され、この方法は、このヒトに、治療有効量の本明細書中に開示される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、治療有効量の1種または1種より多くのさらなる治療剤と組み合わせて投与する工程を包含する。

【0155】

1つの実施形態において、本明細書中に開示される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、1種または1種より多くのさらなる治療剤、および薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と組み合わせて含有する薬学的組成物が提供される。

【0156】

1つの実施形態において、本明細書中に開示される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、1種または1種より多くのさらなる治療剤と組み合わせて含有する併用薬剤が提供される。

【0157】

上記実施形態において、このさらなる治療剤は、抗HIV剤であり得る。例えば、いくつかの実施形態において、このさらなる治療剤は、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、侵入阻害剤（entry inhibitor）（例えば、CCR5阻害剤、gp41阻害剤（すなわち、融合阻害剤（fusion inhibitor））およびCD4結合阻害剤（CD4 attachment inhibitor））、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、G6PDおよびNADH-オキシダーゼ阻害剤、HIVキャプシドを標的とする化合物（「キャプシド阻害剤（capsid inhibitor）」；例えば、キャプシド重合阻害剤またはキャプシド分断化合物（例えば、WO 2013/006738（Gilead Sciences）、US 2013/0165489（University of Pennsylvania）、およびWO 2013/006792（Pharma Resources））に開示されるもの）、薬物速度論エンハンサー（pharmacokinetic enhancer）、およびHIVを処置するための他の薬物、ならびにこれらの組み合わせからなる群より選択される。さらなる実施形態において、このさらなる治療剤は、以下のうちの1つまたは1つより多くから選択される：

（1）アンプレナビル（amprenavir）、アタザナビル、ホスアンプレナビル、インジナビル、ロピナビル（lopinavir）、リトナビル、ネルフィナビル、サ

10

20

30

40

50

キナビル、チプラナビル (tipranavir)、ブレカナビル (brecanavir)、ダルナビル (darunavir)、TMC - 126、TMC - 114、モゼナビル (mozenavir) (DMP - 450)、JE - 2147 (AG1776)、L - 756423、RO0334649、KNI - 272、DPC - 681、DPC - 684、GW640385X、DG17、PPL - 100、DG35、およびAG 1859からなる群より選択される、HIVプロテアーゼ阻害剤；

(2) カブラビリン (capravirine)、エミビリン (emivirine)、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノリドA (calanolide A)、エトラビリン (etravirine)、GW5634、DPC - 083、DPC - 961、DPC - 963、MIV - 150、TMC - 120、リルピビレン (rilpivirene)、BILR 355 BS、VRX 840773、レルシビリン (lersivirine) (UK - 453061)、RDEA806、KM023およびMK - 1439からなる群より選択される、逆転写酵素のHIV非ヌクレオチド阻害剤またはHIV非ヌクレオチド阻害剤；

10

(3) ジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン (stavudine)、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル (amdoxovir)、エルブシタビン (elvucitabine)、アロブジン (alovudine)、MIV - 210、± - FTC、D - d4FC、エムトリシタビン、ホスファジド、フォジブジンジドキシル (fozivudine tidoxil)、アプリシチビン (apricitibine) (AVX754)、KP - 1461、GS - 9131 (Gilead Sciences) およびフォサルブジンチドキシル (fosalvudine tidoxil) (以前はHDP 99.0003) からなる群より選択される、逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤；

20

(4) テノホビル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルアラフェナミド (tenofovir alafenamide fumarate) (Gilead Sciences)、GS - 7340 (Gilead Sciences)、GS - 9148 (Gilead Sciences)、アデホビル、アデホビルジピボキシル (adefovir dipivoxil)、CMX - 001 (Chimerix) またはCMX - 157 (Chimerix) からなる群より選択される、逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤；

30

(5) クルクミン、クルクミンの誘導体、チコル酸 (chicoric acid)、チコル酸の誘導体、3,5 - ジカフェオイルキニン酸、3,5 - ジカフェオイルキニン酸の誘導体、オーリントリカルボン酸、オーリントリカルボン酸の誘導体、カフェー酸フェネチルエステル、カフェー酸フェネチルエステルの誘導体、チルホスチン (tyrphostin)、チルホスチンの誘導体、ケルセチン、ケルセチンの誘導体、S - 1360、AR - 177、L - 870812、およびL - 870810、ラルテグラビル (raltegravir)、BMS - 538158、GSK364735C、BMS - 707035、MK - 2048、BA 011、エルビテグラビル (elvitegravir)、ドルテグラビル (dolutegravir) およびGSK - 744からなる群より選択される、HIVインテグラーゼ阻害剤；

40

(6) HIV非触媒部位、アロステリック、インテグラーゼ阻害剤 (NCINI) (BI - 224436、CX0516、CX05045、CX14442、WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO 2012/003497 (Gilead Sciences)、WO 2012/003498 (Gilead Sciences) (これらの各々は、その全体が本明細書中に参考として援用される) に開示される化合物が挙げられるが、これらに限定されない)；

(7) エンフビルチド (enfuvirtide)、シフビルチド (sifuvirtide)

50

ide)、アルブビルチド(albuvir tide)、FB006M、およびTRI-1144からなる群より選択される、gp41阻害剤;

(8) CXCR4阻害剤AMD-070;

(9) 侵入阻害剤SP01A;

(10) gp120阻害剤BMS-488043;

(11) G6PDおよびNADH-オキシダーゼ阻害剤であるイムニチン(immunitin);

(12) アプラビロク(aplaviroc)、ビクリビロク(vicriviroc)、マラビロク(maraviroc)、セニクリビロク(cenicriviroc)、PRO-140、INCB15050、PF-232798(Pfizer)、およびCCR5mAb004からなる群より選択される、CCR5阻害剤;

(13) イダリツマブ(ibalizumab)(TMB-355)およびBMS-068(BMS-663068)からなる群より選択される、CD4結合阻害剤;

(14) コピシスタット(cobicistat)およびSPI-452からなる群より選択される、薬物速度論エンハンサー;および

(15) BAS-100、SPI-452、REP 9、SP-01A、TNX-355、DES6、ODN-93、ODN-112、VGV-1、PA-457(ベビリマト(bevirimat))、HRG214、VGX-410、KD-247、AMZ 0026、CYT 99007A-221 HIV、DEBIO-025、BAY 50-4798、MDX010(イピリムマブ(ipilimumab))、PBS 119、ALG 889、およびPA-1050040(PA-040)からなる群より選択される、HIVを処置するための他の薬物、

ならびにこれらの組み合わせ。

【0158】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、2種、3種、4種、またはより多くのさらなる治療剤と合わせられる。特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、2種のさらなる治療剤と合わせられる。他の実施形態において、本明細書中に開示される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、3種のさらなる治療剤と合わせられる。さらなる実施形態において、本明細書中に開示される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、4種のさらなる治療剤と合わせられる。これらの2種、3種、4種、またはより多くのさらなる治療剤は、同じクラスの治療剤から選択される異なる治療剤であり得るか、またはこれらは、異なるクラスの治療剤から選択され得る。特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤および逆転写酵素のHIV非ヌクレオチド阻害剤と合わせられる。別の特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤、およびHIVプロテアーゼ阻害化合物と合わせられる。さらなる実施形態において、本明細書中に開示される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオチド阻害剤、およびHIVプロテアーゼ阻害化合物と合わせられる。さらなる実施形態において、本明細書中に開示される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩は、逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオチド阻害剤、および薬物速度論エンハンサーと合わせられる。

【0159】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物が、上記のような1種または1種より多くのさらなる治療剤と合わせられる場合、この組成物の成分は、同時または逐次的な投薬計画として投与される。逐次投与される場合、この組み合わせ物は、2回または2回より多い投与で投与され得る。

【0160】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物は、患者への同時投与のため

10

20

30

40

50

のユニタリ剤形に（例えば、経口投与のための固体剤形として）、1種または1種より多くのさらなる治療剤と合わせられる。

【0161】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物は、1種または1種より多くのさらなる治療剤と一緒に投与される。本明細書中に開示される化合物と1種または1種より多くのさらなる治療剤との同時投与は一般に、本明細書中に開示される化合物と1種または1種より多くのさらなる治療剤との同時投与または逐次投与と呼ばれ、その結果、治療有効量の、本明細書中に開示される化合物と、1種または1種より多くのさらなる治療剤との両方が、患者の身体内に存在する。

【0162】

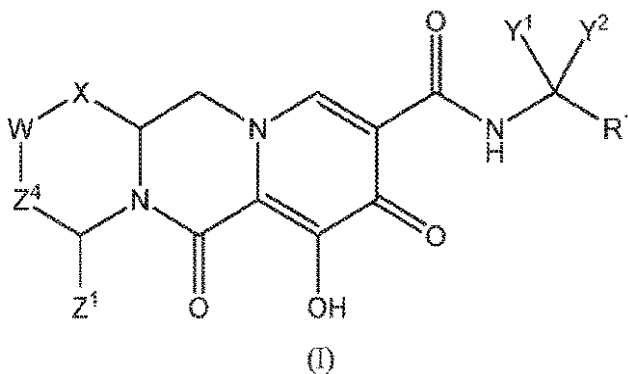
同時投与は、単位投薬量の本明細書中に開示される化合物の、単位投薬量の1種または1種より多くのさらなる治療剤の投与の前または後の投与（例えば、1種または1種より多くのさらなる治療剤の投与の数秒以内、数分以内、または数時間以内の、本明細書中に開示される化合物の投与）を包含する。例えば、いくつかの実施形態において、単位用量の本明細書中に開示される化合物が先に投与され、その後、数秒以内または数分以内に、単位用量の1種または1種より多くのさらなる治療剤の投与が行われる。あるいは、他の実施形態において、単位用量の1種または1種より多くのさらなる治療剤が先に投与され、その後、単位用量の本明細書中に開示される化合物の投与が、数秒以内または数分以内に行われる。いくつかの実施形態において、単位用量の本明細書中に開示される化合物が先に投与され、その後、ある時間（例えば、1時間～12時間）の後に、単位用量の1種または1種より多くのさらなる治療剤の投与が行われる。他の実施形態において、単位用量の1種または1種より多くのさらなる治療剤が先に投与され、その後、ある時間（例えば、1時間～12時間）の後に、単位用量の本明細書中に開示される化合物の投与が行われる。

【0163】

以下の実施例は、本発明の化合物、すなわち式(I)の化合物：

【0164】

【化20】



【0165】

を製する種々の方法を図示し、式(I)において、R¹、X、W、Y¹、Y²、Z¹、Z²、またはZ⁴は、上で定義されたとおりである。当業者は、類似の方法によって、または当業者に公知である他の方法を組み合わせることによって、これらの化合物を製することが可能であり得ることが、理解される。当業者は、適切な出発成分を使用し、そして必要に応じて合成のパラメータを変更することによって、以下に具体的には説明されない式(I)の他の化合物を、以下に記載される方法と類似の方法で製することが可能であることもまた、理解される。一般に、出発成分は、Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI、およびFluorochem USAなどの供給源から得られ得るか、または当業者に公知である供給源（例えば、Advanced Organi

c Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版 (Wiley, 2000年12月)を参照のこと)により合成され得るか、または本明細書中に記載されるように調製され得る。

【0166】

以下の実施例は、説明の目的で提供されるのであり、限定ではない。

【実施例】

【0167】

一般合成スキーム

スキーム1~3は、本発明のさらなる実施形態として提供され、そして式(I)を有する化合物を調製するために使用され得る一般方法、および式(I)を有するさらなる化合物を調製するために使用され得る一般方法を説明する。

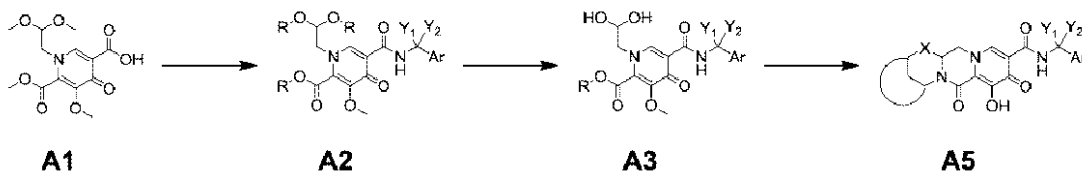
10

【0168】

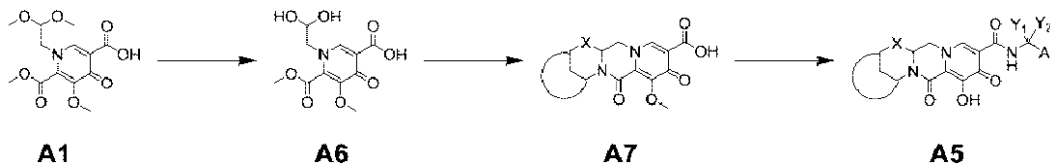
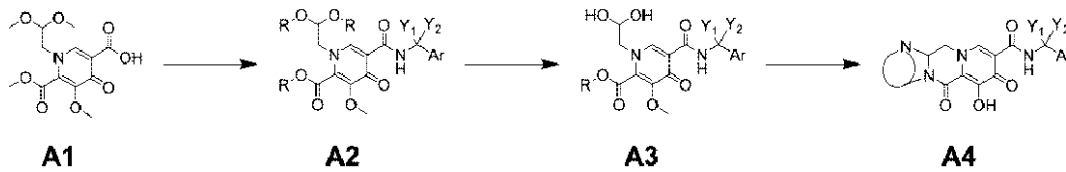
スキーム1

【0169】

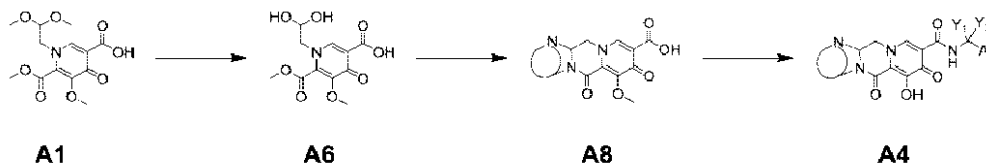
【化21】



20



30



【0170】

A1は、適切なアミンおよびカップリング試薬（例えば、HATUまたはEDCI）を用いて、アミドA2に転換され得る。A2は、強酸（例えば、メタンサルホン酸）を用いて、A3に転換され得る。A3は、適切な環状ジアミンまたは環状アミノアルコールとの加熱、その後、臭化マグネシウムなどの試薬でのメチル脱保護によって、A5またはA4のいずれかに転換され得る。

40

【0171】

あるいは、A1は、強酸（例えば、メタンサルホン酸）での処理によって、A6に転換され得る。A6は、適切な環状ジアミンまたは環状アミノアルコールと縮合させられ、その後、臭化マグネシウムなどの試薬でメチル脱保護されて、それぞれA7またはA8のいずれかを形成し得る。A7またはA8は、適切なアミンおよびカップリング試薬（例えば、HATUまたはEDCI）での処理、その後、臭化マグネシウムなどの試薬でのメチル

50

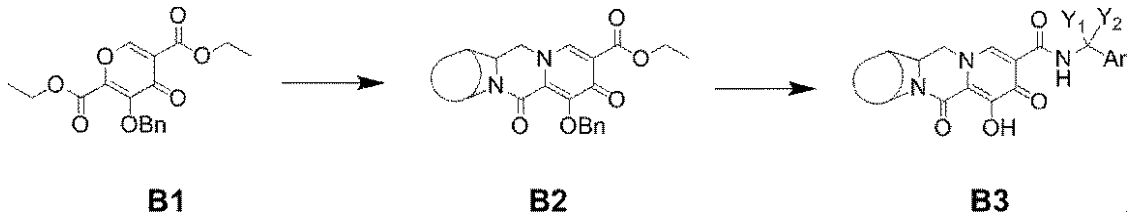
脱保護によって、アミド A 5 および A 4 に転換され得る。

【 0 1 7 2 】

スキーム 2

【 0 1 7 3 】

【 化 2 2 】



10

【 0 1 7 4 】

B 1 (W O 2 0 1 2 / 0 1 8 0 6 5 に記載されるような) は、還流条件下でジアミンと縮合して、B 2 を与える。B 2 は、加水分解され、そしてアミド形成法によりアミンとカップリングして、ベンジル保護基を除去すると、生成物 B 3 を与える。

【 0 1 7 5 】

代表的な化合物

実施例 1

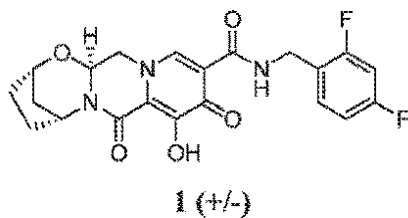
化合物 1 の調製

N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7 , 9 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 , 7 , 9 , 1 3 , 1 3 a - オクタヒドロ - 2 , 5 - メタノピリド [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 1 - b] [1 , 3] オキサゼピン - 1 0 - カルボキサミド

20

【 0 1 7 6 】

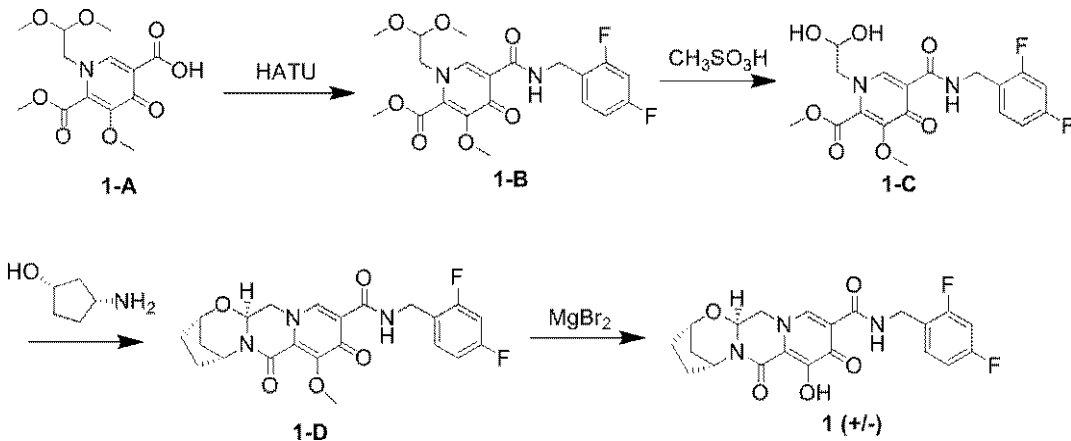
【 化 2 3 】



30

【 0 1 7 7 】

【 化 2 4 】



40

【 0 1 7 8 】

工程 1

1 - (2 , 2 - ジメトキシエチル) - 5 - メトキシ - 6 - (メトキシカルボニル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (1 - A , 0 . 3 0 0 g , 0 . 9 5 m m o l) (W O 2 0 1 1 / 1 1 9 5 6 6 A 1 に記載されるように調製した) を、乾燥トルエンから 1 回エバポレートし、アセトニトリル (4 m L) に懸濁させ、そして N ,

50

N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.329 mL, 1.90 mmol)、2, 4 - ジフルオロベンジルアミン (0.125 mL, 1.05 mmol) および HATU (0.433 g, 1.14 mmol) で処理した。この反応混合物を10分間攪拌し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (10% から60%の酢酸エチル:ジクロロメタン) により精製して、化合物5 - (2, 4 - ジフルオロベンジルカルバモイル) - 1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチル 1 - Bを得た。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.28 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 15.4, 8.6 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 4.52 (m, 3H), 4.22 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.29 (d, 6H)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₂₃F₂N₂O₇: 441.15; found: 441.2。

【0179】

工程2

アセトニトリル (0.9 mL) および酢酸 (0.1 mL) 中の5 - (2, 4 - ジフルオロベンジルカルバモイル) - 1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチル (1 - B, 0.106 g, 0.24 mmol) をメタンスルホン酸 (0.005 mL, 0.072 mmol) で処理し、黄色のキャップで密封し、そして70 °Cまで加熱した。16時間後、この混合物を冷却して、5 - (2, 4 - ジフルオロベンジルカルバモイル) - 1 - (2, 2 - ジヒドロキシエチル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチル 1 - Cの粗製溶液を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 413.12; found: 413.1。

【0180】

工程3および4

5 - (2, 4 - ジフルオロベンジルカルバモイル) - 1 - (2, 2 - ジヒドロキシエチル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチル (1 - C, 0.65 mLの先の工程から得られた粗製混合物, 0.17 mmol) を、アセトニトリル (0.65 mL) およびシス - 3 - アミノシクロペンタノール (0.06 mL) で処理した。この反応混合物を密封し、そして90 °Cまで加熱した。30分後、この反応混合物を冷却し、そして臭化マグネシウム (0.063 g, 0.34 mmol) を添加した。この混合物を再度密封し、そして50 °Cまで加熱した。10分後、この反応混合物をジクロロメタンと塩酸 (0.2 M aq) との間で分配した。その有機層を除去し、そしてその水層をジクロロメタンで再度抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。prep - HPLC精製 (30% ~ 70%のアセトニトリル:水, 0.1%のTFA) により、化合物1をラセミ混合物として得た。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 12.45 (br s, 1H), 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 15.4, 8.6 Hz, 1H), 7.23 (dt, J = 2.5, 9.9 Hz, 1H), 7.05 (dt, J = 2.2, 8.7 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.68 (dd, J = 13.2, 4.0 Hz, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.6, 9.4 Hz), 1.93 (br s, 4H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz), 1.57 (dt, J = 12.2, 3.2 Hz)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432.14; found: 432.2。

10

20

30

40

50

【0181】

実施例2および3

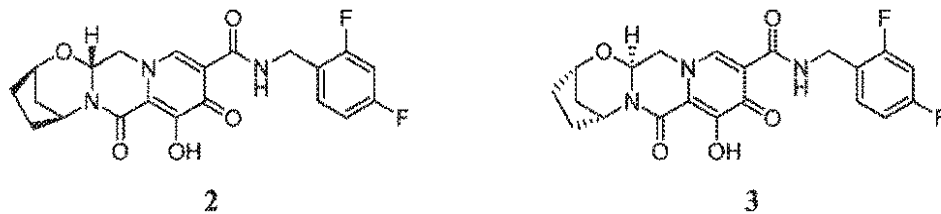
化合物2および3の調製

(2R, 5S, 13aR) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2' : 4, 5]ピラジノ[2, 1 - b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド(2)および(2S, 5R, 13aS) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2' : 4, 5]ピラジノ[2, 1 - b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド(3)

10

【0182】

【化25】



2

3

【0183】

20

化合物1(16mg)を、キラルHPLCによって、Chiralpak AS-Hを使用して、100%のエタノールを溶出液として使用して分離して、化合物2および3をエナンチオマー的に濃縮された形態で得た。化合物2について：LCMS - ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀F₂N₃O₅ : 432.14 ; found : 432.2, キラルHPLC保持時間 = 4.50分 (Chiralpak AS-H, 150 x 4.6mm, 1mL/分 EtOH)。化合物3について：LCMS - ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀F₂N₃O₅ : 432.14 ; found : 432.2, キラルHPLC保持時間 = 6.84分 (Chiralpak AS-H, 150 x 4.6mm, 1mL/分 EtOH)。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 12.45 (br s, 1H), 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.05 (dt, J = 1.8 Hz, 8.7 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz), 5.09 (br s, 1H), 4.68 (dd, J = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.6, 9.4 Hz, 1H), 1.93 (br s, 4H), 1.83 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.57 (m, 1H)。

30

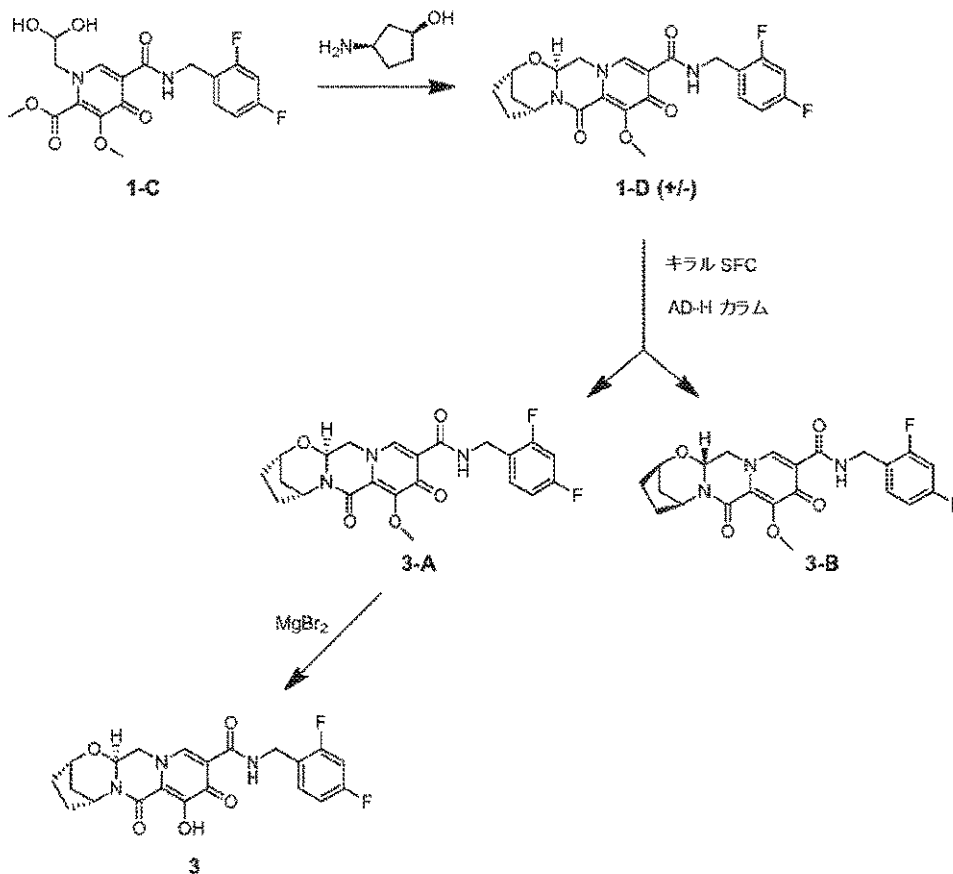
【0184】

40

あるいは、化合物3を以下のように調製した：

【0185】

【化26】



10

20

【0186】

5 - (2 , 4 - ジフルオロベンジルカルバモイル) - 1 - (2 , 2 - ジヒドロキシエチル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチル (1 - C , 0 . 0 2 6 m L のメタンスルホン酸を含む 5 m L の 9 : 1 のアセトニトリル : 酢酸中 1 . 2 m m o l) を、アセトニトリル (5 . 0 m L) およびシス - 3 - アミノシクロペンタノール (0 . 2 4 g , 2 . 4 m m o l) で処理した。この反応混合物を密封し、そして 9 0 °C まで加熱した。3 0 分後、この反応混合物を冷却し、炭酸カリウム (0 . 3 3 2 g , 2 . 4 m m o l) で処理し、密封し、そして 9 0 °C まで再度加熱した。1 5 分後、この混合物を冷却し、そしてジクロロメタンと塩酸 (0 . 2 M 水性) との間で分配した。その有機層を除去し、そしてその水溶液をジクロロメタンで再度抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム (無水) で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0 % ~ 8 % のエタノール (1 1 % の水酸化アンモニウム飽和水溶液を含む)) により精製して、中間体 1 - D を得た。LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ calculated for C₂₂H₂₂F₂N₃O₅ : 4 4 6 . 1 5 ; found : 4 4 6 . 2 。

30

40

【0187】

中間体 1 - D (2 7 0 m g) をキラル SFC により、5 0 m m の Chiralpak AD - H カラムで、超臨界二酸化炭素中 5 0 % の (1 : 1 のメタノール : アセトニトリル) を溶出液として使用して分離して、中間体 3 - A (最初に溶出するピーク) および 3 - B (2 番目に溶出するピーク) をエナンチオ濃縮された形態で得た。3 - A について : LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ calculated for C₂₂H₂₂F₂N₃O₅ : 4 4 6 . 1 5 ; found : 4 4 6 . 2 。 3 - B について : LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ calculated for C₂₂H₂₂F₂N₃O₅ : 4 4 6 . 1 5 ; found : 4 4 6 . 2 。

【0188】

50

アセトニトリル (5 mL) 中の中間体 3 - A (0.110 g, 0.247 mmol) を臭化マグネシウム (0.091 g, 0.494 mmol) で少しずつ処理し、密封し、そして 50 °C まで加熱した。10 分後、この混合物を冷却し、そしてジクロロメタンと塩酸 (0.2 M 水性) との間で分配した。その有機層を分離し、そしてその水性物質をジクロロメタンで再度抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。分取 HPLC 精製 (30% ~ 70% のアセトニトリル : 水, 0.1% の TFA) により、化合物 3 をエナンチオ濃縮された形態で得た。キラル HPLC 保持時間 = 6.51 分 (Chiralpak AS-H, 150 x 4.6 mm, 1 mL / 分 EtOH)。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀F₂N₃O₅ : 432.14 ; found : 432.2。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 12.45 (br s, 1H), 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.05 (dt, J = 1.8 Hz, 8.7 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz), 5.09 (br s, 1H), 4.68 (dd, J = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.6, 9.4 Hz, 1H), 1.93 (br s, 4H), 1.83 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.57 (m, 1H)。

10

【0189】

20

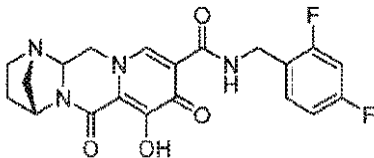
実施例 4

化合物 4 の調製

(1S, 4R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 6, 8, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2H - 1, 4 - メタノピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - a] ピリミジン - 9 - カルボキサミド

【0190】

【化 27】



4

30

【0191】

5 - (2, 4 - ジフルオロベンジルカルバモイル) - 1 - (2, 2 - ジヒドロキシエチル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチル (1 - C, 0.002 mL のメタンスルホン酸を含む 0.53 mL の 9 : 1 のアセトニトリル : 酢酸中 0.12 mmol) を、アセトニトリル、次いで (R) - ピロリジン - 3 - アミン (0.032 mL, 0.36 mmol) で処理した。この反応混合物にキャップをし、そして 90 °C で 5.5 時間加熱した。冷却後、この混合物をジクロロメタンと重炭酸ナトリウム (1 M 水性) との間で分配した。その有機層を分離し、そしてその水性物質を酢酸エチルで再度抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム (無水) で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をアセトニトリル (1 mL) に溶解させ、臭化マグネシウム (0.022 g, 0.12 mmol) で処理し、キャップをし、そして 50 °C で 10 分間加熱した。冷却後、この混合物をジクロロメタンと塩化アンモニウム (飽和) との間で分配した。その有機層を分離し、そしてその水性物質をジクロロメタンで再度抽出した。その水層を HCl (aq) で pH = 1 まで調整し、そしてジクロロメタンで再度抽出した。その水溶液を NaOH (aq) で pH = 3 まで調整し、そしてジクロロメタンで再度抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。分取 HPLC 精製 (10% ~ 55% のアセトニトリル : 水, 0.1% の TFA) により、化合物 4

40

50

を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) 8.42 (s, 1H), 7.42 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 5.07 (br s, 1H), 4.73 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.51 (br d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.4 - 3.0 (m, 3H), 2.76 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.15 - 2.0 (m, 1H), 1.9 - 1.8 (m, 1H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 417.14; found: 417.2。

【0192】

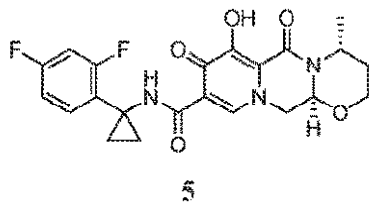
実施例 5

化合物 5 の調製

(4R, 12aS) - N - (1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロピル) - 7 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 6, 8, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2H - [1, 3]オキサジノ[3, 2-d]ピリド[1, 2-a]ピラジン - 9 - カルボキサミド

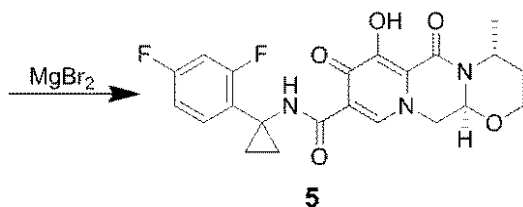
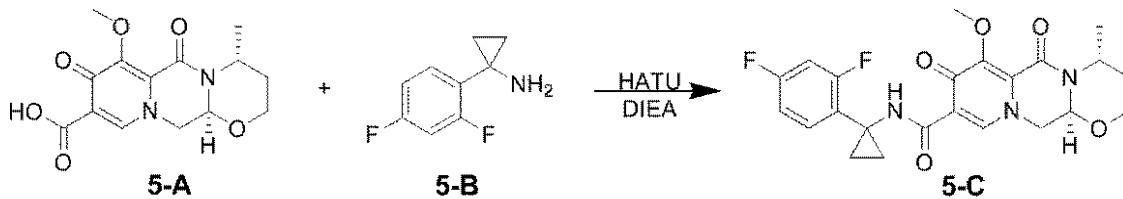
【0193】

【化28】



【0194】

【化29】



【0195】

工程 1

(4R, 12aS) - 7 - メトキシ - 4 - メチル - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 6, 8, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2H - [1, 3]オキサジノ[3, 2-d]ピリド[1, 2-a]ピラジン - 9 - カルボン酸 (中間体 5 - A) を、(3S, 11aR) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 5, 7 - ジオキソ - 2, 3, 5, 7, 11, 11a - ヘキサヒドロオキサゾロ[3, 2-d]ピリド[1, 2-a]ピラジン - 8 - カルボン酸と類似の様式で、WO2011/119566に記載されるように、(R) - 3 - アミノブタン - 1 - オールを (S) - 2 - アミノプロパン - 1 - オールの代わりに用いて調製した。WO2011/119566は、その全体が本明細書中に参考として援用される。中間体 5 - A (24.8 mg, 0.080 mmol)、1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロパンアミンHCl塩 (5 - B, 21.9 mg, 0.107 mmol)、およびHATU (

10

20

30

40

50

48 mg, 0.126 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) 中の懸濁物を周囲温度で攪拌し、このときに、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.1 mL, 0.574 mmol) を添加した。30分後、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、その後、10%のクエン酸水溶液 (1回) および飽和 NaHCO_3 水溶液 (1回) で洗浄した。その水性画分を酢酸エチルで抽出した後に (1回)、その有機画分を合わせ、乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン、酢酸エチル、および酢酸エチル中20%のメタノールを使用する combiflash (12gのカラム) により精製して、(4R, 12aS) - N - (1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロピル) - 7 - メトキシ - 4 - メチル - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 6, 8, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2H - [1, 3] オキサジノ [3, 2 - d] ピリド [1, 2 - a] ピラジノ - 9 - カルボキサミド中間体 5 - C を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 460.17; found 460.2。

【0196】

工程 2

中間体 5 - C (39 mg, 0.080 mmol) および臭化マグネシウム (42 mg, 0.2282 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 中の懸濁物を 50 で攪拌した。1時間後、この反応混合物を 0 の浴で攪拌し、このときに、1NのHCl (2 mL) を添加した。得られた混合物を水 (約20 mL) で希釈した後に、その生成物をジクロロメタンで抽出し (3回)、そして合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮した。その残渣を分取HPLCにより精製して、(4R, 12aS) - N - (1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロピル) - 7 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 6, 8, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2H - [1, 3] オキサジノ [3, 2 - d] ピリド [1, 2 - a] ピラジノ - 9 - カルボキサミド化合物 5 を TFA 塩として得た。¹H - NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.72 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.71 - 6.81 (m, 2H), 5.23 (dd, J = 5.6 and 4.4 Hz, 1H), 4.98 (br quint, J = ~6.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 13.6 and 4.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 13.6 and 5.6 Hz, 1H), 4.00 - 4.06 (m, 2H), 2.16 - 2.25 (m, 1H), 1.55 (br dd, J = 13.8 and 1.8 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22 - 1.31 (m, 4H)。¹⁹F NMR (376.1 MHz, CDCl_3) -76.38 (s, 3F), -111.69 ~ -111.645 (m, 2F)。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 446.15; found : 446.2。

【0197】

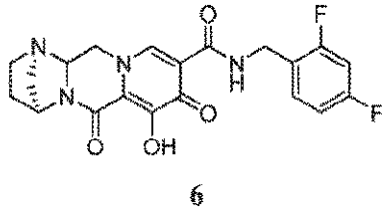
実施例 6

化合物 6 の調製

(1R, 4S) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 6, 8, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 2H - 1, 4 - メタノピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - a] ピリミジン - 9 - カルボキサミド

【0198】

【化30】



6

【0199】

5 - (2, 4 - ジフルオロベンジルカルバモイル) - 1 - (2, 2 - ジヒドロキシエチル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチル (1 - C, 0.100 g, 0.243 mmol)、(S) - ピロリジン - 3 - アミン (0.043 mL, 0.485 mmol) および炭酸カリウム (0.067 g, 0.485 mmol) をアセトニトリル (1.9 mL) および酢酸 (0.1 mL) に懸濁させ、そして90 で1.5時間加熱した。冷却後、この混合物を臭化マグネシウム (0.090 g) で処理し、そして50 で30分間加熱した。冷却後、この混合物をジクロロメタンと0.2 MのHClとの間で分配した。その有機層を分離し、そしてその水性物質をジクロロメタンで再度抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム (無水) で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。分取HPLC精製 (25% ~ 50%のアセトニトリル : 水, 0.1%のTFA) により、化合物6を得た。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

10.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.15 (m, 1H), 7.14 - 6.97 (m, 1H), 4.86 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 4.52 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.99 - 2.76 (m, 3H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 1.71 - 1.53 (m, 1H)。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₁₉F₂N₄O₄ : 417.14 ; found : 417.2。

【0200】

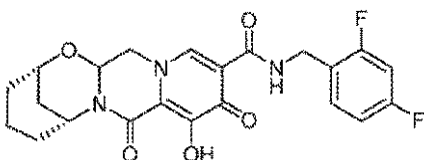
実施例7

化合物7の調製

(2S, 6R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 8, 10 - ジオキソ - 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 14a - オクタヒドロ - 2H - 2, 6 - メタノピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 1 - b] [1, 3] オキサゾシン - 11 - カルボキサミド

【0201】

【化31】



7

【0202】

5 - (2, 4 - ジフルオロベンジルカルバモイル) - 1 - (2, 2 - ジヒドロキシエチル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチル (1 - C, 0.050 g, 0.121 mmol)、(1S, 3R) - 3 - アミノシクロヘキサノール (0.028 g, 0.243 mmol) および炭酸カリウム (0.034 g, 0.243 mmol) をアセトニトリル (0.95 mL) に懸濁させ、そして90 で0.5時間加熱した。冷却後、酢酸 (0.050 mL) を添加し、そしてこの混合物を90

で2時間再度加熱した。冷却後、この混合物を臭化マグネシウム(0.044g)で処理し、そして50℃で1時間加熱した。冷却後、第二の臭化マグネシウム(0.044g)を添加し、そしてこの混合物を50℃で15分間再度加熱した。冷却後、この混合物をジクロロメタンと0.2MのHClとの間で分配した。その有機層を分離し、そしてその水性物質をジクロロメタンで再度抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム(無水)で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。分取HPLC精製(40%~80%のアセトニトリル:水, 0.1%のTFA)により、化合物7を得た。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 12.40 (s, 1H), 10.36 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.48 - 7.29 (m, 1H), 7.31 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 6.97 (m, 1H), 5.56 (dd, J = 10.0, 4.1 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 12.7, 4.1 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.06 (dd, J = 12.5, 10.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 1.98 - 1.63 (m, 4H), 1.57 - 1.30 (m, 3H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446.15; found: 446.2。

10

【0203】

実施例8

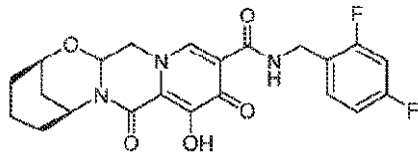
20

化合物8の調製

(2R, 6S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-8,10-ジオキソ-3,4,5,6,8,10,14,14a-オクタヒドロ-2H-2,6-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゾシン-11-カルボキサミド

【0204】

【化32】



8

30

【0205】

化合物8を、化合物7と類似の様式で、(1R, 3S)-3-アミノシクロヘキサノールを(1S, 3R)-3-アミノシクロヘキサノールの代わりに使用して調製した。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 12.40 (s, 1H), 10.36 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 1H), 7.23 (td, J = 10.6, 2.7 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 10.1, 4.1 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 4.06 (dd, J = 12.6, 10.0 Hz, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.00 - 1.64 (m, 4H), 1.58 - 1.30 (m, 3H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446.15; found: 446.2。

40

【0206】

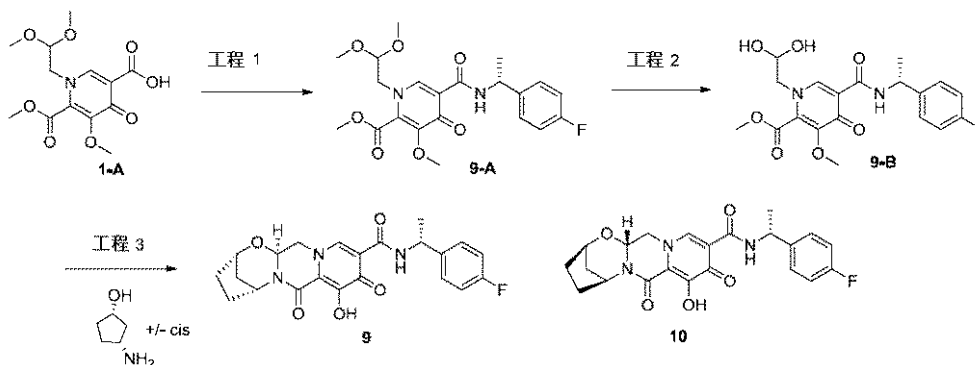
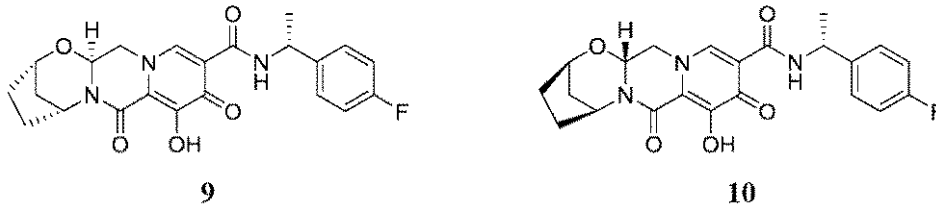
実施例9および10

50

化合物 9 および 10 の調製

(2S, 5R, 13aS) - N - ((R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 1 - b] [1, 3] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド 9 および (2R, 5S, 13aR) - N - ((R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 1 - b] [1, 3] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド 10
【0207】
【化33】

10



20

【0208】

工程 1

1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 5 - メトキシ - 6 - (メトキシカルボニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (1 - A, 0.500 g, 1.59 mmol) をアセトニトリル (6 mL) に懸濁させ、そして N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.550 mL, 3.17 mmol)、(R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタンアミン (0.242 mg, 1.74 mmol) および HATU (0.661 g, 1.74 mmol) で処理した。この反応混合物を 2 時間攪拌し、そして酢酸エチルと水との間で分配した。その有機層を分離し、そして HCl (10% aq)、重炭酸ナトリウム (1 M aq) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製 (R) - 1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 5 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エチルカルバモイル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチルを得、これを精製せずに次の工程で使用した：LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₆FN₂O₇ : 437.17 ; found : 437.1。

30

40

【0209】

工程 2

(R) - 1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 5 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エチルカルバモイル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチルをアセトニトリル (5.7 mL) および酢酸 (0.6 mL) に懸濁させ、そしてメタンスルホン酸 (0.031 mL, 0.477 mmol) で処理した。この混合物にキャップをし、そして 75 °C まで加熱した。7 時間後、この混合物を冷却し、そして精製せずに次の工程で使用した：LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ cal cu

50

lated for $C_{19}H_{22}FN_2O_7$: 409.14; found: 409.0.

【0210】

工程3

(R)-1-(2,2-ジヒドロキシエチル)-5-(1-(4-フルオロフェニル)エチルカルバモイル)-3-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸メチル(3.6 mLの工程2から得られた粗製混合物, 0.8 mmol)をアセトニトリル(3.6 mL)で希釈し、そしてシス-3-アミノシクロペンタノール, HCl塩(0.219 g, 1.6 mmol)および炭酸カリウム(0.276 g, 2.0 mmol)で処理した。この混合物にキャップをし、そして90 °Cまで加熱した。20分後、この反応混合物を冷却し、そしてジクロロメタンとHCl(0.2 M aq)との間で分配した。その層を分離し、そしてその水層をジクロロメタンで再度抽出した。合わせた有機層を少量のアセトニトリルで処理し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。

10

【0211】

その残渣をアセトニトリル(4 mL)に懸濁させ、そして臭化マグネシウム(0.177 g)で処理した。この混合物にキャップをし、そして50 °Cまで加熱した。10分後、この反応混合物を冷却し、そしてジクロロメタンとHCl(0.2 M aq)との間で分配した。その層を分離し、そしてその水層をジクロロメタンで再度抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(0%~8%のエタノール:DCM)により精製して、所望の9と10とのジアステレオマー混合物を得た。

20

【0212】

この混合物を、キラルHPLCによって、Chiralpak AD-Hを使用して、100%のエタノールを溶出液として用いて分離して、化合物9および10をエナンチオマー的に濃縮された形態で得た:

化合物9について: LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for $C_{22}H_{23}FN_3O_5$: 428.16; found: 428.1。キラルHPLC保持時間=10.177分(Chiralpak AD-H, 150×4.6 mm, 1 mL/分 EtOH)。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 12.45 (s, 1H), 10.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.44 (dd, J = 9.5, 4.2 Hz, 1H), 5.17 - 5.04 (m, 2H), 4.73 - 4.62 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.00 (dd, J = 12.7, 9.5 Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.56 (dt, J = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

30

【0213】

化合物10について: LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for $C_{22}H_{23}FN_3O_5$: 428.16; found: 428.1。キラルHPLC保持時間=14.061分(Chiralpak AD-H, 150×4.6 mm, 1 mL/分 EtOH)。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 12.44 (s, 1H), 10.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.42 (dd, J = 9.6, 4.1 Hz, 1H), 5.18 - 5.02 (m, 2H), 4.67 (dd, J = 12.8, 4.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.02 (dd, J = 12.7, 9.6 Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz

40

50

, 1 H), 1.57 (dt, J = 13.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)。

【0214】

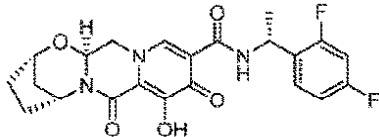
実施例 11

化合物 11 の調製

(2S, 5R, 13aS) - N - ((R) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エチル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

【0215】

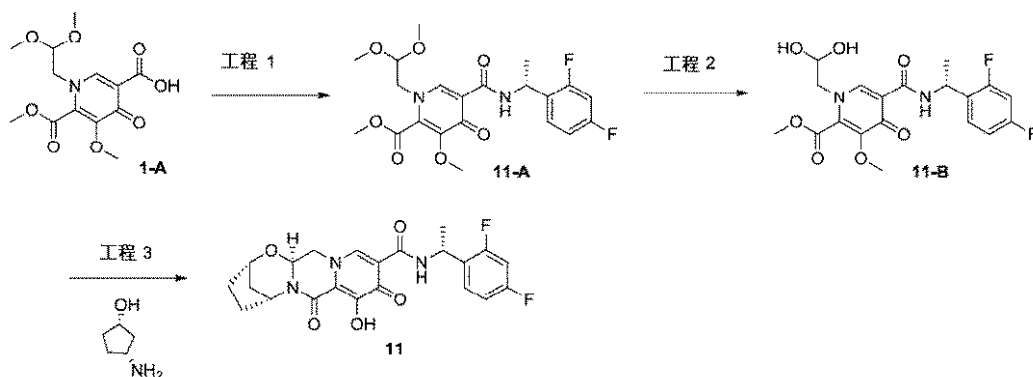
【化34】



11

【0216】

【化35】



【0217】

工程 1

1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 5 - メトキシ - 6 - (メトキシカルボニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (1 - A, 0.315 g, 1.00 mmol) をアセトニトリル (4 mL) に懸濁させ、そして N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.348 mL, 2.00 mmol)、(R) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エタンアミン HCl 塩 (0.213 mg, 1.10 mmol) および HATU (0.418 g, 1.10 mmol) で処理した。この反応混合物を 1 時間攪拌し、そしてジクロロメタンと HCl (10% aq) との間で分配した。その有機層を分離し、そして重炭酸ナトリウム (1 M aq) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製 (R) - 5 - (1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エチルカルバモイル) - 1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチルを得、これを精製せずに次の工程で使用した。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₅F₂N₂O₇ : 455.16 ; found : 455.1。

【0218】

工程 2

(R) - 5 - (1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エチルカルバモイル) - 1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチルをアセトニトリル (3.6 mL) および酢酸 (0.4 mL) に懸濁さ

10

20

30

40

50

せ、そしてメタンスルホン酸 (0.020 mL) で処理した。この混合物にキャップをし、そして75 まで加熱した。16時間後、この粗製混合物を冷却し、そして精製せずに次の工程で使用した。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculate d for C₁₉H₂₁F₂N₂O₇: 427.13; found: 427.1。

【0219】

工程3

(R)-5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチルカルバモイル)-1-(2,2-ジヒドロキシエチル)-3-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸メチル(工程2から得られた粗製混合物の半分, およそ0.5 mmol) をアセトニトリル(2.5 mL)で希釈し、そして(1S, 3R)-3-アミノシクロペンタノール(0.110 g, 1.09 mmol)および炭酸カリウム(0.069 g, 0.50 mmol)で処理した。この混合物にキャップをし、そして90 まで加熱した。15分後、この反応混合物を冷却し、そして臭化マグネシウム(0.184 g)を添加した。この反応混合物を50 まで加熱した。10分後、この混合物を冷却し、そしてさらなる臭化マグネシウム(0.184 g)で処理した。この反応混合物を50 まで再度加熱し、そして10分間攪拌した。冷却後、この混合物をジクロロメタンとHCl(0.2 M aq)との間で分配した。その層を分離し、そしてその水層をジクロロメタンで再度抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。分取HPLC精製(30%~60%のアセトニトリル:水, 0.1%のTFA)により、所望の化合物11を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculate d for C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446.15; found: 446.1。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.46 (s, 1H), 10.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.39 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.12 (m, 1H), 7.13 - 6.93 (m, 1H), 5.44 (dd, J = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 5.28 (p, J = 7.3, 6.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.66 (dd, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.99 (dd, J = 13.1, 9.6 Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.56 (dt, J = 12.5, 2.9 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0220】

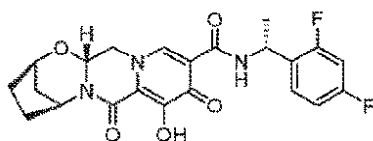
実施例12

化合物12の調製

(2R, 5S, 13aR)-N-((R)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル)-8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド

【0221】

【化36】



12

【0222】

化合物12を、化合物11と類似の様式で、(1R, 3S)-3-アミノシクロペンタノールを(1S, 3R)-3-アミノシクロペンタノールの代わりに使用して調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.43 (s, 1H), 10.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.39 (q, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 6.97 (m, 1H), 5.41 (dd, $J = 10.0, 4.0$ Hz, 1H), 5.35 - 5.20 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.65 (dd, $J = 13.1, 3.8$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.01 (dd, $J = 12.8, 9.5$ Hz, 1H), 1.92 (s, 4H), 1.83 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.61 - 1.51 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 446.15; found: 446.1。

10

【0223】

実施例13

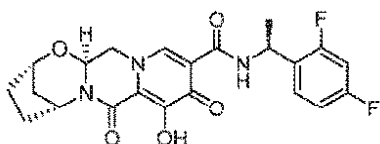
化合物13の調製

(2S, 5R, 13aS) - N - ((S) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エチル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

【0224】

20

【化37】



13

【0225】

化合物13を、化合物11と類似の様式で、(S) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エタンアミンを(R) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エタンアミンの代わりに使用し、そして臭化マグネシウム(0.184g)を1回のみ使用して調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.44 (s, 1H), 10.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.39 (q, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.32 - 7.14 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 9.5, 4.2$ Hz, 1H), 5.29 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.65 (dd, $J = 12.9, 4.3$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.02 (dd, $J = 12.6, 9.8$ Hz, 1H), 1.92 (s, 4H), 1.83 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 446.15; found: 446.2。

30

40

【0226】

実施例14

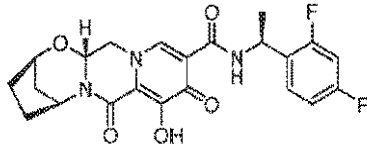
化合物14の調製

(2R, 5S, 13aR) - N - ((S) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エチル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

50

【 0 2 2 7 】

【 化 3 8 】



14

【 0 2 2 8 】

10

化合物 14 を、化合物 11 と類似の様式で、(S)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)エタンアミンを(R)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)エタンアミンの代わりに使用し、そして(1R,3S)-3-アミノシクロペンタノールを(1S,3R)-3-アミノシクロペンタノールの代わりに使用して調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.46 (s, 1H), 10.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.39 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 1H), 7.05 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 9.8, 3.8 Hz, 1H), 5.28 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.66 (dd, J = 12.9, 4.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.99 (dd, J = 12.5, 9.6 Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.56 (dt, J = 13.0, 3.3 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446.15; found: 446.1。

20

【 0 2 2 9 】

実施例 15

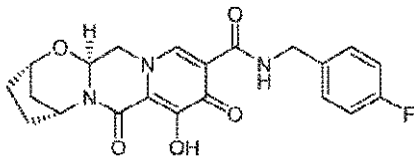
化合物 15 の調製

(2S,5R,13aS)-N-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド

30

【 0 2 3 0 】

【 化 3 9 】

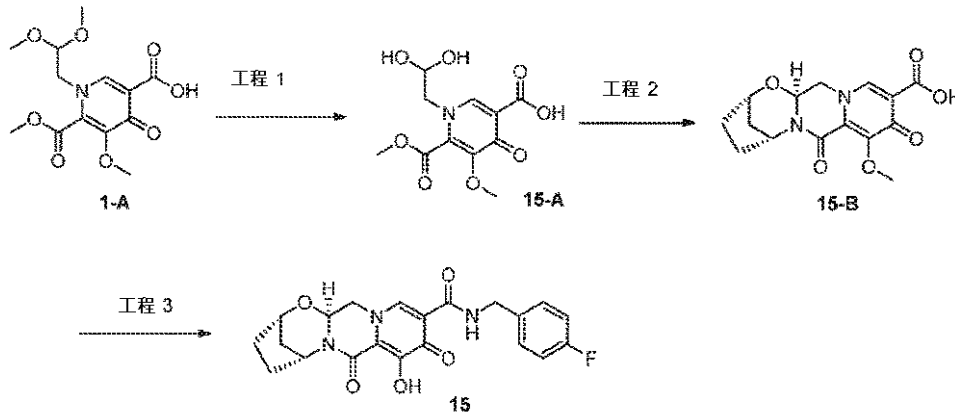


15

40

【 0 2 3 1 】

【化40】



10

【0232】

工程1

アセトニトリル (36 mL) および酢酸 (4 mL) に懸濁させた 1 - (2, 2 - ジメトキシエチル) - 5 - メトキシ - 6 - (メトキシカルボニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (1 - A, 3.15 g, 10.0 mmol) をメタンスルホン酸 (0.195 mL) で処理した。この混合物を 75 °C まで加熱した。7 時間後、この粗製混合物を冷却し、そして -10 °C で 3 日間貯蔵した。この粗製混合物を 75 °C で 2 時間再度加熱し、冷却し、精製せずに次の工程で使用した。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₂₁F₂N₂O₇: 288.07; found: 288.1。

20

【0233】

工程2

粗製 1 - (2, 2 - ジヒドロキシエチル) - 5 - メトキシ - 6 - (メトキシカルボニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 3 - カルボン酸 (16.8 mL の工程 1 から得られた粗製混合物, およそ 4 mmol) を (1S, 3R) - 3 - アミノシクロペンタノール (0.809 g, 8 mmol) と合わせ、アセトニトリル (16.8 mL) で希釈し、そして炭酸カリウム (0.553 g, 4 mmol) で処理した。この反応混合物を 85 °C まで加熱し、15 分間攪拌し、周囲温度まで冷却し、そしてさらに 16 時間攪拌した。HCl (50 mL, 0.2 M aq) を添加し、そしてその透明黄色溶液をジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して黄色固体にした。この粗製物質をジクロロメタン/ヘキサンから沈殿させて、所望の中間体 15 - B を薄ベージュ色粉末として得た。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.72 (s, 1H), 5.42 (dd, J = 9.6, 4.1 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.72 (dd, J = 13.0, 3.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.09 (dd, J = 12.5, 9.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 1H)。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₁₅H₁₇N₂O₆: 321.11; found: 321.2。

30

40

【0234】

工程3

中間体 15 - B (0.040 g, 0.125 mmol) および (4 - フルオロフェニル)メタンアミン (0.017 g, 0.137 mmol) をアセトニトリル (1 mL) に懸濁させ、そして N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.033 mL, 0.187 mmol) および HATU (0.052 g, 0.137 mmol) で処理した。30 分間攪拌した後に、この反応混合物を臭化マグネシウム (0.046 g, 0.25 mmol) で処理し、そして 50 °C まで加熱した。10 分後、この反応混合物を冷却し、

50

そしてHCl (2 mL, 10% aq) で処理した。数分後、その沈殿物を濾過し、そしてHCl (10% aq) および水で洗浄した。この沈殿物の分取HPLC精製 (20% ~ 65%のアセトニトリル:水, 0.1%のTFA) により、所望の化合物15を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.44 (s, 1H), 10.36 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 5.43 (dd, $J = 9.6, 4.0$ Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.68 (dd, $J = 12.8, 4.1$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 3H), 4.02 (dd, $J = 12.7, 9.6$ Hz, 1H), 1.92 (s, 5H), 1.83 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.56 (dt, $J = 12.0, 3.4$ Hz, 1H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_5$: 414.15; found: 414.2。

10

【0235】

実施例16

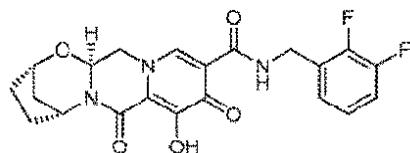
化合物16の調製

(2S, 5R, 13aS) - N - (2, 3 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

20

【0236】

【化41】



16

【0237】

化合物16を、化合物15と類似の様式で、(2, 3 - ジフルオロフェニル)メタンアミンを(4 - フルオロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 12.46 (s, 1H), 10.41 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.43 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.05 (m, 2H), 5.44 (dd, $J = 9.5, 3.9$ Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.68 (dd, $J = 12.8, 4.0$ Hz, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 3H), 4.02 (dd, $J = 12.7, 9.8$ Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.57 (dt, $J = 11.5, 3.0$ Hz, 1H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 432.14; found: 432.2。

30

40

【0238】

実施例17

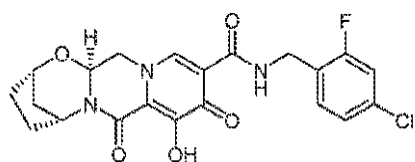
化合物17の調製

(2S, 5R, 13aS) - N - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

50

【0239】

【化42】



17

【0240】

化合物17を、化合物15と類似の様式で、(4-クロロ-2-フルオロフェニル)メタンアミンを(4-フルオロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.46 (s, 1H), 10.45 - 10.29 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 5.50 - 5.38 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.68 (dd, J = 13.0, 4.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.8, 9.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.57 (dt, J = 11.9, 3.4 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀ClFN₃O₅: 448.11; found: 448.2。

【0241】

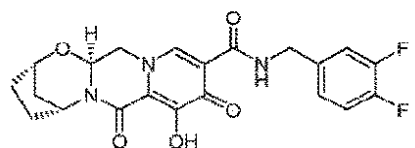
実施例18

化合物18の調製

(2S, 5R, 13aS) - N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

【0242】

【化43】



18

【0243】

化合物18を、化合物15と類似の様式で、(3, 4-ジフルオロフェニル)メタンアミンを(4-フルオロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.46 (s, 1H), 10.51 - 10.27 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.50 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.03 (m, 1H), 5.44 (dd, J = 9.5, 3.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.6, 9.8 Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.57 (dt, J = 12.0, 3.4 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432.14; found: 432.2。

【0244】

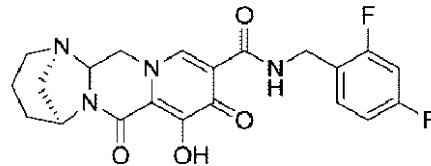
実施例19

化合物19の調製

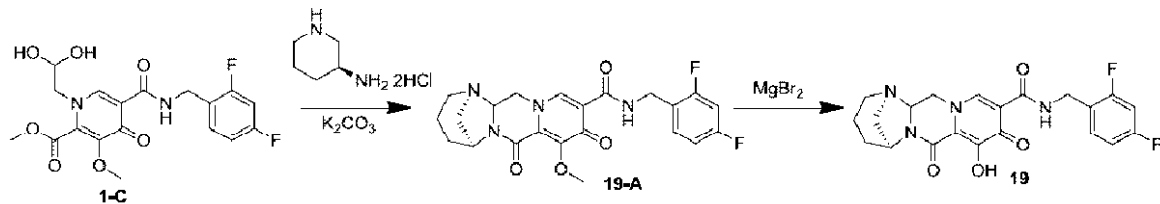
(1R, 5S) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 1, 5 - メタノピリド [1', 2' : 4, 5]ピラジノ [1, 2 - a] [1, 3]ジアゼピン - 10 - カルボキサミド

【0245】

【化44】



19



10

20

【0246】

工程1および2

5 - (2, 4 - ジフルオロベンジルカルバモイル) - 1 - (2, 2 - ジヒドロキシエチル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチル (1 - C, 97.5 mg, 0.236 mmol) を、アセトニトリル (1.9 mL)、酢酸 (0.1 mL)、炭酸カリウム (145 mg, 1.05 mmol)、および (S) - ピペリジン - 3 - アミン二塩酸塩 (82 mg, 0.472 mmol) で処理した。この反応混合物を密封し、そして90 °Cまで加熱した。60分後、この反応混合物を冷却し、ブラインとジクロロメタンとの間で分配した。その水相をジクロロメタンで3回抽出し、そして合わせた有機相を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その粗製生成物をアセトニトリル (2 mL) に溶解させ、そして臭化マグネシウム (89.1 mg, 0.48 mmol) を添加した。この混合物を再度密封し、そして50 °Cまで加熱した。90分後、この反応混合物を約5 mLの0.2 MのHCl (aq) でクエンチし、そのpHを約10に調整し、ブラインで希釈し、そしてDCMで3回抽出した。HPLC精製 (アセトニトリル : 水, 0.1%のTFA) により、化合物19を得た。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 10.43 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 6.81 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 4.89 (dd, J = 11.6, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.64 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.26 (dd, J = 12.6, 3.8 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 1H)。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀F₂N₄O₄ : 431.15 ; found : 431.2

30

40

【0247】

50

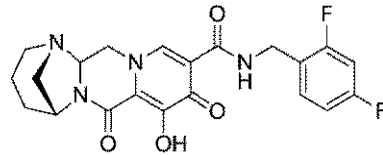
実施例 20

化合物 20 の調製

(1S, 5R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 1, 5 - メタノピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [1, 2 - a] [1, 3] ジアゼピン - 10 - カルボキサミド

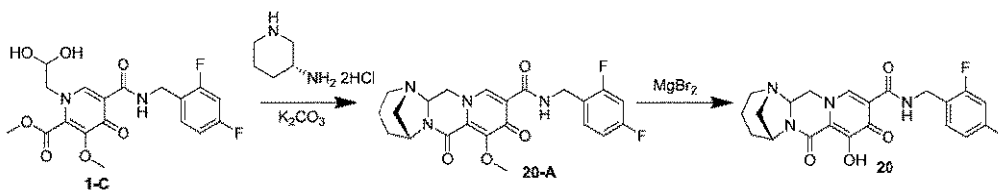
【0248】

【化45】



20

10



20

【0249】

工程 1 および 2

5 - (2, 4 - ジフルオロベンジルカルバモイル) - 1 - (2, 2 - ジヒドロキシエチル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチル (1 - C, 103.3 mg, 0.25 mmol) を、アセトニトリル (1.9 mL)、酢酸 (0.1 mL)、炭酸カリウム (159.8 mg, 1.16 mmol)、および (R) - ピペリジン - 3 - アミン二塩酸塩 (90 mg, 0.52 mmol) で処理し、この反応混合物を密封し、そして 90 °C まで加熱した。40 分後、この反応混合物を冷却し、ブラインとジクロロメタンとの間で分配した。その水相をジクロロメタンで 3 回抽出し、合わせた有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。その粗製生成物をアセトニトリル (2 mL) に溶解させ、そして臭化マグネシウム (96.5 mg, 0.52 mmol) を添加した。この混合物を再度密封し、そして 50 °C まで加熱した。80 分後、この反応混合物を約 5 mL の 0.2 M の HCl (aq) でクエンチし、その pH を約 10 に調整し、ブラインで希釈し、そして DCM で 3 回抽出した。HPLC 精製 (アセトニトリル : 水, 0.1% の TFA) により、化合物 20 を得た。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.35 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.05 (td, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 3H), 4.44 (s, 1H), 4.05 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.07 - 2.89 (m, 4H), 1.85 - 1.73 (m, 3H), 1.54 - 1.46 (m, 1H)。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀F₂N₄O₄ : 431.15 ; found : 431.2。

30

40

【0250】

実施例 21

化合物 21 の調製

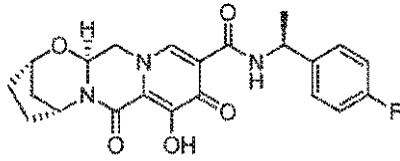
(2S, 5R, 13aS) - N - ((S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒ

50

ドロ - 2 , 5 - メタノピリド [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [2 , 1 - b] [1 , 3]
オキサゼピン - 1 0 - カルボキサミド

【 0 2 5 1 】

【 化 4 6 】

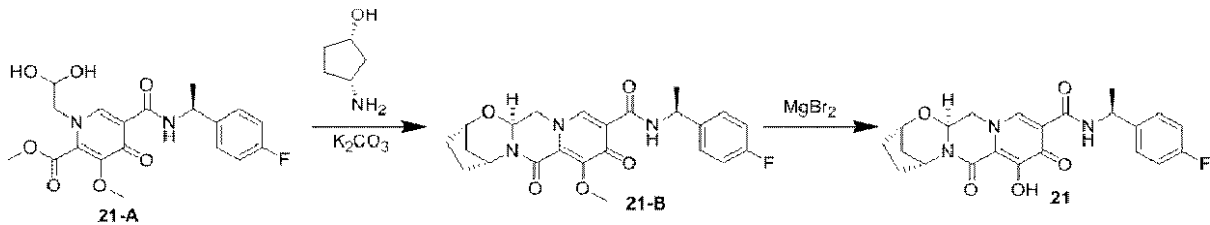


21

10

【 0 2 5 2 】

【 化 4 7 】



【 0 2 5 3 】

工程 1 および 2

20

(S) - 1 - (2 , 2 - ジヒドロキシエチル) - 5 - (1 - (4 - フルオロフェニル)
エチルカルバモイル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カ
ルボン酸メチル (2 1 - A , 1 m L , 1 9 : 1 のアセトニトリル : 酢酸中 0 . 2 3 M の溶
液 , 実施例 9 から、(R) - 1 - (2 , 2 - ジヒドロキシエチル) - 5 - (1 - (4 - フ
ルオロフェニル) エチルカルバモイル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ
ピリジン - 2 - カルボン酸メチル 9 - A に従って、(S) - 1 - (4 - フルオロフェニル)
エタンアミンを (R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エタンアミンの代わりに使用し
て調製した) を、(1 S , 3 R) - 3 - アミノシクロペンタノール (6 2 m g , 0 . 6 1
m m o l) および炭酸カリウム (3 4 m g , 0 . 2 5 m m o l) で処理した。この反応混
合物を密封し、そして 9 0 ° まで加熱した。6 0 分後、この反応混合物を冷却し、ブライ
ンとジクロロメタンとの間で分配した。その水相をジクロロメタンで 3 回抽出し、そして
合わせた有機相を合わせ、M g S O 4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生
成物をアセトニトリル (2 m L) に溶解させ、そして臭化マグネシウム (7 4 m g , 0 .
4 m m o l) を添加した。この混合物を再度密封し、そして 5 0 ° まで加熱した。1 0 0
分後、この反応混合物を 0 . 2 M の H C l (a q) でクエンチし、ブラインで希釈し、そ
して D C M で 3 回抽出した。H P L C 精製 (アセトニトリル : 水 , 0 . 1 % の T F A) に
より、化合物 2 1 を得た。¹H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) 1
2 . 4 2 (b r s , 1 H) , 1 0 . 4 5 (d , J = 7 . 9 H z , 1
H) , 8 . 4 0 (s , 1 H) , 7 . 3 6 (d d , J = 8 . 6 , 5 . 5
H z , 2 H) , 7 . 1 4 (t , J = 8 . 9 H z , 2 H) , 5 . 4 2
(d d , J = 9 . 6 , 4 . 2 H z , 1 H) , 5 . 1 5 - 5 . 0 4
(m , 2 H) , 4 . 7 2 - 4 . 5 5 (m , 2 H) , 4 . 0 2 (d d ,
J = 1 2 . 7 , 9 . 7 H z , 1 H) , 1 . 9 7 - 1 . 8 9 (m , 4
H) , 1 . 8 2 (d , J = 1 2 . 2 H z , 1 H) , 1 . 5 6 (d t ,
J = 1 1 . 9 , 3 . 3 H z , 1 H) , 1 . 4 3 (d , J = 6 . 9
H z , 3 H) 。 L C M S - E S I + (m / z) : [M + H] + c a l c u l a t e d
f o r C 2 2 H 2 2 F N 3 O 5 : 4 2 8 . 1 6 ; f o u n d : 4 2 8 . 1 .

30

40

【 0 2 5 4 】

実施例 2 2

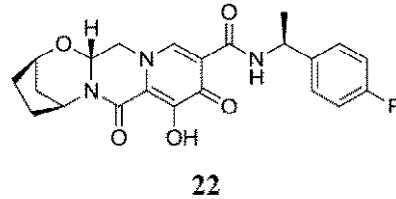
化合物 2 2 の調製

50

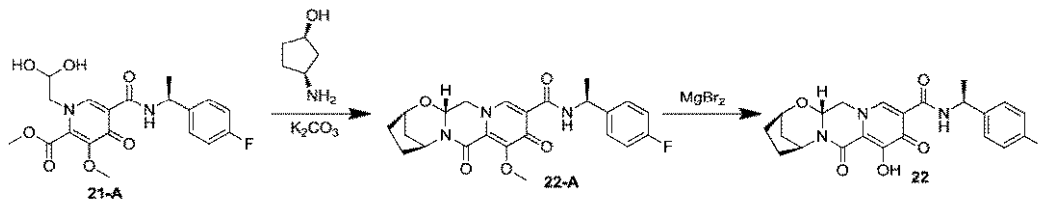
(2R, 5S, 13aR) - N - ((S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

【0255】

【化48】



10



【0256】

工程1および2

(S) - 1 - (2, 2 - ジヒドロキシエチル) - 5 - (1 - (4 - フルオロフェニル) エチルカルバモイル) - 3 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸メチル (21-A, 1 mL, 19 : 1 のアセトニトリル : 酢酸中 0.23 M の溶液) を、(1R, 3S) - 3 - アミノシクロペンタノール (52 mg, 0.51 mmol) および炭酸カリウム (31 mg, 0.22 mmol) で処理した。この反応混合物を密封し、そして 90 °C まで加熱した。60 分後、この反応混合物を冷却し、ブラインとジクロロメタンとの間で分配した。その水相をジクロロメタンで 3 回抽出し、そして合わせた有機相を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物をアセトニトリル (2 mL) に溶解させ、そして臭化マグネシウム (91 mg, 0.49 mmol) を添加した。この混合物を再度密封し、そして 50 °C まで加熱した。100 分後、この反応混合物を 0.2 M の HCl (aq) でクエンチし、ブラインで希釈し、そして DCM で 3 回抽出した。HPLC 精製 (アセトニトリル : 水, 0.1% の TFA) により、化合物 22 を得た。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 12.44 (br s, 1H), 10.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.43 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 2H), 4.66 (dd, J = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.99 (dd, J = 12.6, 9.5 Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.82 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.56 (dt, J = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₂FN₃O₅ : 428.16 ; found : 428.1。

20

30

40

【0257】

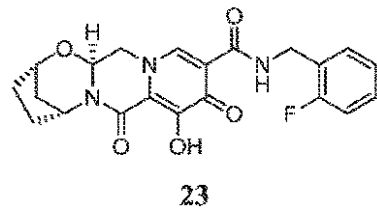
実施例 23

化合物 23 の調製

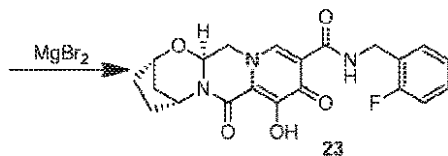
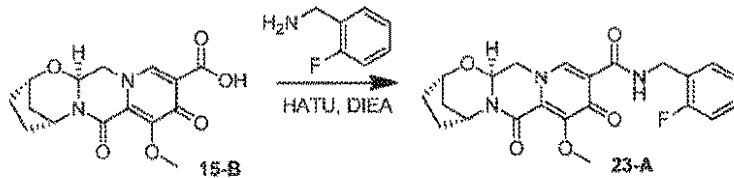
(2S, 5R, 13aS) - N - (2 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピ

50

リド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン-10-カルボキサミド
 【0258】
 【化49】



10



20

【0259】

工程1および2

15-B (41 mg, 0.13 mmol) を、アセトニトリル (1 mL)、(2-フルオロフェニル)メタンアミン (17 mg, 0.14 mmol)、HATU (67 mg, 0.18 mmol)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (24 mg, 0.19 mmol) で処理した。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、そして臭化マグネシウム (47 mg, 0.26 mmol) を添加した。この混合物を密封し、そして50 °C まで加熱した。60分後、この反応混合物を0.2 MのHCl (aq) でクエンチし、ブラインで希釈し、そしてDCMで3回抽出した。HPLC精製 (アセトニトリル: 水, 0.1%のTFA) により、化合物23を得た。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.12 - 6.97 (m, 2H), 5.40 - 5.32 (m, 1H), 5.29 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 3H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 2.20 - 1.96 (m, 4H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.59 (dt, J = 12.4, 3.3 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀FN₃O₅: 414.15; found: 414.2。

30

40

【0260】

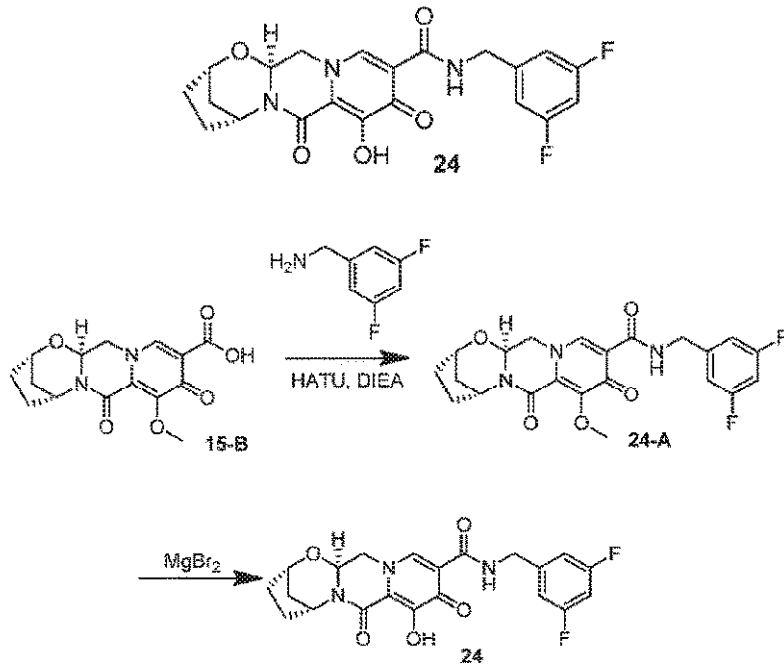
実施例24

化合物24の調製

(2S, 5R, 13aS) - N - (3, 5-ジフルオロベンジル) - 8-ヒドロキシ-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a-オクタヒドロ-2, 5-メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン-10-カルボキサミド

【0261】

【化50】



10

【0262】

工程1および2

15-B (44 mg, 0.14 mmol) を、アセトニトリル (1 mL)、(3,5-ジフルオロフェニル)メタンアミン (32 mg, 0.23 mmol)、HATU (54 mg, 0.14 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (37 mg, 0.29 mmol) で処理した。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、そして臭化マグネシウム (57 mg, 0.31 mmol) を添加した。この混合物を密封し、そして50 °Cまで加熱した。60分後、この反応混合物を0.2 MのHCl (aq) でクエンチし、ブラインで希釈し、そしてDCMで3回抽出した。HPLC精製 (アセトニトリル:水, 0.1%のTFA) により、化合物24を得た。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.39 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.65 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.78 - 4.41 (m, 3H), 4.32 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.30 - 1.97 (m, 4H), 1.97 - 1.81 (m, 1H), 1.59 (d, J = 12.3 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉F₂N₃O₅: 432.14; found: 432.2。

20

30

【0263】

実施例25

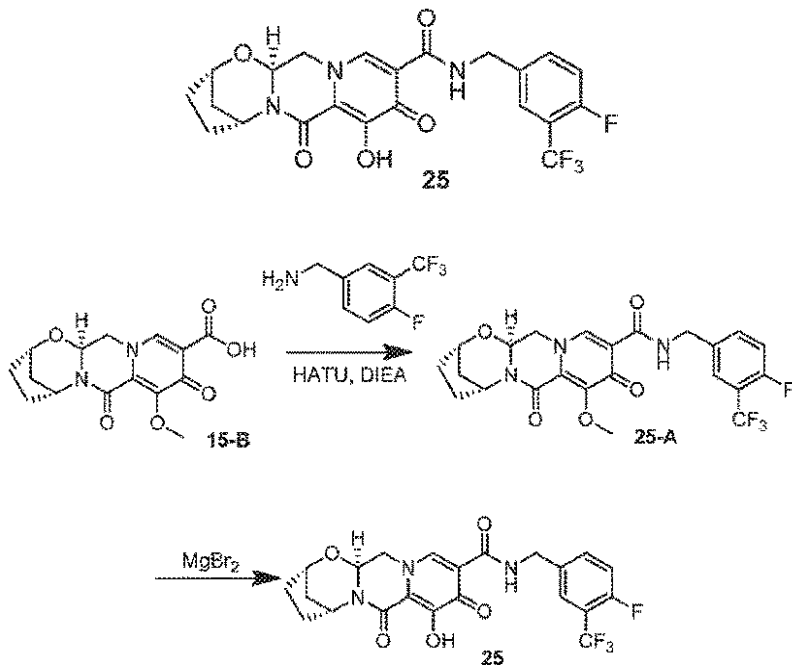
化合物25の調製

(2S,5R,13aS)-N-(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド

40

【0264】

【化51】



10

【0265】

20

工程1および2

15-B (43 mg, 0.13 mmol) を、アセトニトリル (1 mL)、(4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミン (29 mg, 0.15 mmol)、HATU (62 mg, 0.16 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (26 mg, 0.20 mmol) で処理した。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、そして臭化マグネシウム (62 mg, 0.34 mmol) を添加した。この混合物を密封し、そして50 °C まで加熱した。60分後、この反応混合物を0.2 MのHCl (aq) でクエンチし、ブラインで希釈し、そしてDCMで3回抽出した。HPLC精製 (アセトニトリル:水, 0.1%のTFA) により、化合物25を得た。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 2H), 7.06 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 9.3, 3.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.65 - 4.45 (m, 3H), 4.21 (dd, J = 12.8, 3.4 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.4, 9.7 Hz, 1H), 2.11 - 1.89 (m, 4H), 1.89 - 1.74 (m, 1H), 1.53 (dt, J = 12.4, 3.2 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₁₉F₄N₃O₅: 482.14; found: 482.2。

30

【0266】

40

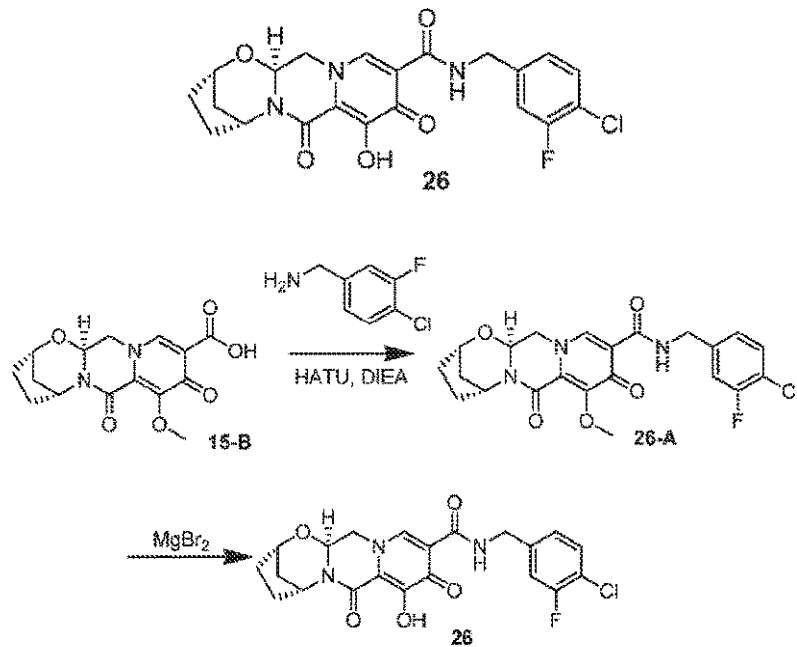
実施例26

化合物26の調製

(2S, 5R, 13aS) - N - (4-クロロ-3-フルオロベンジル) - 8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド

【0267】

【化52】



10

【0268】

20

工程1および2

15-B (41 mg, 0.13 mmol) を、アセトニトリル (1 mL)、(4-クロロ-3-フルオロフェニル)メタンアミン (40 mg, 0.25 mmol)、HATU (60 mg, 0.16 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (28 mg, 0.22 mmol) で処理した。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、そして臭化マグネシウム (48 mg, 0.26 mmol) を添加した。この混合物を密封し、そして50 °C まで加熱した。60分後、この反応混合物を0.2 MのHCl (aq) でクエンチし、ブラインで希釈し、そしてDCMで3回抽出した。HPLC精製 (アセトニトリル: 水, 0.1%のTFA) により、化合物26を得た。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d₃) 10.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.24 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.13 - 6.90 (m, 2H), 5.30 (dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.11 - 1.90 (m, 4H), 1.90 - 1.76 (m, 1H), 1.53 (d, J = 12.2 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉ClFN₃O₅: 448.11; found: 448.2。

30

【0269】

実施例27

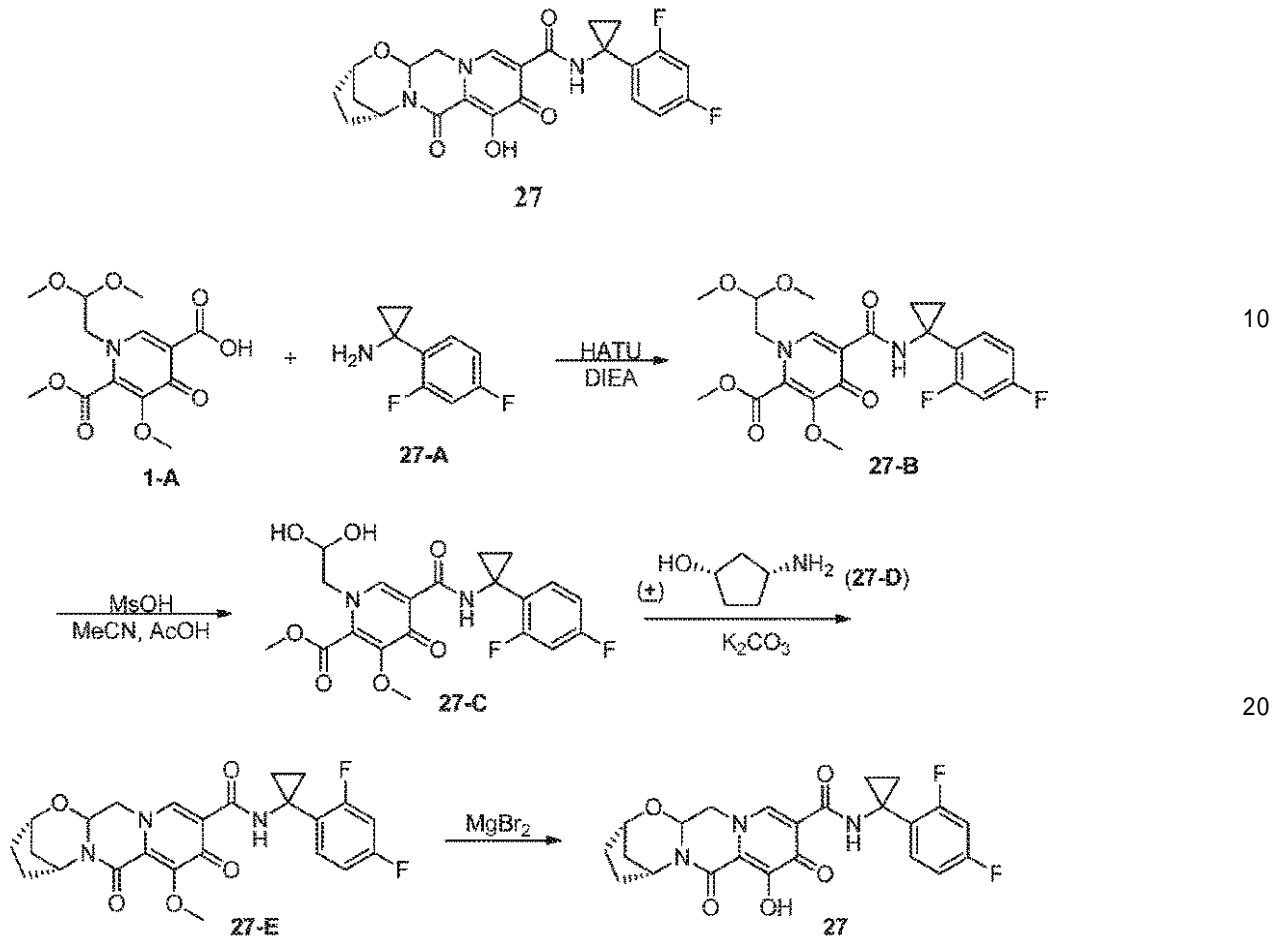
40

化合物27の調製

(2S, 5R)-N-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド

【0270】

【化53】



【0271】

工程1

化合物 1 - A (1 . 0 0 4 g , 3 . 1 9 m m o l)、アミン 2 7 - A (6 8 8 m g , 3 . 3 5 m m o l)、および H A T U (1 . 4 5 3 g 3 . 8 2 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 0 m L) 中の懸濁物を 0 の浴中で攪拌し、このときに、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) (2 m L , 1 1 . 4 8 m m o l) を添加した。0 で 1 時間後、この反応混合物を濃縮してシロップにし、酢酸エチルで希釈し、そして水で洗浄した (2 回)。その水性画分を酢酸エチルで抽出した後に (1 回)、その有機画分を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン - 酢酸エチルを溶出液として使用して C o m b i F l a s h (1 2 0 g のカラム) により精製した。大きい方のピークを合わせて濃縮して、1 . 0 8 2 g (7 3 %) の生成物 2 7 - B を得た。小さい方のピークを合わせて濃縮した後に、その濃縮した残渣を CH_2Cl_2 に溶解させ、そしていくらかの不溶性物質を濾過した。その濾液を濃縮して、3 6 1 m g (2 4 %) のさらなる生成物 2 7 - B を得た。LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d f o r C₂₂H₂₅F₂N₂O₇ : 4 6 7 . 1 6 ; f o u n d : 4 6 7 . 1 .

【0272】

工程2および3

化合物 2 7 - B (8 1 m g , 0 . 1 7 4 m m o l) を、アセトニトリル (2 2 m L)、AcOH (2 m L)、およびメタンスルホン酸 (0 . 1 4 m L , 2 . 1 6 m m o l) の混合物 (1 m L) に室温で溶解させ、そして得られた溶液を 6 5 で 2 0 時間攪拌した。

【0273】

得られた溶液を室温まで冷却した後に、アミノアルコール 2 7 - D (5 0 m g , ラセミ体 , 0 . 3 6 3 m m o l)、 K_2CO_3 (5 0 m g , 0 . 3 6 2 m m o l)、およびアセト

ニトリル (2 mL) をこの溶液に添加した。得られた混合物を 65 °C の浴中で 1 時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後に、これを 1 N の HCl (約 2 mL) で酸性にし、水 (約 8 mL) で希釈し、そして CH₂Cl₂ で抽出した (3 回)。合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、そして CombiFlash により精製して、67 mg (82%) の化合物 27-E を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.60 (td, J = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 6.85 - 6.57 (m, 2H), 5.33 (br, 1H), 5.26 (dd, J = 9.6, 3.9 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (dd, J = 12.7, 9.6 Hz, 1H), 2.11 - 1.91 (m, 4H), 1.88 - 1.71 (m, 1H), 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.31 - 1.10 (m, 4H)。¹⁹F-NMR (376.1 MHz, CDCl₃) -111.80 (q, J = 8.8 Hz, 1F), -112.05 (p, J = 7.9 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₄F₂N₃O₅: 472.17; found: 472.1。

【0274】

工程 4

化合物 27-E (67 mg, 0.142 mmol) および MgBr₂ (66 mg, 0.358 mmol) の MeCN (3 mL) 中の混合物を 50 °C で 30 分間攪拌し、そして 0 °C まで冷却し、その後、1 N の HCl (3 mL) で処理した。この混合物を水 (約 30 mL) で希釈した後に、その生成物を CH₂Cl₂ で抽出し (3 回)、そして合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その生成物を分取 HPLC により精製し、そしてフリーズドライさせて、生成物 27 を、トリフルオロ酢酸との 1:1 の混合物として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.70 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.57 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 - 6.56 (m, 2H), 5.31 (dt, J = 14.3, 4.0 Hz, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 13.2, 3.9 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 12.8, 9.3 Hz, 1H), 2.28 - 1.96 (m, 5H), 1.88 (ddt, J = 12.1, 8.6, 3.7 Hz, 1H), 1.71 - 1.49 (m, 1H), 1.38 - 1.11 (m, 4H)。¹⁹F-NMR (376.1 MHz, CDCl₃) -76.37 (s, 3F), -111.6 ~ -111.75 (m, 2F)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₂F₂N₃O₅: 458.15; found: 458.1。

【0275】

実施例 28

化合物 28 の調製

(2S, 6R) - N - (1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロピル) - 9 - ヒドロキシ - 8, 10 - ジオキソ - 3, 4, 5, 6, 8, 10, 14, 14a - オクタヒドロ - 2H - 2, 6 - メタノピリド [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 1-b] [1, 3] オキサゾシン - 11 - カルボキサミド

【0276】

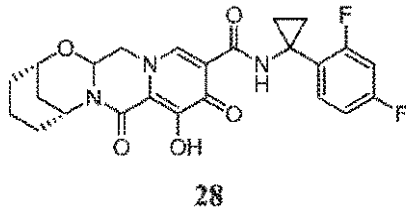
10

20

30

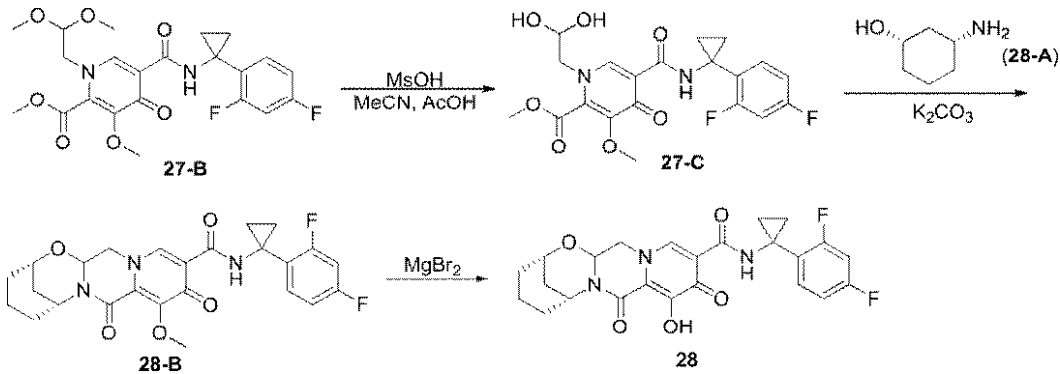
40

【化54】



【0277】

【化55】



【0278】

工程1および2

化合物27-B (87 mg, 0.187 mmol) を、アセトニトリル (22 mL)、AcOH (2 mL)、およびメタンスルホン酸 (0.14 mL, 2.16 mmol) との混合物 (2 mL) に室温で溶解させ、そして得られた溶液を65 °C で20時間撹拌した。

【0279】

得られた溶液を室温まで冷却した後に、アミノアルコール28-A (44 mg, ラセミ体, 0.382 mmol) およびアセトニトリル (2 mL) をこの溶液に添加した。得られた混合物を65 °C の浴中で30分間撹拌した後に、 K_2CO_3 (41 mg, 0.297 mmol) を添加し、そしてこの混合物を65 °C で21時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、これを1NのHCl (約2 mL) で酸性にし、水 (約8 mL) で希釈し、そして CH_2Cl_2 で抽出した (3回)。合わせた抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮し、分取HPLCにより精製し、そして生成物を含む画分をフリーズドライさせた。その残渣を酢酸エチルに溶解させた後に、その溶液を飽和 $NaHCO_3$ で洗浄し (1回)、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮して、18 mg (20%) の化合物28-Bを、トリフルオロ酢酸との1:1の混合物として得た。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 10.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (td, $J = 8.6, 6.6$ Hz, 1H), 6.76 (dddd, $J = 21.9, 11.2, 8.7, 2.3$ Hz, 2H), 5.39 (dd, $J = 9.6, 3.7$ Hz, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 4.09 (dd, $J = 12.8, 3.7$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (dd, $J = 12.7, 9.7$ Hz, 1H), 2.41 - 2.20 (m, 2H), 1.84 (dtd, $J = 19.7, 9.3, 8.8, 4.4$ Hz, 2H), 1.74 (dd, $J = 14.6, 2.5$ Hz, 1H), 1.62 - 1.35 (m, 2H), 1.34 - 1.14 (m, 5H)。 ^{19}F -NMR (376.1 MHz, $CDCl_3$) -111.75 (q, $J = 8.9$ Hz, 1F), -112.01 (p, $J = 7.9$ Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for $C_{25}H_{26}F_2N_3O_5$: 486.18; found: 486.2。

10

20

30

40

50

【0280】

工程3

化合物28-B (18 mg, 0.037 mmol) を、化合物27-Eの合成の工程4に記載されるようにMgBr₂で処理して、化合物28を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.66 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.59 (td, J = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.60 (m, 2H), 5.51 (dd, J = 9.9, 4.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.48 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 12.9, 4.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 2.56 - 2.35 (m, 1H), 2.14 (dd, J = 16.1, 5.9 Hz, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 3H), 1.66 - 1.37 (m, 3H), 1.28 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.26 - 1.19 (m, 2H)。¹⁹F-NMR (376.1 MHz, CDCl₃) -76.41 (s, 3F), -111.79 (m, 2F)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₃F₂N₃O₅: 472.17; found: 472.1。

10

【0281】

実施例29

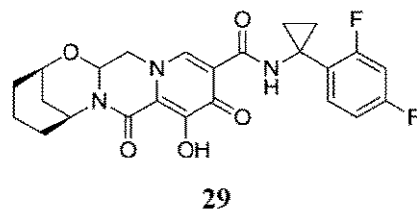
化合物29の調製

(2R, 6S)-N-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-9-ヒドロキシ-8,10-ジオキソ-3,4,5,6,8,10,14,14a-オクタヒドロ-2H-2,6-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゾシン-11-カルボキサミド

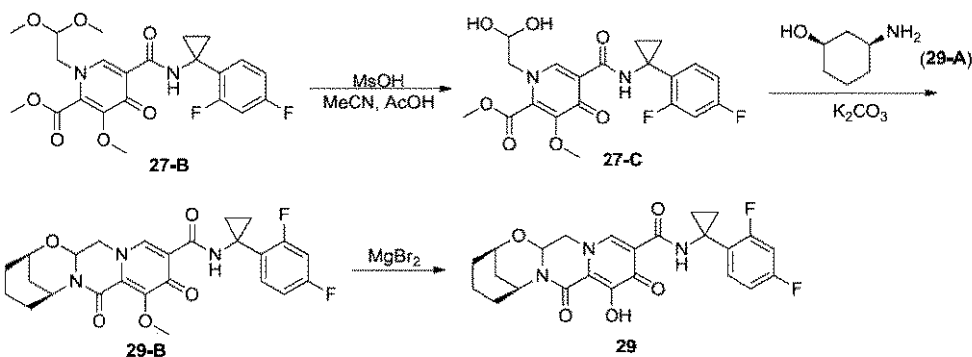
20

【0282】

【化56】



30



40

【0283】

工程1および2

化合物29-B (13 mg, 14%) を、化合物27-B (87 mg, 0.187 mmol) およびアミノアルコール29-A (45 mg, 0.391 mmol) から、化合物28-Bの合成の工程1に記載される方法と類似の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (td, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 6.76 (dddd, J = 21.9, 11.2, 8.7, 2.3 Hz, 2

50

H), 5.39 (dd, J = 9.6, 3.7 Hz, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99 (dd, J = 12.7, 9.7 Hz, 1H), 2.41 - 2.20 (m, 2H), 1.84 (dtd, J = 19.7, 9.3, 8.8, 4.4 Hz, 2H), 1.74 (dd, J = 14.6, 2.5 Hz, 1H), 1.62 - 1.35 (m, 2H), 1.34 - 1.14 (m, 5H)。¹⁹F-NMR (376.1 MHz, CDCl₃) -111.75 (q, J = 8.9 Hz, 1F), -112.01 (p, J = 7.9 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₅H₂₆F₂N₃O₅: 486.18; found: 486.2。

【0284】

工程3

化合物29を、化合物29-Bから、化合物16の合成の工程2に記載される方法と類似の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.66 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.59 (td, J = 8.5, 6.6 Hz, 1H), 6.89 - 6.60 (m, 2H), 5.51 (dd, J = 9.9, 4.0 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.48 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 12.9, 4.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 2.56 - 2.35 (m, 1H), 2.14 (dd, J = 16.1, 5.9 Hz, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 3H), 1.66 - 1.37 (m, 3H), 1.28 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.26 - 1.19 (m, 2H)。¹⁹F-NMR (376.1 MHz, CDCl₃) -76.41 (s, 3F, -111.79 (m, 2F)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₃F₂N₃O₅: 472.17; found: 472.1

【0285】

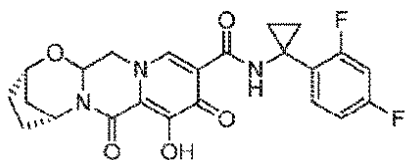
実施例30

化合物30の調製

(2S, 5R, 13aS) - N - (1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロピル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

【0286】

【化57】



30

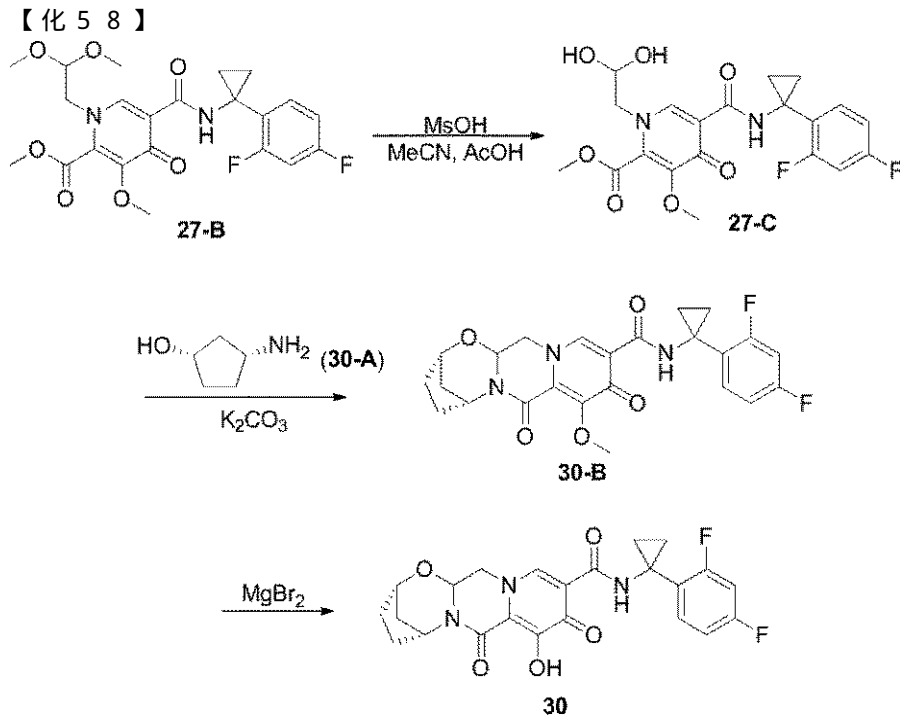
【0287】

10

20

30

40



10

【0288】

20

工程1および2

化合物27-B (150 mg, 0.322 mmol) を、アセトニトリル (2 mL)、AcOH (0.2 mL)、およびメタンスルホン酸 (0.007 mL, 0.108 mmol) に室温で溶解させ、そして得られた溶液を65 °Cで20時間撹拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後に、アミノアルコール30-A (72.1 mg, キラル, 0.713 mmol)、K₂CO₃ (89.4 mg, 0.647 mmol)、およびアセトニトリル (2 mL) をこの溶液に添加した。得られた混合物を65 °Cの浴中で0.5時間撹拌した。この反応混合物を室温まで冷却した後に、これを1 NのHCl (約3 mL) で酸性にし、水 (約12 mL) で希釈し、そしてCH₂Cl₂で抽出した (3回)。合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、そしてCombiFlashにより精製して、128 mg (84%) の化合物30-Bを得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.61 (td, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 6.85 - 6.65 (m, 2H), 5.33 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 9.5, 3.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 - 3.87 (m, 1H), 2.12 - 1.91 (m, 4H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.55 (ddd, J = 12.3, 4.1, 2.8 Hz, 1H), 1.31 - 1.14 (m, 4H)。¹⁹F-NMR (376.1 MHz, CDCl₃) -111.79 (q, J = 8.8 Hz, 1F), -112.05 (p, J = 7.9 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₄F₂N₃O₅: 472.17; found: 472.2。

30

40

【0289】

工程3

化合物30-B (128 mg, 0.272 mmol) およびMgBr₂ (130 mg, 0.706 mmol) のMeCN (5 mL) 中の混合物を50 °Cで30分間撹拌し、そして0 °Cまで冷却し、その後、1 NのHCl (4 mL) で処理した。この混合物を水で希釈した後に、その生成物をCH₂Cl₂で抽出し (3回)、そして合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その生成物をCombiFlashにより精製して、

50

生成物 30 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 12.27 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.61 (td, $J = 8.6, 6.6$ Hz, 1H), 6.96 - 6.54 (m, 2H), 5.36 - 5.23 (m, 2H), 4.66 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.94 (dd, $J = 12.8, 9.4$ Hz, 1H), 2.20 - 1.95 (m, 4H), 1.89 (td, $J = 11.4, 9.8, 6.7$ Hz, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 1H), 1.32 - 1.15 (m, 4H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (376.1 MHz, CDCl_3) -111.87 (q, $J = 8.9$ Hz, 1F), -112.21 (p, $J = 7.9$ Hz, 1F)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 458.15; found: 458.2。

10

【0290】

実施例 31

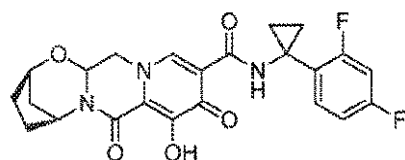
化合物 31 の調製

(2R, 5S) - N - (1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロピル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

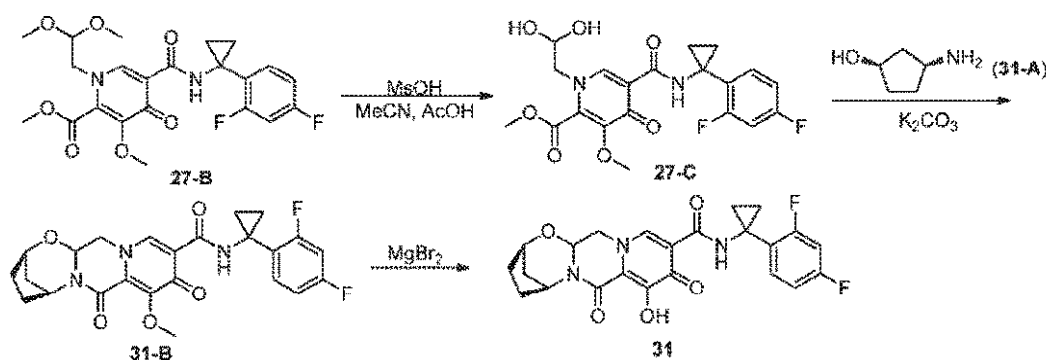
20

【0291】

【化59】



31



30

40

【0292】

工程 1 および 2

化合物 31 - B (123 mg, 81%) を、化合物 27 - B (150 mg, 0.322 mmol) およびアミノアルコール 31 - A (70.3 mg, 0.695 mmol) から、化合物 30 - B の合成の工程 1 および 2 に記載される方法と類似の方法で調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 10.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.62 (td, $J = 8.6, 6.6$ Hz, 1H), 6.91 - 6.63 (m, 2H), 5.33 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.25 (dd, $J = 9.5, 3.9$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.14 - 4.

50

0.7 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (dd, J = 12.7, 9.5 Hz, 1H), 2.12 - 1.91 (m, 4H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.55 (ddd, J = 12.3, 4.1, 2.8 Hz, 1H), 1.31 - 1.14 (m, 4H). ¹⁹F - NMR (376.1 MHz, CDCl₃) -111.79 (q, J = 9.2, 8.7 Hz, 1F), -112.03 (h, J = 8.1, 7.5 Hz, 1F). LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₄F₂N₃O₅: 472.17; found: 472.1. 【0293】

工程 3

化合物 31 を、化合物 31 - B から、化合物 30 の合成の工程 3 に記載される方法と類似の方法で調製した。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 12.26 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.58 (td, J = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 6.90 - 6.56 (m, 2H), 5.32 (dd, J = 9.4, 4.1 Hz, 1H), 5.27 - 5.22 (m, 1H), 4.64 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.79 (m, 1H), 2.28 - 1.95 (m, 4H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.42 - 1.08 (m, 4H). ¹⁹F - NMR (376.1 MHz, CDCl₃) -111.95 (q, J = 8.9 Hz, 1F), -112.22 (p, J = 7.9 Hz, 1F). LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₂F₂N₃O₅: 458.15; found: 458.1. 【0294】

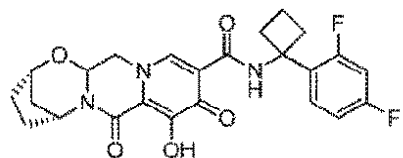
実施例 32

化合物 32 の調製

(2S, 5R) - N - (1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)シクロブチル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

【0295】

【化60】



32

【0296】

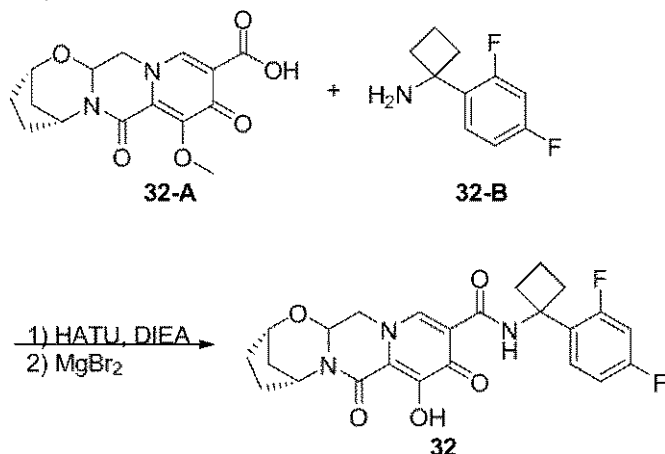
10

20

30

40

【化61】



10

【0297】

化合物32-A (22.2 mg, 0.069 mmol)、化合物32-B (18.7 mg, 0.102 mmol)、およびHATU (43 mg, 0.113 mmol)のCH₂Cl₂ (2 mL)中の溶液を室温で攪拌し、このときに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA) (0.075 mL, 0.431 mmol)を添加した。30分後、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水で洗浄した(2回)。その水性画分をEAで抽出した後に(1回)、その有機画分を合わせ、乾燥させ、濃縮し、そして減圧中で乾燥させた。

20

【0298】

上記粗製生成物およびMgBr₂ (35 mg, 0.190 mmol)のMeCN (2 mL)中の混合物を50℃の浴中で1時間攪拌し、そして0℃まで冷却し、その後、1NのHCl (約1 mL)で処理した。得られた溶液を水で希釈し、そしてCH₂Cl₂で抽出した(3回)。合わせた抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その生成物を分取HPLCにより精製し、そしてフリーズドライさせて、化合物32を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.87 (s, 1H), ~9.3 (br, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.50 (td, J = 8.7, 6.3 Hz, 1H), 6.89 - 6.78 (m, 1H), 6.72 (ddd, J = 11.2, 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.48 - 5.12 (m, 2H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 13.0, 4.1 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 12.9, 9.4 Hz, 1H), 2.68 (m, 4H), 2.33 - 1.98 (m, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.60 (ddd, J = 12.4, 4.1, 2.7 Hz, 1H)。¹⁹F-NMR (376.1 MHz, CD₃CN) -76.39 (s, 3F), -110.50 (q, J = 9.2 Hz, 1F), -112.65 (p, J = 7.8 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₄F₂N₃O₅: 472.17; found: 472.0。

30

40

【0299】

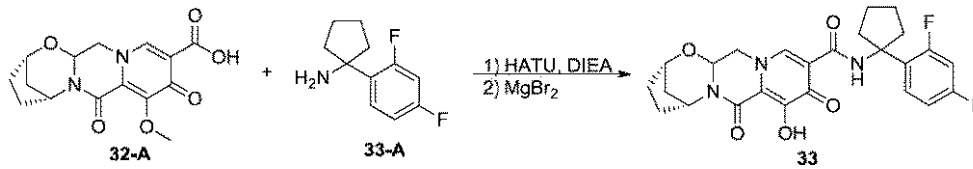
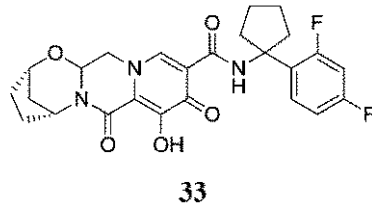
実施例33

化合物33の調製

(2S, 5R)-N-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロペンチル)-8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド

【0300】

【化62】



10

【0301】

化合物33を、化合物32-Aおよび化合物33-Aから、化合物32の合成に記載されるように得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.70 (s, 1H), ~9.5 (br, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.43 (td, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H), 6.85 - 6.76 (m, 1H), 6.72 (ddd, J = 11.5, 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.48 - 5.18 (m, 2H), 4.68 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 13.0, 4.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 13.0, 9.4 Hz, 1H), 2.72 - 2.45 (m, 2H), 2.22 - 1.96 (m, 6H), 1.96 - 1.75 (m, 5H), 1.60 (ddd, J = 12.5, 4.1, 2.7 Hz, 1H)。¹⁹F-NMR (376.1 MHz, CD₃CN) -76.41 (s, 3F), -107.86 (q, J = 9.4 Hz, 1F), -113.13 (p, J = 8.0 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₅H₂₆F₂N₃O₅: 486.18; found: 485.9。

20

【0302】

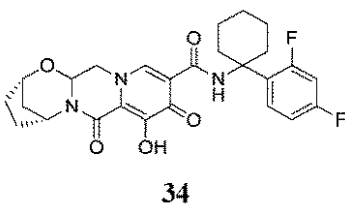
実施例34

化合物34の調製

(2S, 5R)-N-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロヘキシル)-8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド

【0303】

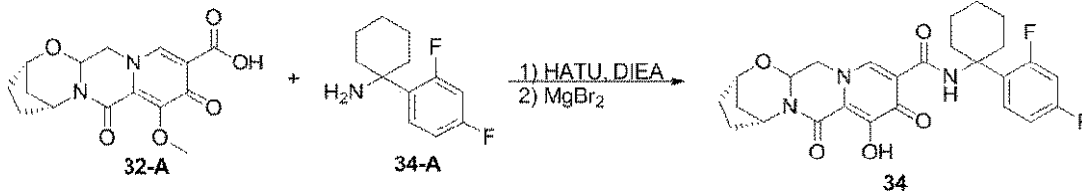
【化63】



40

【0304】

【化64】



【0305】

化合物34を、化合物32-Aおよび化合物34-Aから、化合物32の合成に記載されるように得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.83 (s, 1H), ~9.6 (br, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.37 (td, J = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 6.97 - 6.76 (m, 1H), 6.69 (ddd, J = 11.9, 8.8, 2.7 Hz, 1H), 5.48 - 5.18 (m, 2H), 4.68 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 13.1, 4.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 13.0, 9.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.29 - 1.96 (m, 4H), 1.95 - 1.77 (m, 4H), 1.77 - 1.65 (m, 4H), 1.61 (ddd, J = 12.5, 4.1, 2.7 Hz, 1H), 1.30 (br, 1H)。¹⁹F-NMR (376.1 MHz, CD₃CN) -76.41 (s, 3F), -107.86 (q, J = 9.4 Hz, 1F), -113.13 (p, J = 8.0 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₆H₂₈F₂N₃O₅: 500.20; found: 500.0。

【0306】

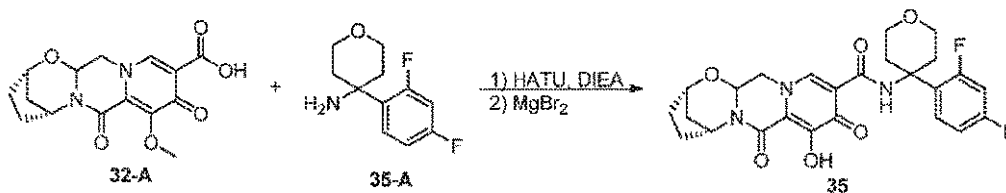
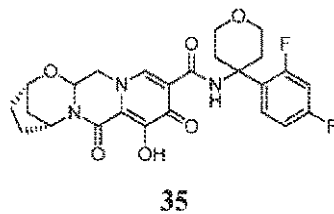
実施例35

化合物35の調製

(2S, 5R)-N-(4-(2,4-ジフルオロフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド

【0307】

【化65】



【0308】

化合物35を、化合物32-Aおよび化合物35-Aから、化合物32の合成に記載されるように得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 10.95 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), ~7.6 (br, 1H), 7.38 (td, J = 9.0, 6.3 Hz, 1H), 6.85 (td, J

= 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.73 (ddd, J = 11.7, 8.6, 2.6 Hz, 1H), 5.32 (dt, J = 14.4, 4.0 Hz, 2H), 4.68 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 13.0, 3.9 Hz, 1H), 4.11 - 3.81 (m, 5H), 2.60 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 2H), 2.18 - 1.97 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 1.61 (dt, J = 12.5, 3.3 Hz, 1H)。¹⁹F - NMR (376.1 MHz, CD₃CN) -76.40 (s, 3F), -108.78 (q, J = 10.3, 9.8 Hz, 1F), -112.63 (p, J = 8.0 Hz, 1F)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₅H₂₆F₂N₃O₆: 502.18; found: 502.0。

10

【0309】

実施例36

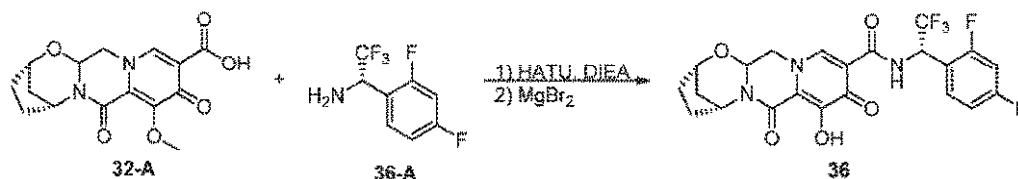
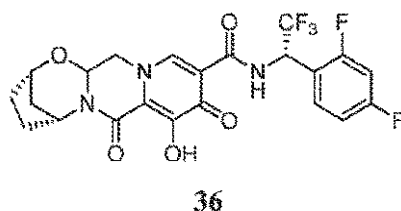
化合物36の調製

(2S, 5R) - N - ((S) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1 - b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

【0310】

20

【化66】



30

【0311】

化合物36を、化合物32-Aおよび化合物36-Aから、化合物32の合成に記載されるように得た。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 11.31 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.65 - 7.44 (m, 1H), 6.95 (ddd, J = 9.6, 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 1H), 6.15 (h, J = 7.4 Hz, 1H), ~6 (br, 1H), 5.41 (dd, J = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 5.31 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.34 (dd, J = 12.8, 3.9 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 12.9, 9.4 Hz, 1H), 2.26 - 1.99 (m, 4H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.62 (dt, J = 12.6, 3.4 Hz, 1H)。¹⁹F - NMR (376.1 MHz, CDCl₃) -75.23 (t, J = 6.9 Hz, 3F), -76.33 (s, 3F), -108.31 (m, 1F), -112.30 (p, J = 8.0 Hz, 1F)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂

40

50

$H_{19}F_5N_3O_5$: 500.12; found: 500.1.

【0312】

実施例37

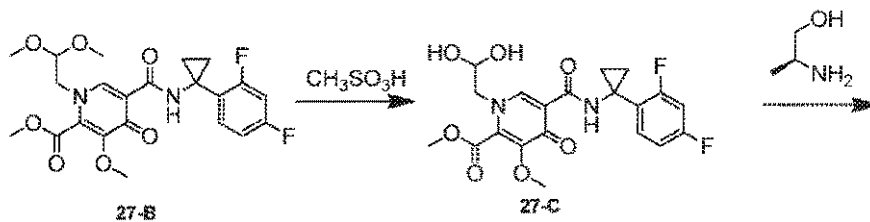
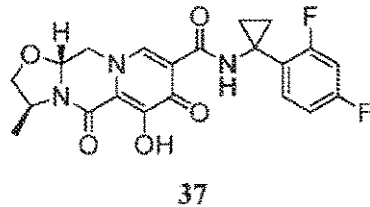
化合物37の調製

(3*S*, 11*aR*)-*N*-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-6-ヒドロキシ-3-メチル-5,7-ジオキソ-2,3,5,7,11,11*a*-ヘキサヒドロオキサゾロ[3,2-*a*]ピリド[1,2-*d*]ピラジン-8-カルボキサミド

【0313】

【化67】

10



20



30

【0314】

工程1

アセトニトリル(1.5 mL)および酢酸(0.2 mL)中の5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピルカルバモイル)-1-(2,2-ジメトキシエチル)-3-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸メチル(27-B, 0.150 g, 0.32 mmol)をメタンスルホン酸(0.05 mL)で処理し、黄色のキャップで密封し、そして70 °Cまで加熱した。16時間後、この混合物を冷却して、5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピルカルバモイル)-1-(2,2-ジヒドロキシエチル)-3-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸メチル27-Cの粗製溶液を得た。LCMS-ESI⁺(*m/z*): [M+H]⁺ calculated for C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 439; found: 439.

40

【0315】

工程2および3

5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピルカルバモイル)-1-(2,2-ジヒドロキシエチル)-3-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸メチル(27-C, 0.32 mmol, 先の工程から得られた粗製混合物)を、アセトニトリル(1.5 mL)および酢酸(0.2 mL)に溶解させた。(S)-2-アミノプロパン-1-オール(0.048 g, 0.64 mmol)およびK₂CO₃(0.088 g, 0.64 mmol)をこの反応混合物に添加した。この反応混合物を密封

50

し、そして70℃まで加熱した。3時間後、この反応混合物を冷却し、そして臭化マグネシウム(0.081g, 0.44mmol)を添加した。この混合物を再度密封し、そして50℃まで加熱した。10分後、この反応混合物を0℃まで冷却し、そして1Nの塩酸(0.5mL)を添加した。次いで、この反応混合物をMeOH(2mL)で希釈した。濾過後、その粗製物質をprep-HPLC(30%~70%のアセトニトリル:水, 0.1%のTFA)により精製して、化合物37をTFA塩として得た。¹H-NMR(400MHz, メタノール-d₄) 8.31(s, 1H), 7.62(td, J = 9.2, 8.7, 6.5 Hz, 1H), 7.02 - 6.78(m, 2H), 5.53 - 5.20(m, 1H), 4.68(dd, J = 12.3, 4.2 Hz, 1H), 4.40(dq, J = 19.1, 6.7 Hz, 2H), 3.98(dd, J = 12.2, 10.0 Hz, 1H), 3.71(dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 1.41(d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.22(s, 4H)。¹⁹F-NMR(376MHz, メタノール-d₄) -113.66 - -113.95(m, 1F), -113.94 - -114.29(m, 1F)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432.; found: 432。

【0316】

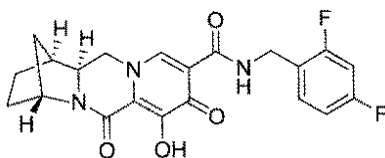
実施例38

化合物38の調製

(1S, 4R, 12aR) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a: 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0317】

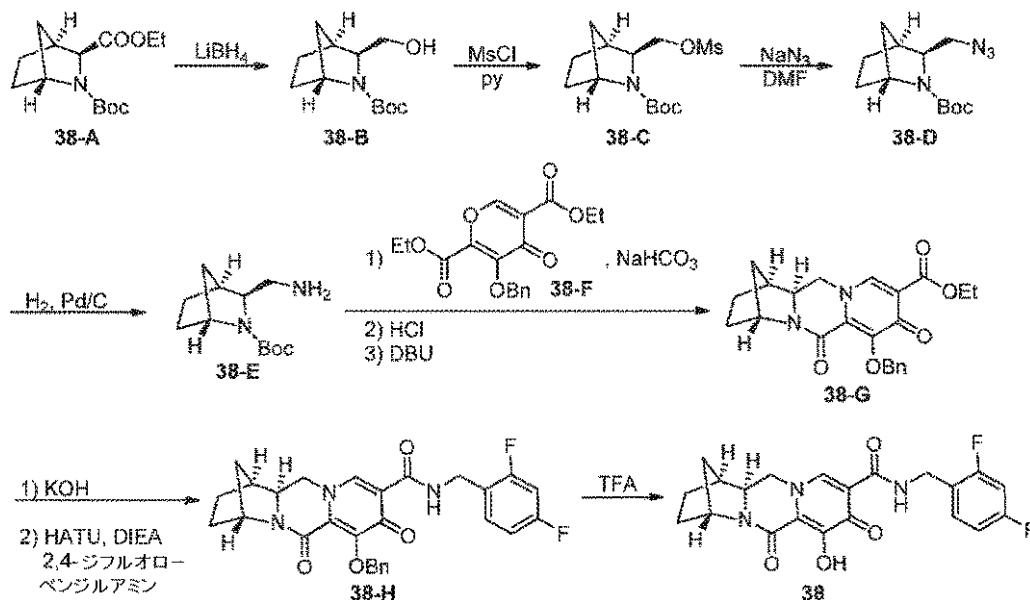
【化68】



38

【0318】

【化69】



10

20

30

40

50

【0319】

工程 1

化合物 38 - A (1562 mg, 5.799 mmol) (WO 97/05139 の実施例 41b を参照のこと) の THF (10 mL) 中の溶液を -78 で攪拌し、このときに、THF 中 2.0 M の LiBH_4 (3.2 mL) を添加し、そして得られた混合物を室温で攪拌した。3 時間後、さらなる THF 中 2.0 M の LiBH_4 (3.2 mL) を添加し、そしてこの溶液を室温で 17.5 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水をゆっくりと添加した後に、2 つの相を分離し、そして分離した水性画分を酢酸エチルで抽出した (1 回)。2 つの有機画分を水で洗浄し (1 回)、合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン - 酢酸エチルを溶出液として使用する **CombiFlash** (40 g のカラム) により精製して、化合物 38 - B を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム - d) 4.11 (s, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.32 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.49 - 1.41 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.28 - 1.23 (d, $J = 10$ Hz, 1H)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 228.16; found: 227.7。

10

【0320】

工程 2

化合物 38 - B (589 mg, 2.591 mmol) および NEt_3 (0.47 mL, 3.369 mmol) の CH_2Cl_2 (6 mL) 中の溶液を 0 で攪拌し、このときに、 MscCl (0.22 mL, 2.842 mmol) を添加した。室温で 1 時間後、この混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水で洗浄した (2 回)。その水性画分を酢酸エチルで抽出し (1 回)、そしてその有機画分を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣をヘキサン - 酢酸エチルを溶出液として使用する **CombiFlash** (40 g のカラム) により精製して、化合物 38 - C を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム - d) 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.16 (s, 0.4H), 4.06 (s, 0.6H), 3.98 (dd, $J = 10.0, 8.7$ Hz, 0.6H), 3.86 (t, $J = 9.6$ Hz, 0.4H), 3.51 (dd, $J = 9.3, 3.7$ Hz, 0.6H), 3.43 (dd, $J = 9.3, 3.6$ Hz, 0.4H), 3.02 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 1.82 - 1.58 (m, 4H), 1.51 - 1.44 (m, 9H), 1.41 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.31 (s, 0.6H), 1.29 (s, 0.4H)。

20

30

【0321】

工程 3

化合物 38 - C (769 mg, 2.518 mmol) の DMF (5 mL) 中の溶液に、アジ化ナトリウム (819 mg, 12.6 mmol) を添加した。この反応混合物を 50 で 15 時間、80 で 5 時間、そして 100 で 19 時間攪拌した。この反応混合物を 5% の LiCl 溶液で希釈し、そしてその生成物を酢酸エチルで抽出した (2 回)。その有機画分を水で洗浄した後に (1 回)、その 2 つの有機画分を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン - 酢酸エチルを溶出液として使用する **CombiFlash** (40 g のカラム) により精製して、化合物 38 - D を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム - d) 4.16 (s, 0.4H), 4.06 (s, 0.6H), 3.61 (dd, $J = 12.2, 3.6$ Hz, 0.6H), 3.51 (dd, $J = 12.1, 3.2$ Hz, 0.4H), 3.38 (dd, $J = 9.4, 3.4$ Hz, 0.6H)

40

50

) , 3.26 (dd, J = 9.8, 3.3 Hz, 0.4 H), 3.06 (dd, J = 12.2, 9.4 Hz, 0.6 H), 3.01 - 2.92 (m, 0.4 H), 2.48 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 1.82 - 1.57 (m, 4 H), 1.46 (d, J = 3.0 Hz, 9 H), 1.42 (m, 1 H), 1.28 (m, 0.6 H), 1.27 - 1.23 (m, 0.4 H)。

【0322】

工程4

化合物38-D (507 mg, 2.009 mmol) の酢酸エチル (10 mL) および EtOH (10 mL) 中の溶液に、10%のPd/C (52 mg) を添加した。この反応混合物をH₂雰囲気下で1.5時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、そしてその濾液を濃縮して、粗製化合物38-Eを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₂H₂₃N₂O₂: 227.18; found: 226.8。

10

【0323】

工程5

粗製化合物38-E (206 mg, 0.910 mmol)、化合物38-F (330 mg, 0.953 mmol)、およびNaHCO₃ (154 mg, 1.833 mmol) の、水 (3 mL) および EtOH (3 mL) 中の混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出 (2回) した後に、その抽出物を水で洗浄し (1回)、合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮して、粗製ピリジン生成物を得た。

20

【0324】

この粗製残渣 (388 mg) を、CH₂Cl₂ (4 mL) およびジオキサン中4NのHCl (4 mL) に溶解させた。1.5時間後、さらなるジオキサン中4NのHCl (4 mL) を添加し、そして室温で1時間攪拌した。この混合物を濃縮乾固させ、トルエンと一緒にエバポレートし (1回)、そして減圧中で30分間乾燥させた。

【0325】

トルエン (10 mL) 中のこの粗製残渣および1,8-ジアザビシクロウンデカ-7-エン (DBU) (1.06 mL, 7.088 mmol) を110 °Cの浴で攪拌した。30分後、この混合物を濃縮し、そしてその残渣を、酢酸エチル-20%のMeOH/酢酸エチルを溶出液として使用するCombiFlash (40 gのカラム) により精製して、化合物38-Gを得た。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.03 (s, 1 H), 7.68 - 7.58 (m, 2 H), 7.36 - 7.27 (m, 3 H), 5.53 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 5.11 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.93 (s, 1 H), 4.43 - 4.30 (m, 2 H), 3.89 (dd, J = 12.2, 3.3 Hz, 1 H), 3.73 (t, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.59 (dd, J = 11.9, 3.3 Hz, 1 H), 2.53 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 1.87 - 1.67 (m, 4 H), 1.55 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 1.51 - 1.45 (m, 1 H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3 H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₅N₂O₅: 409.18; found: 409.2。

30

40

【0326】

工程6

化合物38-G (232 mg, 0.568 mmol) のTHF (3 mL) およびMeOH (3 mL) 中の混合物を室温で攪拌し、このときに、1NのKOH (3 mL) を添加した。1時間後、この反応混合物を1NのHCl (約3.1 mL) で中和し、濃縮し、そしてその残渣をトルエンと一緒に濃縮した (3回)。その残渣を減圧中で30分間乾燥させ

50

た後に、この粗製残渣、2,4-ジフルオロベンジルアミン(86 mg, 0.601 mmol)、およびHATU(266 mg, 0.700 mmol)のCH₂Cl₂(4 mL)およびDMF(4 mL)中の懸濁物を0 で攪拌し、このときに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(0.7 mL, 4.019 mmol)を添加した。45分後、さらなる2,4-ジフルオロベンジルアミン(86 mg, 0.559 mmol)、HATU(266 mg, 0.700 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(0.7 mL, 4.019 mmol)を室温で添加した。1.25時間後、この混合物を濃縮してほとんどのCH₂Cl₂を除去し、酢酸エチルで希釈し、そして5%のLiClで洗浄した(2回)。その水性画分を酢酸エチルで抽出した後に(1回)、その有機画分を合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、酢酸エチル-20%のMeOH/酢酸エチルを溶出液として使用するCombiFlash(40 gのカラム)により精製して、化合物38-Hを得た。¹H-NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 10.48 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 4H), 6.87 - 6.75 (m, 2H), 5.39 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.68 - 4.53 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 12.5, 3.4 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 12.1, 3.3 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 1.88 - 1.62 (m, 4H), 1.59 - 1.42 (m, 2H)。¹⁹F-NMR(376 MHz, クロロホルム-d) -112.17 (q, J = 7.6 Hz, 1F), -114.79 (q, J = 8.6 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₈H₂₆F₂N₃O₄: 506.19; found: 506.2。

【0327】

工程7

化合物38-H(240 mg, 0.475 mmol)をTFA(3 mL)に室温で30分間溶解させ、そしてこの溶液を濃縮した。その残渣を、CH₂Cl₂-CH₂Cl₂中20%のMeOHを溶出液として使用するCombiFlash(40 gのカラム)により精製した。集めた生成物画分を濃縮した後に、その残渣をMeCN(約2 mL)で0 で15分間摩砕し、そしてその固体を濾過し、そしてMeCNで洗浄した。集めた固体を減圧中で乾燥させて、化合物38を得た。

【0328】

その濾液を濃縮し、そしてその残渣を、加熱によってMeCN(約1 mL)および水(約1 mL)に溶解させた。この溶液をゆっくりと室温まで冷却し、次いで氷浴中で15分間冷却した。その固体を濾過し、そしてMeCNで洗浄し、そして減圧中で乾燥させて、さらなる化合物38を得た。¹H-NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 11.68 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 6.86 - 6.73 (m, 2H), 4.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.53 (m, 2H), 4.07 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.67 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.97 - 1.80 (m, 3H), 1.80 - 1.62 (m, 2H)。¹⁹F-NMR(376 MHz, クロロホルム-d) -112.28 (m, 1F), -114.74 (m, 1F)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉F₂N₃O₄: 416.14; found: 416.3。

【0329】

10

20

30

40

50

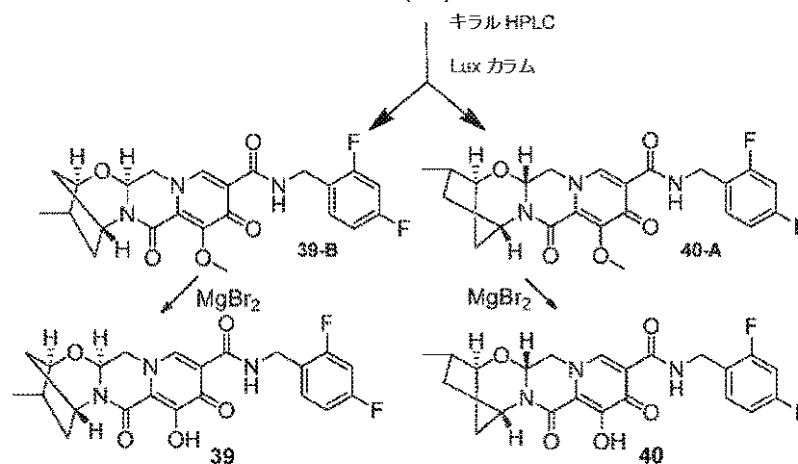
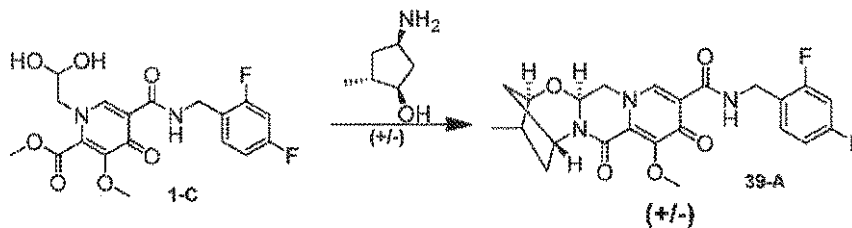
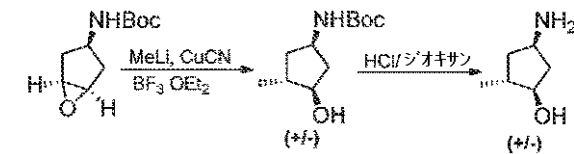
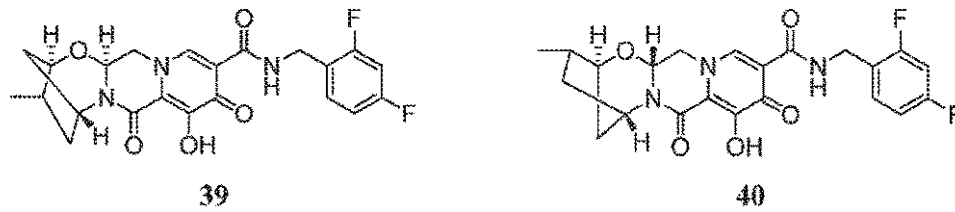
実施例 39 および 40

化合物 39 および 40 の調製

(2R, 3S, 5R, 13aS) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド 39 および (2S, 3R, 5S, 13aR) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド 40

【0330】

【化70】



【0331】

工程 1

シアン化第一銅 (290 mg, 3.27 mmol) を 3.3 mL の THF に懸濁させ、そして -78 °C まで冷却した。ジエチルエーテル中 1.6 M の MeLi の溶液 (4.1 mL, 6.56 mmol) を滴下により添加し、この反応溶液を 2 時間かけて室温まで温め、そして -78 °C まで再度冷却した。(1R, 3R, 5S) - 6 - オキサビシクロ[3.

10

20

30

40

50

1.0]ヘキサン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(330mg, 1.66mmol)を3.3mLのTHFに滴下により添加した。その後、三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート(0.25mL, 1.99mmol)を添加し、30分間かけて-30℃まで温め、そして-35℃から-25℃で1時間撹拌した。次いで、この反応溶液を室温まで温め、そして飽和NH₃(aq)/NH₄(aq)の混合物でクエンチし、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてSGC(0%~10%のEtOH/DCM)により精製して、ラセミ体の(1S, 3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロペンチルカルバミン酸tert-ブチルを得た。¹H-NMR(400MHz, クロロホルム-d) 5.16(s, 1H), 3.98(s, 1H), 3.74(q, J = 4.3 Hz, 1H), 3.65(q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.23(dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 1.98(dt, J = 13.3, 7.0 Hz, 1H), 1.89 - 1.79(m, 1H), 1.58 - 1.44(m, 1H), 1.38(s, 9H), 1.18(t, J = 7.0 Hz, 1H), 0.91(d, J = 7.0 Hz, 3H)。

10

【0332】

工程2

3mLのHCl/ジオキサン(4M, 12mmol)を、ラセミ体の(1S, 3S, 4S)-3-ヒドロキシ-4-メチルシクロペンチルカルバミン酸tert-ブチル(182mg, 0.85mmol)の3mLのジオキサン中の溶液に添加した。この反応混合物を室温で2時間撹拌し、濃縮し、そしてトルエンで2回追い出し(chase)て、ラセミ体の(1S, 2S, 4S)-4-アミノ-2-メチルシクロペンタノールを得た。

20

【0333】

工程3

5-(2,4-ジフルオロベンジルカルバモイル)-1-(2,2-ジヒドロキシエチル)-3-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸メチル(1-C, 310mg, 0.75mmol)、ラセミ体の(1S, 2S, 4S)-4-アミノ-2-メチルシクロペンタノール(115mg, 0.76mmol)、および炭酸カリウム(232mg, 1.68mmol)を3.8mLのアセトニトリル/0.2mLの酢酸に溶解させ、そして90℃で2時間撹拌し、その後、この反応混合物をDCMとブラインとの間で分配し、その水相をDCMで抽出し、合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてSGC(0%~10%のEtOH/DCM)により精製して、中間体39-Aを得た。

30

【0334】

工程4

中間体39-A(190mg)を、キラルPrep-HPLCによって、Lux Cellulose-2カラムで、9:1のACN:MeOHを溶出液として使用して分離して、中間体39-B(最初に溶出するピーク)および40-A(2番目に溶出するピーク)をエナンチオ濃縮された形態で得た。中間体39-Bについて:(絶対的な立体化学をX線学により確認した),キラルHPLC保持時間=3.98分(Lux Cellulose-2 IC, 150x4.6mm, 2mL/分 9:1のACN:MeOH)。中間体40-Aについて:(絶対的な立体化学をX線学により確認した),キラルHPLC保持時間=6.35分(Lux Cellulose-2 IC, 150x4.6mm, 2mL/分 9:1のACN:MeOH)。

40

【0335】

工程5a

臭化マグネシウム(68mg, 0.37mmol)を、中間体39-B(83mg, 0.18mmol)の2mLのアセトニトリル中の溶液に添加した。この反応混合物を50℃で1時間撹拌し、10%の水性HClで酸性にし、水溶液とジクロロメタンとの間で分配し、そしてその水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥

50

させ、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー（0%～10%のEtOH / DCM）により精製して、化合物39を得た。¹H-NMR（400 MHz，クロロホルム-d） 12.32（s，1H），10.36（s，1H），8.29（s，1H），7.44 - 7.33（m，1H），6.88 - 6.76（m，2H），5.37（dd，J = 9.5，4.1 Hz，1H），5.28（t，J = 5.3 Hz，1H），4.63（d，J = 5.9 Hz，2H），4.23（d，J = 23.0 Hz，2H），3.99（dd，J = 12.7，9.5 Hz，1H），3.72（q，J = 7.0 Hz，1H），2.51（dq，J = 13.7，6.8，6.1 Hz，1H），2.15（ddd，J = 14.7，8.3，2.3 Hz，1H），1.94（d，J = 12.7 Hz，1H），1.77（ddd，J = 12.7，4.0，2.9 Hz，1H），1.61（dt，J = 14.6，5.2 Hz，2H），1.24（t，J = 7.0 Hz，1H），1.09（d，J = 7.2 Hz，3H）。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₂F₂N₃O₅：446.15；found：446.2。

【0336】

工程5b

臭化マグネシウム（59 mg，0.32 mmol）を、中間体40-A（70 mg，0.15 mmol）の2 mLのアセトニトリル中の溶液に添加した。この反応混合物を50で1時間、10%の水性HClで酸性にし、水溶液とジクロロメタンとの間で分配し、そしてその水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー（0%～10%のEtOH / DCM）により精製して、化合物40を得た。¹H-NMR（400 MHz，クロロホルム-d） 12.32（s，1H），10.36（s，1H），8.29（s，1H），7.44 - 7.33（m，1H），6.88 - 6.76（m，2H），5.37（dd，J = 9.5，4.1 Hz，1H），5.28（t，J = 5.3 Hz，1H），4.63（d，J = 5.9 Hz，2H），4.23（d，J = 23.0 Hz，2H），3.99（dd，J = 12.7，9.5 Hz，1H），3.72（q，J = 7.0 Hz，1H），2.51（dq，J = 13.7，6.8，6.1 Hz，1H），2.15（ddd，J = 14.7，8.3，2.3 Hz，1H），1.94（d，J = 12.7 Hz，1H），1.77（ddd，J = 12.7，4.0，2.9 Hz，1H），1.61（dt，J = 14.6，5.2 Hz，2H），1.24（t，J = 7.0 Hz，1H），1.09（d，J = 7.2 Hz，3H）。LCMS-ESI⁺（m/z）：[M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₂F₂N₃O₅：446.15；found：446.2。

【0337】

実施例41

化合物41の調製

（1R，4S，12aR）-7-ヒドロキシ-6，8-ジオキソ-N-（2，4，6-トリフルオロベンジル）-1，2，3，4，6，8，12，12a-オクタヒドロ-1，4-メタノジピリド[1，2-a：1'，2'-d]ピラジン-9-カルボキサミド

【0338】

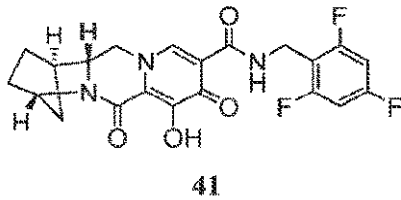
10

20

30

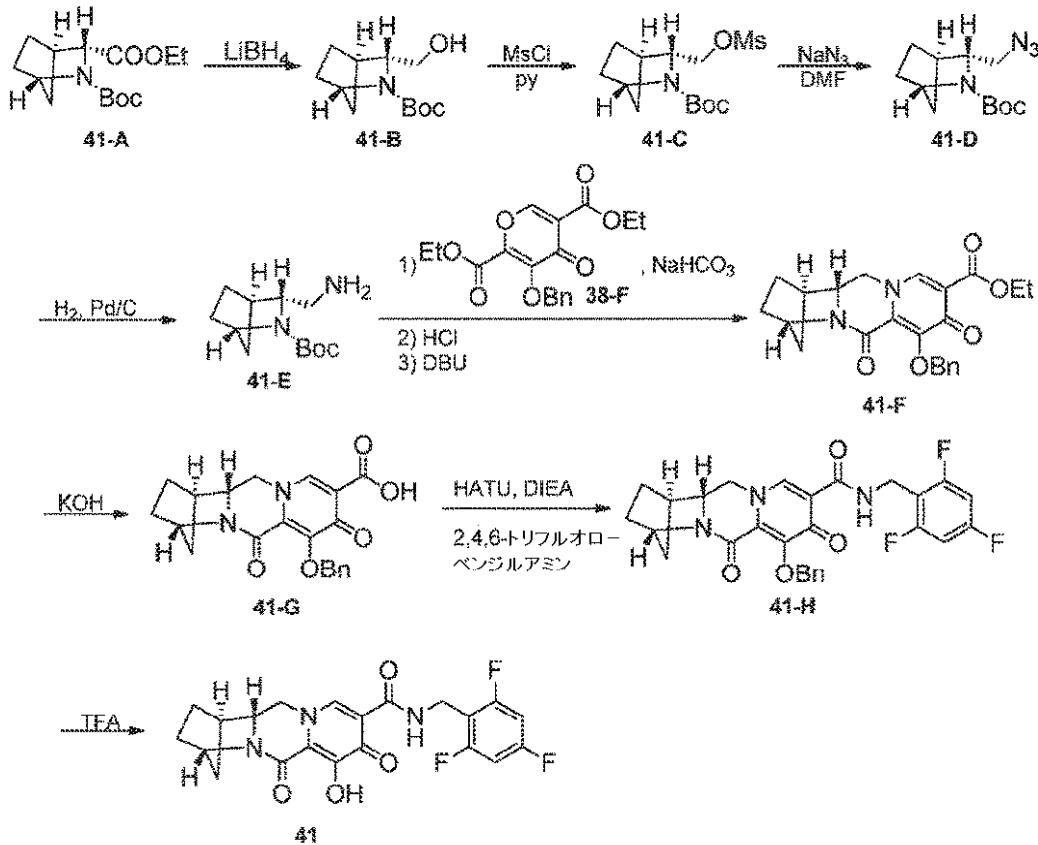
40

【化71】



【0339】

【化72】



【0340】

工程1

41-A (2020 mg, 7.463 mmol) (38-Aと同じ方法により調製した)のTHF (14 mL)中の溶液を0 で攪拌し、このときに、THF中2.0 MのLiBH₄ (7.5 mL, 15 mmol)を添加した。得られた混合物を室温で21時間攪拌した後に、これを0 まで冷却し、そしてEAで希釈し、その後、水をゆっくりと添加してクエンチした。2つの相を分離した後に、その水性画分をEAで抽出し(1回)、そして2つの有機画分を水で洗浄し(1回)、合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン-EAを溶出液として使用するCombiFlash (120 gのカラム)により精製して、41-Bを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M-C₄H₈+H]⁺ calculated for C₈H₁₄NO₃: 172.10; found: 171.95。

40

【0341】

工程2

100 mLの丸底フラスコに、DCM (20 mL)中の反応物質41-B (1.6 g, 7.05 mmol)およびトリエチルアミン (0.94 g, 9.3 mmol)を入れた。メタンスルホニルクロリド (0.91 g, 8.0 mmol)をこの反応混合物に添加した。次いで、この反応混合物を室温で3時間攪拌した。この混合物をEA (100 mL)で

50

希釈し、そして水で洗浄した(2回)。その水性画分をEAで抽出し(1回)、そしてその有機画分を合わせ、乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン-EAを溶出液として使用するCombi Flash(120gのカラム、カートリッジを使用)により精製して、41-Cを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 306; found: 306。

【0342】

工程3

100mLの丸底フラスコに、DMF(10mL)中の反応物質41-C(2.1g, 6.9mmol)およびアジ化ナトリウム(2.3g, 34.5mmol)を入れた。次いで、この反応混合物を100で一晚攪拌した。この混合物をEA(100mL)で希釈し、そして水で洗浄した(2回)。その水性画分をEAで抽出し(1回)、そしてその有機画分を合わせ、乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン-EAを溶出液として使用するCombi Flash(120gのカラム、カートリッジを使用)により精製して、41-Dを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 253; found: 253。

10

【0343】

工程4

反応物質41-D(1.3g)のEA(20mL)およびEtOH(20mL)中の溶液(N_2 でパージ)に、Pd/C(130mg)を添加した。この混合物を H_2 下で3時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、そしてその濾液を濃縮して、化合物41-Eを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 227; found: 227。

20

【0344】

工程5

100mLの丸底フラスコに、エタノール(20mL)中の反応物質41-E(1.05g, 4.62mmol)および反応物質38-F(1.6g, 4.62mmol)を入れた。水(20mL)中の重炭酸ナトリウム(0.77g, 9.2mmol)をこの反応混合物に添加した。次いで、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物をEA(100mL)で希釈し、そして水で洗浄した(2回)。その水性画分をEAで抽出し(1回)、そしてその有機画分を合わせ、乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。この粗製生成物(2.4g)を、さらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 556; found: 556。

30

【0345】

100mLの丸底フラスコに、4NのHCl/ジオキサン(24.7mL)中の、先の反応から得た粗製生成物を入れた。次いで、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。濃縮後、トルエン(30mL)中のその中間体(2.1g)およびDBU(3.27g, 21.5mmol)を攪拌しながら110まで1時間加熱した。濃縮後、その残渣を、ヘキサン-酢酸エチルを溶出液として使用するCombi Flash(120gのカラム)により精製して、41-Fを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 409; found: 409。

40

【0346】

工程6

100mLの丸底フラスコに、THF(5mL)およびMeOH(5mL)中の反応物質41-F(0.5g, 1.22mmol)を入れた。1NのKOH(3.7mL)をこの反応混合物に添加した。次いで、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を、1NのHCl(3.7mL)を添加することにより酸性にし、濃縮してほとんどの有機溶媒を除去し、そしてEtOAcで抽出した(2回)。その有機層を合わせ、乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮して、化合物41-Gを得た。

50

【0347】

工程7

100 mLの丸底フラスコに、反応物質41-G (0.14 g, 0.37 mmol)、(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)メタンアミン (0.12 g, 0.73 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.24 g, 1.84 mmol) およびHATU (0.28 g, 0.74 mmol) を入れ、DCM (5 mL) に溶解させた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物をEA (100 mL) で希釈し、そして飽和NaHCO₃ (2回)、飽和NH₄Cl (2回) で洗浄し、そしてNa₂SO₄ で乾燥させた。濃縮後、その粗製物質を、ヘキサン-EtOAcでのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物41-Hを得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 524.5; found: 524.5。

10

【0348】

工程8

50 mLの丸底フラスコに、TFA (2 mL) 中の反応物質41-H (0.13 g, 0.25 mmol) を入れた。この反応混合物を室温で30分間攪拌した。濃縮後、その粗製物質を、EtOAc-MeOHでのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物41を得た。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 11.61 (s, 1H), 10.70 - 10.01 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.65 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.65 (dd, J = 6.1, 2.4 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.58 (m, 2H), 2.67 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.08 - 1.41 (m, 7H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, クロロホルム-d) -109.22 (d, J = 11.6 Hz, 1F), -111.04 - -112.79 (m, 2F)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 434.; found: 434。

20

【0349】

実施例42

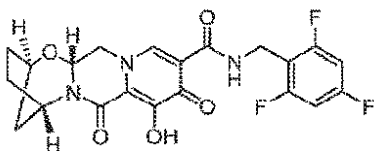
化合物42の調製

(2R, 5S, 13aR) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

30

【0350】

【化73】

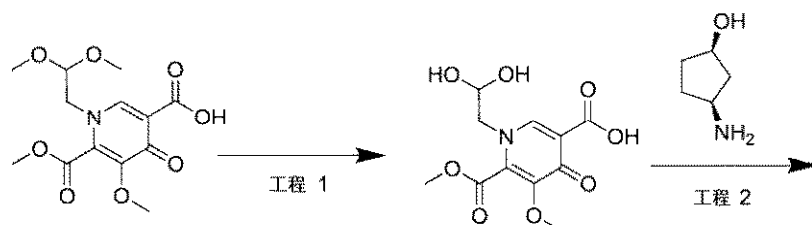


42

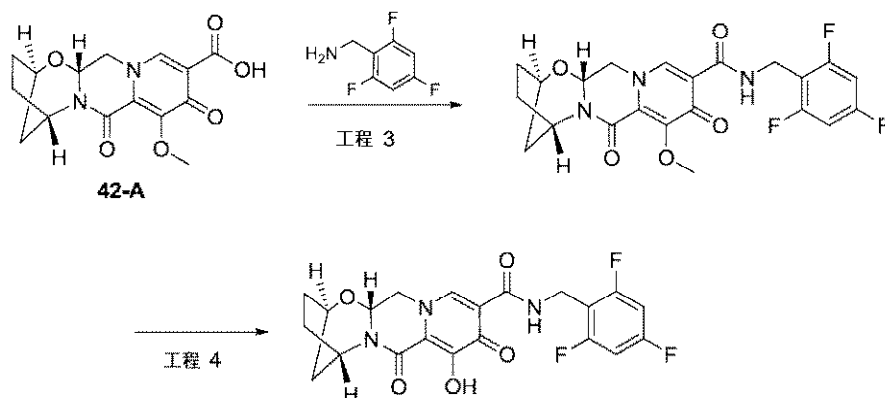
40

【0351】

【化74】



10



20

【0352】

工程1

アセトニトリル (36 mL) および酢酸 (4 mL) 中の 1-(2,2-ジメトキシエチル)-5-メトキシ-6-(メトキシカルボニル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (3.15 g, 10 mmol) をメタンスルホン酸 (0.195 mL, 3 mmol) で処理し、そして 75 °C の浴に入れた。この反応混合物を 7 時間攪拌し、冷却し、そして -10 °C で 3 日間貯蔵し、そしてさらに 2 時間、75 °C まで再度加熱した。この物質を冷却し、そして次の工程に粗製のまま持ち越した。

30

【0353】

工程2

工程1から得られた粗製反応混合物 (20 mL, 4.9 mmol) を、(1R,3S)-3-アミノシクロペンタノール (0.809 g, 8 mmol) を含むフラスコに移した。この混合物をアセトニトリル (16.8 mL) で希釈し、炭酸カリウム (0.553 g, 4 mmol) で処理し、そして 85 °C まで加熱した。2 時間後、この反応混合物を周囲温度まで冷却し、そして一晩攪拌した。0.2 M の HCl (50 mL) を添加し、そしてこの透明な黄色溶液をジクロロメタン (2 x 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、1.49 g の薄橙色固体にした。ジクロロメタン：ヘキサンからの再結晶により、所望の中間体 42 A を得た：LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₁₅H₁₇N₂O₆ : 321.11 ; found : 321.3。

40

【0354】

工程3

中間体 42-A (0.225 g, 0.702 mmol) および (2,4,6-トリフルオロフェニル)メタンアミン (0.125 g, 0.773 mmol) をアセトニトリル (4 mL) に懸濁させ、そして N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.183 mmol, 1.05 mmol) で処理した。この懸濁物に、(ジメチルアミノ)-N,N-ジメチル(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メタンイミニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 0.294 g, 0.

50

774 mmol) を添加した。1.5 時間後、この粗製反応混合物を次の工程に持ち越した。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₁F₃N₃O₅ : 464.14 ; found : 464.2。

【0355】

工程 4

先の工程の粗製反応混合物に、MgBr₂ (0.258 g, 1.40 mmol) を添加した。この反応混合物を 50 で 10 分間攪拌し、10% の水性 HCl で酸性にし、そしてジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (EtOH / ジクロロメタン)、その後、HPLC (ACN / H₂O (0.1% の TFA 改質剤を含む)) により精製して、化合物 42 を得た：¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.43 (s, 1H), 10.34 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.43 (dd, J = 9.5, 4.1 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.66 (dd, J = 12.9, 4.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 2H), 4.01 (dd, J = 12.7, 9.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 4H), 1.83 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.56 (dt, J = 12.0, 3.4 Hz, 1H)。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉F₃N₃O₅ : 450.13 ; found : 450.2。

【0356】

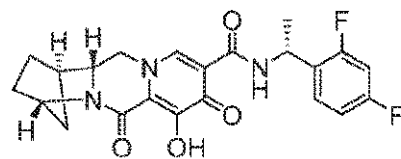
実施例 43

化合物 43 の調製

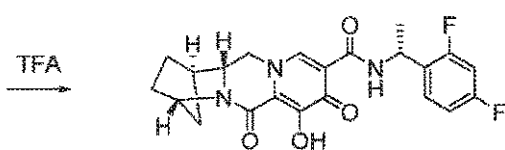
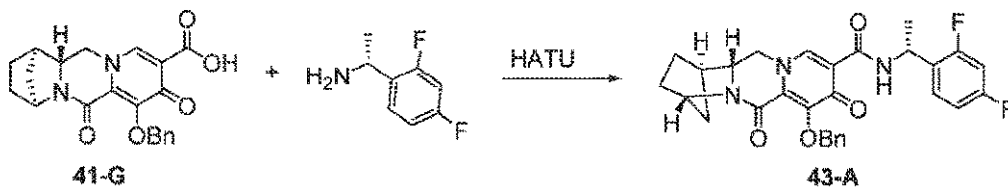
(12aR) - N - ((R) - 1 - (2,4 - ジフルオロフェニル) エチル) - 7 - ヒドロキシ - 6,8 - ジオキソ - 1,2,3,4,6,8,12,12a - オクタヒドロ - 1,4 - メタノジピリド[1,2-a:1',2'-d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0357】

【化75】



43



43

【0358】

工程 1

100 mL の丸底フラスコに、反応物質 41 - G (0.14 g, 0.37 mmol)、

10

20

30

40

50

(R)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)エタンアミン(0.12 g, 0.74 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.24 g, 1.84 mmol)およびHATU(0.28 g, 0.74 mmol)を入れ、そしてDCM(5 mL)に溶解させた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物をEA(100 mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃(2回)、飽和NH₄Cl(2回)で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、その粗製物質を、ヘキサン-EtOAcでのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物43-Aを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 520; found: 520.

【0359】

10

工程2

50 mLの丸底フラスコに、TFA(2 mL)中の反応物質43-A(0.14 g, 0.27 mmol)を入れた。この反応混合物を室温で30分間攪拌した。濃縮後、その粗製物質を、EtOAc-MeOHでのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物43を得た。¹H-NMR(400 MHz, クロロホルム-d)

11.65 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.99 - 6.62 (m, 2H), 5.64 - 5.32 (m, 1H), 4.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.93 - 3.63 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.08 - 1.40 (m, 9H)。¹⁹F-NMR(376 MHz, クロロホルム-d) -113.09 (m, 1F), -115.01 (m, 1F)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 430.; found: 430.

20

【0360】

実施例44

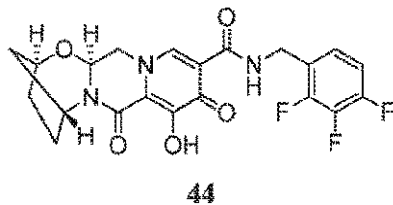
化合物44の調製

(13aS)-8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-N-(2,3,4-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド

30

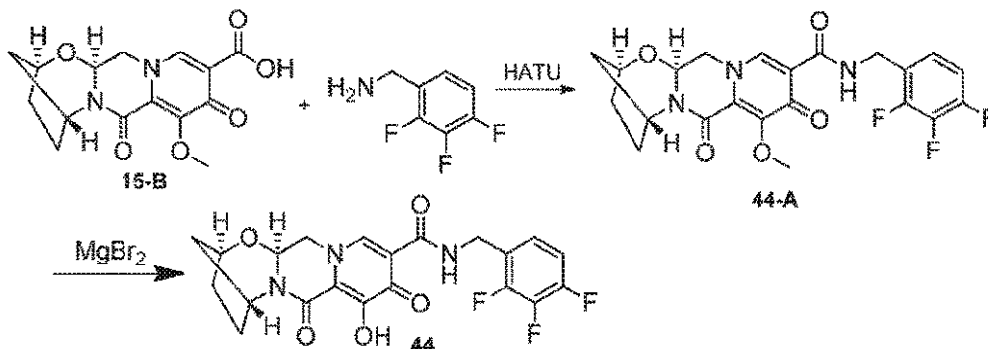
【0361】

【化76】



44

40



44-A

44

50

【0362】

工程 1

化合物 15 - B (40 mg, 0.12 mmol) を 1 mL のアセトニトリルに溶解させ、そして 2, 3, 4 - トリフルオロベンジルアミン (29 mg, 0.18 mmol)、HATU (53 mg, 0.14 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (20 mg, 0.16 mmol) で処理し、そして室温で 2 時間攪拌し、その後、LCMS 分析は、化合物 15 - B の完全な消費および中間体 44 - A の形成を明らかにした。この反応混合物を次の工程に持ち越した。

【0363】

工程 2

先の工程の粗製反応溶液に、MgBr₂ (63 mg, 0.34 mmol) を添加した。この反応混合物を 50 で 1 時間攪拌し、10% の水性 HCl で酸性にし、水溶液とジクロロメタンとの間で分配し、そしてその水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そして HPLC (ACN/H₂O (0.1% の TFA 改質剤を含む)) により精製して、化合物 44 にした。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 12.45 (s, 1H), 10.38 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.27 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.76 - 4.47 (m, 4H), 4.01 (dd, J = 12.8, 9.7 Hz, 1H), 1.92 (s, 4H), 1.82 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.55 (dt, J = 12.2, 2.9 Hz, 1H)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉F₃N₃O₅: 450.13; found: 450.2。

【0364】

実施例 45

化合物 45 の調製

(13aS) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド [1', 2': 4, 5] ピラジノ [2, 1 - b] [1, 3] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

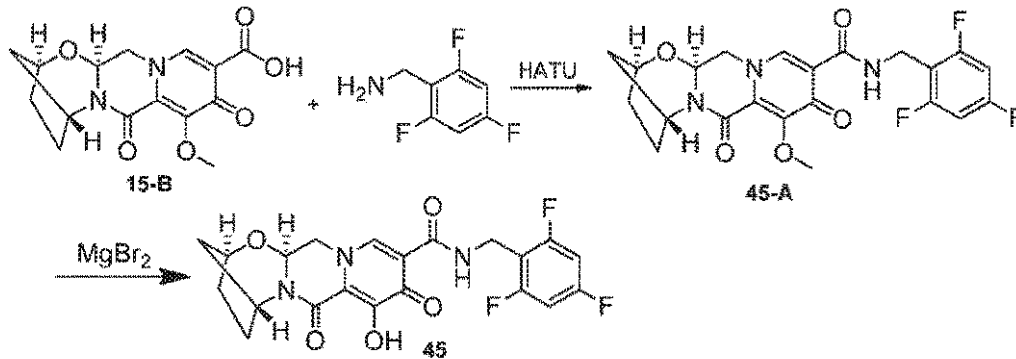
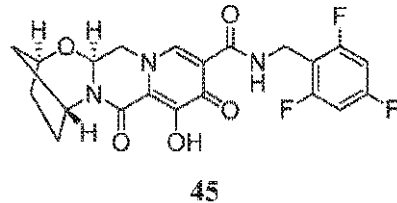
【0365】

10

20

30

【化77】



10

【0366】

20

工程 1

化合物 15-B (38 mg, 0.12 mmol) を 1 mL のアセトニトリルに溶解させ、そして 2, 4, 6-トリフルオロベンジルアミン (34 mg, 0.21 mmol)、HATU (50 mg, 0.13 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (23 mg, 0.18 mmol) で処理し、そして室温で 2 時間攪拌し、その後、LCMS 分析は、化合物 15-B の完全な消費および中間体 45-A の形成を明らかにした。この反応混合物を次の工程に持ち越した。

【0367】

工程 2

先の工程の粗製反応溶液に、MgBr₂ (55 mg, 0.30 mmol) を添加した。この反応混合物を 50 で 1 時間攪拌し、10% の水性 HCl で酸性にし、水溶液とジクロロメタンとの間で分配し、そしてその水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そして HPLC (ACN/H₂O (0.1% の TFA 改質剤を含む)) により精製して、化合物 45 を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.37 (s, 1H), 10.37 - 10.25 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.37 (dd, J = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.66 - 4.40 (m, 4H), 3.95 (dd, J = 12.8, 9.6 Hz, 1H), 1.87 (s, 4H), 1.77 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.50 (dt, J = 11.8, 3.2 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉F₃N₃O₅: 450.13; found: 450.2。

30

40

【0368】

実施例 46

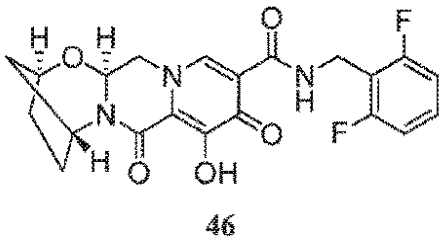
化合物 46 の調製

(13aS) - N - (2, 6-ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 1-b] [1, 3] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

50

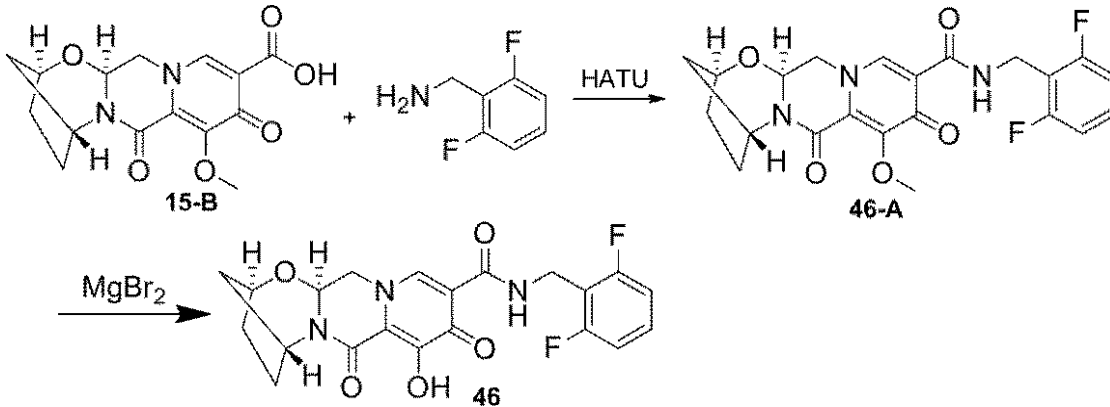
【 0 3 6 9 】

【 化 7 8 】



【 0 3 7 0 】

【 化 7 9 】



10

20

【 0 3 7 1 】

工程 1

化合物 15 - B (3 8 m g , 0 . 1 2 m m o l) を 1 m L の アセトニトリル に 溶 解 さ せ、そして 2 , 6 - ジフルオロベンジルアミン (1 9 m g , 0 . 1 4 m m o l)、HATU (5 6 m g , 0 . 1 5 m m o l)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (2 0 m g , 0 . 1 5 m m o l) で 処 理 し、そして 室 温 で 9 0 分 間 攪 拌 し、その 後、LCMS 分 析 は、化 合 物 A の 完 全 な 消 費 お よ び 中 間 体 4 6 - A の 形 成 を 明 ら か に し た。この 反 応 混 合 物 を 次 の 工 程 に 持 ち 越 し た。

30

【 0 3 7 2 】

工程 2

先 の 工 程 の 粗 製 反 応 溶 液 に、MgBr₂ (5 0 m g , 0 . 2 7 m m o l) を 添 加 し た。この 反 応 混 合 物 を 5 0 で 1 時 間 攪 拌 し、1 0 % の 水 性 HCl で 酸 性 に し、水 溶 液 と ジク ロ ロ メ タ ン と の 間 で 分 配 し、そ して その 水 相 を ジク ロ ロ メ タ ン で 抽 出 し た。合 わ せ た 有 機 相 を MgSO₄ で 乾 燥 さ せ、濾 過 し、濃 縮 し、そ して HPLC (ACN / H₂O (0 . 1 % の TFA 改 質 剤 を 含 む)) に よ り 精 製 し て、化 合 物 4 6 を 得 た。¹H - NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) 1 2 . 3 7 (s , 1 H) , 1 0 . 3 3 - 1 0 . 2 6 (m , 1 H) , 8 . 3 7 (s , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 2 9 (m , 1 H) , 7 . 0 5 (t , J = 7 . 9 Hz , 2 H) , 5 . 3 7 (dd , J = 9 . 5 , 4 . 1 Hz , 1 H) , 5 . 0 2 (s , 1 H) , 4 . 6 6 - 4 . 4 5 (m , 4 H) , 3 . 9 5 (dd , J = 1 2 . 7 , 9 . 6 Hz , 1 H) , 1 . 8 7 (s , 4 H) , 1 . 7 7 (d , J = 1 2 . 0 Hz , 1 H) , 1 . 5 0 (dt , J = 1 2 . 2 , 3 . 5 Hz , 1 H)。LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d f o r C₂₁H₂₀F₂N₃O₅ : 4 3 2 . 1 4 ; f o u n d : 4 3 2 . 2。

40

【 0 3 7 3 】

実施例 4 7

化 合 物 4 7 の 調 製

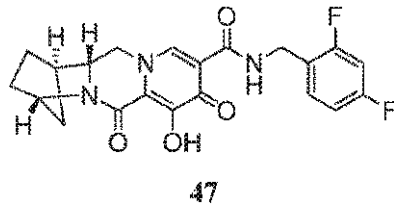
(1 R , 4 S , 1 2 a R) - N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ -

50

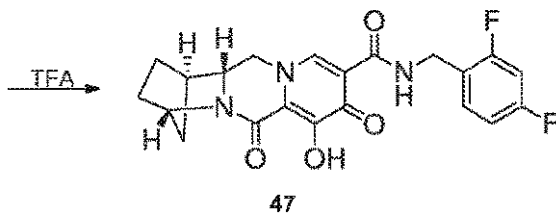
6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12 a - オクタヒドロ - 1, 4 - メ
タノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド

【 0 3 7 4 】

【 化 8 0 】



10



20

【 0 3 7 5 】

工程 1

粗製の酸 41 - G (0 . 4 5 g , 1 . 1 8 m m o l)、2, 4 - ジフルオロベンジルア
ミン (0 . 3 5 g , 2 . 4 4 m m o l)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (D I P
E A) (0 . 7 9 g , 6 . 1 1 m m o l) および H A T U (0 . 9 3 g , 2 . 4 4 m m o
l) を D C M (1 0 m L) に溶解させた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。この
混合物を E A (1 0 0 m L) で希釈し、そして飽和 N a H C O ₃ (2 回)、飽和 N H ₄ C l
(2 回) で洗浄し、そして N a ₂ S O ₄ で乾燥させた。濃縮後、その粗製物質を、ヘキサ
ン - E t O A c でのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 4 7
- A を得た。LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d f o r
C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 506; f o u n d : 506。

30

【 0 3 7 6 】

工程 2

50 mL の丸底フラスコに、TFA (6 mL) 中の反応物質 47 - A (0 . 5 g , 0 .
99 mmol) を入れた。この反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。濃縮後、その粗製
物質を、EtOAc - MeOH でのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製
して、化合物 47 を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d)

40

11.70 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.29 (s,
1H), 7.60 - 7.29 (m, 1H), 6.95 - 6.58 (m,
2H), 4.10 (s, 1H), 4.02 - 3.54 (m, 3H)
, 2.68 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.00 - 1.40
(m, 8H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム - d) - 11
2.31 (d, J = 8.0 Hz, 1F), - 114.77 (d, J
= 8.4 Hz, 1F)。 LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u
l a t e d f o r C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 416. ; f o u n d : 416。

【 0 3 7 7 】

50

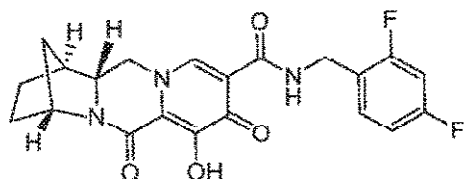
実施例 48

化合物 48 の調製

(1S, 4R, 12aS) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド

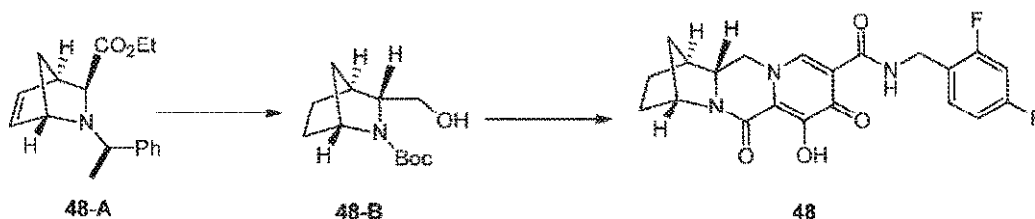
【0378】

【化81】



48

10



48-A

48-B

48

20

【0379】

48 - B を、実施例 55 の 55 - H と同様に、48 - A を 55 - A の代わりに用いて調製した。化合物 48 を、実施例 38 で化合物 38 について記載されたように、48 - B を 38 - B の代わりに用いて調製して、化合物 48 を得た。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 11.79 (s, 1H), 10.44 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 6.86 - 6.74 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.63 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.07 - 4.03 (m, 2H), 2.83 (s, 1H), 1.92 - 1.68 (m, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム - d) -112.3 (m, 1F), -114.8 (m, 1F)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀F₂N₃O₄: 416.14.; found: 416.07。

30

【0380】

実施例 49

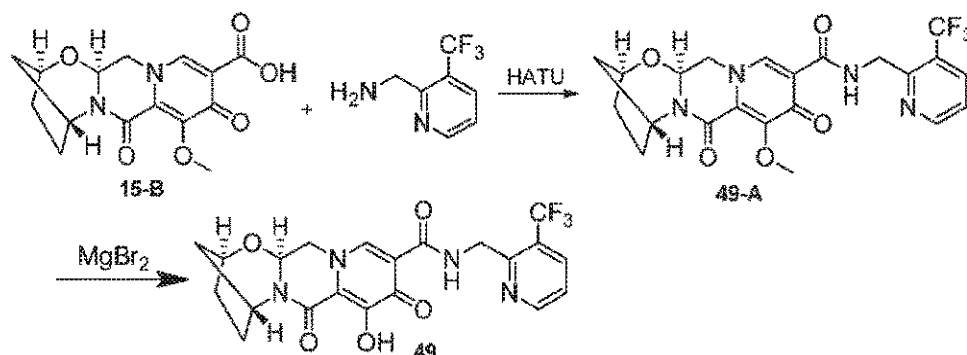
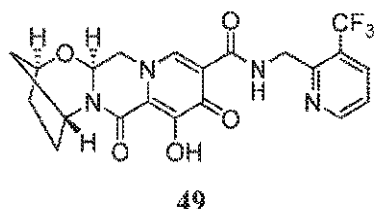
化合物 49 の調製

(2S, 5R, 13aS) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - N - ((3 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)メチル)メチル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 1 - b] [1, 3] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

【0381】

40

【化 8 2】



10

【 0 3 8 2 】

20

工程 1

化合物 15 - B (4 4 m g , 0 . 1 4 m m o l) を 1 m L の アセトニトリル に 溶解 させ、そして (3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) メタンアミン (3 8 m g , 0 . 1 8 m m o l , H C l 塩)、H A T U (6 9 m g , 0 . 1 8 m m o l)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) (0 . 0 7 m L , 0 . 4 0 m m o l) で 処理 し、そして室温で 1 時間 攪拌 し、その後、L C M S 分析は、化合物 15 - B の 完全な消費および中間体 49 - A の 形成を明らかにした。この反応混合物を次の工程に持ち越した。

【 0 3 8 3 】

工程 2

先の工程の粗製反応溶液に、M g B r ₂ (5 1 m g , 0 . 2 8 m m o l) を 添加 した。この反応混合物を 5 0 で 9 0 分間 攪拌 し、1 0 % の 水性 H C l で 酸性にし、水溶液とジクロロメタンとの間で分配し、そしてその水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を M g S O ₄ で 乾燥 させ、濾過 し、濃縮 し、そしてメタノール、その後ジエチルエーテルにより摩砕して、化合物 4 9 を 得た。¹H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 2 . 4 2 (s , 1 H) , 1 0 . 8 0 - 1 0 . 7 0 (m , 1 H) , 8 . 8 3 (d , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 8 . 4 4 (s , 1 H) , 8 . 1 9 (d , J = 8 . 6 H z , 1 H) , 7 . 5 6 (d d , J = 7 . 7 , 5 . 2 H z , 1 H) , 5 . 4 3 (d d , J = 9 . 5 , 4 . 0 H z , 1 H) , 5 . 0 8 (s , 1 H) , 4 . 8 6 - 4 . 8 0 (m , 2 H) , 4 . 6 7 (d d , J = 1 2 . 9 , 4 . 0 H z , 1 H) , 4 . 5 9 (s , 1 H) , 4 . 0 2 (d d , J = 1 2 . 6 , 9 . 8 H z , 1 H) , 1 . 9 3 (s , 4 H) , 1 . 8 2 (d , J = 1 2 . 1 H z , 1 H) , 1 . 6 0 - 1 . 5 2 (m , 1 H) 。 L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d f o r C ₂₁H₂₀F₃N₄O₅ : 4 6 5 . 1 4 ; f o u n d : 4 6 5 . 2 。

30

40

【 0 3 8 4 】

実施例 5 0 および 5 1

化合物 5 0 および 5 1 の 調製

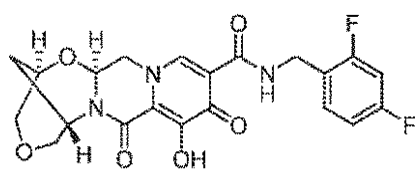
N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 8 , 1 0 - ジオキソ - 2 , 3 , 5 , 6 , 8 , 1 0 , 1 4 , 1 4 a - オクタヒドロ - 2 , 6 - メタノピリド [1 ' , 2 '

50

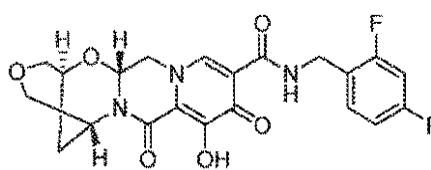
: 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 6, 3]ジオキサゾシン-11-カルボキサミド50および51

【0385】

【化83】



50

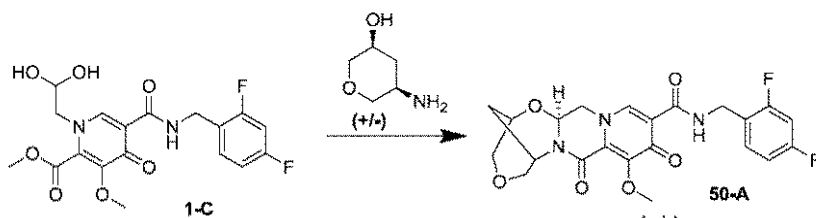


51

10

【0386】

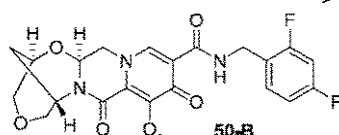
【化84】



50-A

(+/-)

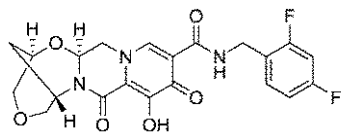
キラル SFC
IC カラム



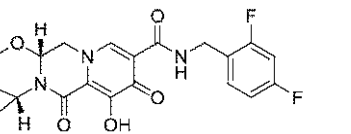
50-B

MgBr₂

MgBr₂



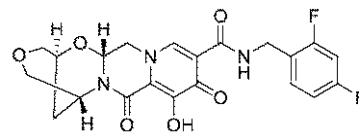
50



51-A

MgBr₂

MgBr₂



51

20

30

【0387】

工程 1

5-(2,4-ジフルオロベンジルカルバモイル)-1-(2,2-ジヒドロキシエチル)-3-メトキシ-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸メチル(1-C, 392 mg, 0.95 mmol) (実施例 87)、ラセミ体のシス-5-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール (WO 2012/145569 Bennett, B.L.ら, 2012年4月20日出願) (112 mg, 0.95 mmol)、および炭酸カリウム (134 mg, 0.97 mmol) を 3.8 mL のアセトニトリル / 0.2 mL の酢酸に溶解させ、そして 90 で 90 分間攪拌し、その後、この反応混合物を DCM とブラインとの間で分配し、その水相を DCM で抽出し、合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そして SGC (0% ~ 10% の EtOH / DCM) により精製して、中間体 50-A を得た。

40

【0388】

工程 2

中間体 50-A (40 mg) を、キラル SFC によって、Chiralpak IC カラムで、超臨界二酸化炭素中 10% の DMF を溶出液として使用して分離して、中間体 50-B (最初に溶出するピーク) および 51-A (2 番目に溶出するピーク) をエナンチ

50

才濃縮された形態で得た。中間体50-Bについて：(絶対的な立体化学は未知)，キラルHPLC保持時間=11.48分(Chiralpak IC, 150×4.6mm, 1mL/分 MeOH)。中間体51-Aについて：(絶対的な立体化学は未知)，キラルHPLC保持時間=14.35分(Chiralpak IC, 150×4.6mm, 1mL/分 MeOH)。

【0389】

工程3a

臭化マグネシウム(12mg, 0.06mmol)を、中間体50-B(10.5mg, 0.02mmol, 絶対的な立体化学は未知)の1mLのアセトニトリル中の溶液に添加した。この反応混合物を50で1時間攪拌し、10%の水性HClで酸性にし、水溶液とジクロロメタンとの間で分配し、そしてその水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてHPLC(ACN/H₂O(0.1%のTFA改質剤を含む))により精製して、化合物50を得た。¹H-NMR(400MHz, クロロホルム-d) 10.47(t, J=5.8Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 7.35(q, J=8.6, 8.2Hz, 1H), 6.81(q, J=8.7, 8.0Hz, 2H), 6.41(dd, J=10.0, 3.6Hz, 1H), 4.79(s, 1H), 4.65(s, 2H), 4.36-4.26(m, 2H), 4.20-4.08(m, 2H), 3.98(dd, J=12.4, 10.2Hz, 1H), 3.88(t, J=11.8Hz, 2H), 2.27(dt, J=13.3, 3.1Hz, 1H), 2.15-2.06(m, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀F₂N₃O₆: 448.40; found: 448.2。

【0390】

工程3b

臭化マグネシウム(13mg, 0.07mmol)を、中間体51-A(13.2mg, 0.03mmol, 絶対的な立体化学は未知)の1mLのアセトニトリル中の溶液に添加した。この反応混合物を50で1時間攪拌し、10%の水性HClで酸性にし、水溶液とジクロロメタンとの間で分配し、そしてその水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてHPLC(ACN/H₂O(0.1%のTFA改質剤を含む))により精製して、化合物51を得た。¹H-NMR(400MHz, クロロホルム-d) 10.47(t, J=5.8Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 7.35(q, J=8.6, 8.2Hz, 1H), 6.81(q, J=8.7, 8.0Hz, 2H), 6.41(dd, J=10.0, 3.6Hz, 1H), 4.79(s, 1H), 4.65(s, 2H), 4.36-4.26(m, 2H), 4.20-4.08(m, 2H), 3.98(dd, J=12.4, 10.2Hz, 1H), 3.88(t, J=11.8Hz, 2H), 2.27(dt, J=13.3, 3.1Hz, 1H), 2.15-2.06(m, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀F₂N₃O₆: 448.40; found: 448.2。

【0391】

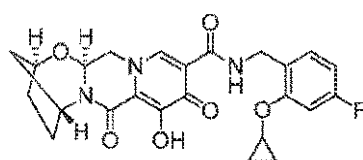
実施例52

化合物52の調製

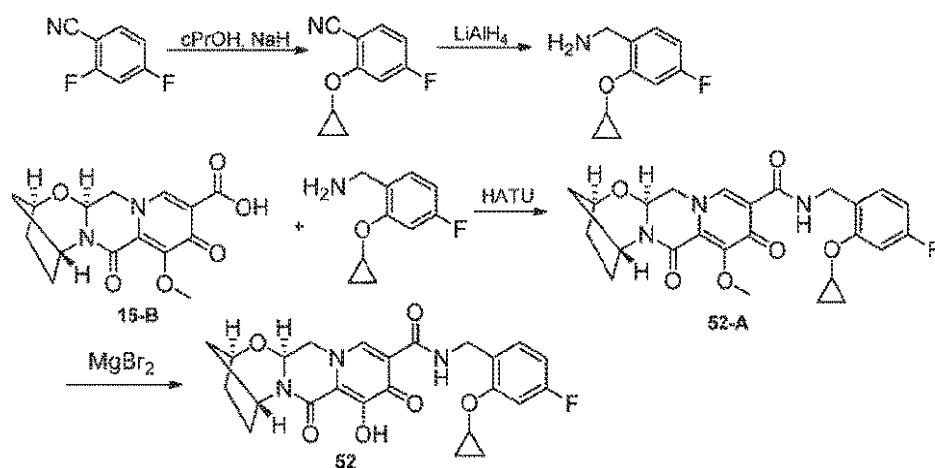
(2S, 5R, 13aS) - N - (2-シクロプロポキシ-4-フルオロベンジル) - 8-ヒドロキシ-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a-オクタヒドロ-2, 5-メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン-10-カルボキサミド

【 0 3 9 2 】

【 化 8 5 】



52



10

20

【 0 3 9 3 】

工程 1

シクロプロパノール (1 . 9 g , 2 9 m m o l) の 2 0 m L の ジオキサン中の溶液を、水素化ナトリウム (鋳油中 6 0 % の分散物 , 1 . 0 4 g , 2 6 m m o l) の 8 0 m L のジオキサン中の 0 の溶液に滴下により添加した。この反応混合物を室温まで温め、2 , 4 - ジフルオロベンゾニトリル (3 . 4 8 g , 2 5 m m o l) を滴下により添加すると、反応温度は 9 5 まで上昇した。この反応溶液を室温まで冷却し、1 8 時間攪拌した後に、酢酸エチルで希釈し、水で 2 回、およびブラインで 2 回洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そしてシリカゲル上に濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 % ~ 1 0 % の E t O A c / ヘキサン) による精製により、2 - シクロプロポキシ - 4 - フルオロベンゾニトリルを得た。¹H - N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 7 . 5 2 (d d , J = 8 . 6 , 6 . 2 H z , 1 H) , 7 . 0 5 (d d , J = 1 0 . 5 , 2 . 3 H z , 1 H) , 6 . 7 3 (t d , J = 8 . 2 , 2 . 3 H z , 1 H) , 3 . 8 7 - 3 . 7 6 (m , 1 H) , 0 . 8 7 (m , 4 H) 。

30

【 0 3 9 4 】

工程 2

T H F 中水素化アルミニウムリチウムの 0 の懸濁物 (1 M , 1 5 m L , 1 5 m m o l) に、1 4 m L のジエチルエーテル中の 2 - シクロプロポキシ - 4 - フルオロベンゾニトリルを滴下により添加した。この反応溶液を 3 時間攪拌し、次第に室温まで温め、この時点で、これを 0 まで再度冷却し、さらに 8 m L の T H F 中の水素化アルミニウムリチウム (1 M , 8 m m o l) を添加し、そしてさらに 9 0 分間攪拌した。この反応を、0 . 9 m L の水、0 . 9 m L の 1 5 % の N a O H (a q) 、および 2 . 7 m L の水を順番に添加することによりクエンチした。この反応物を、ジエチルエーテルですすぎながらセライトで濾過し、M g S O ₄ で乾燥させ、そして濃縮して、粗製のまま持ち越すために充分な純度の 2 - シクロプロポキシ - 4 - フルオロベンジルアミンを得た。¹H - N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 7 . 1 7 - 7 . 0 8 (m , 1 H) , 6 .

40

50

9.6 (dd, $J = 10.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.61 (td, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 3H), 0.89 - 0.72 (m, 4H)。

【0395】

工程3

化合物15-B (46 mg, 0.14 mmol) を1 mLのアセトニトリルに溶解させ、そして2-シクロプロポキシ-4-フルオロベンジルアミン (32 mg, 0.18 mmol)、HATU (62 mg, 0.16 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.04 mL, 0.22 mmol) で処理し、そして室温で2時間攪拌し、その後、LCMS分析は、化合物15-Bの完全な消費および中間体52-Aの形成を明らかにした。この反応混合物を次の工程に持ち越した。

10

【0396】

工程4

先の工程の粗製反応溶液に、 $MgBr_2$ (56 mg, 0.30 mmol) を添加した。この反応混合物を50 で90分間攪拌し、10%の水性HClで酸性にし、水溶液とジクロロメタンとの間で分配し、そしてその水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてHPLC (ACN/ H_2O (0.1%のTFA改質剤を含む)) により精製して、化合物52を得た。 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 12.44 (s, 1H), 10.21 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.12 (dd, $J = 11.2, 2.5$ Hz, 1H), 6.72 (td, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 9.6, 4.1$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.66 (dd, $J = 12.8, 4.1$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.34 (dd, $J = 5.6, 2.4$ Hz, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 1.92 (s, 4H), 1.82 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.55 (dt, $J = 12.4, 3.5$ Hz, 1H), 0.80 (q, $J = 6.3, 5.7$ Hz, 2H), 0.72 (q, $J = 6.0, 4.9$ Hz, 2H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for $C_{24}H_{25}FN_3O_6$: 470.17; found: 470.1。

20

30

【0397】

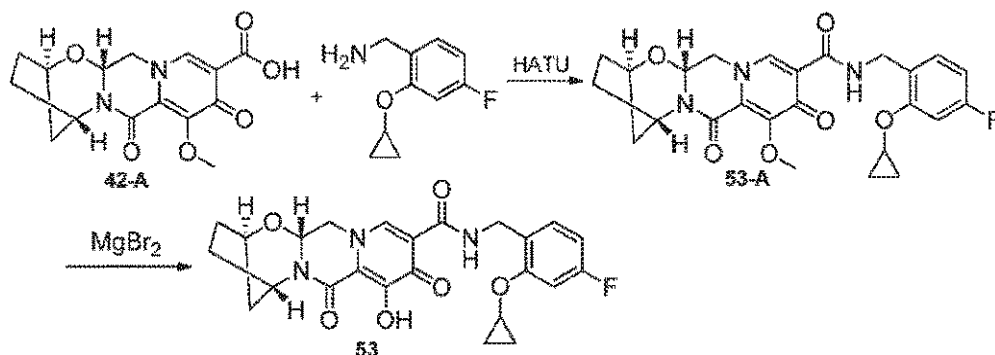
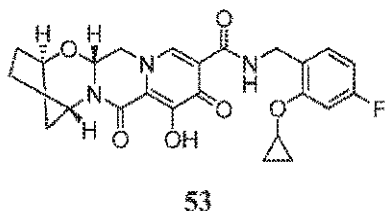
実施例53

化合物53の調製

(2R, 5S, 13aR) - N - (2-シクロプロポキシ-4-フルオロベンジル) - 8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド

【0398】

【化 8 6】



【 0 3 9 9 】

工程 1

化合物 42 - A (46 mg , 0 . 14 mmol) を 1 mL のアセトニトリルに溶解させ、そして 2 - シクロプロポキシ - 4 - フルオロベンジルアミン (33 mg , 0 . 18 mmol)、HATU (61 mg , 0 . 16 mmol)、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0 . 04 mL , 0 . 24 mmol) で処理し、そして室温で 2 時間攪拌し、その後、LCMS 分析は、化合物 42 - A の完全な消費および中間体 53 - A の形成を明らかにした。この反応混合物を次の工程に持ち越した。

【 0 4 0 0 】

工程 2

先の工程の粗製反応溶液に、MgBr₂ (55 mg , 0 . 30 mmol) を添加した。この反応混合物を 50 で 90 分間攪拌し、10% の水性 HCl で酸性にし、水溶液とジクロロメタンとの間で分配し、そしてその水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そして HPLC (ACN / H₂O (0 . 1 % の TFA 改質剤を含む)) により精製して、化合物 53 を得た。¹H - NMR (400 MHz , DMSO - d₆) 12 . 44 (s , 1H) , 10 . 21 (t , J = 5 . 8 Hz , 1H) , 8 . 41 (s , 1H) , 7 . 22 - 7 . 15 (m , 1H) , 7 . 12 (dd , J = 11 . 2 , 2 . 5 Hz , 1H) , 6 . 72 (td , J = 8 . 5 , 2 . 5 Hz , 1H) , 5 . 42 (dd , J = 9 . 6 , 4 . 1 Hz , 1H) , 5 . 07 (s , 1H) , 4 . 66 (dd , J = 12 . 8 , 4 . 1 Hz , 1H) , 4 . 58 (s , 1H) , 4 . 34 (dd , J = 5 . 6 , 2 . 4 Hz , 2H) , 4 . 04 - 3 . 91 (m , 2H) , 1 . 92 (s , 4H) , 1 . 82 (d , J = 11 . 9 Hz , 1H) , 1 . 55 (dt , J = 12 . 4 , 3 . 5 Hz , 1H) , 0 . 80 (q , J = 6 . 3 , 5 . 7 Hz , 2H) , 0 . 72 (q , J = 6 . 0 , 4 . 9 Hz , 2H) 。 LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ calculated for C₂₄H₂₅FN₃O₆ : 470 . 17 ; found : 470 . 1。

30

【 0 4 0 1 】

実施例 5 4

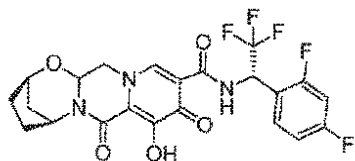
化合物 5 4 の調製

50

(2R, 5S) - N - ((S) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2' : 4, 5]ピラジノ[2, 1 - b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

【0402】

【化87】

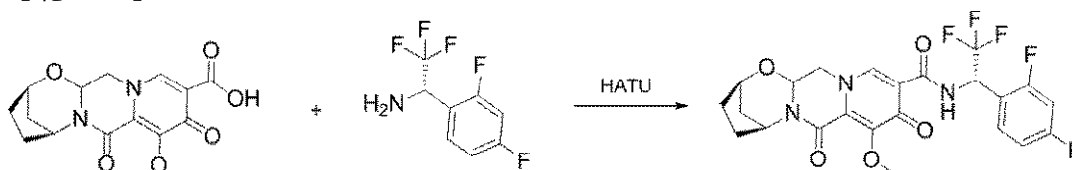


54

10

【0403】

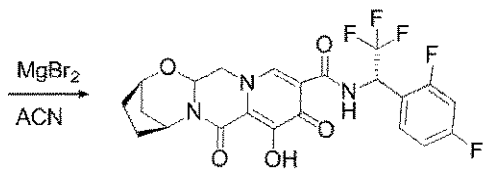
【化88】



54-A

54-B

20



54

【0404】

工程 1

50 mL の丸底フラスコに、DCM (2 mL) 中の反応物質 54 - A (0.02 g, 0.06 mmol)、(S) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロエタンアミン (0.019 g, 0.09 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.048 g, 0.38 mmol) および HATU (0.036 g, 0.09 mmol) を入れた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮して体積を減らし、EtOAc (50 mL) に再度溶解させ、飽和 NaHCO₃ (2 回)、飽和 NH₄Cl で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。濃縮後、その粗製物質を、ヘキサン - EtOAc を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、54 - B を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calculated for C₁₈H₁₉F₂N₂O₇ : 514 ; found : 514.

30

【0405】

工程 2

50 mL の丸底フラスコに、アセトニトリル (2 mL) 中の反応物質 54 - B (0.03 g, 0.058 mmol) および臭化マグネシウム (0.03 g, 0.15 mmol) を入れた。この反応混合物を 50 °C まで加熱した。10 分後、この反応混合物を 0 °C まで冷却し、そして 1 N の塩酸 (0.5 mL) を添加した。次いで、この反応混合物を MeOH (2 mL) で希釈した。濾過後、その粗製物質を Pre - HPLC 精製 (30% ~ 70% のアセトニトリル : 水, 0.1% の TFA) により精製して、化合物 54 を TFA 塩として得た。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 11.28 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.54 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12 - 6.76 (m, 2H)

40

50

, 6.40 - 5.98 (m, 1H), 5.57 - 5.18 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.29 (dd, J = 13.1, 4.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 12.9, 9.3 Hz, 1H), 2.39 - 1.94 (m, 4H), 1.86 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.60 (dt, J = 12.6, 3.4 Hz, 1H)。¹⁹F - NMR (376 MHz, クロロホルム-d) -75.30 (t, J = 6.8 Hz, 3 F), -108.33 (dd, J = 8.6, 6.3 Hz, 1 F), -111.56 - -113.23 (m, 1 F)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 500.; found: 500。

10

【0406】

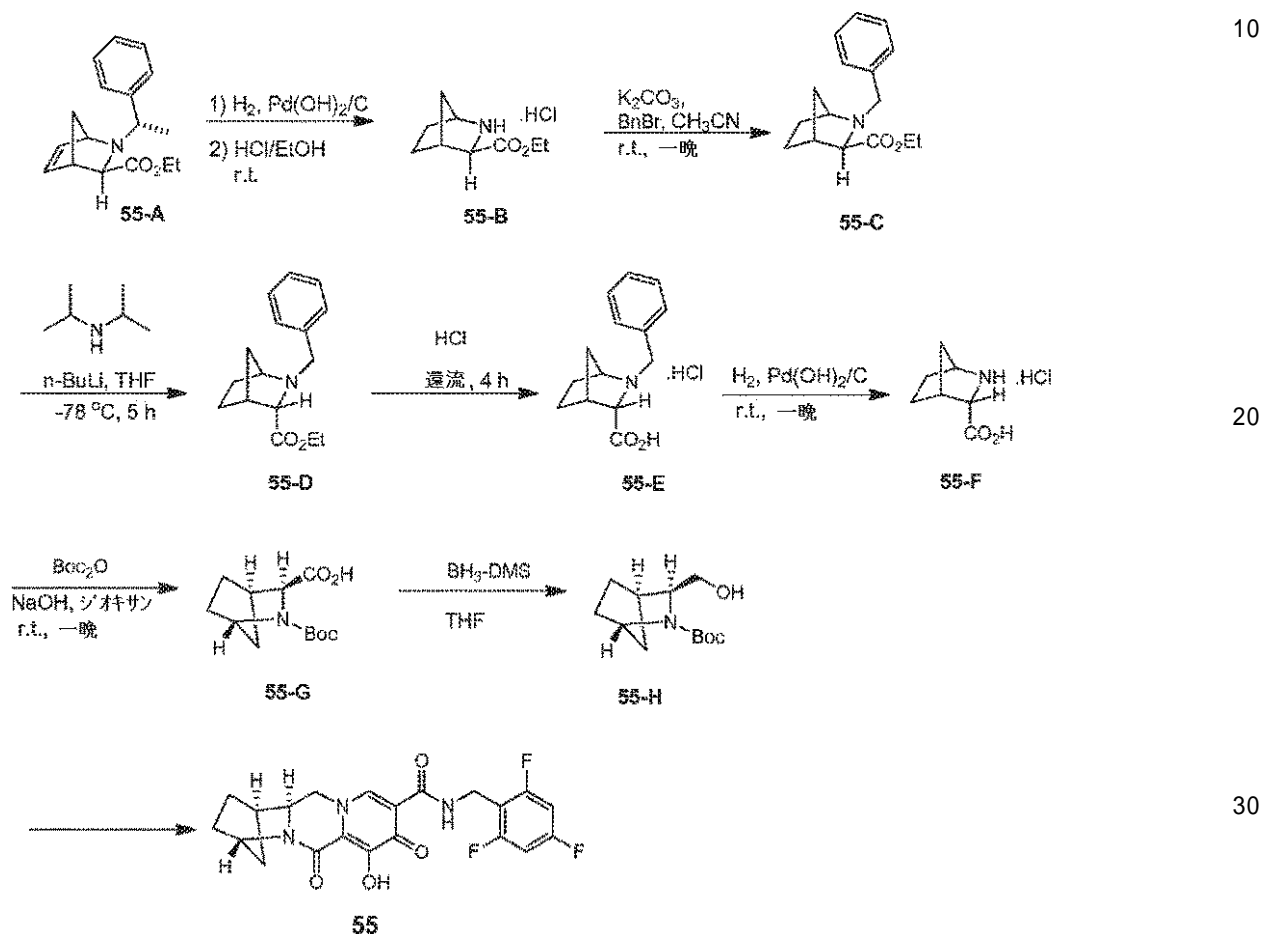
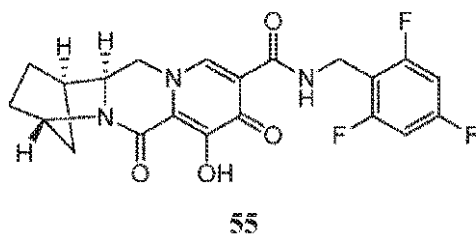
実施例55

化合物55の調製

(1R, 4S, 12aS) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2-a:1', 2'-d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0407】

【化 8 9】



【0408】

工程 1

H₂の雰囲気下の、化合物55-A (40.60g, 150mmol) およびPd(OH)₂/C (12g) のEtOH (400mL) 中の混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を濾過し、そしてHCl/EtOH (400ml) で処理した。この混合物を室温で2時間撹拌した。この反応混合物を濃縮して化合物55-Bを得、これを精製せずに次の工程で使用した。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₉H₁₆NO: 170.1; found: 170.2.

40

【0409】

工程 2

化合物55-B (92.25g, 0.45mol) およびK₂CO₃ (186.30g, 1.35mol) のCH₃CN (1L) 中の溶液に、臭化ベンジル (76.50g, 0.45mol) を0 で添加した。この混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を濾過し、濃縮し、そしてその残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、化合物55-Cを得た。

【0410】

工程 3

ジイソプロピルアミン (50 g, 0.50 mol) の THF (400 mL) 中の混合物に、n-BuLi (200 mL, 0.50 mol) を N₂ 雰囲気 -78 °C で添加した。0.5 時間後、この反応混合物を 20 °C まで温め、そして 0.5 時間攪拌した。この混合物を -78 °C まで冷却し、そして化合物 55 - C (64.75 g, 0.25 mol) の THF (600 mL) 中の溶液を N₂ 雰囲気下で添加した。この混合物を 4 時間攪拌し、そして飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチした。この混合物を EtOAc で抽出し、そしてその有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、化合物 55 - D を得た。

【0411】

10

工程 4

化合物 55 - D (129.50 g, 0.50 mol) の 4 N の HCl (1.30 L) 中の混合物を 4 時間還流させた。この混合物を濃縮した。その残渣を HPLC により精製して、化合物 55 - E を得た。

【0412】

工程 5

化合物 55 - E (47 g, 176 mmol) および Pd(OH)₂/C (9 g) の EtOH (400 mL) 中の混合物を、H₂ の雰囲気下室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮して化合物 55 - F を得、これを精製せずに次の工程で使用した。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.22 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.98 - 2.95 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.96 - 1.93 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.76 - 1.74 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.49 (s, 1H)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₇H₁₂NO₂: 142.1; found: 142.1。

20

【0413】

工程 6

化合物 55 - F (29.20 g, 165 mmol) および 2 N の NaOH 溶液 (330 mL, 0.66 mol) のジオキサン (120 mL) 中の混合物に、Boc₂O (39.60 g, 181 mmol) を 0 °C で添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を 3 N の HCl で pH = 5 ~ 6 に調整し、そして DCM で抽出した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、55 - G を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.40 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 1.76 - 1.74 (s, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 4H), 1.50 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+Na]⁺ calculated for C₁₂H₁₉NNaO₄: 264.1; found: 264.1。

30

【0414】

工程 7

0 °C に冷却した化合物 55 - G (500 mg, 2.07 mmol) の THF (10 mL) 中の混合物に、BH₃-DMS THF 錯体 (THF 中 2 N, 8.23 mmol, 4.1 mL) をゆっくりと添加した。気体の発生が起こった。大きな発熱がないことを確認するために、内部温度を監視した。反応物を室温で一晩温めた。LC/MS によれば、いくらかの出発物質が残っていたので、さらに 2 mL の BH₃-DMS THF 錯体を添加し、そしてこの混合物をさらに 3 時間攪拌し、次いで反応物を 0 °C まで冷却し、そしてメタノールでゆっくりとクエンチした (気体の発生が起こる)。発熱が 25 °C 未満であることを確認するために、内部温度を監視した。この混合物を濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィー (20% ~ 40% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、55 - H を得た。

40

【0415】

50

工程 8

化合物 55 を、実施例 41 について記載されたように、55 - H を 41 - B の代わりに用いて調製して、化合物 55 を得た。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.81 (s, 1H), 10.40 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.59 - 4.48 (m, 4H), 4.16 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.75 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 5H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO - d₆) -109.3 (m, 1F), -112.5 (m, 1F)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉F₃N₃O₄: 434.13.; found: 434.32。

10

【0416】

実施例 56

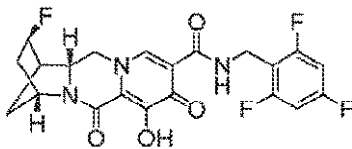
化合物 56 の調製

(1R, 2S, 4R, 12aR) - 2 - フルオロ - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a: 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0417】

20

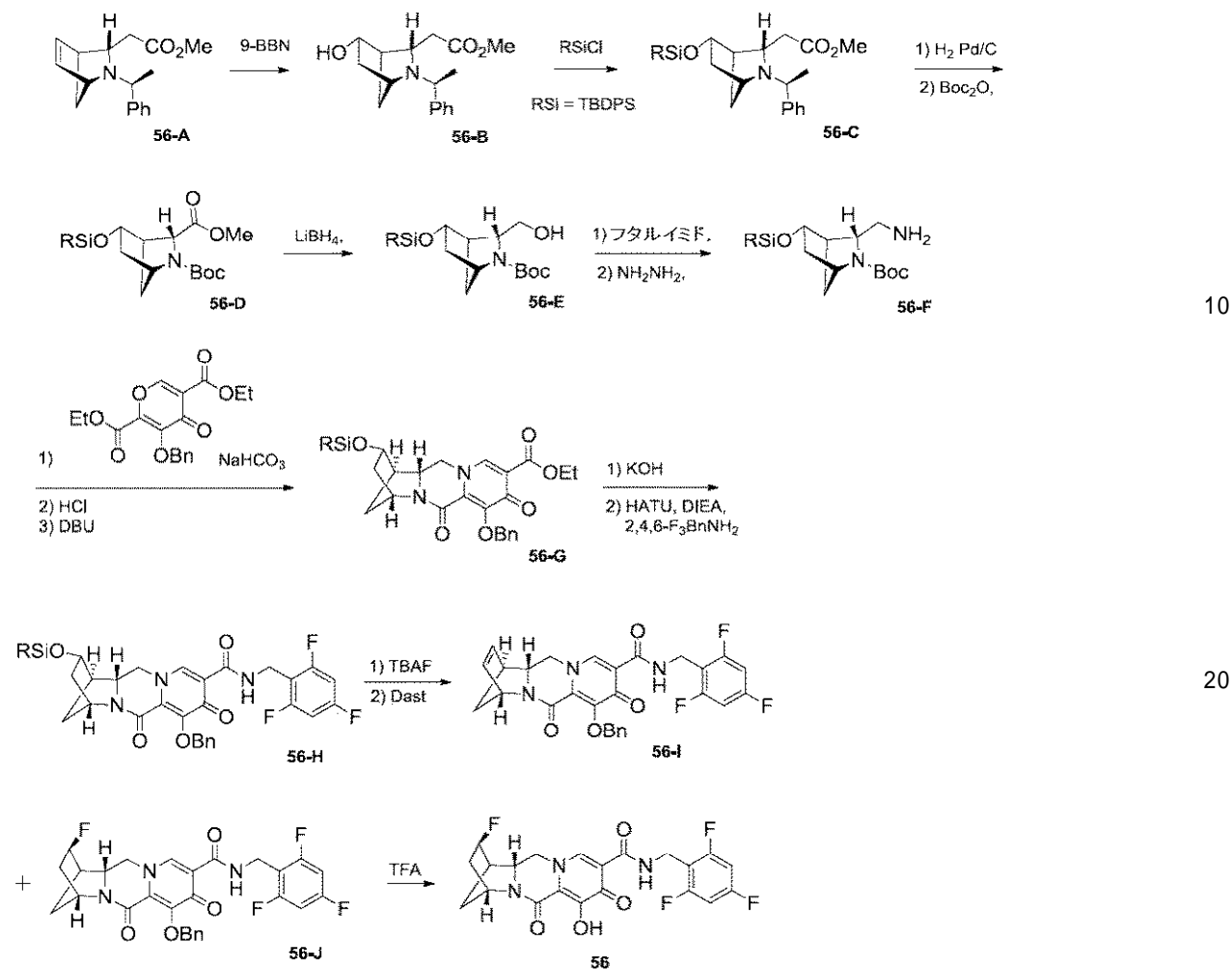
【化90】



56

【0418】

【化91】



【0419】

工程1

56-A (5 g, 19.43 mmol) のテトラヒドロフラン (65 ml) 中の溶液を氷浴中で冷却し、このときに、0.5 M の 9 - ポラビシクロ [3.3.1] ノナン (48.58 ml) を滴下により添加した。この反応混合物を室温まで温めた。18 時間後、この反応物を 0 まで冷却し、そして 2 M の水酸化ナトリウム (34 ml) および過酸化水素 (9.34 ml, 97.15 mmol) の混合物を滴下により添加した。0 で 2 時間後、この反応物を室温まで温め、そして 1 時間攪拌した。この混合物を EtOAc で希釈し、そして水で洗浄した。その水性画分を EtOAc で抽出し、そして合わせた有機画分を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (50% ~ 70% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、56-B (3.05 g, 57%) を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₁₆H₂₁NO₃ : 275.34 ; found : 276.122.

40

【0420】

工程2

56-B (1.45 g, 5.27 mmol) の N,N - ジメチルホルムアミド (12 ml) 中の溶液に、tert - ブチルクロロジフェニルシラン (1.51 ml, 5.79 mmol) およびイミダゾール (1.08 g, 15.8 mmol) を添加した。18 時間後、この混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出し (2 回)、その有機画分を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (10% ~ 20% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、56-C (2.6 g, 96.1%) を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated fo

50

r C₃₂H₃₉NO₃Si : 513.74 ; found : 514.625。

【0421】

工程3

56-C (3.27 g, 6.36 mmol) の EtOH (26 mL) および酢酸 (3 mL) 中の溶液に、10% の PdOH/C (0.52 g, 3.7 mmol) を添加し、そしてこの懸濁物を Parr 装置中 50 atm で 20 時間振盪した。セライトで濾過した後に、そのケーキを EtOH で洗浄し、その濾液を減圧下で濃縮した。その残渣をエタノール (26 mL) および酢酸 (3 mL, 52.4 mmol) に溶解させ、10% の PdOH/C (0.52 g, 3.7 mmol) で処理し、そして Parr 装置中 50 atm で 20 時間振盪した。セライトで濾過し、そのケーキを EtOH で洗浄し、その濾液を減圧下で濃縮乾固させて、粗製脱保護生成物 (2.07 g, 79.4%) を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₃₁NO₃Si : 409.59 ; found : 410.485。

10

【0422】

THF (20 mL) 中のこの粗製残渣 (2 g, 4.88 mmol) およびジ炭酸ジ tert-ブチル 97% (2.14 g, 9.79 mmol) に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (2.14 mL, 12.27 mmol) を添加した。20 時間後、この反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出し (2 回)、そして 2 つの有機画分を水で洗浄し、合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (10% ~ 20% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、56-D (2.13 g, 86.14%) を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₃₀H₄₁NO₅Si : 523.74 ; found : 523.922。

20

【0423】

工程4

56-D (2.07 g, 4.06 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液を氷浴中で攪拌し、このときに、THF 中 2.0 M の LiBH₄ (4.07 mL) を添加し、そして得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。その後、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水でゆっくりと処理した。2 つの相を分離し、そしてその水性画分を酢酸エチルで再度抽出した。2 つの有機画分を水で洗浄し、合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (20% ~ 40% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、56-E (1.59 g, 81.3%) を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₈H₃₉NO₄Si : 481.7 ; found : 482.337。

30

【0424】

工程5

56-E (1.58 g, 3.28 mmol)、フタルイミド (0.79 g, 5.38 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.93 g, 7.37 mmol) の THF (90 mL) 中の混合物を氷浴中で冷却した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル, 95% (1.46 mL, 7.42 mmol) を添加した。次いで、この混合物を室温まで温め、そして 20 時間攪拌した。その後、この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣をエーテルに溶解させ、氷浴中で冷却し、そして 1.5 時間攪拌した。その固体を濾別し、そしてその濾液を濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (10% ~ 30% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、保護されたアミノ化合物 (1.86 g, 92.8%) を得た。

40

【0425】

保護されたアミノ化合物 56-F (1.85 g, 3.03 mmol) およびヒドラジン水和物 (0.6 mL, 12.39 mmol) のエタノール (19 mL) 中の溶液を 70 で 2 時間攪拌した。この反応混合物を氷浴中で冷却し、エーテル (10 mL) を添加し、そしてこの混合物を 30 分間攪拌した。形成した固体を濾別し、そしてその濾液を減圧下

50

で濃縮乾固させた。

【0426】

工程6

粗製アミノ化合物56-F (991 mg, 2.06 mmol)、化合物38-F (実施例38) (714 mg, 2.06 mmol) およびNaHCO₃ (347 mg, 4.12 mmol) の、水 (15 mL) およびEtOH (15 mL) 中の混合物を20時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣を水とEtOAcとの間で分配した。その水層をEtOAcで再度抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣 (1.5 g) をCH₂Cl₂ (5 mL) に溶解させ、そしてジオキサン中4NのHCl (18.6 mL) を添加した。1.5時後、この混合物を濃縮乾固させ、トルエンと共エバポレートし、そして減圧中で乾燥させた。

10

【0427】

トルエン (25 mL) 中のこの粗製残渣 (1.38 g) およびDBU (1.4 mL, 9.38 mmol) を110 で撹拌した。35分後、この混合物を濃縮し、そしてその残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (5% ~ 15%のMeOH/EtOAc) により精製して、56-G (450 mg, 72.3%) を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₃₉H₄₂N₂O₆Si: 662.85; found: 663.766.

【0428】

工程7

56-G (890 mg, 1.34 mmol) のMeOH (14 mL) およびTHF (14 mL) 中の混合物を室温で撹拌し、このときに、1MのKOH (7.09 mL) を添加した。30分後、この反応混合物を1NのHClで中和し、EtOAcで抽出し (2回)、そして合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。

20

【0429】

この粗製残渣 (850 mg)、2, 4, 6-トリフルオロベンジルアミン (248 mg, 1.54 mmol) およびHATU (662 mg, 1.74 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の懸濁物を室温で撹拌し、このときに、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (1.63 mL, 9.37 mmol) を添加した。1時間後、さらなる2, 4, 6-ジフルオロベンジルアミン (32 mg, 0.2 mmol)、HATU (153 mg, 0.4 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.12 mL, 0.67 mmol) を添加した。30分後、この混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し (3回)、合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、そしてその残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (50% ~ 75%のEtOAc/ヘキサン) により精製して、56-H (919 mg, 88.23%) を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₄₄H₄₂F₃N₃O₅Si: 777.9; found: 778.409.

30

【0430】

工程8

56-H (915 mg, 1.18 mmol) のTHF (5 mL) 中の溶液を氷浴中で撹拌し、このときに、THF中1.0Mのテトラブチルアンモニウムフルオリド (1.18 mL) を滴下により添加した。得られた混合物を室温で30分間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をEtOAcで希釈し、水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、そしてその残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (50% ~ 75%のEtOAc/ヘキサン、次いで5%のMeOH/EtOAc) により精製した。得られた物質 (248 mg, 0.46 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解させ、-78 まで冷却し、このときに、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (0.07 mL, 0.55 mmol) を滴下により添加し、そしてこの反応物を室温まで温め、そして1時間撹拌した。この反応物を氷浴中で冷却し、そして飽和NaHCO₃でクエンチし、2つの相を分離し、そして分離した水性画分をCH₂Cl₂で抽出した。2つの有機画分を合わせて乾燥

40

50

させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (1%のMeOH/EtOAc)により精製して、56-J (75 mg) (LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 541.49; found: 542.320)および56-I (30 mg) (LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 521.49; found: 522.05)を得た。

【0431】

工程9

化合物56-J (75 mg, 139 μmol)をTFA (1 mL)に溶解させ、室温で10分間攪拌し、そしてこの溶液を濃縮した。その残渣を逆相HPLC (Gemini, 15%から43%のACN/H₂O + 0.1%のTFA)により精製して、化合物56を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.67 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.45 - 5.18 (m, 1H), 4.70 - 4.39 (m, 3H), 4.23 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.11 - 3.85 (m, 2H), 2.85 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 2.34 - 2.13 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.55 - 1.33 (m, 2H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-d₆) -74.20 (m), -106.95 - -116.45 (m), -190.65 - -194.54 (m)。

【0432】

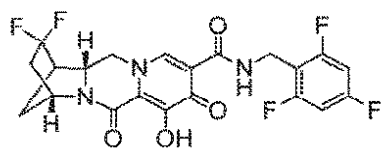
実施例57

化合物57の調製

(1R, 4R, 12aR) - 2, 2 - ジフルオロ - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a: 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0433】

【化92】



57

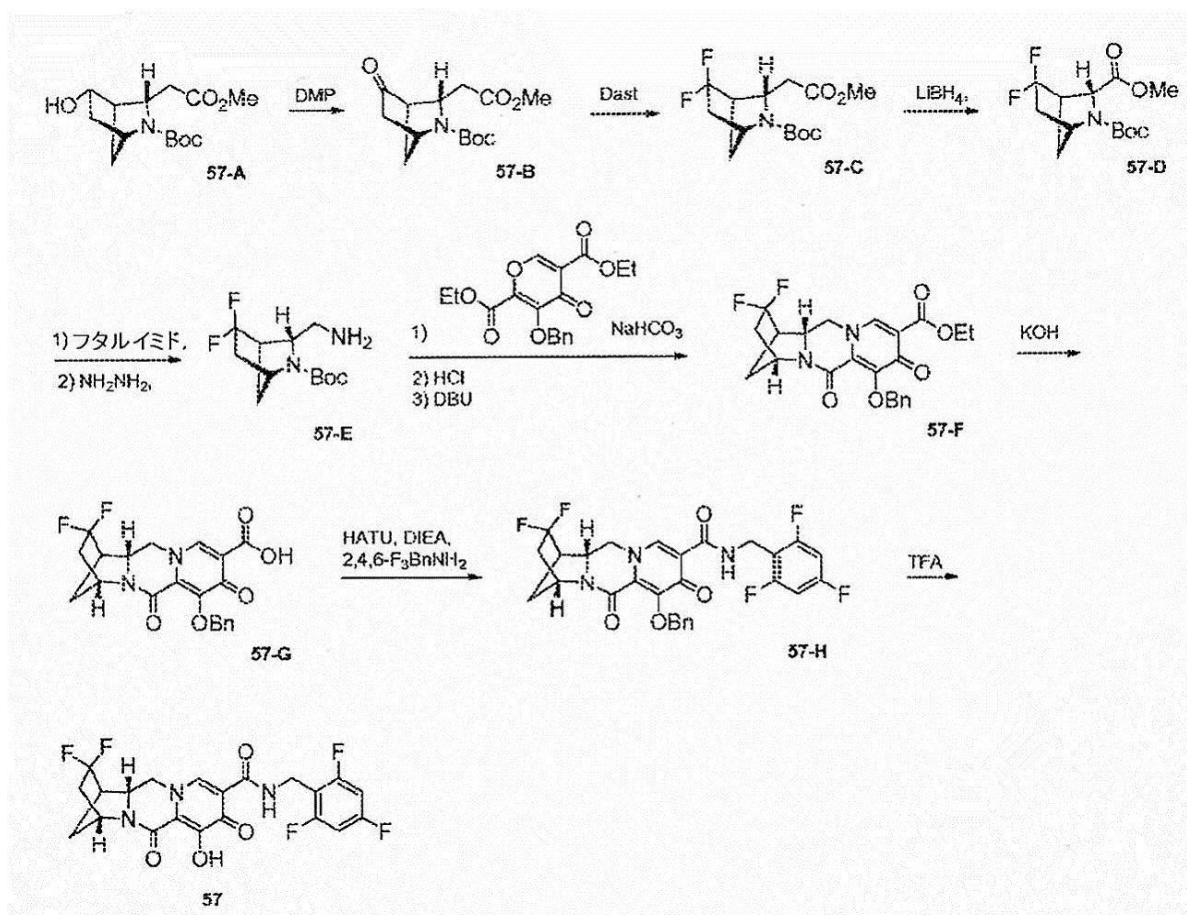
【0434】

10

20

30

【化 9 3】



【 0 4 3 5】

工程 1

57-A (1.45 g, 5.34 mmol) のジクロロメタン (30 ml) 中の溶液を氷浴中で冷却し、このときに、Dess Martin ペルヨージナン (4.53 g, 10.69 mmol) を少しずつ添加し、そしてこの反応物を室温で 18 時間撹拌した。この反応を、水の添加によりクエンチし、その沈殿物を濾別し、そして $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ の飽和溶液を添加した。この混合物を、塩基性の溶液が変わるまで撹拌し、次いで飽和 NaHCO_3 を添加し、そしてその水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機画分を乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (30% ~ 50% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、57-B (1.13 g, 78.2%) を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: 269.29 ; found : 269.722。

30

【 0 4 3 6】

工程 2

57-B (0.5 g, 1.86 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 中の溶液を -78 まで冷却し、このときに、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (0.52 mL, 3.91 mmol) を滴下により添加し、そしてこの反応物を室温まで温め、そして 18 時間撹拌した。この反応物を氷浴中で冷却し、そして飽和 NaHCO_3 でクエンチし、2つの相を分離し、そして分離した水性画分を CH_2Cl_2 で抽出した。その2つの有機画分を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (20% ~ 50% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、57-C (518 mg, 95.39%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 4.43 (s, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.95 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 2.30 - 1.98 (m, 2H), 1.85 - 1.7

40

50

1 (m, 1H), 1.44 (m, 9H)。

【0437】

工程3

57-C (935 mg, 3.21 mmol) の THF (10 ml) 中の溶液を氷浴中で攪拌し、このときに、THF 中 2.0 M の LiBH₄ (3.22 ml) を添加し、そして得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。その後、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水をゆっくりと添加した。2つの相を分離し、そして分離した水性画分を酢酸エチルで抽出した。2つの有機画分を水で洗浄し、合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (20% ~ 40% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、57-D (724 mg, 85.67%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 4.30 - 3.48 (m, 5H), 2.75 - 2.56 (m, 1H), 2.24 - 1.90 (m, 3H), 1.86 - 1.65 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

10

【0438】

工程4

57-D (720 mg, 2.74 mmol)、フタルイミド (402 mg, 2.73 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.61 g, 6.15 mmol) の THF (45 ml) 中の混合物を氷浴中で冷却した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル, 95% (1.22 ml, 6.19 mmol) を添加した。次いで、この混合物を室温まで温め、そして 20 時間攪拌した。その後、この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣をエーテルに溶解させ、氷浴中で冷却し、そして 1.5 時間攪拌した。その固体を濾別した後に、その濾液を濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (40% ~ 60% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、フタルイミド付加体 (1.07 g, 99.7%) を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₂₂F₂N₂O₄ : 392.4 ; found : 393.204。

20

【0439】

このフタルイミド付加体 (1.07 g, 2.73 mmol) およびヒドラジン水和物 (0.54 mL, 11.15 mmol) のエタノール (10 ml) 中の溶液を 70 °C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を氷浴中で冷却し、そしてエーテル (10 ml) を添加した。この混合物を 30 分間攪拌した。形成した固体を濾別し、そしてその濾液を減圧下で濃縮乾固させて、粗製 57-E を得た。

30

【0440】

工程5

粗製 57-E (709 mg, 2.7 mmol)、化合物 38-F (実施例 38) (936 mg, 2.7 mmol) および NaHCO₃ (454 mg, 5.41 mmol) の、水 (15 mL) および EtOH (15 mL) 中の混合物を 20 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣を水と EtOAc との間で分配した。その水層を EtOAc で再度抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣 (1.5 g) を CH₂Cl₂ (7 mL) に溶解させ、そしてジオキサン中 4 N の HCl (26.9 mL) を添加した。1.5 時後、この混合物を濃縮乾固させ、トルエンと共エバポレートし、そして減圧中で乾燥させた。トルエン (25 ml) 中のその粗製残渣 (1.3 g) および DBU (2 ml, 13.4 mmol) を 110 °C で攪拌した。35 分後、この混合物を濃縮し、そしてその残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (5% ~ 15% の MeOH / EtOAc) により精製して、57-F (426 mg, 36.17%) を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₂F₂N₂O₅ : 444.43 ; found : 445.280。

40

【0441】

工程6

化合物 57-F (426 mg, 0.96 mmol) の MeOH (7 ml) および THF

50

(7 ml) 中の混合物を室温で攪拌し、このときに、1 M の KOH (5.06 ml) を添加した。30 分後、この反応混合物を 1 N の HCl で中和し、EtOAc で抽出し (2 回)、そして合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮して、粗製 57-G にした。

【0442】

工程 7

この粗製残渣 57-G (189 mg)、2, 4, 6 - トリフルオロベンジルアミン (95 mg, 0.59 mmol) および HATU (276 mg, 0.73 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 中の懸濁物を室温で攪拌し、このときに、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.59 ml, 3.4 mmol) を添加した。1 時間後、この混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮して、57-H にした。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calculated for C₂₈H₂₂F₅N₃O₄ : 559.48 ; found : 560.24。

10

【0443】

工程 8

化合物 57-H (150 mg, 0.27 mmol) を TFA (2 mL) に溶解させ、室温で 10 分間攪拌し、そしてこの溶液を濃縮した。その残渣を逆相 HPLC (Gemini, 15% から 60% の ACN / H₂O + 0.1% の TFA) により精製して、化合物 57 (85 mg, 67.5%) を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ calculated for C₂₁H₁₆F₅N₃O₄ : 469.36 ; found : 470.229。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.41 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.12 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.48 (m, 3H), 4.10 (m, 2H), 3.02 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.22 - 1.97 (m, 2H), 1.85 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.21 (s, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO - d₆) -69.88, -71.77, -74.09, -88.33 (dd, J = 222.6, 23.8 Hz), -109.15 - -109.60 (m), -110.04, -112.44 (t, J = 7.6 Hz)。

20

30

【0444】

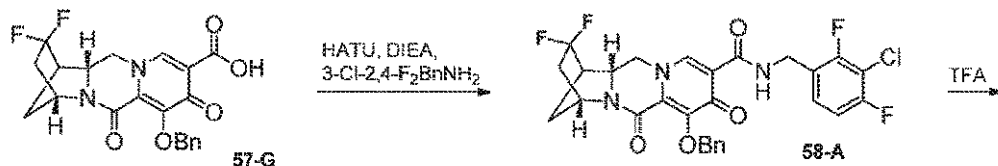
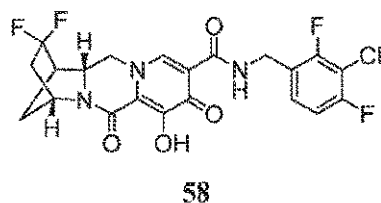
実施例 58

化合物 58 の調製

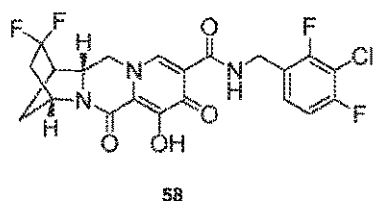
(1R, 4R, 12aR) - N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2, 2 - ジフルオロ - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0445】

【化94】



10



20

【0446】

工程1

粗製残渣57-G (120 mg)、3-クロロ、2,4-ジフルオロベンジルアミン (67 mg, 0.38 mmol) およびHATU (175 mg, 0.46 mmol) のジクロロメタン (3 ml) 中の懸濁物を室温で攪拌し、このときに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.38 ml, 0.28 mmol) を添加した。1時間後、この混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し (3回)、合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮して、58-Aを得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₈H₂₂ClF₄N₃O₄: 575.94; found: 576.394。

30

【0447】

工程2

化合物58-A (166 mg) をTFA (2 mL) に溶解させ、室温で10分間攪拌し、そしてこの溶液を濃縮した。その残渣を逆相HPLC (Gemini, 15%から70%のACN/H₂O + 0.1%のTFA) により精製して、化合物57 (60 mg, 42.8%) を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₆ClF₄N₃O₄: 485.82; found: 486.135。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.77 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.64 - 4.40 (m, 2H), 4.27 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 2.95 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.42 - 2.17 (m, 1H), 2.14 - 1.89 (m, 2H), 1.77 (m, 1H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-d₆) -87.63, -88.23, -108.67, -109.27, -116.42 (t, J = 7.0 Hz), -118.48 (d, J = 7.8 Hz)。

40

【0448】

実施例59

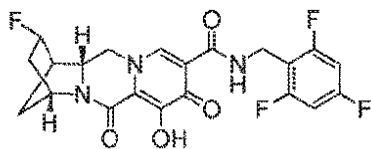
50

化合物 59 の調製

(1R, 2R, 4R, 12aR) - 2 - フルオロ - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ
 - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a
 - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9
 - カルボキサミド

【0449】

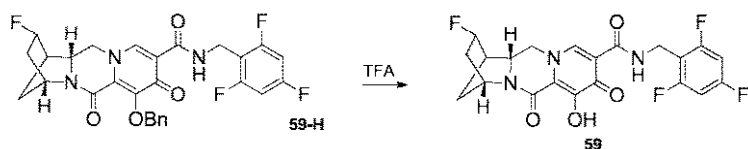
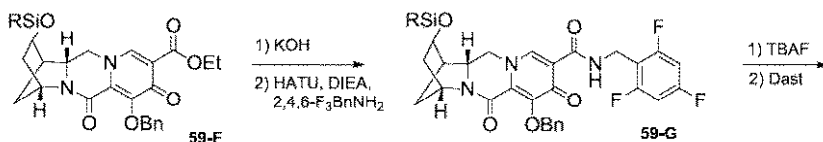
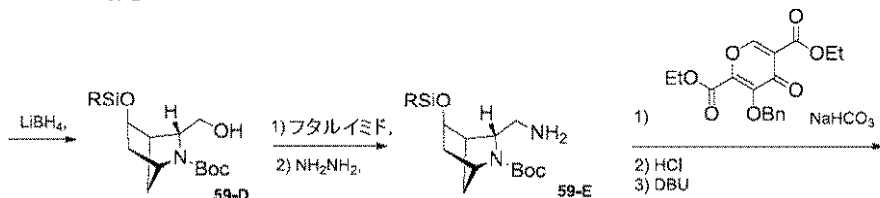
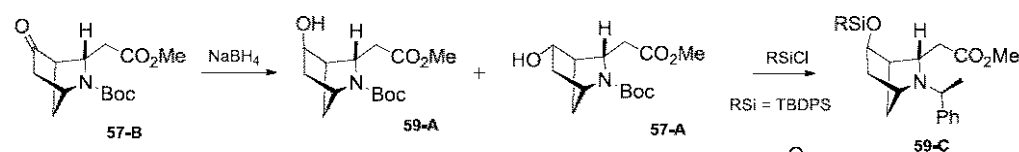
【化95】



59

【0450】

【化96】



【0451】

工程 1

57-B (1.9 g, 7.06 mmol) のメタノール (35 mL) 中の溶液を 0 で
 40 攪拌し、このときに、水素化ホウ素ナトリウム (667 mg, 17.64 mmol) を少
 しずつ添加し、そして得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。この反応混合物を氷浴
 中で冷却し、水の添加によりクエンチし、そして濃縮した。その残渣を水と EtOAc と
 の間で分配した。その水層を EtOAc で再度抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ
 (Na₂SO₄)、そして濃縮し、その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (30% ~
 60% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、59-A (1.49 g) を得た。¹H
 - NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 4.57 (s, 1H),
 4.52 - 4.42 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 4.14
 (s, 1H), 3.72 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.74
 (s, 1H), 2.08 - 1.87 (m, 2H), 1.43 (d,
 J = 23.1 Hz, 10H) and 57-A (96 mg) : ¹H - NMR 50

(400 MHz, クロロホルム-d) 4.65 - 4.40 (m, 2H), 4.34 - 4.02 (m, 1H), 3.73 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.74 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 2.12 - 1.55 (m, 3H), 1.52 - 1.18 (m, 11H)。

【0452】

工程2

59-A (686 mg, 2.53 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)中の溶液に、tert-ブチルクロロジフェニルシラン(0.723 mL, 2.78 mmol)およびイミダゾール(516 mg, 7.56 mmol)を添加した。18時間後、この混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し(2回)、そしてその有機画分を合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(10%~20%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、59-Cを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₉H₃₉NO₅Si: 509.71; found: 510.793。

10

【0453】

工程3

59-C (1.23 g, 2.41 mmol) のTHF(13 ml)中の溶液を氷浴中で攪拌し、このときに、THF中2.0MのLiBH₄(2.42 mL, 4.84 mmol)を添加し、そして得られた混合物を室温で18時間攪拌した。その後、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水をゆっくりと添加し、2つの相を分離し、そして分離した水性画分を酢酸エチルで抽出した。2つの有機画分を水で洗浄し、合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(20%~40%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、59-Dを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₈H₃₉NO₄Si: 481.7; found: 482.741。

20

【0454】

工程4

59-D (963 mg, 2.0 mmol)、フタルイミド(482 mg, 3.28 mmol)およびトリフェニルホスフィン(1.18 g, 4.49 mmol)のTHF(50 ml)中の混合物を氷浴中で冷却した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル, 95%(0.89 mL, 4.52 mmol)を添加した。次いで、この混合物を室温まで温め、そして20時間攪拌した。その後、この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣をエーテルに溶解させ、氷浴中で冷却し、そして1.5時間攪拌した。その後、その固体を濾別し、そしてその濾液を濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(10%~30%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、フタルイミド付加体を得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₃₆H₄₂N₂O₅Si: 610.81; found: 611.935。

30

【0455】

このフタルイミド付加体(1.2 g, 1.97 mmol)およびヒドラジン水和物(0.4 ml, 8.03 mmol)のエタノール(12 ml)中の溶液を70℃で2時間攪拌した。この反応混合物を氷浴中で冷却し、そしてエーテル(10 ml)を添加し、この混合物を30分間攪拌した。形成した固体を濾別し、そしてその濾液を減圧下で濃縮乾固させて、59-Eを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₈H₄₀N₂O₃Si: 480.71; found: 481.356。

40

【0456】

工程5

粗製59-E(770 mg, 1.60 mmol)、化合物38-F(実施例38)(555 mg, 1.60 mmol)およびNaHCO₃(269 mg, 3.20 mmol)の、水(12 mL)およびEtOH(12 mL)中の混合物を20時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣を水とEtOAcとの間で分配した。その水層

50

をEtOAcで再度抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。

【0457】

その残渣(1.29g)を CH_2Cl_2 (4mL)に溶解させ、そしてジオキサン中4NのHCl(15.6mL)を添加した。1.5時後、この混合物を濃縮乾固させ、トルエンと共エバポレートし、そして減圧中で乾燥させた。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}$: 708.91; found: 709.782。

【0458】

トルエン(20mL)中のこの粗製残渣(1.09mg)およびDBU(1.17mL, 7.8mmol)を110で攪拌した。35分後、この混合物を濃縮し、そしてその残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(5%~15%のMeOH/EtOAc)により精製して、59-Fを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$: 662.85; found: 663.677。

【0459】

工程6

59-F(680mg, 1.03mmol)のMeOH(10mL)およびTHF(10mL)中の混合物を室温で攪拌し、このときに、1MのKOH(5.42mL)を添加した。30分後、この反応混合物を1NのHClで中和し、EtOAcで抽出し(2回)、そして合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$: 634.79; found: 635.466。

【0460】

この粗製残渣(650mg)、2,4,6-トリフルオロベンジルアミン(214mg, 1.33mmol)およびHATU(623mg, 1.64mmol)のジクロロメタン(6mL)中の懸濁物を室温で攪拌し、このときに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(1.34mL, 7.68mmol)を添加した。2時間後、この混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し(3回)、そして合わせた有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮し、そしてその残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(50%~75%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、59-Gを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$: 777.9; found: 778.566。

【0461】

工程7

59-G(648mg, 0.83mmol)のTHF(10mL)中の溶液を氷浴中で攪拌し、このときに、THF中1.0Mのテトラブチルアンモニウムフルオリド(0.83mL)を滴下により添加し、そして得られた混合物を室温で30分間攪拌した。さらなるTHF中1.0Mのテトラブチルアンモニウムフルオリド(0.1mL)を滴下により添加した。30分後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をEtOAcで希釈し、水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮し、そしてその残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(5%のMeOH/EtOAc)により精製した。その残渣(290mg, 0.54mmol)のジクロロメタン(3mL)中の溶液を-78まで冷却し、このときに、三フッ化ジエチルアミノ硫黄(0.09mL, 0.65mmol)を滴下により添加し、そしてこの反応物を室温まで温め、そして2.5時間攪拌した。この反応物を氷浴中で冷却し、飽和 NaHCO_3 でクエンチし、2つの相を分離し、そして分離した水性画分を CH_2Cl_2 で抽出した。その2つの有機画分を合わせ、乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(1%のMeOH/EtOAc)により精製して、59-Hを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 541.49; found: 542.320。

10

20

30

40

50

【0462】

工程 8

化合物 59 - H (103 mg, 0.19 mmol) を TFA (1.4 mL) に室温で 15 分間溶解させ、そしてこの溶液を濃縮した。その残渣を DMF に懸濁させ、濾別し、そして沈殿した生成物を水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、化合物 59 を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₇F₄N₃O₄ : 451.37, found: 452.226。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.53 (s, 1H), 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.18 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.15 - 4.88 (m, 1H), 4.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.49 (m, 3H), 4.04 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.65 (dd, J = 12.4, 3.7 Hz, 1H), 2.95 - 2.76 (m, 1H), 2.26 - 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.64 (m, 3H)。¹⁹F - NMR (376 MHz, DMSO - d₆) -73.93, -74.74 (d, J = 28.8 Hz), -109.31 (m), -112.51 (m), -165.65 (m)。

10

【0463】

実施例 60

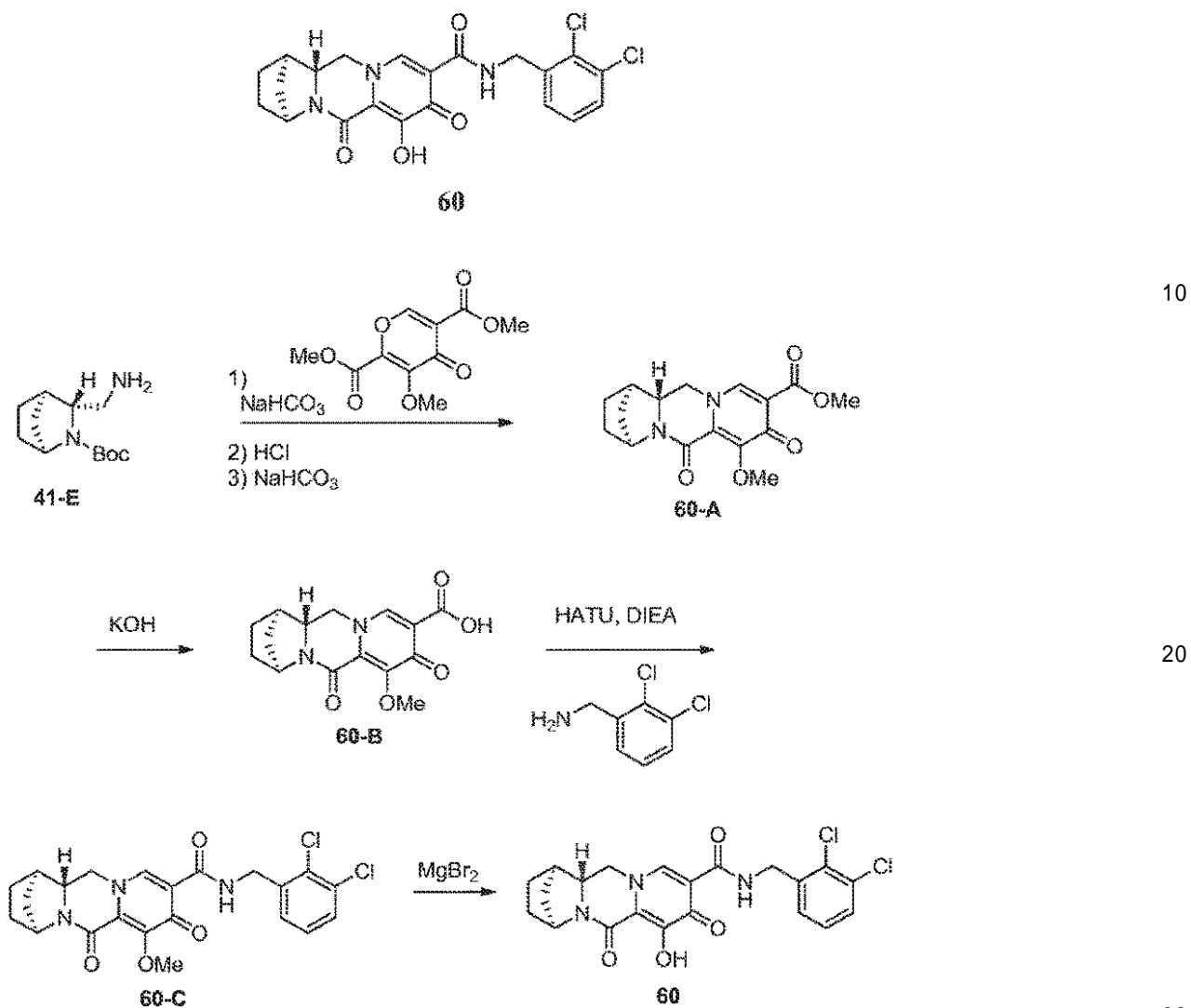
化合物 60 の調製

(1R, 4S, 12aR) - N - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド

20

【0464】

【化97】



【0465】

工程 1

3-メトキシ-4-オキソ-4H-ピラン-2,5-ジカルボン酸ジメチル(5.5g, 23mmol)のMeOH(100mL)中の溶液に、41-E(実施例41)(5g, 2.2mmol)および重炭酸ナトリウム(3.6g, 4.3mmol)を添加した。この溶液を室温で1.5時間撹拌した。4MのHCl(ジオキサン中, 5.5mL, 2.21mmol)を添加し、そしてこの溶液を50℃で2時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。得られた油状物を重炭酸ナトリウムに溶解させ、そしてEtOAcで洗浄した。次いで、その水層をCH₂Cl₂で抽出した(4回)。合わせたCH₂Cl₂抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮して、60-Aを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₆H₁₉N₂O₅: 319.13; found: 319.20。

40

【0466】

工程 2

60-A(3.7g, 1.6mmol)のMeOH(12mL)およびTHF(23mL)中の懸濁物に、水性KOH(2M, 15.7mL, 31.4mmol)を添加した。得られた溶液を室温で10分間撹拌した。揮発性物質を減圧中で除去し、そして得られた水層を1NのHClで酸性にした。得られた白色固体を濾過し、水で洗浄し、そして減圧中で乾燥させて、60-Bを得た。¹H-NMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.36(s, 1H), 5.01(d, J = 2.7 Hz,

50

1 H), 4.12 (s, 4H), 3.90 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 12.1, 3.1 Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 1.95 - 1.71 (m, 4H), 1.70 - 1.54 (m, 2H)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₅H₁₇N₂O₅: 305.11; found: 305.15。

【0467】

工程3

60-B (0.10 g, 0.33 mmol) の CH₂Cl₂ (3.5 mL) 中の溶液に、(2,3-ジクロロフェニル)メタンアミン (0.12 g, 0.70 mmol)、HATU (0.25 g, 0.66 mmol)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.29 mL, 1.64 mmol) を添加した。得られた溶液を、LC/MS により完了が判断されるまで、室温で撹拌した。この反応混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、そして 1N の HCl で洗浄した。その水層を CH₂Cl₂ で逆抽出し、そして合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。この粗製物質を熱 DMF に溶解させ、そして冷却して沈殿させた。濾過により、60-C を得た。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₂Cl₂N₃O₄: 462.10; found: 462.14。

【0468】

工程4

60-C (0.11 g, 0.24 mmol) のアセトニトリル (4.5 mL) 中のスラリーに、臭化マグネシウム (0.089 g, 0.48 mmol) を添加した。この反応混合物を 45 °C で 2.5 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。このスラリーを CH₂Cl₂ で希釈し、そして 1N の HCl およびブラインで洗浄した。その水層を CH₂Cl₂ で逆抽出し (2 回)、そして合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その粗製固体をメタノールで摩砕し、そして濾過して、60 を得た。¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.72 (s, 1H), 10.50 (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.45 (dd, 1H), 3.95 (t, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 3H), 1.66 - 1.40 (m, 4H)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀Cl₂N₃O₄: 448.08; found: 448.18。

【0469】

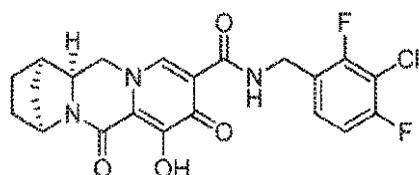
実施例 61

化合物 61 の調製

(1R,4S,12aS)-N-(3-クロロ-2,4-ジフルオロベンジル)-7-ヒドロキシ-6,8-ジオキソ-1,2,3,4,6,8,12,12a-オクタヒドロ-1,4-メタノジピリド[1,2-a:1',2'-d]ピラジン-9-カルボキサミド

【0470】

【化98】



61

【0471】

10

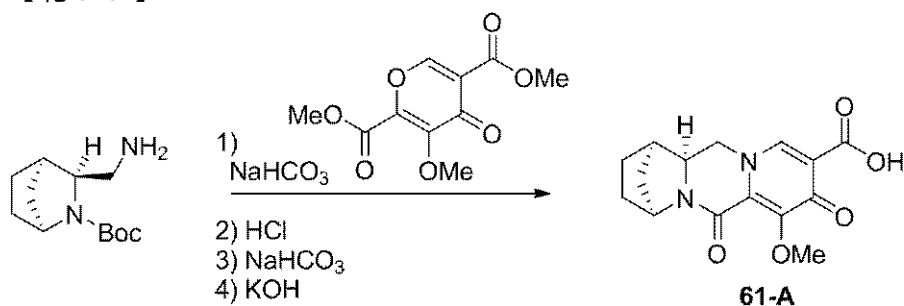
20

30

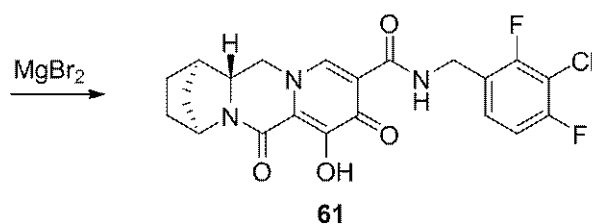
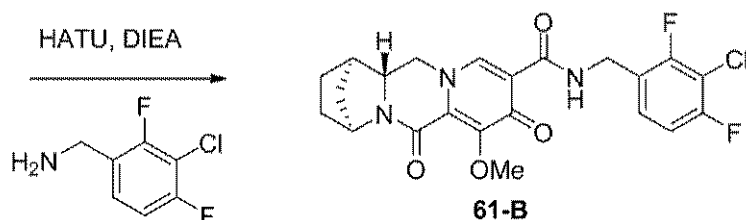
40

50

【化 9 9】



10



20

【0472】

61を、実施例60と同様に、(1*S*, 3*S*, 4*R*)-3-(アミノメチル)-2-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(実施例55で調製した)を41-Eの代わりに用い、そして(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)メタンアミンを(2,3-ジクロロフェニル)メタンアミンの代わりに用いて調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.85 (s, 1H), 10.45 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.37 (td, 1H), 7.27 (td, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 4H), 4.17 (t, 1H), 4.04 (dt, 1H), 1.76 (d, 1H), 1.73 - 1.54 (m, 5H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₄: 450.10; found: 450.15。

30

【0473】

実施例62

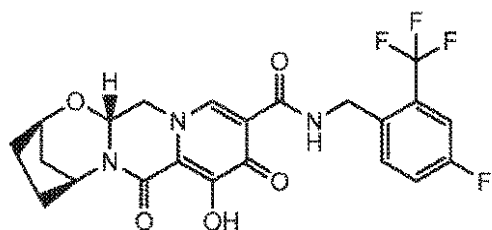
化合物62の調製

(2*R*, 5*S*, 13*aR*)-N-(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)-8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド

40

【0474】

【化100】



62

10

【0475】

化合物62を、化合物42と類似の様式で、(4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミンを(2,4,6-トリフルオロフェニルフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.19 (td, 1H), 5.40 - 5.28 (m, 2H), 4.79 (t, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.25 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 4H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.61 (dt, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₀F₄N₃O₅: 482.13; found: 482.145。

20

【0476】

実施例63

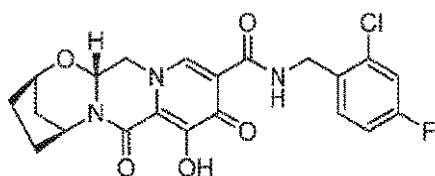
化合物63の調製

(2R, 5S, 13aR) - N - (2-クロロ-4-フルオロベンジル) - 8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド

【0477】

30

【化101】



63

【0478】

化合物63を、化合物42と類似の様式で、(2-クロロ-4-フルオロフェニル)メタンアミンを(2,4,6-トリフルオロフェニルフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.93 (td, 1H), 5.37 (d, 1H), 5.31 (t, 1H), 4.68 (s, 3H), 4.29 (d, 1H), 4.04 (t, 1H), 2.21 - 2.01 (m, 4H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀ClFN₃O₅: 448.10; found: 448.143。

40

【0479】

50

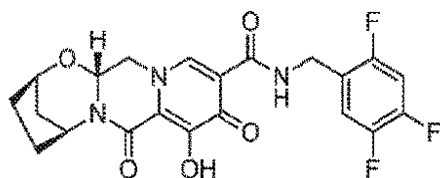
実施例 6 4

化合物 6 4 の調製

(2R, 5S, 13aR) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2' : 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

【0480】

【化102】



64

10

【0481】

化合物 6 4 を、化合物 4 2 と類似の様式で、(2, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メタンアミンを(2, 4, 6 - トリフルオロフェニルフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 10.42 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.19 (ddd, 1H), 6.91 (td, 1H), 5.38 (dd, 1H), 5.31 (t, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.29 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 4H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.66 - 1.56 (m, 1H)。LCMS - ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉F₃N₃O₅ : 450.12 ; found : 450.119。

20

【0482】

実施例 6 5

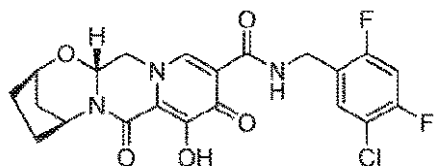
化合物 6 5 の調製

(2R, 5S, 13aR) - N - (5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2' : 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

30

【0483】

【化103】



65

40

【0484】

化合物 6 5 を、化合物 4 2 と類似の様式で、(5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル)メタンアミンを(2, 4, 6 - トリフルオロフェニルフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 10.47 (t, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 6.90 (t, 1H), 5.37 (dd, 1H), 5.31 (t, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.04 (dd, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 4H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.61 (dt, 1H)。

50

LCMS - ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₅ : 466.09 ; found : 466.107.

【0485】

実施例66

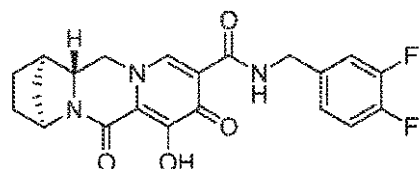
化合物66の調製

(1R, 4S, 12aR) - N - (3, 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a : 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0486】

【化104】

10



66

【0487】

化合物66を、化合物60と類似の様式で、(3, 4 - ジフルオロフェニル)メタンアミンを(2, 3 - ジクロロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 10.59 (s, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.58 (d, 3H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 1.99 - 1.81 (m, 4H), 1.76 (d, 1H), 1.70 - 1.60 (m, 3H)。LCMS - ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀F₂N₃O₄ : 416.13 ; found : 416.415。

20

【0488】

実施例67

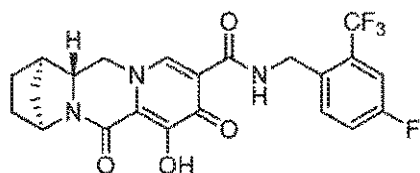
化合物67の調製

(1R, 4S, 12aR) - N - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a : 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0489】

【化105】

30



67

40

【0490】

化合物67を、化合物60と類似の様式で、(4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミンを(2, 3 - ジクロロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 11.72 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.18 (td,

50

1 H), 4.91 (s, 1H), 4.80 (d, 3H), 4.11 (s, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 4H), 1.76 (d, 1H), 1.71 - 1.47 (m, 3H)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₀F₄N₃O₄: 466.13; found: 466.297。

【0491】

実施例 68

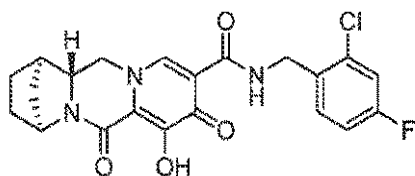
化合物 68 の調製

(1R, 4S, 12aR) - N - (2 - クロロ - 4 - フルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a: 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

10

【0492】

【化106】



68

20

【0493】

化合物 68 を、化合物 60 と類似の様式で、(2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)メタンアミンを(2, 3 - ジクロロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。

¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 11.68 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.93 (td, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.16 - 4.01 (m, 1H), 3.88 - 3.70 (m, 2H), 2.00 - 1.79 (m, 4H), 1.75 (d, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 2H)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₀ClF₂N₃O₄: 432.10; found: 432.214。

30

【0494】

実施例 69

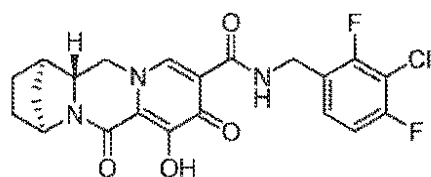
化合物 69 の調製

(1R, 4S, 12aR) - N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a: 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0495】

【化107】

40



69

【0496】

化合物 69 を、化合物 60 と類似の様式で、(3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル)メタンアミンを(2, 3 - ジクロロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製

50

した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 11.71 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.92 (td, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.91 - 3.69 (m, 2H), 2.01 - 1.79 (m, 3H), 1.75 (d, 1H), 1.71 - 1.44 (m, 2H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 450.10; found: 450.27。

【0497】

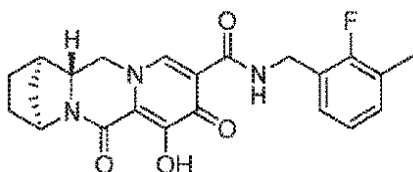
実施例70

化合物70の調製

(1R, 4S, 12aR) - N - (2 - フルオロ - 3 - メチルベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a: 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0498】

【化108】



70

【0499】

化合物70を、化合物60と類似の様式で、(2 - フルオロ - 3 - メチルフェニル)メタンアミンを(2, 3 - ジクロロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 11.62 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.89 (d, 1H), 4.67 (d, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.88 - 3.67 (m, 2H), 2.26 (d, 3H), 1.97 - 1.79 (m, 3H), 1.78 - 1.39 (m, 3H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}_4$: 412.16; found: 412.26。

【0500】

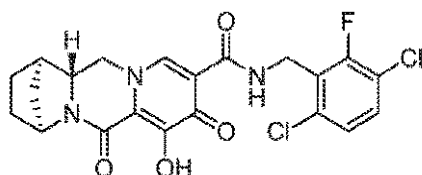
実施例71

化合物71の調製

(1R, 4S, 12aR) - N - (3, 6 - ジクロロ - 2 - フルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a: 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0501】

【化109】



71

10

20

30

40

50

【0502】

化合物71を、化合物60と類似の様式で、(3,6-ジクロロ-2-フルオロフェニル)メタンアミンを(2,3-ジクロロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 11.62 (s, 1H), 10.47 (t, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.85 - 4.73 (m, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 2H), 1.99 - 1.53 (m, 8H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉Cl₂FN₃O₄: 466.07; found: 466.257。

10

【0503】

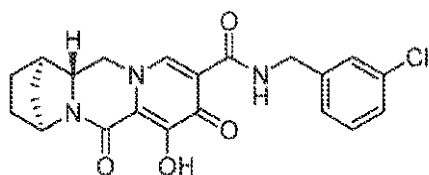
実施例72

化合物72の調製

(1R,4S,12aR)-N-(3-クロロベンジル)-7-ヒドロキシ-6,8-ジオキソ-1,2,3,4,6,8,12,12a-オクタヒドロ-1,4-メタノジピリド[1,2-a:1',2'-d]ピラジン-9-カルボキサミド

【0504】

【化110】



72

20

【0505】

化合物72を、化合物60と類似の様式で、(3-クロロフェニル)メタンアミンを(2,3-ジクロロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.75 (s, 1H), 10.44 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 4H), 4.68 (s, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.48 (dd, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.81 (dd, 1H), 2.58 (s, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 3H), 1.68 - 1.51 (m, 2H), 1.46 (d, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₁ClN₃O₄: 414.11; found: 414.21。

30

【0506】

実施例73

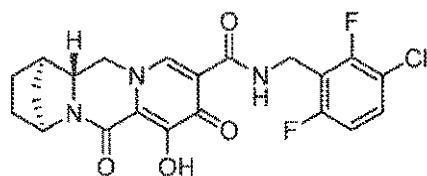
化合物73の調製

(1R,4S,12aR)-N-(3-クロロ-2,6-ジフルオロベンジル)-7-ヒドロキシ-6,8-ジオキソ-1,2,3,4,6,8,12,12a-オクタヒドロ-1,4-メタノジピリド[1,2-a:1',2'-d]ピラジン-9-カルボキサミド

40

【0507】

【化111】



73

【0508】

化合物73を、化合物60と類似の様式で、(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)メタンアミンを(2,3-ジクロロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.71 (s, 1H), 10.46 (t, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.60 (td, 1H), 7.19 (td, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.44 (dd, 1H), 3.95 (t, 1H), 3.78 (dd, 1H), 2.57 (s, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.49 (m, 2H), 1.45 (d, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₄: 450.10; found: 450.16。

10

【0509】

実施例74

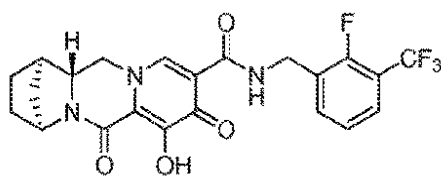
化合物74の調製

(1R, 4S, 12aR)-N-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-7-ヒドロキシ-6,8-ジオキソ-1,2,3,4,6,8,12,12a-オクタヒドロ-1,4-メタノジピリド[1,2-a:1',2'-d]ピラジン-9-カルボキサミド

20

【0510】

【化112】



74

30

【0511】

化合物74を、化合物60と類似の様式で、(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミンを(2,3-ジクロロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.76 (s, 1H), 10.48 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.68 (q, 2H), 7.38 (t, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.65 (d, 2H), 4.47 (dd, 1H), 3.96 (t, 1H), 3.80 (dd, 1H), 2.57 (s, 1H), 1.88 - 1.69 (m, 3H), 1.67 - 1.50 (m, 2H), 1.45 (d, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₀F₄N₃O₄: 466.13; found: 466.142。

40

【0512】

実施例75

化合物75の調製

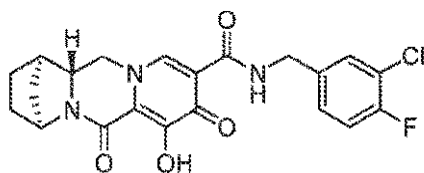
(1R, 4S, 12aR)-N-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)-7-ヒドロ

50

キシ - 6 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 8 , 12 , 12 a - オクタヒドロ - 1 , 4 - メタノジピリド [1 , 2 - a : 1 ' , 2 ' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド

【 0513 】

【 化 113 】



75

10

【 0514 】

化合物 75 を、化合物 60 と類似の様式で、(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)メタンアミンを(2,3 - ジクロロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 11.75 (s, 1H), 10.43 (t, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.47 (dd, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.80 (dd, 1H), 2.58 (s, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 3H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.46 (d, 1H)。LCMS - ESI $^+$ (m/z): [$M+H$] $^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_4$: 432.10; found: 432.159。

20

【 0515 】

実施例 76

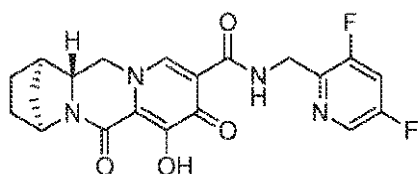
化合物 76 の調製

(1R, 4S, 12aR) - N - ((3,5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 7 - ヒドロキシ - 6,8 - ジオキソ - 1,2,3,4,6,8,12,12a - オクタヒドロ - 1,4 - メタノジピリド [1,2 - a : 1',2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド

【 0516 】

【 化 114 】

30



76

【 0517 】

化合物 76 を、化合物 60 と類似の様式で、(3,5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル)メタンアミンを(2,3 - ジクロロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) 10.80 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.20 (td, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.28 (d, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 1.98 - 1.80 (m, 3H), 1.77 (d, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 2H)。LCMS - ESI $^+$ (m/z): [$M+H$] $^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 417.13; found: 417.189。

40

【 0518 】

実施例 77

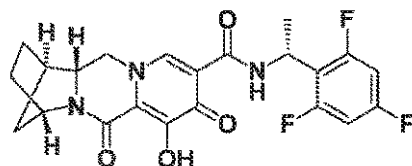
50

化合物 77 の調製

(1R, 4S, 12aR) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - N - ((R) - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) エチル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド

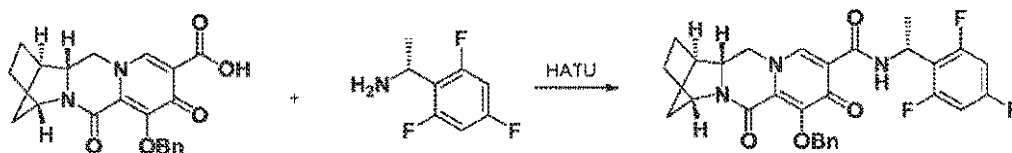
【0519】

【化115】



77

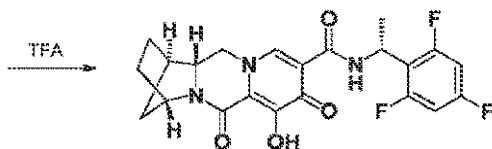
10



77-A

77-B

20



77

【0520】

工程 1

50 mL の丸底フラスコに、DCM (10 mL) 中の 77 - A (0.15 g, 0.39 mmol)、(R) - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) エタンアミン (0.14 g, 0.78 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.25 g, 1.97 mmol) および HATU (0.29 g, 0.79 mmol) を入れた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮して体積を減らし、EtOAc (50 mL) に再度溶解させ、飽和 NaHCO₃ (2 回)、飽和 NH₄Cl で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。濃縮後、その粗製物質を、ヘキサン - EtOAc を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、77 - B を白色固体として得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ found : 538.

30

【0521】

工程 2

50 mL の丸底フラスコに、TFA (2 mL) 中の 77 - B (0.20 g, 0.37 mmol) を入れた。この反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。この溶液を濃縮し、そしてその残渣を、EtOAc - EtOAc 中 20% の MeOH を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 77 を得た。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 10.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.61 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.60 (dd, J = 8.1, 6.9 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.82 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 12.4, 3.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 3H), 1.97 - 1.57 (m, 9H)。¹⁹F - NMR (

40

50

376 MHz, クロロホルム-d) - 109.65 - - 111.29 (m), - 111.76 - - 113.09 (m)。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ found : 448。

【0522】

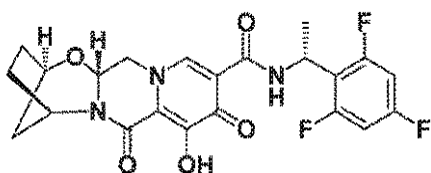
実施例78

化合物78の調製

(2R, 13aR) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - N - ((R) - 1 - (2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)エチル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2' : 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

【0523】

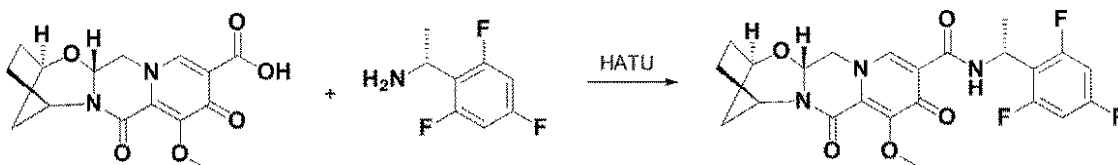
【化116】



78

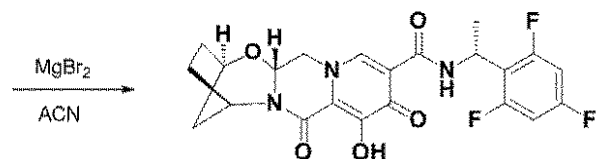
【0524】

【化117】



78-A

78-B



78

【0525】

工程1

50 mLの丸底フラスコに、DCM(10 mL)中の78-A(0.30 g, 0.94 mmol)、(R)-1-(2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)エタンアミン(0.39 g, 1.87 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(0.61 g, 4.87 mmol)およびHATU(0.71 g, 1.87 mmol)を入れた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮して体積を減らし、EtOAc(50 mL)に再度溶解させ、飽和NaHCO₃(2回)、飽和NH₄Clで洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、その粗製物質を、ヘキサン - EtOAcを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、78-Bを白色固体として得た。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺; found : 478。

【0526】

工程2

50 mLの丸底フラスコに、アセトニトリル(5 mL)中の78-B(0.4 g, 0.84 mmol)および臭化マグネシウム(0.4 g, 2.2 mmol)を入れた。この反応混合物を50℃まで加熱した。10分後、この反応混合物を0℃まで冷却し、そして1

10

20

30

40

50

Nの塩酸(4 mL)を添加した。さらなる水(約5 mL)を添加し、そしてその固体を濾過し、そして水で洗浄し、そして乾燥して、化合物78を得た。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 12.30 (s, 1H), 10.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.60 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 9.4, 4.1 Hz, 1H), 5.31 - 5.09 (m, 1H), 4.64 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 12.9, 4.1 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 12.8, 9.4 Hz, 2H), 2.21 - 1.85 (m, 4H), 1.71 - 1.43 (m, 3H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, クロロホルム-d) -110.37 (tt, J = 8.7, 6.1 Hz), -112.19 (t, J = 7.2 Hz)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ found: 464。

【0527】

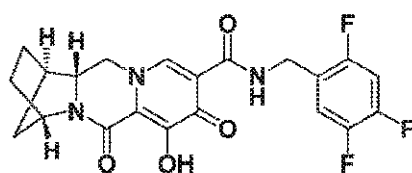
実施例79

化合物79の調製

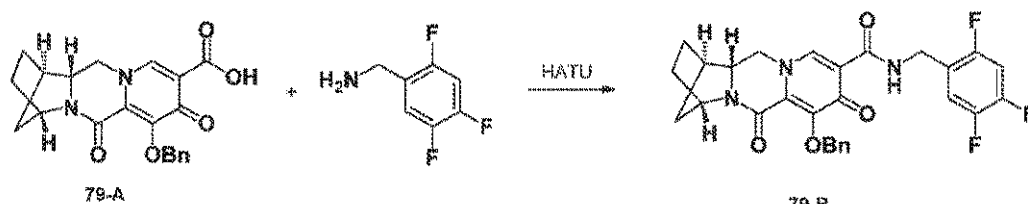
(1R, 4S, 12aR) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - N - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a: 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0528】

【化118】

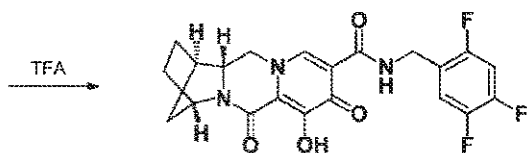


79



79-A

79-B



79

【0529】

工程1

50 mLの丸底フラスコに、DCM(10 mL)中の79-A(0.12 g, 0.32 mmol)、(2, 4, 5 - トリフルオロフェニル)メタンアミン(0.10 g, 0.63 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(0.20 g, 1.58 mmol)およびHATU(0.24 g, 0.63 mmol)を入れた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮して体積を減らし、EtOAc(50 mL)に再度溶解させ、飽和NaHCO₃(2回)、飽和NH₄Clで洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、その粗製物質を、ヘキサン - EtOAcを用いるシリカ

10

20

30

40

50

ゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、79-Bを白色固体として得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺; found: 524。

【0530】

工程2

50 mLの丸底フラスコに、TFA(2 mL)中の79-B(0.15 g, 0.29 mmol)を入れた。この反応混合物を室温で30分間攪拌した。この溶液を濃縮し、そしてその残渣を、EtOAc-EtOAc中20%のMeOHを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物79を得た。¹H-NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 11.70(s, 1H), 10.65-10.18(m, 1H), 8.27(s, 1H), 7.26(m, 1H), 6.90(td, J = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 4.89(s, 1H), 4.60(d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.09(dd, J = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 3.96-3.66(m, 2H), 2.68(s, 1H), 2.15-1.43(m, 6H)。¹⁹F-NMR(376 MHz, クロロホルム-d) 120.53-120.85(m), -134.68-136.79(m), -142.26-144.11(m)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ found: 434。

【0531】

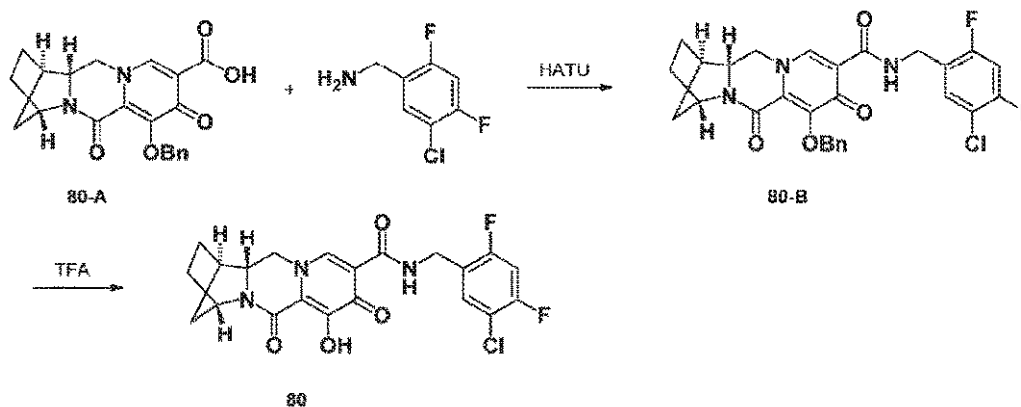
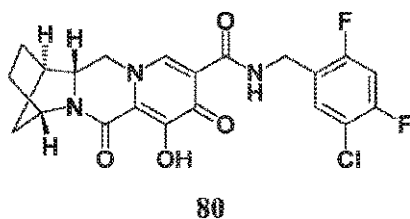
実施例80

化合物80の調製

(1R, 4S, 12aR)-N-(5-クロロ-2,4-ジフルオロベンジル)-7-ヒドロキシ-6,8-ジオキソ-1,2,3,4,6,8,12,12a-オクタヒドロ-1,4-メタノジピリド[1,2-a:1',2'-d]ピラジン-9-カルボキサミド

【0532】

【化119】



【0533】

工程1

50 mLの丸底フラスコに、DCM(10 mL)中の80-A(0.12 g, 0.32 mmol)、(5-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)メタンアミン(0.11 g, 50

0.63 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(0.20 g, 1.58 mmol)およびHATU(0.24 g, 0.63 mmol)のを入れた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮して体積を減らし、EtOAc(50 mL)に再度溶解させ、飽和NaHCO₃(2回)、飽和NH₄Clで洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、その粗製物質を、ヘキサン-EtOAcを用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、80-Bを白色固体として得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺; found: 541。

【0534】

工程2

50 mLの丸底フラスコに、TFA(2 mL)中の80-B(0.14 g, 0.26 mmol)を入れた。この反応混合物を室温で30分間攪拌した。この溶液を濃縮し、そしてその残渣を、EtOAc-EtOAc中20%のMeOHを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物80を得た。¹H-NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 10.46(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.40(t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89(t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.90(s, 1H), 4.78 - 4.48(m, 2H), 4.08(dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.63(m, 2H), 2.68(s, 1H), 2.22 - 1.51(m, 7H)。¹⁹F-NMR(376 MHz, クロロホルム-d) -113.37(q, J = 8.1 Hz), -116.37(q, J = 8.0 Hz)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ found: 451。

【0535】

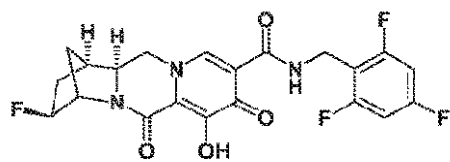
実施例81

化合物81の調製

(1R, 3S, 4S, 12aS) - 3 - フルオロ - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a : 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0536】

【化120】



81

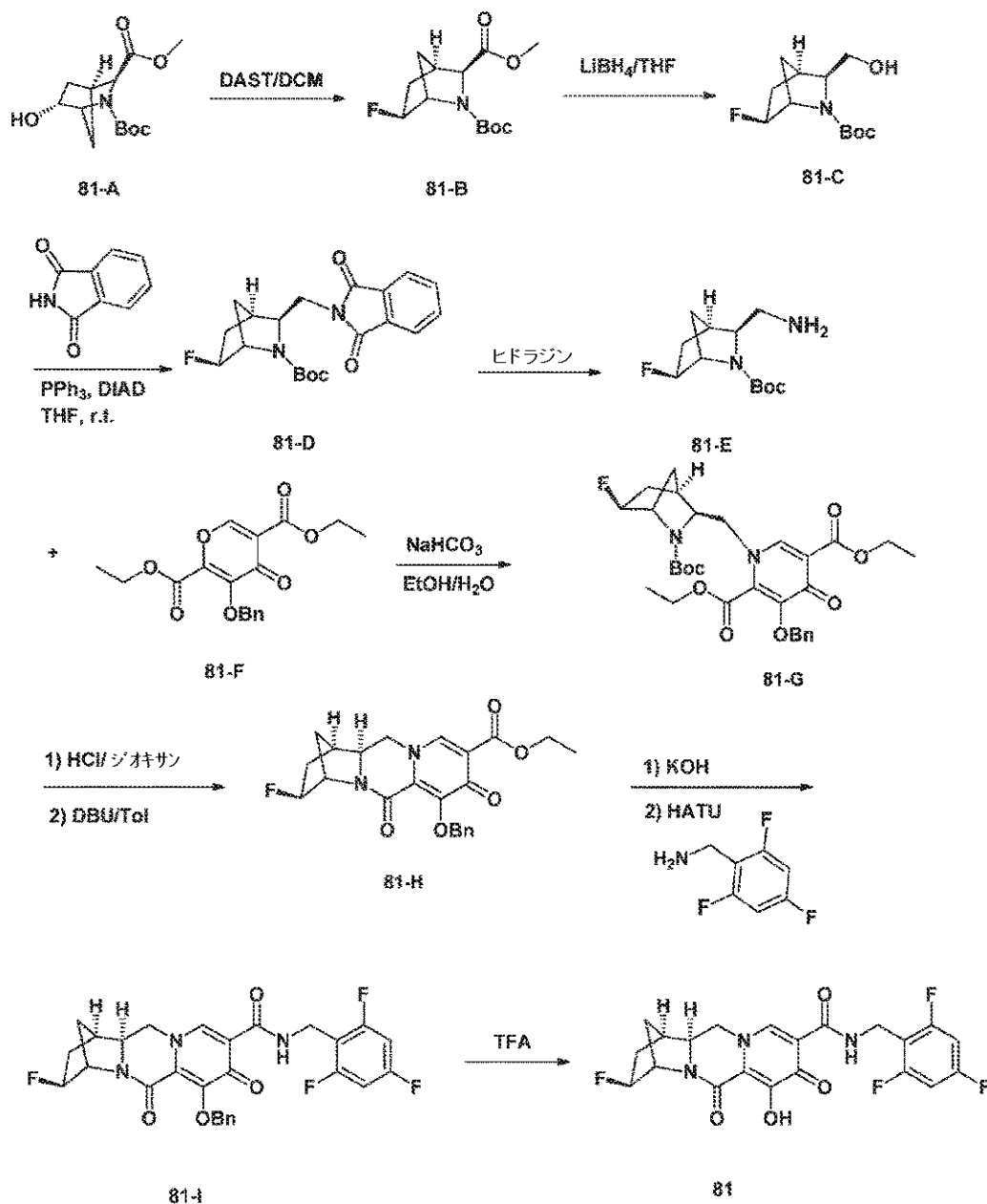
【0537】

10

20

30

【化 1 2 1】



10

20

30

【 0 5 3 8】

工程 1

100 mL の丸底フラスコに、DCM (10 mL) 中の 81-A (1.0 g, 3.7 mmol) を入れた。この反応混合物を 0 °C まで冷却した。三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST) (0.58 mL, 4.1 mmol) をゆっくりと添加した。次いで、この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を冷却して 0 °C に戻した。飽和 NaHCO₃ (5 mL) を滴下により添加して、この反応をクエンチした。次いで、この反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、sat. NaHCO₃、ブラインで洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。濃縮後、その残渣を、ヘキサン - EtOAc を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、81-B を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ found : 274.

40

【 0 5 3 9】

工程 2

100 mL の丸底フラスコに、THF (10 mL) 中の 81-B (0.8 g, 3.0 mmol) を入れた。この反応混合物を -78 °C で攪拌した。THF 中 2.0 M の LiBH

50

4 (3 . 2 m L , 6 . 4 m m o l) をゆっくりと添加した。次いで、この反応混合物を温め、そして室温で3時間攪拌した。次いで、この反応混合物をEtOAc (1 0 0 m L) で希釈し、そして水でゆっくりと処理した (H₂発生)。2つの相を分離した後に、その水性画分をEtOAcで抽出し、そしてその2つの有機画分を合わせ、水で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、その残渣を、ヘキサン - EtOAcを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、81 - Cを得た。LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H]⁺ f o u n d : 2 4 6 。

【 0 5 4 0 】

工程 3

1 0 0 m L の丸底フラスコに、THF (1 5 m L) 中の81 - C (0 . 5 7 g , 2 . 3 m m o l)、トリフェニルホスフィン (1 . 3 g , 5 . 1 m m o l) およびフタルイミド (0 . 5 5 g , 3 . 7 m m o l) を入れた。次いで、この反応混合物を攪拌しながら0まで冷却した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD) (1 . 0 m L , 5 . 1 m m o l) をこの反応混合物にゆっくりと添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮後、その残渣を、ヘキサン - EtOAcを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、81 - Dを得た。LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H]⁺ f o u n d : 3 7 5 。

【 0 5 4 1 】

工程 4

81 - D (0 . 8 g , 2 . 1 m m o l) のEtOH (4 0 m L) 中の溶液に、ヒドラジン - 水和物 (0 . 6 m L) を添加した。この反応混合物を攪拌しながら3時間で70まで加熱した。濾過して固体を除去した後に、その濾液を濃縮して、81 - Eを得た。LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H]⁺ f o u n d : 2 4 5 。

【 0 5 4 2 】

工程 5

1 0 0 m L の丸底フラスコに、エタノール (7 m L) 中の81 - E (0 . 4 9 g , 2 . 0 m m o l) および81 - F (0 . 7 g , 2 . 0 m m o l) を入れた。水 (7 m L) 中の重炭酸ナトリウム (0 . 3 4 g , 4 . 0 m m o l) をこの反応混合物に添加した。次いで、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物をEtOAc (5 0 m L) で希釈し、そして水で洗浄した (2 回)。その水性画分をEtOAcで抽出し (1 回)、そしてその有機画分を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。この粗製81 - Gを、さらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H]⁺ f o u n d : 5 7 3 。

【 0 5 4 3 】

工程 6

1 0 0 m L の丸底フラスコに、4 N のHCl / ジオキサン (1 1 m L) 中の81 - G (1 . 1 g , 1 . 9 m m o l) を入れた。次いで、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。濃縮後、1 . 0 g の中間体を得た。この中間体およびDBU (1 . 3 g , 8 . 8 m m o l) をトルエン (1 0 m L) に溶解させた。この反応混合物を、攪拌しながら1時間で110まで加熱した。濃縮後、その残渣を、ヘキサン - EtOAcを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、81 - Hを得た。LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H]⁺ f o u n d : 4 1 3 。

【 0 5 4 4 】

工程 7

1 0 0 m L の丸底フラスコに、THF (5 m L) およびMeOH (5 m L) 中の81 - H (0 . 5 6 g , 1 . 4 m m o l) を入れた。1 N のKOH (4 m L) をこの反応混合物に添加した。次いで、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を、1 N のHCl (4 m L) を添加することにより酸性にした。濃縮後、その残渣をトルエンと共にエバポレートした (3 回)。この粗製の酸の半分、2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジルアミン (0 . 2 g , 1 . 3 m m o l)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA

10

20

30

40

50

) (0.41 g, 3.1 mmol) および HATU (0.48 g, 1.25 mmol) を DMF (10 mL) に溶解させた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。この混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、そして飽和 NaHCO₃ (2 回)、飽和 NH₄Cl (2 回) で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。濃縮後、その粗製物質を、ヘキサン - EtOAc でのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、81 - I を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ found : 542。

【0545】

工程 8

50 mL の丸底フラスコに、TFA (3 mL) 中の 81 - I (0.31 g, 0.58 mmol) を入れた。この反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。濃縮後、その粗製物質を、EtOAc - MeOH でのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 81 を得た。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 10
 10.29 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.05 - 4.75 (m, 2H), 4.65 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 12.3, 3.3 Hz, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.25 - 1.97 (m, 2H), 1.95 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H)。
¹⁹F - NMR (376 MHz, クロロホルム - d) -108.98 (t, J = 8.2 Hz), -112.03 (t, J = 7.2 Hz), -168.00。LCMS - ESI⁺ (m/z) : found : 452。

【0546】

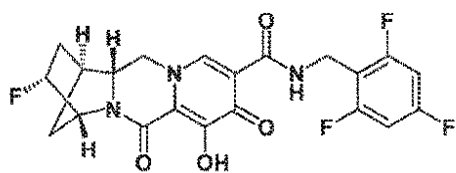
実施例 82

化合物 82 の調製

(1S, 3R, 4R, 12aR) - 3 - フルオロ - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0547】

【化122】



82

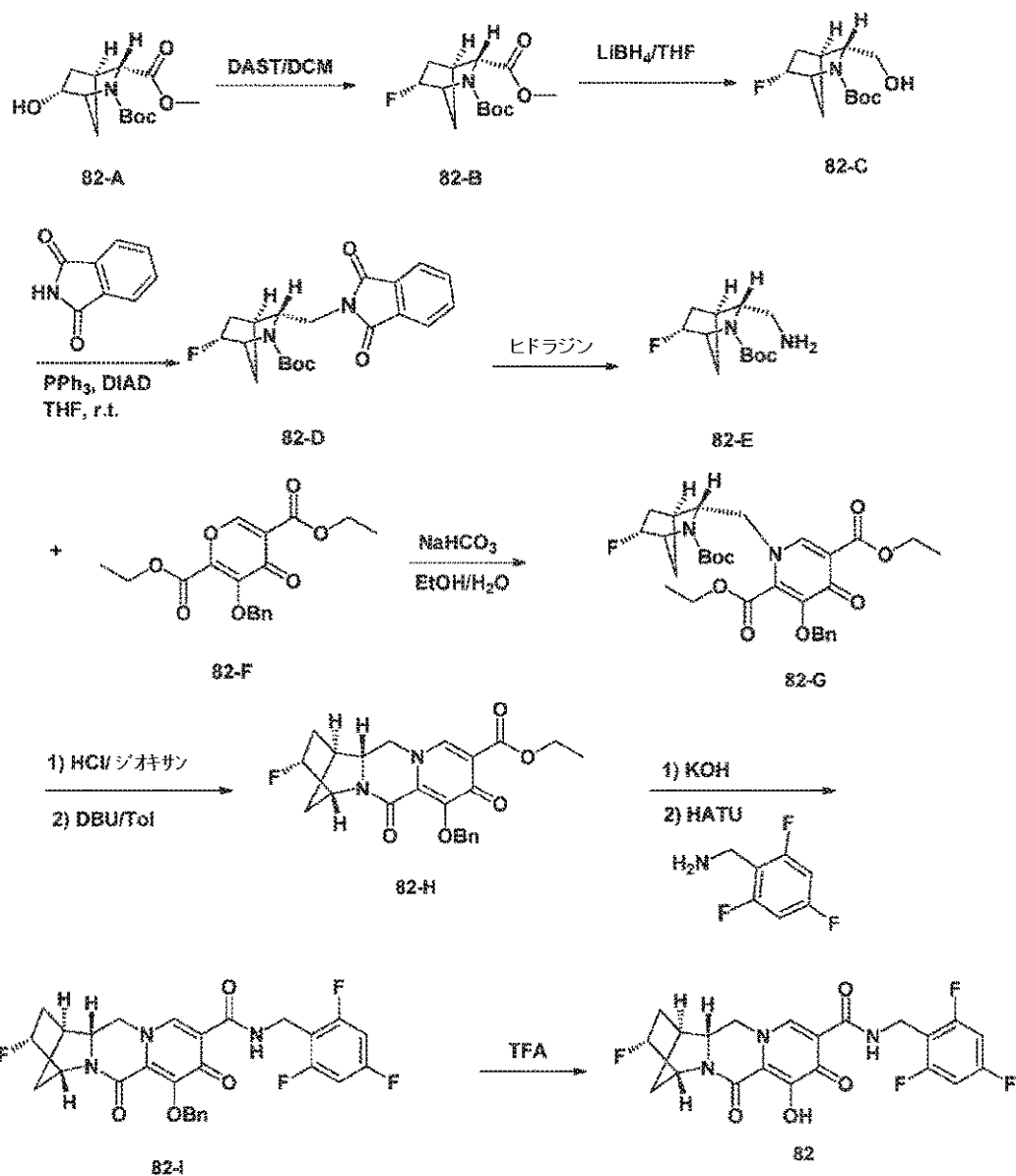
【0548】

10

20

30

【化123】



10

20

30

【0549】

工程1

100 mLの丸底フラスコに、DCM (6 mL) 中の82-A (0.6 g, 2.1 mmol)を入れた。この反応混合物を0℃まで冷却した。DAST (0.35 mL, 3.0 mmol)をゆっくりと添加した。次いで、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を冷却して0℃に戻した。飽和NaHCO₃ (5 mL)を滴下により添加してこの反応をクエンチした。次いで、この反応混合物をEtOAc (100 mL)で希釈し、sat. NaHCO₃、ブラインで洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、その残渣を、ヘキサン - EtOAcを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、82-Bを得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ found : 274.

40

【0550】

工程2

100 mLの丸底フラスコに、THF (10 mL)中の82-B (0.4 g, 1.5 mmol)を入れた。この反応混合物を-78℃で攪拌した。THF中2.0 MのLiBH₄ (1.6 mL, 3.2 mmol)をゆっくりと添加した。次いで、この反応混合物を温め、そして室温で3時間攪拌した。次いで、この反応混合物をEtOAc (100 mL)で希釈し、そして水をゆっくりと添加した (H₂発生)。2つの相を分離した後に、その

50

水性画分をEtOAcで抽出し、そしてその2つの有機画分を合わせ、水で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、その残渣を、ヘキサン-EtOAcを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、82-Cを得た。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ found : 246。

【0551】

工程3

100 mLの丸底フラスコに、THF(10 mL)中の82-C(0.25 g, 1.0 mmol)、トリフェニルホスフィン(0.59 g, 2.2 mmol)およびフタルイミド(0.24 g, 1.6 mmol)を入れた。次いで、この反応混合物を攪拌しながら0 10
まで冷却した。DIAD(0.44 mL, 2.2 mmol)をこの反応混合物にゆっく
りと添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮後、その残渣を、ヘキサン-
EtOAcを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、82-
Dを得た。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ found : 375。

【0552】

工程4

82-D(0.35 g, 0.9 mmol)のEtOH(20 mL)中の溶液に、ヒドラ
ジーン-水和物(0.3 mL)を添加した。この反応混合物を攪拌しながら3時間で70
まで加熱した。濾過して固体を除去した後に、その濾液を濃縮して、82-Eを得た。L
CMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ found : 245。

【0553】

工程5

100 mLの丸底フラスコに、エタノール(7 mL)中の82-E(0.21 g, 0.
87 mmol)および82-F(0.3 g, 0.87 mmol)を入れた。水(7 mL)
中の重炭酸ナトリウム(0.15 g, 1.7 mmol)をこの反応混合物に添加した。次
いで、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物をEtOAc(50 mL)で希
釈し、そして水で洗浄した(2回)。その水性画分をEtOAcで抽出し、そしてその有
機画分を合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製82-Gを、さら
に精製せずに次の工程に使用した。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ fou
nd : 573。

【0554】

工程6

100 mLの丸底フラスコに、4 NのHCl/ジオキサン(5 mL)中の82-G(0
.49 g, 0.86 mmol)を入れた。次いで、この反応混合物を室温で1時間攪拌し
た。濃縮後、0.4 gの中間体を得た。この中間体およびDBU(0.6 g, 4.0 mm
ol)をトルエン(10 mL)に溶解させた。この反応混合物を攪拌しながら1時間で1
10 まで加熱した。濃縮後、その残渣を、ヘキサン-EtOAcを溶出液として使用す
るフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、82-Hを得た。LCMS-ESI⁺
(m/z) : [M+H]⁺ found : 413。

【0555】

工程7

100 mLの丸底フラスコに、THF(5 mL)およびMeOH(5 mL)中の82-
H(0.2 g, 0.49 mmol)を入れた。1 NのKOH(1.5 mL)をこの反応混
合物に添加した。次いで、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を、
1 NのHCl(1.5 mL)を添加することにより酸性にした。濃縮後、その残渣をトル
エンと共エバポレートした(3回)。この粗製の酸、2,4,6-トリフルオロベンジル
アミン(0.15 g, 0.95 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DI
PEA)(0.31 g, 2.4 mmol)およびHATU(0.36 g, 0.95 mmol)
をDCM(10 mL)に溶解させた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この
混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃(2回)、飽和N
H₄Cl(2回)で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、その粗製物質を、
50

ヘキサン - EtOAcでのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、82-Iを得た。LCMS - ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ found : 542。

【0556】

工程 8

50 mLの丸底フラスコに、TFA (3 mL)中の82-I (0.22 g, 0.41 mmol)を入れた。この反応混合物を室温で30分間攪拌した。濃縮後、その粗製物質を、EtOAc - MeOHでのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物82を得た。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10
 10.25 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.65 (s, 2H),
 5.15 - 4.77 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.32
 - 3.41 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 1.86 (dd,
 J = 144.8, 72.3 Hz, 6H)。¹⁹F-NMR (376 MHz
 , クロロホルム-d) -108.98 (t, J = 8.2 Hz), -
 112.03 (t, J = 7.2 Hz), -168.00。LCMS - ESI
⁺(m/z) : found : 452。

【0557】

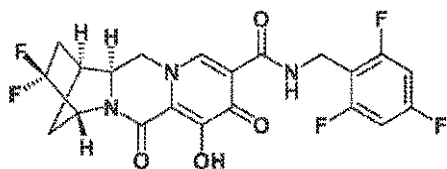
実施例 83

化合物83の調製

(1S, 4R, 12aS) - 3,3 - ジフルオロ - 7 - ヒドロキシ - 6,8 - ジオキソ
 - N - (2,4,6 - トリフルオロベンジル) - 1,2,3,4,6,8,12,12a
 - オクタヒドロ - 1,4 - メタノジピリド[1,2-a:1',2'-d]ピラジン - 9
 - カルボキサミド 20

【0558】

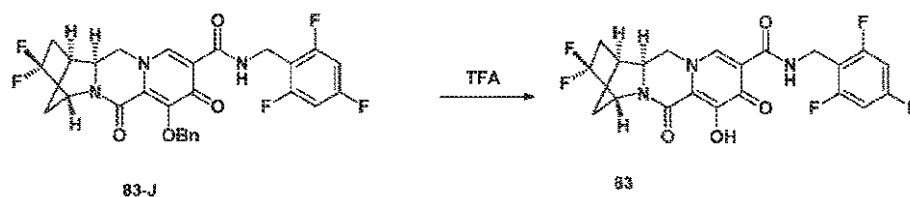
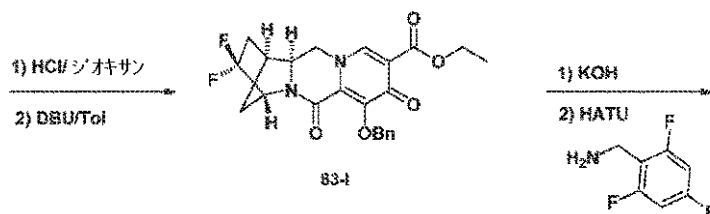
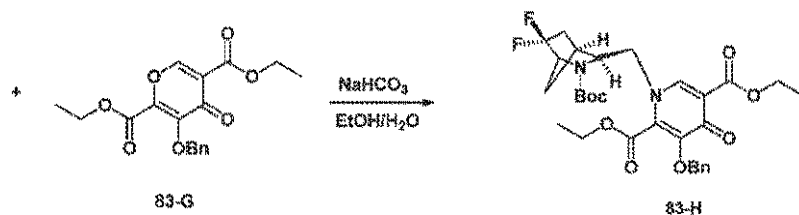
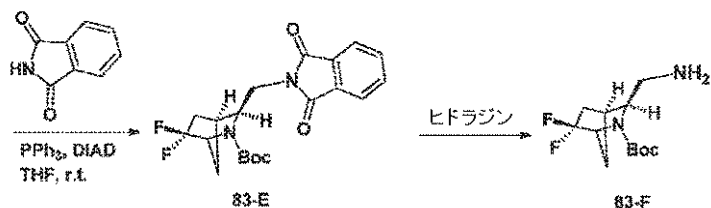
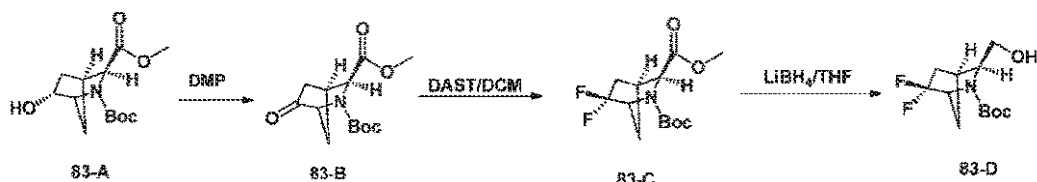
【化124】



83

【0559】

【化 1 2 5】



【 0 5 6 0 】

工程 1

100 mL の丸底フラスコに、DCM (20 mL) 中の 83-A (1.0 g, 3.7 mmol) を入れた。この反応混合物を 0 °C まで冷却した。Dess-Martin ペルヨージナン (1.8 g, 4.2 mmol) をゆっくりと添加した。次いで、この反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。濃縮後、その残渣を、ヘキサン-EtOAc を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、83-B を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ found : 270.

【 0 5 6 1 】

工程 2

100 mL の丸底フラスコに、DCM (15 mL) 中の 83-B (0.85 g, 3.2 mmol) を入れた。この反応混合物を 0 °C まで冷却した。DAST (1.5 mL, 11.3 mmol) をゆっくりと添加した。次いで、この反応混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物を冷却して 0 °C に戻した。飽和 NaHCO₃ (5 mL) を滴下により添加して、この反応をクエンチした。次いで、この反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、sat. NaHCO₃、ブラインで洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。濃縮後、その残渣を、ヘキサン-EtOAc を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフ

イーにより精製して、83-Cを得た。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ found : 292。

【0562】

工程3

100 mLの丸底フラスコに、THF(6 mL)中の83-C(0.44 g, 1.5 mmol)を入れた。この反応混合物を-78℃で撹拌した。THF中2.0 MのLiBH₄(1.6 mL, 3.2 mmol)をゆっくりと添加した。次いで、この反応混合物を温め、そして室温で3時間撹拌した。次いで、この反応混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、そして水をゆっくりと添加した(H₂発生)。2つの相を分離した後に、その水性画分をEtOAcで抽出し、そしてその2つの有機画分を合わせ、水で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、その残渣を、ヘキサン-EtOAcを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、83-Dを得た。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ found : 264。

10

【0563】

工程4

100 mLの丸底フラスコに、THF(10 mL)中の83-D(0.17 g, 0.65 mmol)、トリフェニルホスフィン(0.37 g, 1.4 mmol)およびフタルイミド(0.15 g, 1.0 mmol)を入れた。次いで、この反応混合物を撹拌しながら0℃まで冷却した。DIAD(0.28 mL, 1.4 mmol)をこの反応混合物にゆっくりと添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。濃縮後、その残渣を、ヘキサン-EtOAcを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、83-Eを得た。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ found : 393。

20

【0564】

工程5

83-E(0.25 g, 0.64 mmol)のEtOH(20 mL)中の溶液に、ヒドラジン-水和物(0.3 mL)を添加した。この反応混合物を撹拌しながら3時間で70℃まで加熱した。濾過して固体を除去した後に、その濾液を濃縮して、83-Fを得た。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ found : 263。

【0565】

工程6

100 mLの丸底フラスコに、エタノール(7 mL)中の83-F(0.18 g, 0.69 mmol)および83-G(0.324 g, 0.69 mmol)を入れた。水(7 mL)中の重炭酸ナトリウム(0.12 g, 1.4 mmol)をこの反応混合物に添加した。次いで、この反応混合物を室温で一晩撹拌した。この混合物をEtOAc(50 mL)で希釈し、そして水で洗浄した。その水性画分をEtOAcで抽出し、そしてその有機画分を合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。この粗製83-Hを、さらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ found : 591。

30

【0566】

工程7

100 mLの丸底フラスコに、4 NのHCl/ジオキサン(3.8 mL)中の83-H(0.4 g, 0.68 mmol)を入れた。次いで、この反応混合物を室温で1時間撹拌した。濃縮後、0.35 gの中間体を得た。この中間体およびDBU(0.51 g, 3.3 mmol)をトルエン(10 mL)に溶解させた。この反応混合物を撹拌しながら1時間で110℃まで加熱した。濃縮後、その残渣を、ヘキサン-EtOAcを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、83-Iを得た。LCMS-ESI⁺(m/z) : [M+H]⁺ found : 431。

40

【0567】

工程8

100 mLの丸底フラスコに、THF(5 mL)およびMeOH(5 mL)中の83-

50

I (0.2 g, 0.47 mmol) を入れた。1 N の KOH (1.4 mL) をこの反応混合物に添加した。次いで、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を、1 N の HCl (1.4 mL) を添加することにより酸性にした。濃縮後、その残渣をトルエンと共エバポレートした (3回)。この粗製の酸、2, 4, 6 - トリフルオロベンジルアミン (0.14 g, 0.91 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.29 g, 2.2 mmol) および HATU (0.35 g, 0.91 mmol) を DCM (10 mL) に溶解させた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、そして飽和 NaHCO₃ (2回)、飽和 NH₄Cl (2回) で洗浄し、そして Na₂SO₄ で乾燥させた。濃縮後、その粗製物質を、ヘキサン - EtOAc でのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、83 - J を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ found : 560。

10

【0568】

工程 9

50 mL の rbf に、TFA (3 mL) 中の 83 - J (0.18 g, 0.32 mmol) を入れた。この反応混合物を室温で30分間攪拌した。濃縮後、その粗製物質を、EtOAc - MeOH でのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 83 を白色固体として得た。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d)

10.29 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 2H), 4.36 - 4.10 (m, 2H), 4.05 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.49 - 2.08 (m, 3H), 2.12 - 1.94 (m, 2H)。¹⁹F - NMR (376 MHz, クロロホルム - d) - 92.32 (ddd, J = 225.6, 22.5, 9.1 Hz), -107.64 - -109.54 (m), -112.05 (t, J = 7.0 Hz), -114.67 (d, J = 226.7 Hz)。LCMS - ESI⁺ (m/z) : found : 470。

20

【0569】

実施例 84

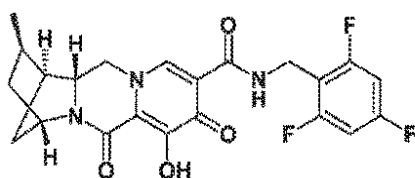
化合物 84 の調製

(1S, 2R, 4S, 12aR) - 7 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6, 8 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド

30

【0570】

【化126】

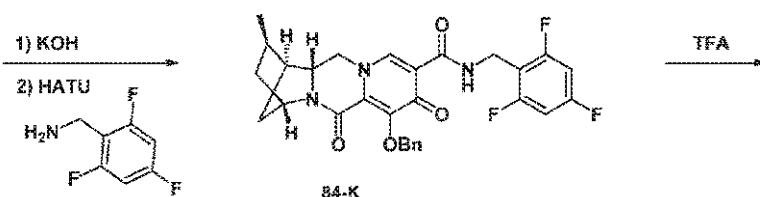
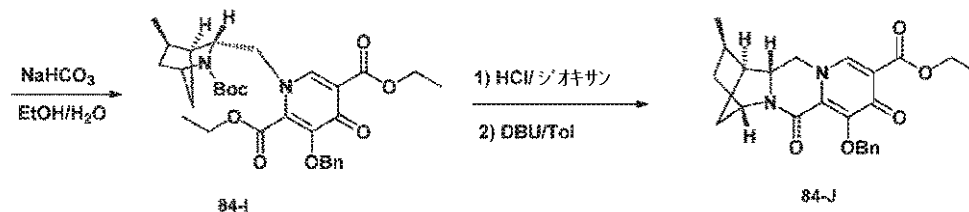
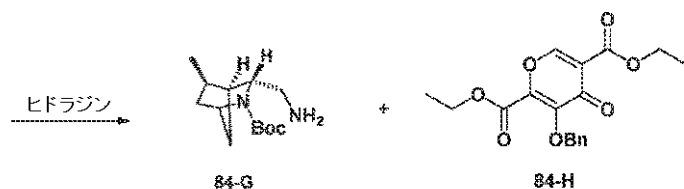
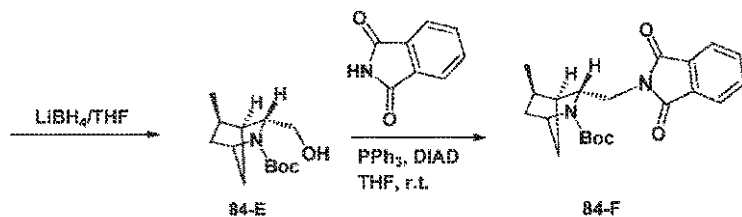
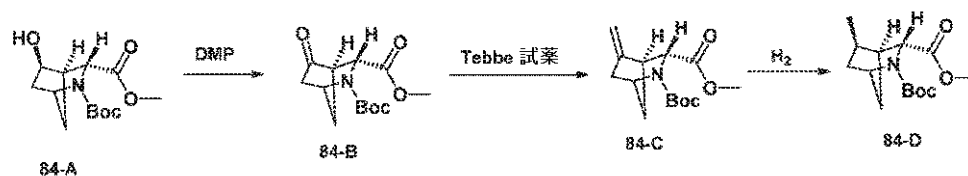


84

40

【0571】

【化 1 2 7】



84

【0572】

工程 1

100 mL の丸底フラスコに、DCM (20 mL) 中の 84-A (1.6 g, 5.9 mmol) を入れた。この反応混合物を 0 °C まで冷却した。Dess-Martin ペルヨージナン (4.9 g, 11.7 mmol) をゆっくりと添加した。次いで、この反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。濃縮後、その残渣を、ヘキサン-EtOAc を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、84-B を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ found : 270.

【0573】

工程 2

100 mL の丸底フラスコに、THF (30 mL) 中の 84-B (1.3 g, 4.8 mmol) を入れた。

10

20

30

40

50

mol)を入れた。この反応混合物を0℃まで冷却した。Tebbe試薬(トルエン中0.5M, 19.4mL, 9.7mmol)をゆっくりと添加した。次いで、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物を冷却して0℃に戻した。飽和NaHCO₃(5mL)を滴下により添加してこの反応をクエンチした。この反応混合物を室温でさらに15分間攪拌し、そしてセライトで濾過した。その濾過ケーキをDCMで洗浄した(2回)。合わせた濾液を減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン-EtOAcを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、84-Cを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ found: 268。

【0574】

工程3

84-C(0.9g, 3.4mmol)のEtOH(20mL)中の溶液(N₂でパージ)に、Pd/C(0.18g)を添加した。この混合物をH₂下で3時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、そしてその濾液を濃縮して、84-Dを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ found: 270。

【0575】

工程4

100mLの丸底フラスコに、THF(6mL)中の84-D(0.9g, 3.3mmol)を入れた。この反応混合物を-78℃で攪拌した。THF中2.0MのLiBH₄(13.2mL, 26.4mmol)をゆっくりと添加した。次いで、この反応混合物を温め、そして室温で3時間攪拌した。次いで、この反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、そして水をゆっくりと添加した(H₂発生)。2つの相を分離した後に、その水性画分をEtOAcで抽出し、そしてその2つの有機画分を合わせ、水で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、その残渣を、ヘキサン-EtOAcを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、84-Eを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ found: 242。

【0576】

工程5

100mLの丸底フラスコに、THF(15mL)中の84-E(0.4g, 1.66mmol)、トリフェニルホスフィン(0.96g, 3.6mmol)およびフタルイミド(0.39g, 2.7mmol)を入れた。次いで、この反応混合物を攪拌しながら0℃まで冷却した。DIAD(0.7mL, 3.6mmol)をこの反応混合物にゆっくりと添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮後、その残渣を、ヘキサン-EtOAcを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、84-Fを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ found: 371。

【0577】

工程6

84-F(0.55g, 1.5mmol)のEtOH(20mL)中の溶液に、ヒドラジン-水和物(0.3mL)を添加した。この反応混合物を攪拌しながら3時間で70℃まで加熱した。濾過して固体を除去した後に、その濾液を濃縮して、84-Gを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ found: 241。

【0578】

工程7

100mLの丸底フラスコに、エタノール(10mL)中の84-G(0.35g, 1.4mmol)および84-H(0.5g, 1.4mmol)を入れた。水(10mL)中の重炭酸ナトリウム(0.24g, 2.8mmol)をこの反応混合物に添加した。次いで、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、そして水で洗浄した(2回)。その水性画分をEtOAcで抽出し、そしてその有機画分を合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。この粗製の84-Iを、さらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ found: 583。

10

20

30

40

50

【0579】

工程 8

100 mL の r b f に、4 N の H C l / ジオキサン (8 . 2 m L) 中の 8 4 - I (0 . 8 4 g , 1 . 4 m m o l) を入れた。次いで、この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。濃縮後、0 . 7 4 g の中間体を得た。この中間体および D B U (1 . 1 g , 7 . 2 m m o l) をトルエン (1 0 m L) に溶解させた。この反応混合物を攪拌しながら 1 時間で 1 1 0 まで加熱した。濃縮後、その残渣を、ヘキサン - E t O A c を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、8 4 - J を得た。L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ f o u n d : 4 0 9 .

【0580】

工程 9

100 mL の丸底フラスコに、T H F (5 m L) および M e O H (5 m L) 中の 8 4 - J (0 . 4 g , 0 . 9 8 m m o l) を入れた。1 N の K O H (3 . 0 m L) をこの反応混合物に添加した。次いで、この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を、1 N の H C l (3 . 0 m L) を添加することにより酸性にした。濃縮後、その残渣をトルエンと共エバポレートした (3 回) 。この粗製の酸、2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジルアミン (0 . 3 2 g , 1 . 9 6 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) (0 . 6 3 g , 4 . 9 m m o l) および H A T U (0 . 7 4 g , 1 . 9 m m o l) を D C M (1 0 m L) に溶解させた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。この混合物を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、そして飽和 N a H C O ₃ (2 回) 、飽和 N H ₄ C l (2 回) で洗浄し、そして N a ₂ S O ₄ で乾燥させた。濃縮後、その粗製物質を、ヘキサン - E t O A c でのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、8 4 - K を得た。L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ f o u n d : 5 3 8 .

【0581】

工程 10

50 mL の丸底フラスコに、T F A (6 m L) 中の 8 4 - K (0 . 5 g , 0 . 9 3 m m o l) を入れた。この反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。濃縮後、その粗製物質を、E t O A c - M e O H でのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 8 4 を得た。¹H - N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 1 0 . 3 7 (s , 1 H) , 8 . 2 8 (s , 1 H) , 6 . 6 5 (t , J = 8 . 1 H z , 2 H) , 4 . 8 0 (s , 1 H) , 4 . 7 7 - 4 . 5 2 (m , 3 H) , 4 . 0 8 (d , J = 1 3 . 1 H z , 1 H) , 3 . 8 8 (d , J = 1 2 . 3 H z , 1 H) , 2 . 4 7 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) , 2 . 3 5 (s , 1 H) , 2 . 1 6 (d d d , J = 1 4 . 3 , 1 1 . 2 , 3 . 6 H z , 1 H) , 1 . 9 3 - 1 . 5 7 (m , 3 H) , 1 . 2 9 - 1 . 1 9 (m , 1 H) , 1 . 1 7 (d , J = 7 . 0 H z , 3 H) 。¹⁹F - N M R (3 7 6 M H z , クロロホルム - d) - 1 0 9 . 2 4 , - 1 1 1 . 9 8 。 L C M S - E S I ⁺ (m / z) : f o u n d : 4 4 8 .

【0582】

実施例 85

化合物 85 の調製

(6 a S , 7 R , 1 1 S) - 1 - ヒドロキシ - 2 , 1 3 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 1 , 1 3 - オクタヒドロ - 2 H - 7 , 1 1 - メタノピリド [1 ' , 2 ' : 4 , 5] ピラジノ [1 , 2 - a] アゼピン - 3 - カルボキサミド

【0583】

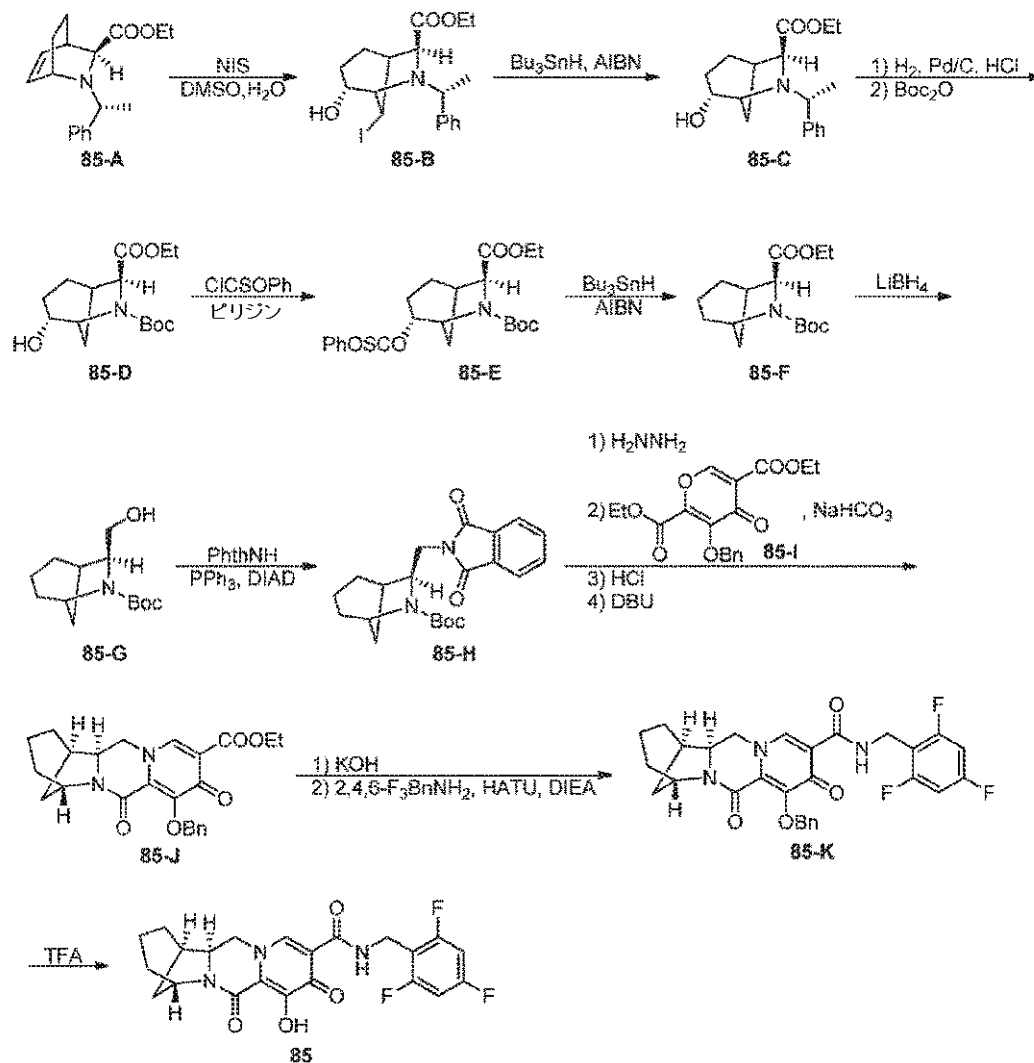
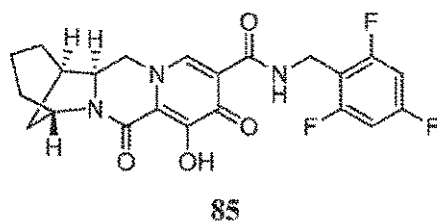
10

20

30

40

【化 1 2 8】



【 0 5 8 4】

工程 1

85 - A (1 1 0 0 m g , 3 . 8 5 5 m m o l) の D M S O (6 m L) および水 (0 . 7 5 m L) 中の溶液を室温で攪拌し、このときに、N - ヨードスクシンイミド (8 8 5 m g , 3 . 9 3 4 m m o l) を添加した。2 時間後、さらなる N - ヨードスクシンイミド (8 8 m g , 0 . 3 9 1 m m o l) を添加し、そして得られた混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。この暗褐色反応混合物を E t O A c で希釈し、そして 1 0 % の a q . N a ₂ S ₂ O ₃ 溶液と a q . N a H C O ₃ 溶液との混合物 (約 1 : 4 の混合物)、次いで水 (いくらかのブラインを含む) で洗浄した。その水性画分を E t O A c で抽出した後に、その有機画分を合わせ、乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン - E t O A c を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、85 - B を得た。¹H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 5 1 - 7 . 4 4 (m , 2 H) , 7 . 3 3 - 7 . 1 7 (m , 3 H) , 4 . 2 2 - 4 . 0 5

40

50

(m, 2H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.77 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.27 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.30 (dddd, J = 14.8, 13.1, 7.2, 5.8 Hz, 1H), 2.14 (dddd, J = 14.8, 13.0, 6.1, 2.1 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 4H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₈H₂₅INO₃: 430.1; found: 430.0。

10

【0585】

工程2

85-B (993 mg, 2.313 mmol)、AIBN (305 mg, 1.857 mmol)、および水素化トリブチルスズ (1392 mg, 4.799 mmol) のトルエン (15 mL) 中の溶液を 100 で攪拌した。2時間後、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その水性画分を EtOAc で抽出した後に、その有機画分を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン-EtOAc を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、85-C を得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 4.24 - 4.02 (m, 2H), 3.97 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.19 - 3.04 (m, 1H), 2.58 (p, J = 4.0 Hz, 1H), 2.30 (dddd, J = 14.7, 13.1, 7.0, 4.5 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.64 (tdd, J = 13.3, 6.2, 2.6 Hz, 1H), 1.49 - 1.33 (m, 3H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.32 - 1.26 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₈H₂₆NO₃: 304.2; found: 304.1。

20

30

【0586】

工程3

85-C (725 mg, 2.39 mmol) および 20% の Pd(OH)₂/C (351 mg) の、EtOH (25 mL) およびジオキサン中 4N の HCl (0.9 mL) 中の混合物を、H₂雰囲気下で攪拌した。2時間後、この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を濃縮した。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₀H₁₈NO₃: 200.13; found: 200.1。その残渣をトルエンと共エバポレートした後に (2回)、THF (15 mL) 中のその残渣および Boc₂O (720 mg, 3.299 mmol) を室温で攪拌し、このときに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (1.2 mL, 6.889 mmol) を添加した。1時間後、この反応混合物を水で希釈し、そして EtOAc で抽出した (2回)。その有機抽出物を水で洗浄した後に、合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン-EtOAc を溶出液として使用するフラッシュにより精製して、85-D を得た。これは、回転異性体中の混合物であるようである。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.42 - 3.97 (m, 5H), 2.62 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.45 - 2.26 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.80 (td, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 1.66 (dd, J = 12.3, 6.6 Hz, 2H), 1.55 - 1.70 (m, 2H), 1.47 (s,

40

50

2 H), 1.42 (s, 7H), 1.28 (dt, J = 9.5, 7.1 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₅H₂₆NO₅: 300.2; found: 299.7。

【0587】

工程4

85-D (568 mg, 1.897 mmol) およびピリジン (0.25 mL, 3.091 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液に、クロロチオノギ酸フェニル (0.3 mL, 2.169 mmol) を 0 で添加した。これにより、不溶性物質が急激に生成した。0 で約30分後、さらなるピリジン (0.3 mL, 3.709 mmol) およびクロロチオノギ酸フェニル (0.3 mL, 2.169 mmol) を添加した。0 で1.5時間 およびおおよそ室温で1時間後、この混合物を濃縮し、そしてその残渣を EtOAc および水に溶解させた。2つの層の分離後、その有機画分を約0.1NのHCl、飽和水性NaHCO₃、およびブラインで洗浄した。その水性画分をEtOAcで抽出した後に、合わせた有機画分を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、EtOAc/ヘキサンを溶出液としてを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、85-Eを得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.30 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 5.54 (dt, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 4.50 (dt, J = 9.8, 5.3 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 21.4, 5.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.14 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.82 (m, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.48 (s, 4.5H), 1.45 (s, 4.5H), 1.30 (dt, J = 9.4, 7.1 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₃₀NO₆S: 436.2; found: 435.8。

【0588】

工程5

85-E (602 mg, 1.382 mmol)、AIBN (182 mg, 1.108 mmol)、および水素化トリブチルスズ (608 mg, 2.096 mmol) のトルエン (8 mL) 中の混合物を100 で攪拌した。1時間後、この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣をEtOAcに溶解させ、その後、水およびブラインで洗浄した。その水性画分をEtOAcで抽出した後に、合わせた有機画分を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、EtOAc/ヘキサンを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーで精製して、85-Fを得た。これは、回転異性体中の混合物であるようである。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.37 - 4.06 (m, 4H), 2.69 - 2.53 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.97 (m, 0.65H), 1.93 - 1.80 (m, 1.35H), 1.54 (s, 5H), 1.46 (s, 3.15H), 1.42 (s, 5.85H), 1.27 (m, 3H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M-C₄H₈+H]⁺ calculated for C₁₁H₁₈NO₄: 228.1; found: 227.9。

【0589】

工程6

85-F (420 mg) を再度精製し、そしてTHF (3 mL) 中のこの精製した85-Fを0 で攪拌し、このときに、THF中2.0MのLiBH₄ (1.5 mL) を添加した。5分後、この混合物を室温で17時間攪拌し、そしてさらなるTHF中2.0MのLiBH₄ (1.5 mL) を室温で添加した。室温で23時間後、さらなるTHF中2.0MのLiBH₄ (3 mL) を添加し、そして得られた混合物を約72時間攪拌した。水をゆっくりと添加し、水でさらに希釈しながら、この反応混合物を0 で攪拌した後に、

その生成物を EtOAc で抽出した (2 回)。その抽出物を水で洗浄し、合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン - EtOAc を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、85 - G を得た。 ^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3) 4.12 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 12.0, 7.9$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $J = 11.9, 1.4$ Hz, 1H), 2.28 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.45 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.43 - 1.33 (m, 1H)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M - C_4H_8 + H]⁺ calculate d for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 186.1; found: 186.0。

【0590】

工程 7

85 - G (198 mg, 0.820 mmol)、フタルイミド (200 mg, 1.359 mmol)、および PPh_3 (488 mg, 1.861 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液を 0 の浴中で攪拌し、このときに、DIAD (0.36 mL, 1.828 mmol) を添加した。0 で 30 分後、この混合物を室温で 17 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン - EtOAc を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、85 - H にした。これは、回転異性体中の混合物であるようである。 ^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.82 (dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz, 2H), 7.69 (dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 2.31 - 2.14 (m, 1H), 2.05 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.30 (m, 12H)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M + H]⁺ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$: 371.2; found: 370.8。

【0591】

工程 8

85 - H (270 mg, 0.729 mmol) の EtOH (12 mL) 中の溶液に、ヒドラジン水和物 (0.145 mL, 3.083 mmol) を室温で添加し、そして得られた溶液を 70 で攪拌した。1.5 時間後、この混合物を 0 まで冷却し、そしてエーテル (30 mL) で希釈し、その後、0 で 1 時間攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を濃縮した。その残渣を CH_2Cl_2 に溶解させ、そして濾過して、いくらかの不溶性物質を除去した。得られた濾液を濃縮した。その残渣を、85 - I (257 mg, 0.742 mmol) および NaHCO_3 (131 mg, 1.559 mmol) と、水 (3 mL) および EtOH (3 mL) 中で合わせたものを、室温で攪拌した。1 時間後、この混合物を水で希釈し、そして EtOAc で抽出した (2 回)。その抽出物を水で洗浄した後に、その有機抽出物を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。この残渣の CH_2Cl_2 (2 mL) 中の溶液に、ジオキサン中 4 N の HCl (6 mL) を添加した。室温で 1.5 時間後、この溶液を濃縮し、そしてトルエンと共エバポレートした。この残渣および DBU (0.6 mL, 4.012 mmol) のトルエン (5 mL) 中の混合物を 100 の浴中で攪拌した。1 時間後、さらなる DBU (0.3 mL, 2.006 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 100 でさらに 1 時間攪拌した。この混合物を濃縮した後に、その残渣を、EtOAc - 20% の MeOH / EtOAc を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、85 - J を得た。 ^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.08 (s, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 5.44 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H),

5.10 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.28 (m, 3H), 4.23 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 3.99 (ddt, J = 10.2, 6.3, 3.6 Hz, 2H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.29 (dt, J = 11.6, 5.3 Hz, 1H), 1.84 (dt, J = 10.8, 5.3 Hz, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 3H), 1.57 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.48 (ddd, J = 20.9, 12.3, 5.5 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M + H]⁺ calculated for C₂₄H₂₇N₂O₅: 423.2; found: 423.3。

10

【0592】

工程9

85-J (214 mg, 0.507 mmol) の THF (4 mL) および MeOH (4 mL) 中の混合物を室温で攪拌し、このときに、1Nの KOH (1.1 mL) を添加した。30分後、この反応混合物を約1 mLまで濃縮し、1Nの HCl (約1.2 mL) で酸性にし、そしてブラインで希釈し、その後、CH₂Cl₂で抽出した(20 mL × 2)。合わせた抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮して、粗製の酸を得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M + H]⁺ calculated for C₂₂H₂₃N₂O₅: 395.2; found: 395.3。

【0593】

20

この粗製の酸(199 mg, 0.505 mmol)、2,4,6-トリフルオロベンジルアミン(130 mg, 0.807 mmol)、および HATU (304 mg, 0.800 mmol) の CH₂Cl₂ (6 mL) 中の混合物を室温で攪拌し、このときに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA) (0.62 mL, 3.559 mmol) を添加した。30分後、この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣を EtOAc に溶解させ、飽和水性 NH₄Cl (2回)、飽和水性 NaHCO₃ (2回)、およびブラインで洗浄した。その水性画分を EtOAc で抽出した後に、2つの有機画分を合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、EtOAc - 20%の MeOH/EA を溶出液として使用するフラッシュにより精製して、85-Kを得た。¹H-NMR (400

MHz, CDCl₃) 10.40 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.33 (ddd, J = 7.7, 6.3, 1.5 Hz, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 6.74 - 6.60 (m, 2H), 5.37 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.76 - 4.57 (m, 2H), 4.46 (dd, J = 6.0, 4.3 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 3.91 (dt, J = 12.4, 3.9 Hz, 1H), 2.52 - 2.44 (m, 1H), 2.32 (dd, J = 11.8, 6.2 Hz, 1H), 1.92 (dt, J = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 3H), 1.67 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.52 (ddddt, J = 25.5, 17.0, 11.8, 5.3 Hz, 2H)。¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) -109.15 (dq, J = 15.0, 7.5, 7.1 Hz, 1F), -111.85 (t, J = 6.8 Hz, 2F)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M + H]⁺ calculated for C₂₉H₂₇F₃N₃O₄: 538.2; found: 538.3。

30

40

【0594】

工程10

85-K (187 mg, 0.348 mmol) をトリフルオロ酢酸 (3 mL) に室温で

50

溶解させ、そして室温で攪拌した。1時間後、この溶液を濃縮し、そしてその残渣を CH_2Cl_2 に溶解させた。その溶液を 0.1 N の HCl で洗浄した後に、その水性画分を CH_2Cl_2 で抽出した (2回)。その有機画分を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣を、 CH_2Cl_2 - CH_2Cl_2 中 20% の MeOH を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、150 mg (96%) の化合物 85 を得た。化合物 85 を、メタノール (10 mL) からの再結晶によりさらに精製して、化合物 85 を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 12.09 (s, 1H), 10.39 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.74 - 6.48 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.59 (dd, $J = 6.1, 4.4$ Hz, 1H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 4.12 (dt, $J = 12.4, 4.1$ Hz, 1H), 2.68 - 2.47 (m, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.66 (m, 4H), 1.66 - 1.48 (m, 2H)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) -109.23 (ddd, $J = 15.1, 8.6, 6.0$ Hz, 1F), -112.02 (t, $J = 6.9$ Hz, 2F)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 448.2; found: 448.3。

10

【0595】

20

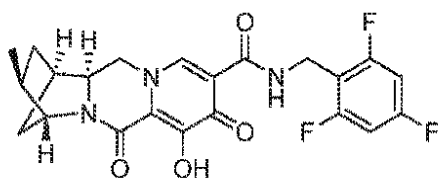
実施例 86

化合物 86 の調製

(1R, 3S, 4R, 12aS) - 7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 6, 8 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0596】

【化129】

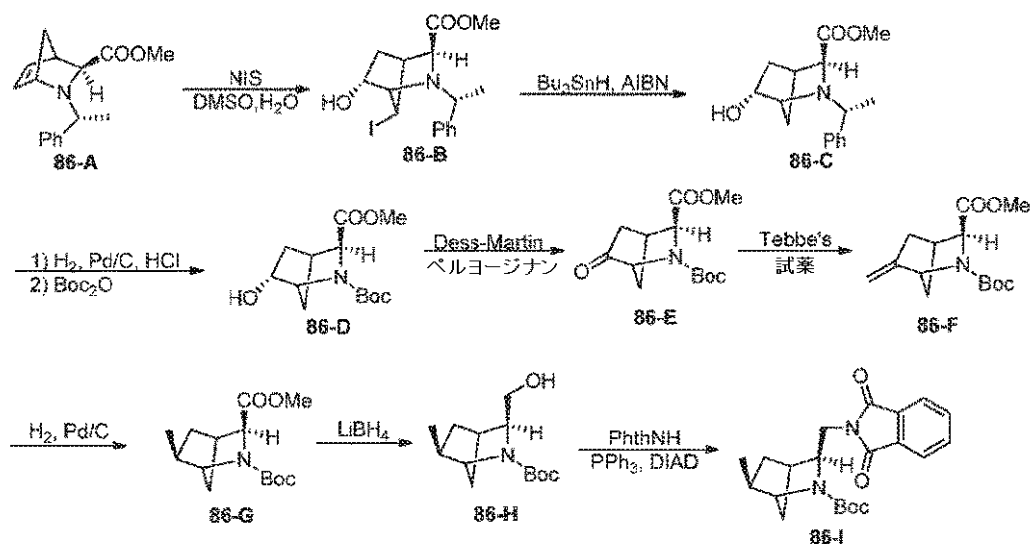


86

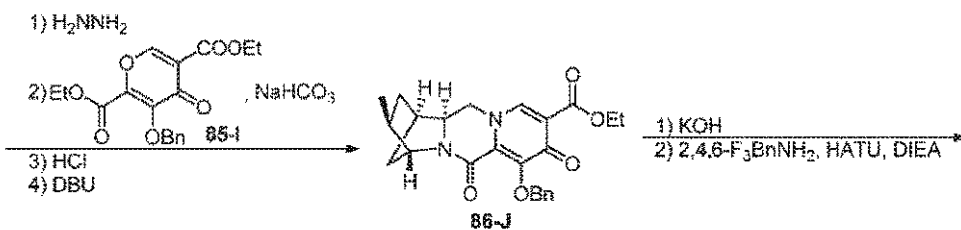
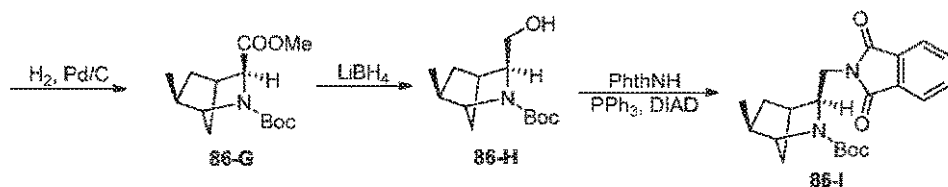
30

【0597】

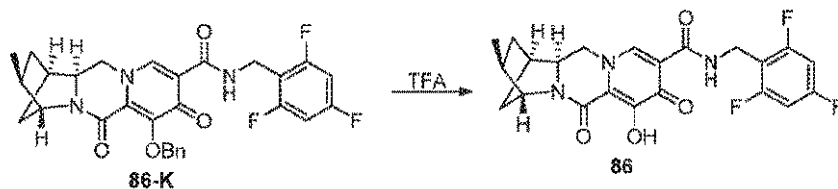
【化130】



10



20



【0598】

30

工程 1

86-A (10.160 g, 39.48 mmol) の DMSO (52 mL) および水 (6.5 mL) 中の溶液を室温で攪拌し、このときに、N-ヨードスクシンイミド (8.888 g, 39.50 mmol) を添加した。30 分後、この暗褐色反応混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和 NaHCO_3 水溶液、10% の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、およびブラインで洗浄した。その水性画分を EtOAc で抽出した後に、その有機画分を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン-EtOAc を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、86-B を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.33 - 7.19 (m, 5H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 3.79 (q, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.72 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.31 (dd, $J = 3.9, 1.6$ Hz, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.13 (ddd, $J = 14.3, 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.91 (dtd, $J = 14.1, 4.0, 1.5$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{INO}_3$: 402.1; found: 402.0。

40

【0599】

工程 2

50

86-B (12.468 g, 31.07 mmol)、アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) (4.082 g, 24.86 mmol)、および水素化トリブチルスズ (18.047 g, 62.22 mmol) のトルエン (150 mL) 中の溶液を 100 で攪拌した。30分後、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その水性画分をEtOAcで抽出した後に、その有機画分を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣をヘキサン-EtOAcを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより2回精製して、86-Cを得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.33 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.51 (m, 1H), 1.92 (ddd, J = 13.6, 6.8, 2.4 Hz, 1H), 1.69 - 1.50 (m, 2H), 1.47 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21 - 1.07 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₆H₂₂NO₃: 276.2; found: 276.1。

【0600】

工程3

86-C (4.187 g, 15.21 mmol) および20%のPd(OH)₂/C (1.022 g) の、EtOH (100 mL) およびジオキサン中4NのHCl (5.7 mL) 中の混合物を、H₂雰囲気下で攪拌した。1.5時間後、この反応混合物を濾過し、そしてその濾液を濃縮した。その残渣をトルエンと共エバポレートした後に、その残渣を次の工程に使用した。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₈H₁₄NO₃: 172.1; found: 172.1。

【0601】

その残渣をトルエンと共エバポレートした後に、THF (45 mL) 中のその残渣およびBoc₂O (5.712 g, 26.17 mmol) を室温で攪拌し、このときに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (8 mL, 45.93 mmol) を添加した。30分後、この反応混合物を水で希釈し、そしてEtOAcで抽出した (2回)。その有機抽出物を水で洗浄した後に、合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン-EtOAcを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、86-Dを得た。¹H-NMRスペクトルは、回転異性体の混合物を示唆する。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 4.08 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.97 (ddd, J = 13.6, 6.9, 2.8 Hz, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.79 - 1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 6H), 1.31 (d, J = 13.3 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₃H₂₂NO₅: 272.2; found: 271.6。

【0602】

工程4

86-D (1659 mg, 6.115 mmol) のCH₂Cl₂ (35 mL) 中の溶液を0の浴中で攪拌し、このときに、Dess-Martinペルヨージナン (5.183 g, 12.22 mmol) を少しずつ添加した。5分後、この混合物を室温で攪拌した。2時間後、この反応混合物を氷浴中で冷却し、水でクエンチし、そして濾過した。その濾液を飽和NaHCO₃で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン-EtOAcを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精

10

20

30

40

50

製して、86-Eを得た。¹H NMRは、2つの回転異性体を示唆する。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.43 (d, J = 3.8 Hz, 0.5H), 4.39 (s, 1H), 4.26 (s, 0.5H), 3.75 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 2.24 (d, J = 4.5 Hz, 0.5H), 2.19 (d, J = 4.4 Hz, 0.5H), 2.12 (d, J = 4.4 Hz, 0.5H), 2.07 (d, J = 4.2 Hz, 0.5H), 2.01 (dd, J = 4.5, 2.2 Hz, 0.5H), 1.98 (dt, J = 4.3, 1.9 Hz, 0.5H), 1.80 (s, 0.5H), 1.77 (s, 0.5H), 1.46 (s, 4.5H), 1.40 (d, J = 2.8 Hz, 4.5H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M - C₄H₈ + H]⁺ calculated for C₉H₁₂NO₅: 214.1; found: 213.8。

【0603】

工程5

86-E (528 mg, 1.961 mmol) の THF (12 mL) 中の溶液を 0 で攪拌し、このときに、トルエン中 0.5 M の Tebbe 試薬の溶液 (7.9 mL, 3.95 mmol) を滴下により添加した。添加後、この褐色溶液を室温までゆっくりと温め、そして室温で 2.5 時間攪拌した。この反応混合物を 0 の浴で攪拌し、このときに、この反応を、飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加することにより注意深くクエンチした。この混合物を CH₂Cl₂ で希釈して室温で 15 分間攪拌した後に、得られた混合物をセライトパッドで濾過し、そしてそのフィルターケーキを CH₂Cl₂ で洗浄した。濾液中の 2 つの画分を分離した後に、その水性画分を CH₂Cl₂ で抽出し、そしてその有機画分を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン-EtOAc を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、86-F を得た。¹H NMRは、2つの回転異性体を示唆する。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.13 (s, 0.6H), 5.04 (s, 0.4H), 4.82 - 4.71 (m, 1H), 4.55 (s, 0.6H), 4.43 (s, 0.4H), 4.29 (d, J = 3.7 Hz, 0.4H), 4.24 (d, J = 3.7 Hz, 0.6H), 3.71 (s, 3H), 2.84 (s, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.75 (s, 0.6H), 1.74 - 1.70 (s, 0.4H), 1.55 (m, 1H), 1.45 (s, 3.6H), 1.37 (s, 5.4H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M + H]⁺ calculated for C₁₄H₂₂NO₄: 268.2; found: 267.6。

【0604】

工程6

86-F (333 mg, 1.246 mmol) および 20% の Pd(OH)₂/C (53 mg) の EtOH (5 mL) 中の混合物を、H₂ 雰囲気下で攪拌した。30 分後、この混合物を濾過し、そしてその濾液を濃縮して、86-G を得た。¹H NMRは、2つの回転異性体を示唆する。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.20 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.71 (two s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.44 (s, 4H), 1.38 (s, 5H), 1.13 (m, 3H), 0.92 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M + H]⁺ calculated for C₁₄H₂₄NO₄: 270.2; found: 269.7。

【0605】

工程7

86-G (336 mg, 1.482 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液を 0 で攪拌し、このときに、THF 中 2.0 M の LiBH₄ (1.5 mL) を添加した。5 分後、

この混合物を室温で攪拌した。2時間後、さらなるTHF中2.0MのLiBH₄(1.5 mL)を添加した。室温で21時間後、さらなるTHF中2.0MのLiBH₄(3 mL)を添加した。室温で3時間後、この溶液を35 °Cで18時間加熱した。この反応混合物を0 °Cまで冷却し、そして水で注意深くクエンチした。この混合物をEtOAcで抽出した後に(2回)、その2つの有機画分を水で洗浄し、合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣をヘキサン-EtOAcを使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、86-Hを得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.95 - 4.09 (br, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 11.5, 7.7 Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.66 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.03 (dqdd, J = 11.4, 7.0, 4.5, 2.6 Hz, 1H), 1.77 - 1.57 (m, 2H), 1.48 (dd, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (ddd, J = 13.2, 4.7, 2.6 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M + H]⁺ calculated for C₁₃H₂₄N₃O₃: 242.2; found: 241.7。

【0606】

工程8

86-H (218 mg, 0.903 mmol)、フタルイミド(218 mg, 1.482 mmol)、およびPPh₃(535 mg, 2.040 mmol)のTHF(10 mL)中の溶液を0 °Cの浴中で攪拌し、このときに、DIAD(0.40 mL, 2.032 mmol)を添加した。0 °Cで10分後、この混合物を室温で19時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン-EtOAcを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、86-Iを得た。¹H-NMRは、2つの回転異性体を示唆する。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.82 (dt, J = 7.3, 3.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.53 - 4.26 (m, 1H), 4.26 - 3.89 (m, 2H), 3.89 - 3.65 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.66 - 1.43 (m, 7H), 1.38 (s, 4H), 1.19 - 1.01 (m, 3H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M + H]⁺ calculated for C₂₁H₂₇N₂O₄: 371.2; found: 370.8。

【0607】

工程9

86-I (319 mg, 0.861 mmol)のEtOH(12 mL)中の溶液に、ヒドラジン水和物(0.17 mL, 3.494 mmol)を室温で添加し、そして得られた溶液を70 °Cの浴中で攪拌した。1.5時間後、この混合物を0 °Cまで冷却し、そしてエーテル(25 mL)で希釈し、その後、0 °Cで1時間攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその濾液を濃縮した。その残渣をCH₂Cl₂に溶解させ、そして濾過して、いくらかの不溶性物質を除去した。得られた濾液を濃縮して、粗製アミンを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M + H]⁺ calculated for C₁₃H₂₅N₂O₂: 241.2; found: 240.9。

【0608】

この粗製アミンをトルエンと共エバポレートした後に、この粗製アミン、85-I(300 mg, 0.866 mmol)、およびNaHCO₃(150 mg, 1.845 mmol)の水(3 mL)およびEtOH(3 mL)中の混合物を室温で攪拌した。2時間後、この混合物を水で希釈し、そしてEtOAcで抽出した(2回)。その抽出物を水で洗浄した後に、その有機抽出物を合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残

10

20

30

40

50

渣の CH_2Cl_2 (2 mL) 中の溶液に、ジオキサン中4 Nの HCl (6 mL) を添加した。室温で1.5時間後、この溶液を濃縮し、そしてトルエンと共エバポレートした。その残渣および DBU (0.65 mL, 4.347 mmol) のトルエン (6 mL) 中の混合物を100 で攪拌した。1時間後、さらなる DBU (0.65 mL, 4.347 mmol) を添加し、そしてこの混合物を100 で攪拌した。1時間後にさらなる DBU (0.65 mL, 4.347 mmol) を添加し、そしてこの混合物を100 でさらに2.5時間攪拌した。この混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、そして3 mLの1 Nの HCl を含む水で洗浄した。その有機画分を乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣を、 EtOAc - 20%の MeOH / EtOAc を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、86 - Jを得た。 ^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.09 (s, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 5.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 12.2, 3.0 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 12.2, 3.0 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.28 (qd, J = 7.2, 3.1 Hz, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.80 - 1.56 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz, 1H)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$: 423.2; found: 423.2。

【0609】

工程10

86 - J (83 mg, 0.196 mmol) の THF (2 mL) および EtOH (2 mL) 中の混合物を室温で攪拌し、このときに、1 Nの KOH (0.4 mL) を添加した。30分後、この反応混合物を水で希釈し、そして CH_2Cl_2 で洗浄した。その水性画分を1 Nの HCl (0.45 mL) で酸性にした後に、その生成物を CH_2Cl_2 で抽出した (2回)。合わせた抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮して、粗製の酸を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$: 395.2; found: 395.2。

【0610】

この粗製の酸 (69 mg, 0.175 mmol)、2, 4, 6 - トリフルオロベンジルアミン (42 mg, 0.261 mmol)、および HATU (106 mg, 0.279 mmol) の CH_2Cl_2 (3 mL) 中の混合物を室温で攪拌し、このときに、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.25 mL, 1.435 mmol) を添加した。30分後、この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣を EtOAc に溶解させ、飽和水性 NH_4Cl (2回)、飽和水性 NaHCO_3 (2回)、およびブラインで洗浄した。その水性画分を EtOAc で抽出した後に、2つの有機画分を合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣を、 EtOAc - 20%の MeOH / EtOAc を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、86 - Kを得た。 ^1H - NMR (400 MHz, CDCl_3) 10.40 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 2H), 5.36 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.73 - 4.58 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 3.81 (dt, J = 12.3, 3.1 Hz, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.29 (dddd, J

= 11.4, 7.1, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 13.5, 11.2, 4.6 Hz, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 2H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03 - 1.09 (m, 1H). ¹⁹F - NMR (376 MHz, CDCl₃) -109.14 (ddd, J = 15.2, 8.7, 6.2 Hz, 1F), -111.86 (t, J = 7.0 Hz, 2F). LCMS - ESI⁺(m/z): [M + H]⁺ calculated for C₂₉H₂₇F₃N₃O₄: 538.2; found: 538.1.

【0611】

工程 11

86-K (61 mg, 0.113 mmol) をトリフルオロ酢酸 (2 mL) に溶解させ、そして室温で攪拌した。1時間後、この溶液を濃縮し、そしてその残渣を CH₂Cl₂ に溶解させた。その溶液を 0.1 N の HCl で洗浄した後に、その水性画分を CH₂Cl₂ で抽出した (2 回)。その有機画分を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、CH₂Cl₂ - CH₂Cl₂ 中 20% の MeOH を溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、化合物 86 を得た。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 12.02 (s, 1H), 10.40 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.63 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 12.2, 3.5 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 11.9 Hz, 1H), 4.05 (dt, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.31 m, 1H), 2.09 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.10 (ddd, J = 13.9, 5.0, 2.1 Hz, 1H), 1.02 (d, J = 6.9 Hz, 3H). ¹⁹F - NMR (376 MHz, CDCl₃) -109.22 (ddd, J = 15.1, 8.7, 6.1 Hz, 1F), -112.05 (t, J = 6.9 Hz, 2F). LCMS - ESI⁺(m/z): [M + H]⁺ calculated for C₂₂H₂₁F₃N₃O₄: 448.2; found: 448.3.

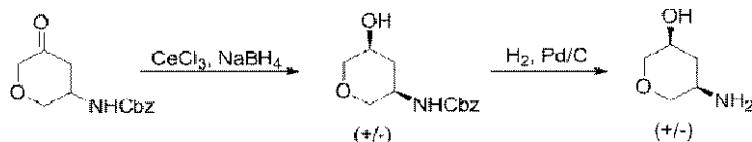
【0612】

実施例 87

シス - 5 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オールの調製

【0613】

【化 131】



【0614】

工程 1

(5 - オキソテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - イル) カルバミン酸ベンジル (740 mg, 3.0 mmol) および塩化セリウム (III) 五水和物 (1.12 g, 3.0 mmol) の、20 mL のメタノール中の溶液を 0 °C まで冷却し、次いで水素化ホウ素ナトリウム (120 mg, 3.2 mmol) を滴下により添加した。この反応混合物を 0 °C で 45 分間攪拌し、次いで 1 mL のアセトンをゆっくりと添加することによりクエンチし、その後、室温で 3 時間攪拌した。この反応混合物を水とジクロロメタンとの間で分配し、そしてその水相をジクロロメタン、その後 2 - ブタノールで抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてその残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0% ~ 100% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、所望のシス - ((

10

20

30

40

50

(3R, 5S) - 5 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル) カルバミン酸ベンジルを得た。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.39 - 7.26 (m, 5H), 6.06 (br s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.86 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.47 (m, 4H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.76 (d, J = 13.5 Hz, 1H)。所望でないトランス異性体もまた単離した。

【0615】

工程2

シス - ((3R, 5S) - 5 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - イル) カルバミン酸ベンジル (290 mg, 1.16 mmol) の、5 mL の 1 : 1 の DCM : EtOH 中の溶液に、10 wt % の Pd/C (255 mg) を添加した。この混合物を、バルーン圧の水素下で 18 時間攪拌し、そしてエタノールですすぎながらのセライトでの濾過によって、パラジウムを除去した。濾液を濃縮すると、シス - 5 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オールが得られ、これを粗製のまま持ち越した。

10

【0616】

実施例 88

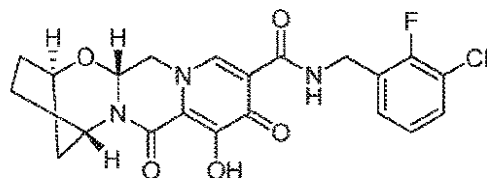
化合物 88 の調製

(2R, 5S, 13aR) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 1 - b] [1, 3] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

20

【0617】

【化132】



88

30

【0618】

化合物 88 を、化合物 15 と類似の様式で、(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) メタンアミンを (4 - フルオロフェニル) メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 10.43 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.02 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.70 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 4.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 12.7, 9.5 Hz, 1H), 2.18 - 1.96 (m, 4H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.60 (dt, J = 12.4, 3.1 Hz, 1H)。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉ClFN₃O₅: 448.11; found: 448.2 調製した。

40

【0619】

実施例 89

化合物 89 の調製

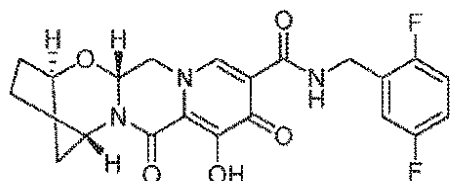
(2R, 5S, 13aR) - N - (2, 5 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 1 - b] [1, 3] オキサゼピン - 1

50

0 - カルボキサミド

【0620】

【化133】



89

10

【0621】

化合物89を、化合物15と類似の様式で、(2,5-ジフルオロフェニル)メタンアミンを(4-フルオロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.32 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.15 - 6.89 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.67 - 4.51 (m, 3H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 2.16 - 1.85 (m, 5H), 1.60 - 1.50 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉F₂N₃O₅: 432.14; found: 432.2。

20

【0622】

実施例90

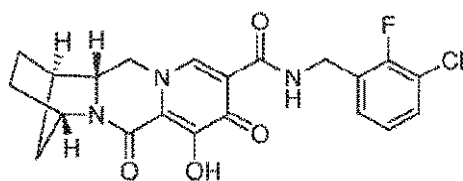
化合物90の調製

(1R, 4S, 12aR) - N - (3-クロロ-2-フルオロフェニル) - 7-ヒドロキシ-6,8-ジオキソ-1,2,3,4,6,8,12,12a-オクタヒドロ-1,4-メタノジピリド[1,2-a:1',2'-d]ピラジン-9-カルボキサミド

【0623】

【化134】

30



90

【0624】

化合物90を、化合物41と類似の様式で、(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メタンアミンを(2,4,6-トリフルオロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 9.22 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.70 - 4.56 (m, 3H), 4.06 - 3.83 (m, 2H), 3.04 - 2.88 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 1.97 - 1.58 (m, 6H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉ClFN₃O₄: 432.11; found: 432.2。

40

【0625】

実施例91

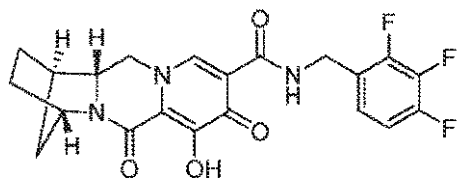
50

化合物 91 の調製

(1R, 4S, 12aR) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - N - (2, 3, 4 - トリフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a : 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0626】

【化135】



91

10

【0627】

化合物 91 を、化合物 41 と類似の様式で、(2, 3, 4 - トリフルオロフェニル)メタンアミンを(2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 10.25 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.10 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.22 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.93 - 3.73 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.97 - 1.57 (m, 6H)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₈F₃N₃O₄: 434.13; found: 434.2。

20

【0628】

実施例 92

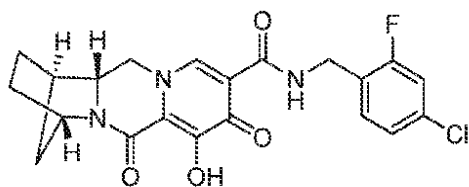
化合物 92 の調製

(1R, 4S, 12aR) - N - (4 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a : 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

30

【0629】

【化136】



92

40

【0630】

化合物 92 を、化合物 41 と類似の様式で、(4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)メタンアミンを(2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 10.28 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11 - 6.95 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.22 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.81 (q, J = 13.9, 13.1 Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 1.99 - 1.50 (m, 6H)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉ClFN₃O₄: 432.11; found: 4

50

32.2.

【0631】

実施例93

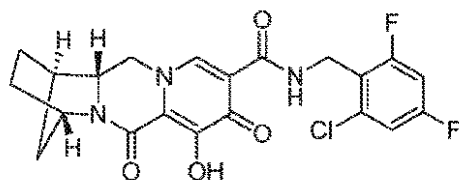
化合物93の調製

(1R, 4S, 12aR) - N - (2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a : 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

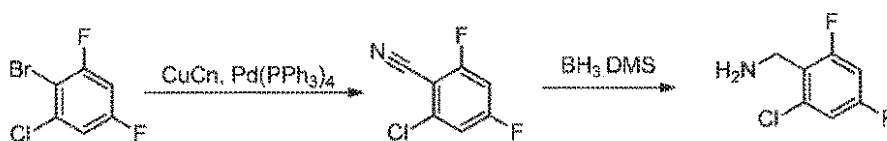
【0632】

【化137】

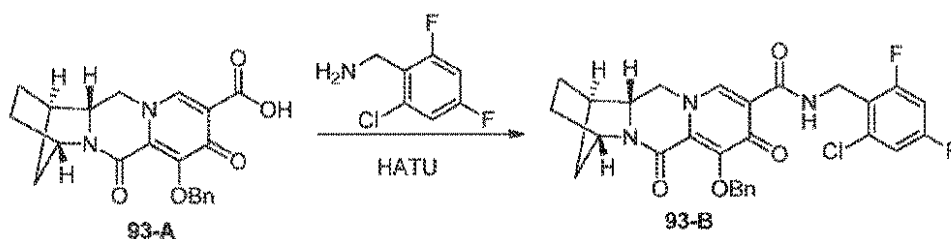
10



93



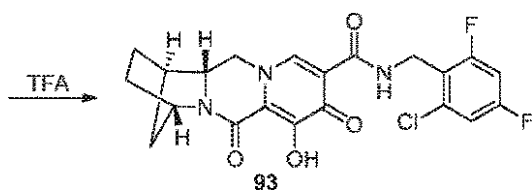
20



93-A

93-B

30



93

【0633】

工程1

5 mLのマイクロ波バイアルに、2 - ブロモ - 1 - クロロ - 3, 5 - ジフルオロベンゼン (540 mg, 2.4 mmol)、シアン化第一銅 (436 mg, 4.87 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (63 mg, 0.05 mmol) を入れ、密封し、そして排気/窒素の再充填を行った。これに、5 mLの脱気DMFを添加した。この密封容器を110 で18時間加熱し、酢酸エチルで希釈し、そして9:1のNH₄OH : NH₄Cl (aq) で2回、5%のLiCl (aq) で2回、およびブラインで順番に洗浄した。次いで、その有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー (100%のヘキサン) により精製して、2 - クロロ - 4, 6 - ジフルオロベンゾニトリルを得た。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.13 (dt, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H)。

40

【0634】

50

工程 2

2 - クロロ - 4 , 6 - ジフルオロベンゾニトリル (2 1 0 m g , 1 . 2 m m o l) の、
2 . 4 m L の T H F 中の溶液に、T H F 中 2 M の ボ ラ ン - D M S の 溶 液 (0 . 6 m L) を
添加した。この反応混合物を還流温度で 1 8 時間攪拌すると、全ての溶媒が失われた。そ
の残渣を 3 m L の T H F に再度溶解させ、0 まで冷却し、H C l _(aq) の 6 M の溶液を注
意深く添加し、そしてこの混合物を 3 0 分間還流に戻した。この反応混合物を再度 0 まで
冷却し、そして 4 M の N a O H _(aq) で処理した。その水相を D C M で抽出し、合わせた
有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッ
シクロマトグラフィー (0 % ~ 1 0 % の M e O H / D C M) により精製して、(2 - ク
ロロ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル) メタンアミンを得た。¹H - N M R (4 0 0 M H z ,
クロロホルム - d) 6 . 9 5 (d t , J = 8 . 3 , 2 . 1 H z , 1 H) , 6 . 7 6 (t d , J = 9 . 4 , 2 . 5 H z , 1 H) ,
3 . 9 4 (d , J = 1 . 9 H z , 2 H) 。

【 0 6 3 5 】

工程 3 および 4

9 3 - A (7 4 m g , 0 . 1 1 m m o l) 、 (2 - クロロ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル)
メタンアミン (4 8 . 5 m g , 0 . 2 7 m m o l) 、 H A T U (1 0 0 m g , 0 . 2
6 m m o l) 、 および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 m L , 0 . 5 7 m m
o l) の 1 m L のジクロロメタン中の溶液を室温で 1 時間攪拌し、この時点で、9 3 - A
の完全な消失および 9 3 - B の形成が、L C M S により観察された。T F A (0 . 6 5 M
を添加し、そしてこの混合物を室温で 1 時間攪拌し、この時点で、1 m L の D M F を添
加した。次いで、この反応混合物を濃縮し、そして分取 H P L C (A C N / H₂O + 0 .
1 % の T F A) により精製して、化合物 9 3 を得た。¹H - N M R (4 0 0 M H z ,
D M S O - d₆) 1 0 . 4 1 (t , J = 5 . 7 H z , 1 H) , 8
. 3 3 (s , 1 H) , 7 . 4 1 - 7 . 2 6 (m , 2 H) , 4 . 7 2 -
4 . 5 7 (m , 3 H) , 4 . 4 3 (d d , J = 1 2 . 5 , 3 . 6 H z , 1 H) , 3 . 9 4 (t , J = 1 2 . 4 H z , 2 H) , 3 . 7 7
(d d , J = 1 2 . 4 , 3 . 6 H z , 3 H) , 1 . 8 7 - 1 . 6 7
(m , 3 H) , 1 . 6 7 - 1 . 4 5 (m , 2 H) , 1 . 4 3 (d , J
= 1 0 . 4 H z , 1 H) 。 L C M S - E S I⁺ (m / z) : [M + H]⁺ c a l
c u l a t e d f o r C₂₁H₁₈ClF₂N₃O₄ : 4 5 0 . 1 0 ; f o u n d : 4 5 0
. 2 。

【 0 6 3 6 】

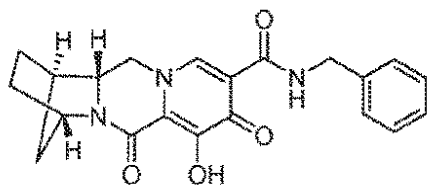
実施例 9 4

化合物 9 4 の調製

(1 R , 4 S , 1 2 a R) - N - ベンジル - 7 - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジオキソ - 1 ,
2 , 3 , 4 , 6 , 8 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロ - 1 , 4 - メタノジピリド [1 , 2 -
a : 1 ' , 2 ' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド

【 0 6 3 7 】

【 化 1 3 8 】



94

【 0 6 3 8 】

化合物 9 4 を、化合物 4 1 と類似の様式で、フェニルメタンアミンを (2 , 4 , 6 - ト
リフルオロフェニル) メタンアミンの代わりに使用して調製した。¹H - N M R (4 0

10

20

30

40

50

0 MHz, クロロホルム-d) 10.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.37 - 7.19 (m, 5H), 4.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 28.2 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 1H), 1.91 - 1.49 (m, 4H)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₂₁N₃O₄: 380.16; found: 380.2。

【0639】

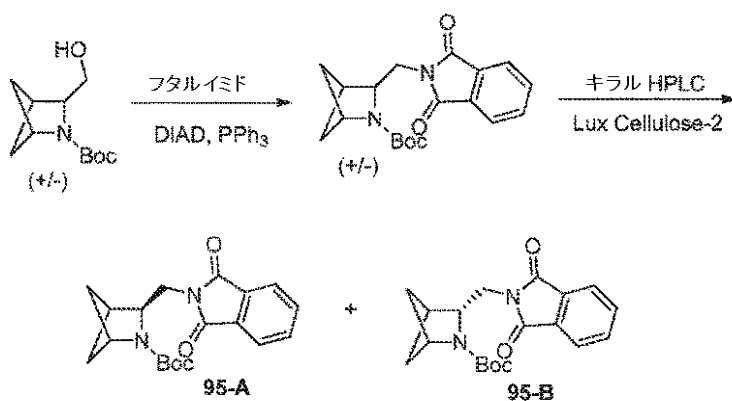
10

実施例 95

キラルな 3 - ((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボン酸 tert-ブチル 95-A および 95-B の調製

【0640】

【化139】



20

【0641】

工程 1

30

ラセミ体の 3 - (ヒドロキシメチル) - 2 - アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン - 2 - カルボン酸 tert-ブチル (285 mg, 1.34 mmol)、トリフェニルホスフィン (425 mg, 1.62 mmol)、およびフタルイミド (240 mg, 1.62 mmol) の、9 mL の THF 中の 0 の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.35 mL, 1.8 mmol) の、1 mL の THF 中の溶液を滴下により添加した。この反応混合物を室温まで温め、90 分間攪拌し、シリカ上に濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (0% ~ 25% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、3 - ((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボン酸 tert-ブチルをラセミ混合物として得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₂₃N₂O₄: 343.2; found: 342.8。

40

【0642】

工程 2

ラセミ体の 3 - ((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-2-カルボン酸 tert-ブチル (655 mg, 1.91 mmol) を、キラル HPLC によって、Lux Cellulose-2 カラムで、アセトニトリル溶出液を使用して分離して、キラルな 95-A (最初に溶出するピーク) および 95-B (2 番目に溶出するピーク) をエナンチオ濃縮された形態で得た。95-A について: 144 mg, 98% ee (絶対的な立体化学は未知)。95-B について: 242 mg, 49% ee (絶対的な立体化学は未知)。

50

【 0 6 4 3 】

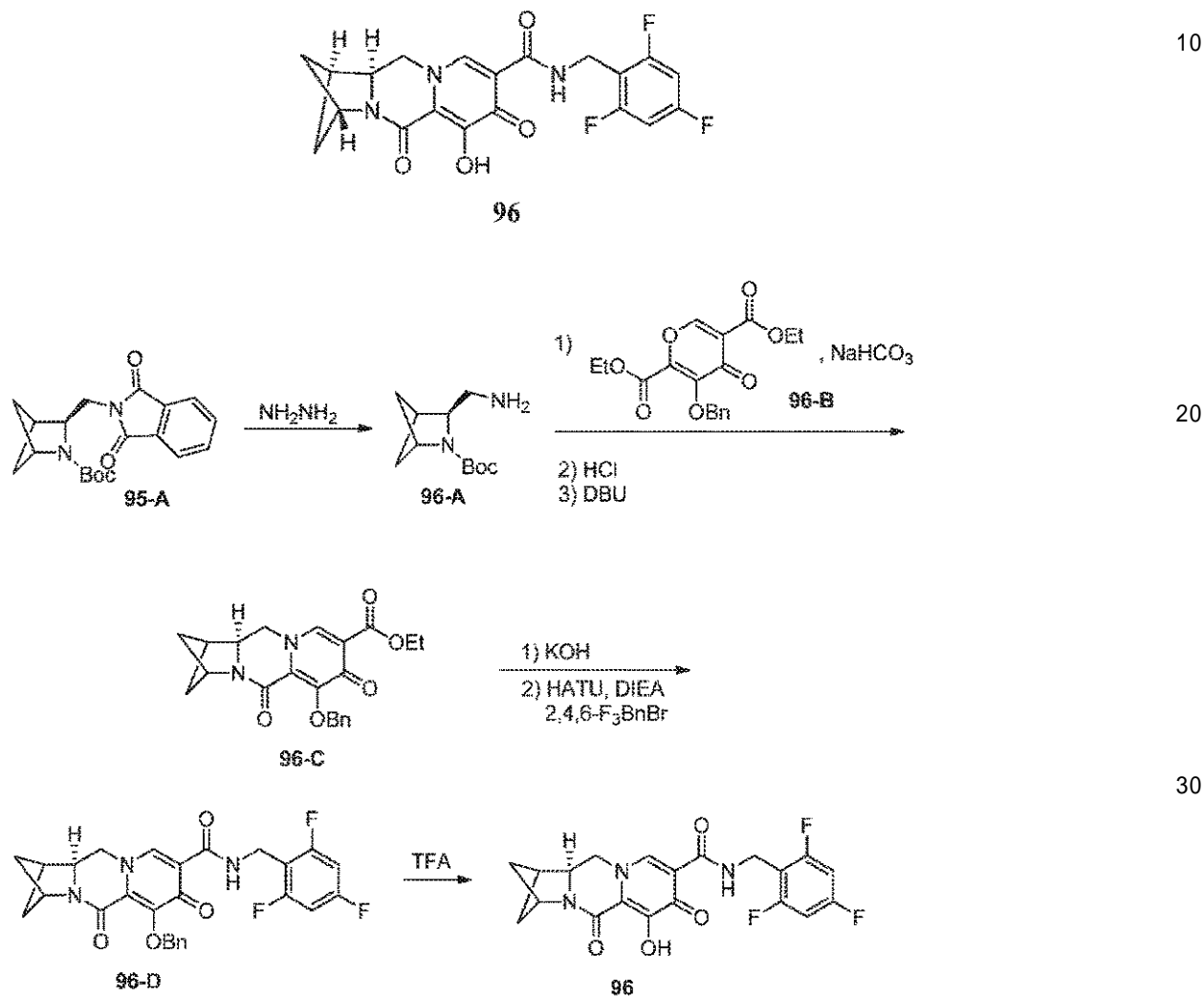
実施例 9 6

化合物 9 6 の調製

(1 R , 3 R , 1 1 a S) - 6 - ヒドロキシ - 5 , 7 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 2 , 3 , 5 , 7 , 1 1 , 1 1 a - ヘキサヒドロ - 1 H - 1 , 3 - メタノピロド [1 , 2 - a] ピロロ [1 , 2 - d] ピラジン - 8 - カルボキサミド

【 0 6 4 4 】

【 化 1 4 0 】



(絶対的な立体化学は未知)

【 0 6 4 5 】

工程 1

中間体 9 5 - A (1 4 1 m g , 0 . 4 1 m m o l , 9 8 % e e , 絶対的な立体化学は未知) の 9 m L のエタノール中の溶液に、ヒドラジン水和物 (0 . 5 m L , 1 0 . 3 m m o l) を添加しそして 7 0 ° で 1 8 時間攪拌して、絶対的な立体化学が未知の 9 6 - A を得た。固体を濾過により除去し、そしてその濾液を濃縮して、粗製のまま持ち越した。

【 0 6 4 6 】

工程 2

粗製の 9 6 - A (推定 0 . 4 1 m m o l) 、 9 6 - B (4 3 0 m g , 1 . 2 5 m m o l) 、 および重炭酸ナトリウム (6 9 m g , 0 . 8 2 m m o l) の、 2 m L の水および 2 m L のエタノール中の混合物を室温で 1 8 時間攪拌し、その後、この反応混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、

10

20

30

40

50

濾過し、濃縮した。その粗製残渣 (222 mg) を 1.5 mL の DCM に溶解させ、そしてジオキサン中 4 N の HCl (4 mL) を添加し、そして室温で 90 分間撹拌した。この混合物を濃縮乾固させ、そしてトルエンと共エバポレートした。6 mL のメタノール中のその粗製残渣および DBU (0.3 mL, 2.0 mmol) を 50 で 90 分間撹拌した。次いで、この反応混合物をシリカゲル上に濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー (0% ~ 10% の MeOH / DCM) により精製して、96-C を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₂N₂O₅ : 395.16 ; found : 395.2。

【0647】

工程 3

96-C (112 mg, 0.28 mmol)、1 M の水性水酸化カリウム (1 mL)、4 mL のメタノール、および 4 mL の THF の混合物を室温で 3 時間撹拌し、この時点で、この混合物をジクロロメタンで希釈し、1 M の塩酸の添加により酸性にし、そしてその有機相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濾過し、そしてトルエンから濃縮した。減圧下で乾燥させた後に、その残渣を 1.5 mL の DCM に懸濁させ、そしてトリフルオロベンジルアミン (62 mg, 0.38 mmol)、HATU (220 mg, 0.58 mmol)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.15 mL, 0.86 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 2 時間撹拌して 96-D を得、これを粗製のまま持ち越した。

【0648】

工程 4

トリフルオロ酢酸 (1.7 mL, 22.2 mmol) を、先の工程から得られた 96-D を含む粗製反応溶液に添加し、そしてこの反応混合物を室温で 90 分間撹拌した。次いで、1 mL の DMF を添加し、この反応混合物を約 1 mL まで濃縮し、濾過し、そして分取 HPLC (ACN / 水 + 0.1% の TFA) により精製して、化合物 96 (絶対的な立体化学は未知) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.45 - 10.35 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 4.67 (dd, J = 12.6, 4.8 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 11.9, 3.8 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₁₆F₃N₃O₄ : 420.12 ; found : 420.2。

【0649】

実施例 97

化合物 97 の調製

(1S, 3S, 11aR) - 6 - ヒドロキシ - 5, 7 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 5, 7, 11, 11a - ヘキサヒドロ - 1H - 1, 3 - メタノピリド [1, 2 - a] ピロロ [1, 2 - d] ピラジン - 8 - カルボキサミド

【0650】

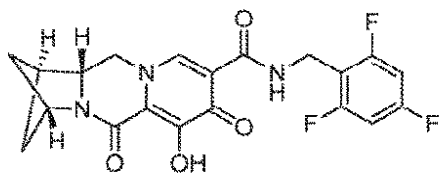
10

20

30

40

【化 1 4 1】



(絶対的な立体化学は未知)

97

【0 6 5 1】

10

化合物 97 (49% ee, 絶対的な立体化学は未知) を、化合物 96 と類似の様式で、中間体 95 - B (49% ee, 絶対的な立体化学は未知) をエナンチオマーが逆の中間体 95 - A の代わりに使用して調製した。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.39 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 4.73 - 4.66 (m, 2H), 4.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 12.3, 3.9 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 1H), 1.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 1.65 (dd, J = 10.4, 7.9 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 10.5, 7.7 Hz, 1H)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₁₆F₃N₃O₄: 420.12; found: 420.2。

20

【0 6 5 2】

実施例 98

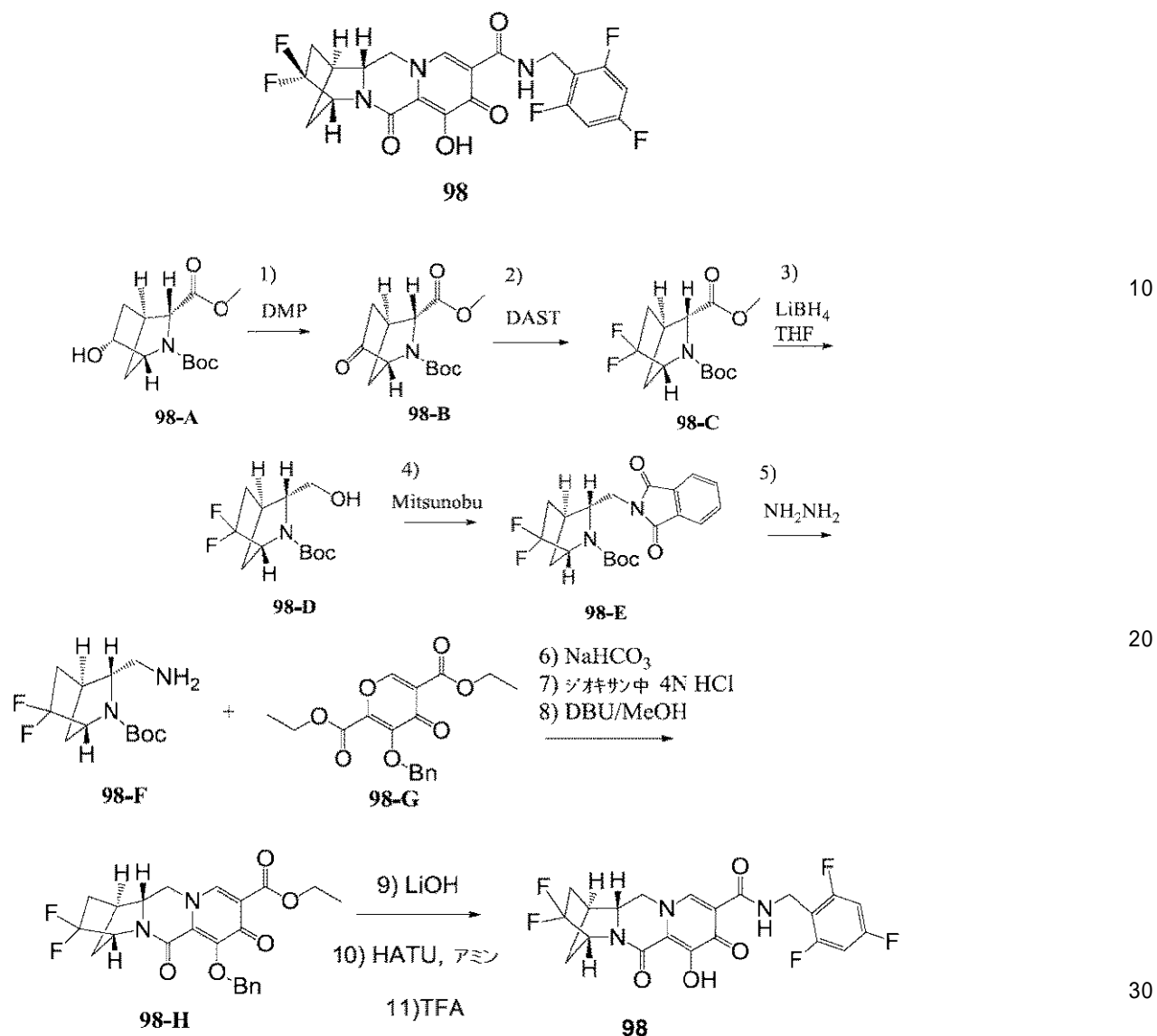
化合物 98 の調製

(1S, 4R, 12aR) - 3,3 - ジフルオロ - 7 - ヒドロキシ - 6,8 - ジオキソ - N - (2,4,6 - トリフルオロベンジル) - 1,2,3,4,6,8,12,12a - オクタヒドロ - 1,4 - メタノジピリド [1,2 - a:1',2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド

30

【0 6 5 3】

【化142】



【0654】

工程 1

98-A (0.5 g, 1.87 mmol) を DCM (20 mL) に溶解させ、そして窒素下で 0 °C まで冷却した。Dess-Martin ペルヨージナン (1.59 g, 3.74 mmol) をゆっくりと添加した。この混合物を室温で 2 時間攪拌し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 / \text{NaHCO}_3$ (7 : 1) 飽和水溶液 (160 mL) でクエンチし、そして 2 つの層が分離するまで激しく攪拌した。この粗製生成物を DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製生成物を、0% ~ 20% の MeOH / DCM を用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、98-B を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) 4.34 - 4.05 (m, 1H), 3.97 - 3.75 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.89 (dd, $J = 4.4, 2.1$ Hz, 1H), 2.30 - 1.97 (m, 3H), 1.56 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 1.35 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: 269.13; found: 270.78。

40

【0655】

工程 2

98-B (504 mg, 1.87 mmol) の DCM (15 mL) 中の溶液を 0 °C で攪

50

拌した。D A S T (1 m l) をこの反応混合物に滴下により添加した。室温で一晩攪拌した後に、この反応混合物を冷却して0 に戻した。飽和NaHCO₃ (1 0 m L) をゆっくりと添加した。この混合物をDCMで2回抽出し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、その残渣を0% ~ 50%のEtOAc / ヘキサンでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、98 - Cを得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 4 . 4 5 - 4 . 1 8 (m , 1 H) , 3 . 8 5 (m , 1 H) , 3 . 7 2 (d , J = 1 . 5 H z , 3 H) , 2 . 7 2 (d d d , J = 5 . 1 , 3 . 2 , 1 . 6 H z , 1 H) , 2 . 2 7 - 1 . 5 2 (m , 4 H) , 1 . 4 1 (d , J = 2 1 . 9 H z , 9 H) 。¹⁹F - NMR (3 7 6 M H z , クロロホルム - d) - 9 1 . 7 2 - - 9 3 . 9 9 (m) , - 1 1 3 . 6 5 - - 1 1 5 . 9 8 (m) 。 L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d f o r C ₁₃H₁₉F₂NO₄ : 2 9 1 . 1 3 ; f o u n d : 2 9 1 . 5 5 。

【 0 6 5 6 】

工程 3

T H F (2 0 m L) 中の98 - C (4 7 6 m g , 1 . 6 3 4 m m o l) を0 で攪拌し、このときに、T H F 中2 . 0 M のL i B H ₄ (2 . 4 m L , 4 . 8 m m o l) を添加した。この混合物を室温まで温め、そして4時間攪拌した。この反応混合物を氷でクエンチし、そしてEtOAcおよび飽和NH₄Clで希釈した(いくらかのH₂発生)。2つの相を分離した後に、その有機画分をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。98 - Dの粗製生成物をそのまま次の工程に使用した。 L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d f o r C ₁₂H₁₉F₂NO₃ : 2 6 3 . 1 3 ; f o u n d : 1 6 4 . 1 0 。

【 0 6 5 7 】

工程 4

T H F (1 0 m L) 中の98 - D (1 . 6 3 4 m m o l) 、フタルイミド (0 . 3 6 g , 2 . 4 5 m m o l) 、およびP P h ₃ (0 . 8 5 5 g , 3 . 2 6 m m o l) を0 の浴で攪拌し、このときに、D I A D (0 . 6 4 2 m L , 3 . 2 6 m m o l) を添加した。添加後、この混合物を0 で30分間、次いで室温で16時間攪拌した。これをEtOAcおよび飽和NH₄Clで希釈した。5分間攪拌した後に、固体を濾別し、そして2つの相を分離した。その有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製生成物を、0% ~ 50%のEA / Hexを溶出液として用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、98 - Eを得た。¹H - NMRは、2つの回転異性体の混合物を示唆する。¹H - NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 7 . 8 9 - 7 . 8 0 (m , 2 H) , 7 . 7 8 - 7 . 6 6 (m , 2 H) , 5 . 0 2 (d d t , J = 1 6 . 6 , 1 2 . 5 , 6 . 3 H z , 1 H) , 4 . 2 4 (d , J = 7 1 . 8 H z , 1 H) , 4 . 1 0 - 3 . 9 2 (m , 1 H) , 3 . 8 3 - 3 . 5 1 (m , 2 H) , 2 . 4 6 (s , 1 H) , 2 . 2 1 - 1 . 9 8 (m , 2 H) , 1 . 8 7 - 1 . 6 2 (m , 2 H) , 1 . 3 1 (d , J = 8 . 5 H z , 9 H) ; ¹⁹F - NMR (3 7 6 M H z , クロロホルム - d) - 9 1 . 2 2 - - 9 3 . 5 8 (m) , - 1 1 3 . 2 0 - - 1 1 5 . 4 5 (m) 。 L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d f o r C ₂₀H₂₂F₂N₂O₄ : 3 9 2 . 1 5 ; f o u n d : 3 9 3 . 3 。

【 0 6 5 8 】

工程 5

98 - E (6 9 6 m g , 1 . 7 7 4 m m o l) のE t O H (1 0 m L) 中の溶液に、ヒドラジン水和物 (1 m L) を室温で添加し、そして得られた溶液を室温で2時間攪拌した。この混合物をエチルエーテル (3 0 m L) で希釈し、そして0 で60分間攪拌し、その後、濾過した。その濾液を濃縮し、そしてその残渣をCH₂Cl₂に溶解させ、そして濾

10

20

30

40

50

過した。その濾液を濃縮し、そして0%~20%のMeOH(0.2%のTEA)/DCMを用いるシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、98-Fを得た。¹H-NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 4.91 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.29 - 3.97 (m, 1H), 3.36 - 2.93 (m, 2H), 2.49 (qt, J = 8.8, 5.2 Hz, 2H), 2.08 (dddd, J = 25.5, 14.0, 7.1, 4.9 Hz, 1H), 1.89 - 1.49 (m, 4H), 1.41 and 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 9H)。¹⁹F-NMR(376 MHz, クロロホルム-d) -91.63 - -93.16 (m), -113.11 - -115.08 (m)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₂H₂₀F₂N₂O₂: 262.15; found: 262.8。

【0659】

工程6、7および8

98-G(375.8 mg, 1.55 mmol)、98-E(370 mg, 1.41 mmol)、およびNaHCO₃(261 mg, 3.10 mmol)の、水(5 mL)およびEtOH(5 mL)中の混合物を室温で2時間撹拌した。この混合物をブラインで希釈し、そしてEtOAcで抽出した(2回)。その抽出物を合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、そして減圧中で乾燥させて、粗製のAを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ 591.59を得た。CH₂Cl₂(5 mL)中の粗製のA(1.38 mmol)に、ジオキサン中4Nの(5 mL)を添加した。室温で2時間後、混合物を濃縮乾固させた。これをトルエンと1回共エバポレートし、そして減圧中で乾燥させて、粗製のBを得た。無水MeOH(15 mL)中のB(1.38 mmol + 0.442 mmol)およびDBU(3 mL, 11 mmol)を50 の浴中で40分間撹拌した。この混合物を濃縮した。その残渣を、0%~20%のMeOH/DCMを溶出液として使用するフラッシュクロマトグラフィー(80 gのカラム)により精製して、98-Hを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₂F₂N₂O₅: 444.15; found: 445.36 (90%), 431.18 (10%)。

【0660】

工程9、10および11

残りの工程を実施例41と類似の手順を使用して実施して、所望の化合物98を得た。¹H-NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 10.29 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.72 - 4.58 (m, 2H), 4.36 - 4.10 (m, 2H), 4.05 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.49 - 2.08 (m, 3H), 2.12 - 1.94 (m, 1H)。¹⁹F-NMR(376 MHz, クロロホルム-d) -92.08 - -93.57 (m, 1F), -108.92 (ddd, J = 15.1, 8.8, 6.3 Hz, 1F), -109.30 - -110.65 (m, 1F), -112.16 (p, J = 7.3 Hz, 2F)。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₆F₅N₃O₄: 469.11; found: 470.23。

【0661】

実施例99

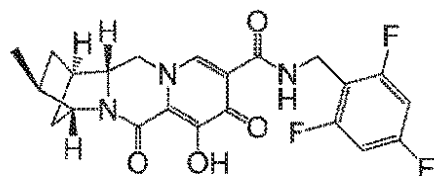
化合物99の調製

(1R, 3S, 4R, 12aR) - 7 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 6, 8 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a: 1', 2' - d]ピラジン - 9 -

カルボキサミド

【 0 6 6 2 】

【 化 1 4 3 】

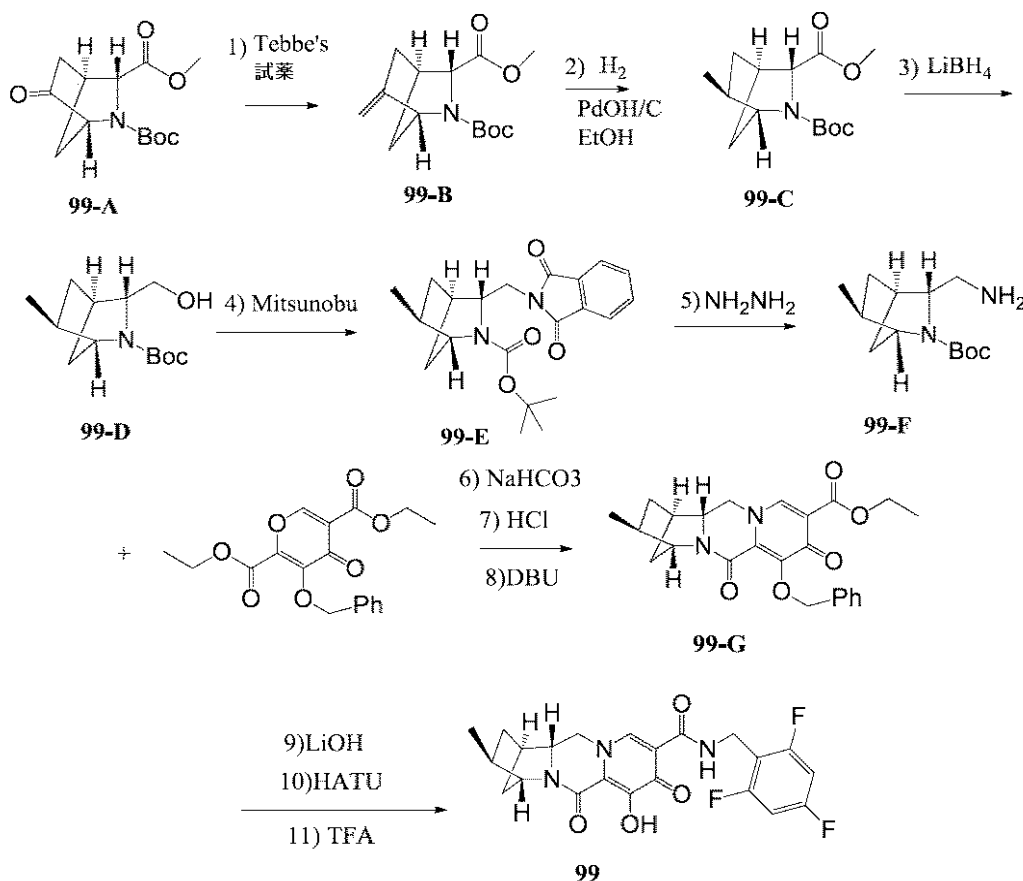


99

10

【 0 6 6 3 】

【 化 1 4 4 】



20

30

【 0 6 6 4 】

工程 1

99-A (1 g, 3.71 mmol) の THF (20 mL) 中の攪拌溶液に、Tebbe 試薬の溶液 (トルエン中 0.5 M, 14.85 mL, 7.42 mmol) を 0 で滴下により添加した。添加後、この褐色溶液を室温までゆっくりと温め、そして室温で 2 時間攪拌した。この反応を、飽和 $NaHCO_3$ 溶液を 0 で添加することにより注意深くクエンチし、そしてこの混合物を室温で 15 分間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、そしてそのフィルターケーキをエーテルおよび DCM (1 : 1) で 2 回洗浄した。層を分離した後に、その有機物を合わせ、そして減圧中で濃縮し、そしてその残渣を、0% ~ 50% の $EtOAc$ / ヘキサンを用いるシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、99-B を得た。 ^1H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d)

5.06 (dt, $J = 48.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 61.8$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 48.2$ Hz, 1H), 3.7

40

50

3 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.74 (dd, J = 9.4, 4.4 Hz, 1H), 2.38 (ddt, J = 13.5, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.99 (dt, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 1.58 (s, 1H), 1.42 (d, J = 25.5 Hz, 9H)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₄H₂₁NO₄: 267.15; found: 267.65。

【0665】

工程2

99 - B (675 mg, 2.506 mmol) および 20% の Pd(OH)₂/C (500 mg) の EtOH (50 mL) 中の混合物を、H₂雰囲気下で撹拌した。この混合物をセライトで濾過し、そしてその濾液を濃縮して、99 - C を得た。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 4.23 - 3.99 (m, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 4H), 2.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.14 - 1.86 (m, 3H), 1.42 (d, J = 24.2 Hz, 9H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (ddd, J = 12.5, 4.8, 2.4 Hz, 1H)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₄H₂₃NO₄: 269.16; found: 269.69。

【0666】

工程3

THF (20 mL) 中の 99 - C (670 mg, 2.488 mmol) を 0 で撹拌し、このときに、THF 中 2.0 M の LiBH₄ (3.7 mL, 7.46 mmol) を添加した。この混合物を室温まで温め、そして 4 時間撹拌した。この反応混合物を氷でクエンチし、そして EtOAc および飽和 NH₄Cl で希釈した (いくらかの H₂ 発生)。2 つの相を分離した後に、その有機画分をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。この粗製アルコール 99 - D をそのまま次の工程に使用した。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₃H₂₃NO₃: 241.17; found: 241.76。

【0667】

工程4および5

工程4および5を、実施例41と類似の手順を使用して実施して、99 - F を得た。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₃H₂₄N₂O₂: 240.18; found: 241.2。

【0668】

工程6、7および8

工程6、7および8を、実施例41と類似の手順を使用して実施して、99 - G を得た。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₆N₂O₅: 422.18; found: 423.21。

【0669】

工程9、10および11

残りの工程を実施例41と類似の手順を使用して実施して、化合物99を得た。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 11.71 (s, 1H), 10.36 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.63 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.63 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 4.12 (dd, J = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.30 (ddq, J = 10.5, 7.2, 3.6 Hz, 1H), 2.13 (td, J = 12.1, 4.4 Hz, 1H),

10

20

30

40

50

1.82 - 1.63 (m, 2H), 1.24 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 0.90 - 0.79 (m, 1H)。¹⁹F - NMR (376 MHz, クロロホルム - d) - 109.20 (ddd, J = 15.0, 8.8, 6.2 Hz), - 112.03 (t, J = 7.0 Hz)。LCMS - ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₀F₃N₃O₄: 447.14; found: 448.32。

【0670】

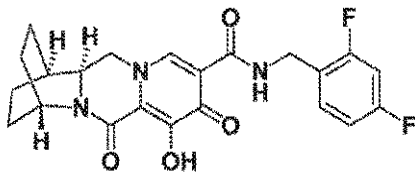
実施例100

化合物100の調製

(1R, 4R, 12aS) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - エタノジピリド[1, 2 - a : 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0671】

【化145】



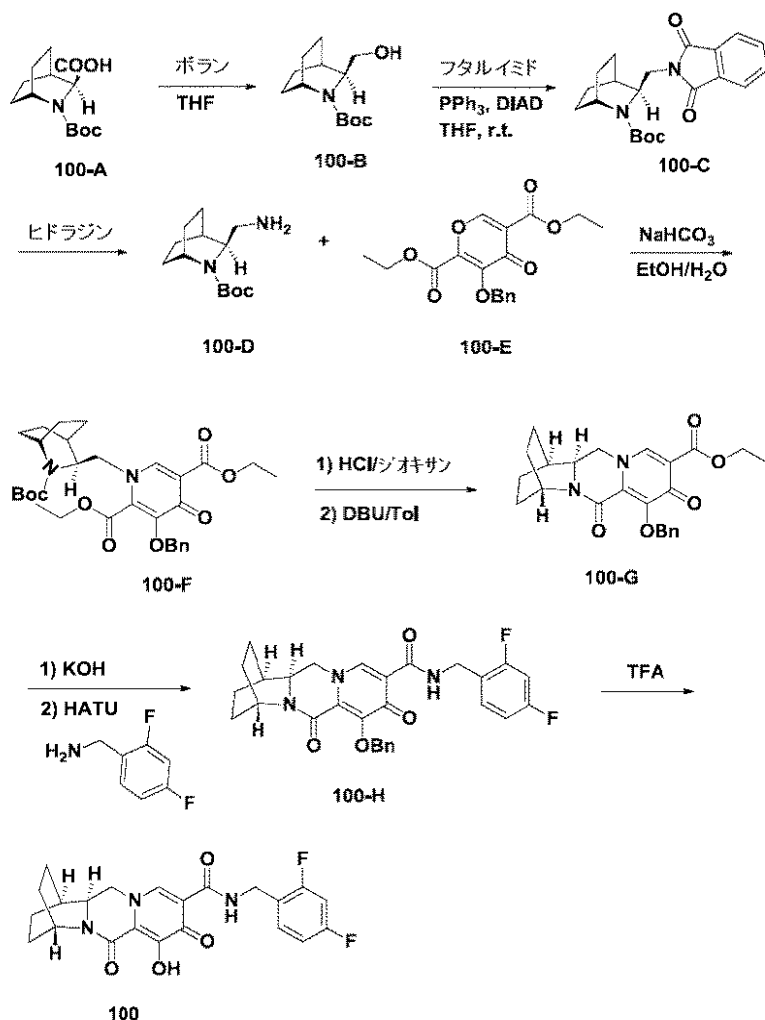
100

【0672】

10

20

【化146】



10

20

【0673】

30

工程1

100 mLのr b fに、THF (20 mL)中の100-A (2.0 g, 7.8 mmol)を入れた。この反応混合物を0℃まで冷却した。ボランジメチルスルフィド (THF中2 N, 17.6 mL)をゆっくりと添加した。次いで、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を冷却して0℃に戻した。メタノール (8 mL)を滴下により添加してこの反応をクエンチした。濃縮後、その残渣を、ヘキサン - EAを溶出液として使用するCombi Flash (40 gのカラム、カートリッジを使用)により精製して、100-Bを得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ found : 242

【0674】

40

工程2

100 mLのr b fに、THF (30 mL)中の100-B (1.8 g, 7.4 mmol)、トリフェニルホスフィン (4.3 g, 16.2 mmol)およびフタルイミド (1.8 g, 12.2 mmol)を入れた。次いで、この反応混合物を攪拌しながら0℃まで冷却した。DIAD (3.2 mL, 16.2 mmol)をこの反応混合物にゆっくりと添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮後、その残渣を、ヘキサン - EAを溶出液として使用するCombi Flash (80 gのカラム、カートリッジを使用)により精製して、100-Cを得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ found : 371。

【0675】

50

工程 3

100 - C (2 . 5 g , 6 . 8 m m o l) の E t O H (5 0 m L) 中の溶液に、ヒドラージン-水和物 (1 . 7 m L) を添加した。この反応混合物を攪拌しながら3時間で70まで加熱した。濾過して固体を除去した後に、その濾液を濃縮して、100 - Dを得た。LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ f o u n d : 2 4 1 .

【 0 6 7 6 】

工程 4

100 mL の r b f に、エタノール (3 0 m L) 中の100 - D (1 . 6 g , 6 . 7 m m o l) および100 - E (2 . 3 g , 6 . 7 m m o l) を入れた。水 (3 0 m L) 中の重炭酸ナトリウム (1 . 2 g , 1 . 4 m m o l) をこの反応混合物に添加した。次いで、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物をEA (2 0 0 m L) で希釈し、そして水で洗浄した (2 回) 。その水性画分をEAで抽出し (1 回) 、そしてその有機画分を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄) 、そして濃縮した。この粗製の100 - Fを、さらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ f o u n d : 5 6 9 .

【 0 6 7 7 】

工程 5

100 mL の r b f に、4 N の H C l / ジオキサン (3 8 m L) 中の100 - F (3 . 7 g , 6 . 5 m m o l) を入れた。次いで、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。濃縮後、3 . 2 g の中間体を得た。この中間体およびDBU (5 . 1 g , 3 3 . 8 m m o l) をトルエン (1 0 0 m L) に溶解させた。この反応混合物を攪拌しながら1時間で110まで加熱した。濃縮後、その残渣を、ヘキサン - EAを溶出液として使用するCombi Flash (8 0 g のカラム、カートリッジを使用) により精製して、100 - Gを得た。LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ f o u n d : 4 2 3 .

【 0 6 7 8 】

工程 6

100 mL の r b f に、THF (2 0 m L) およびMeOH (2 0 m L) 中の100 - G (2 . 0 g , 4 . 7 m m o l) を入れた。1 N の K O H (1 8 . 9 m L) をこの反応混合物に添加した。次いで、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を、1 N の H C l (1 8 . 9 m L) を添加することにより酸性にした。濃縮後、その残渣をトルエンと共エバポレートした (3 回) 。この粗製の酸 (0 . 2 8 g , 0 . 7 2 m m o l) 、2 , 4 - ジフルオロベンジルアミン (0 . 2 g , 1 . 4 4 m m o l) 、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) (0 . 4 7 g , 3 . 6 m m o l) およびHATU (0 . 5 5 g , 1 . 4 4 m m o l) をDCM (2 0 m L) に溶解させた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物をEA (1 0 0 m L) で希釈し、そして飽和NaHCO₃ (2 回) 、飽和NH₄Cl (2 回) で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、その粗製物質を、ヘキサン - EtOAcでのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、100 - Hを得た。LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ f o u n d : 5 2 0 .

【 0 6 7 9 】

工程 7

50 mL の r b f に、TFA (5 m L) 中の100 - H (0 . 3 6 g , 0 . 6 9 m m o l) を入れた。この反応混合物を室温で30分間攪拌した。濃縮後、その粗製物質を、EtOAc - MeOHでのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物100を得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 1 2 . 2 5 (m , 1 H) , 1 0 . 4 7 (t , J = 5 . 9 H z , 1 H) , 8 . 3 0 (s , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 2 9 (m , 1 H) , 6 . 9 8 - 6 . 5 0 (m , 2 H) , 4 . 6 2 (d d , J = 1 4 . 8 , 4 . 9 H z , 3 H) , 4 . 2 2 (t , J = 1 2 . 2 H z , 1 H) , 4 . 1 4 - 4 . 0 7 (m , 1 H) , 3 . 9 6 (d d , J = 1 2 . 2 , 3 . 1

10

20

30

40

50

Hz, 1H), 2.26 - 1.44 (m, 9H). ^{19}F -NMR (376 MHz, クロロホルム-d) -112.38 (t, J = 7.7 Hz), -114.78 (q, J = 8.5 Hz). LCMS-ESI⁺(m/z): found: 430.

【0680】

実施例101

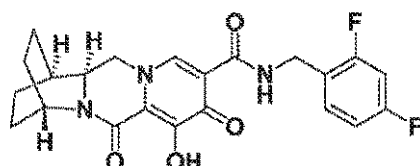
化合物101の調製

(1R, 4R, 12aS) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - エタノジピリド[1, 2-a:1', 2'-d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

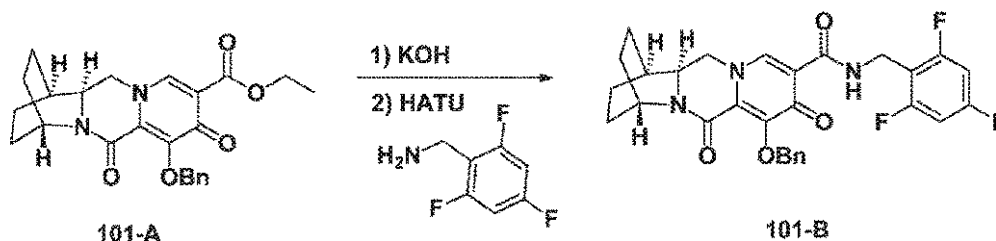
10

【0681】

【化147】



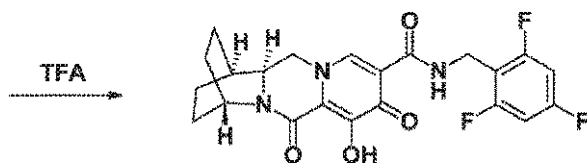
101



101-A

101-B

20



101

30

【0682】

工程1

100 mLのrbfに、THF (2 mL) および MeOH (2 mL) 中の101-A (0.3 g, 0.72 mmol)を入れた。1 NのKOH (2.1 mL)をこの反応混合物に添加した。次いで、この反応混合物を室温で1時間撹拌した。この反応混合物を、1 NのHCl (2.1 mL)を添加することにより酸性にした。濃縮後、その残渣をトルエンと共エバポレートした(3回)。この粗製の酸(0.72 mmol)、2, 4, 6 - トリフルオロベンジルアミン(0.23 g, 1.44 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(0.47 g, 3.6 mmol)およびHATU(0.55 g, 1.44 mmol)をDCM(20 mL)に溶解させた。この反応混合物を室温で2時間撹拌した。この混合物をEA(100 mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃(2回)、飽和NH₄Cl(2回)で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、その粗製物質を、ヘキサン - EtOAcでのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、101-Bを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ found: 538.

40

【0683】

50

工程 2

50 mL の r b f に、T F A (5 m L) 中の 1 0 1 - B (0 . 3 6 g , 0 . 6 7 m m o l) を入れた。この反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。濃縮後、その粗製物質を、E t O A c - M e O H でのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 1 0 1 を得た。¹H - N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 1 2 . 1 1 (s , 1 H) , 1 0 . 4 0 (t , J = 5 . 8 H z , 1 H) , 8 . 2 8 (s , 1 H) , 6 . 9 1 - 6 . 3 9 (m , 2 H) , 4 . 6 2 (d d d , J = 2 5 . 0 , 6 . 5 , 2 . 8 H z , 3 H) , 4 . 2 1 (t , J = 1 2 . 2 H z , 1 H) , 4 . 0 9 (d d , J = 1 2 . 5 , 3 . 0 H z , 1 H) , 3 . 9 3 (d d , J = 1 2 . 2 , 3 . 1 H z , 1 H) , 2 . 3 5 - 1 . 3 9 (m , 9 H) 。¹⁹F N M R (3 7 6 M H z , クロロホルム - d) - 1 1 2 . 3 8 (t , J = 7 . 7 H z) , - 1 1 4 . 7 8 (q , J = 8 . 5 H z) 。 L C M S - E S I ⁺ (m / z) : f o u n d : 4 4 8 。

10

【 0 6 8 4 】

実施例 1 0 2

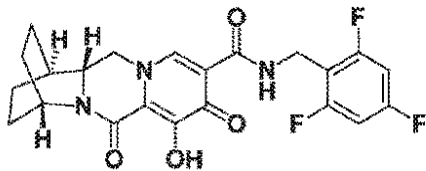
化合物 1 0 2 の調製

(1 S , 4 S , 1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 8 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロ - 1 , 4 - エタノジピリド [1 , 2 - a : 1 ' , 2 ' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド

20

【 0 6 8 5 】

【 化 1 4 8 】

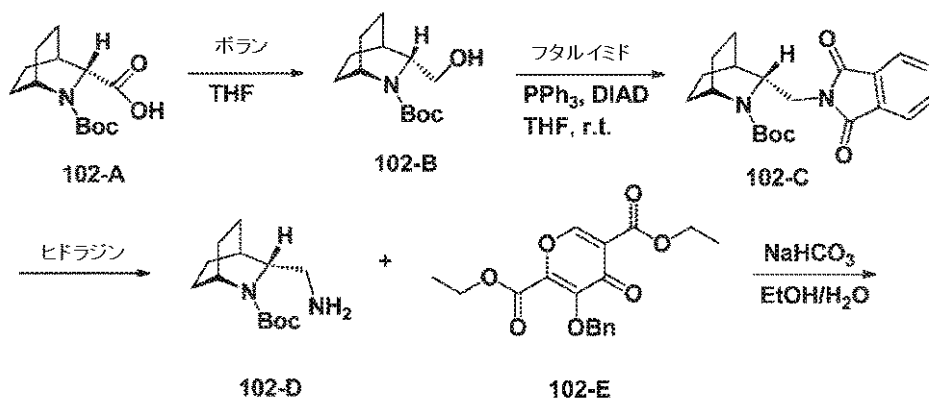


102

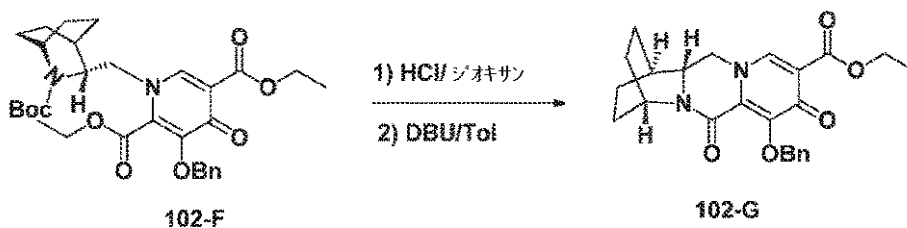
【 0 6 8 6 】

30

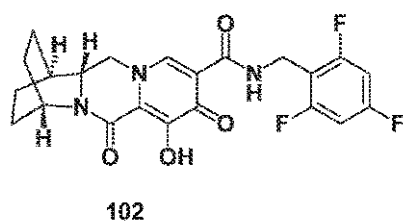
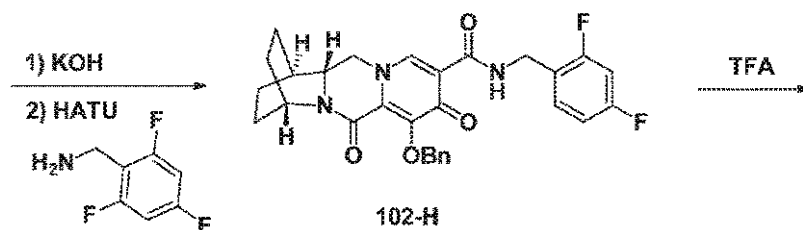
【化149】



10



20



30

【0687】

工程1

100 mLのr b fに、THF (20 mL)中の102-A (2.0 g, 7.8 mmol)を入れた。この反応混合物を0℃まで冷却した。ボランジメチルスルフィド (THF中2 N, 17.6 mL)をゆっくりと添加した。次いで、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を冷却して0℃に戻した。メタノール (8 mL)を滴下により添加してこの反応をクエンチした。濃縮後、その残渣を、ヘキサン-EAを溶出液として使用するCombi Flash (40 gのカラム、カートリッジを使用)により精製して、102-Bを得た。LCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺ found: 242

40

【0688】

工程2

100 mLのr b fに、THF (30 mL)中の102-B (1.8 g, 7.4 mmol)、トリフェニルホスフィン (4.3 g, 16.2 mmol)およびフタルイミド (1.8 g, 12.2 mmol)を入れた。次いで、この反応混合物を攪拌しながら0℃まで冷却した。DIAD (3.2 mL, 16.2 mmol)をこの反応混合物にゆっくりと添

50

加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮後、その残渣を、ヘキサン - E A を溶出液として使用する C o m b i F l a s h (8 0 g のカラム、カートリッジを使用) により精製して、1 0 2 - C を得た。L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ f o u n d : 3 7 1 。

【 0 6 8 9 】

工程 3

1 0 2 - C (2 . 5 g , 6 . 8 m m o l) の E t O H (5 0 m L) 中の溶液に、ヒドラージン-水和物 (1 . 7 m L) を添加した。この反応混合物を攪拌しながら 3 時間で 7 0 まで加熱した。濾過して固体を除去した後に、その濾液を濃縮して、1 0 2 - D を得た。L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ f o u n d : 2 4 1 。

10

【 0 6 9 0 】

工程 4

1 0 0 m L の r b f に、エタノール (3 0 m L) 中の 1 0 2 - D (1 . 6 g , 6 . 7 m m o l) および 1 0 2 - E (2 . 3 g , 6 . 7 m m o l) を入れた。水 (3 0 m L) 中の重炭酸ナトリウム (1 . 2 g , 1 . 4 m m o l) をこの反応混合物に添加した。次いで、この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を E A (2 0 0 m L) で希釈し、そして水で洗浄した (2 回) 。その水性画分を E A で抽出し (1 回) 、そしてその有機画分を合わせ、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、そして濃縮した。この粗製の 1 0 2 - F を、さらに精製せずに次の工程に使用した。L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ f o u n d : 5 6 9 。

20

【 0 6 9 1 】

工程 5

1 0 0 m L の r b f に、4 N の H C l / ジオキサン (3 8 m L) 中の 1 0 2 - F (3 . 7 g , 6 . 5 m m o l) を入れた。次いで、この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。濃縮後、3 . 2 g の中間体を得た。この中間体および D B U (5 . 1 g , 3 3 . 8 m m o l) をトルエン (1 0 0 m L) に溶解させた。この反応混合物を攪拌しながら 1 時間で 1 1 0 まで加熱した。濃縮後、その残渣を、ヘキサン - E A を溶出液として使用する C o m b i F l a s h (8 0 g のカラム、カートリッジを使用) により精製して、1 0 2 - G を得た。L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ f o u n d : 4 2 3 。

30

【 0 6 9 2 】

工程 6

1 0 0 m L の r b f に、T H F (2 m L) および M e O H (2 m L) 中の 1 0 2 - G (0 . 3 g , 0 . 7 2 m m o l) を入れた。1 N の K O H (2 . 1 m L) をこの反応混合物に添加した。次いで、この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を、1 N の H C l (2 . 1 m L) を添加することにより酸性にした。濃縮後、その残渣をトルエンと共エバポレートした (3 回) 。この粗製の酸 (0 . 7 2 m m o l) 、2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジルアミン (0 . 2 3 g , 1 . 4 4 m m o l) 、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) (0 . 4 7 g , 3 . 6 m m o l) および H A T U (0 . 5 5 g , 1 . 4 4 m m o l) を D C M (2 0 m L) に溶解させた。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。この混合物を E A (1 0 0 m L) で希釈し、そして飽和 N a H C O ₃ (2 回) 、飽和 N H ₄ C l (2 回) で洗浄し、そして N a ₂ S O ₄ で乾燥させた。濃縮後、その粗製物質を、ヘキサン - E t O A c でのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、1 0 2 - H を得た。L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ f o u n d : 5 3 8 。

40

【 0 6 9 3 】

工程 7

5 0 m L の r b f に、T F A (5 m L) 中の 1 0 2 - H (0 . 3 6 g , 0 . 6 7 m m o l) を入れた。この反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。濃縮後、その粗製物質を、E t O A c - M e O H でのシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 1 0 2 を得た。¹H - N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 1 2 .

50

1.3 (s, 1H), 10.40 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.64 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.89 - 4.41 (m, 3H), 4.22 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 12.3, 3.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 12.1, 4.1 Hz, 1H), 2.45 - 1.60 (m, 9H). ^{19}F -NMR (376 MHz, クロロホルム-d) - 109.26 (ddd, J = 15.1, 8.8, 6.3 Hz), - 111.99 (t, J = 6.9 Hz). LCMS-ESI⁺(m/z): found: 448.

【0694】

10

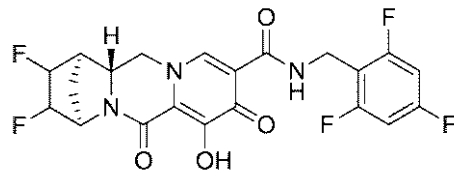
実施例103

化合物103の調製

(1R, 4R, 12aR) - 2,3-ジフルオロ-7-ヒドロキシ-6,8-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1,2,3,4,6,8,12,12a-オクタヒドロ-1,4-メタノジピリド[1,2-a:1',2'-d]ピラジン-9-カルボキサミド

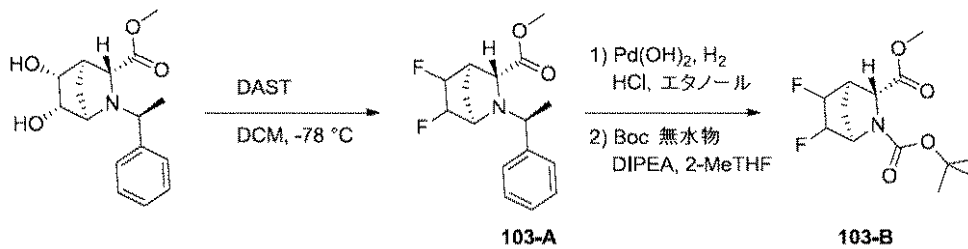
【0695】

【化150】



103

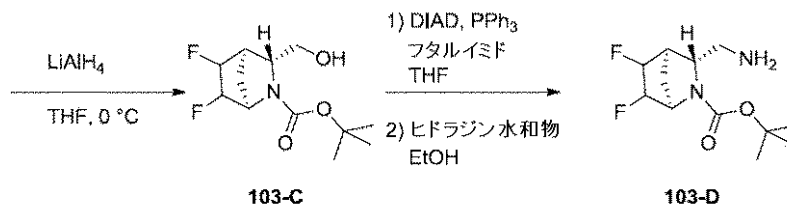
20



103-A

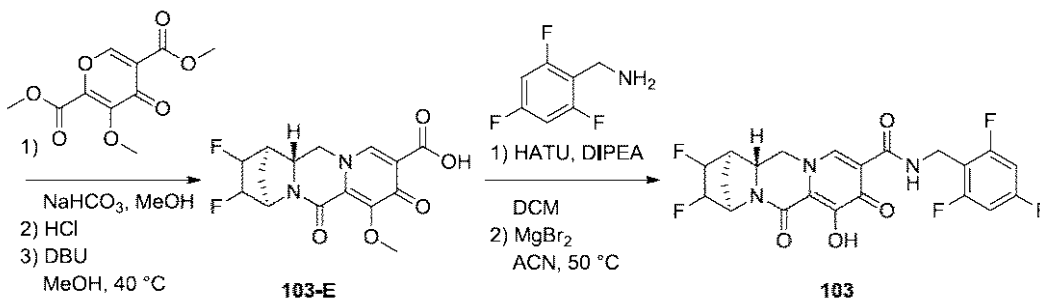
103-B

30



103-C

103-D



103-E

103

40

【0696】

工程1

(1R, 3R, 4R, 5R, 6S) - 5,6-ジヒドロキシ-2-((S)-1-フェ

50

ニルエチル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 3 - カルボン酸メチル (2 . 0 g , 6 . 9 m m o l) の D C M (2 7 m L) 中の溶液を、ドライアイス / アセトン浴中で - 7 8 まで冷却した。この溶液に、D A S T (2 . 1 8 m l , 1 6 . 4 8 m m o l) をプラスチック製先端のピペットを介して添加した。この溶液を - 7 8 で 3 0 分間攪拌し、その時間の後に、これをこの浴から外し、室温までゆっくりと温め、そして室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を攪拌飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 5 0 m L) にプラスチック製先端のピペットを介してゆっくりと添加することによって、この反応をクエンチした。その層を分離し、そしてその水層をジクロロメタンで逆抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (7 % ~ 2 8 % の酢酸エチル / ヘキサン) により精製して、

103 - A を得た。¹H - N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 7 . 4 3 - 7 . 1 6 (m , 5 H) , 5 . 0 1 - 4 . 6 0 (m , 2 H) , 3 . 8 5 (q , J = 7 . 1 , 6 . 6 H z , 1 H) , 3 . 5 5 (s , 2 H) , 3 . 5 3 - 3 . 4 2 (m , 2 H) , 2 . 7 6 (d q , J = 5 . 1 , 2 . 0 H z , 1 H) , 2 . 1 9 - 2 . 0 7 (m , 1 H) , 2 . 0 3 - 1 . 8 8 (m , 1 H) , 1 . 3 9 (d , J = 6 . 7 H z , 3 H) 。

【 0 6 9 7 】

工程 2 および 3

103 - A (0 . 9 6 g , 3 . 2 4 m m o l) の、エタノール (3 6 . 0 1 m l) および 1 . 2 5 M の H C l - エタノール (4 . 0 9 m l) 中の溶液に、20% の P d O H / C (1 . 1 4 g , 1 . 6 2 m m o l) を添加し、この懸濁物を水素の雰囲気下で 2 2 時間攪拌した。セライトで濾過した後、そのケーキを E t O H で洗浄し、その濾液を減圧下で濃縮乾固させて、粗製脱保護生成物を得た。これを、次の工程で 3 . 2 4 m m o l と仮定した。L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d f o r C ₈H₁₂F₂NO₂: 192 . 0 8 ; f o u n d : 192 . 1 1 0 。

【 0 6 9 8 】

2 - メチルテトラヒドロフラン (3 2 . 4 3 m l) 中のこの粗製残渣 (0 . 6 2 g , 3 . 2 4 m m o l) およびジ炭酸ジ - t e r t - ブチル (1 . 0 6 g , 4 . 8 6 m m o l) に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 6 m l , 0 m o l) を添加した。完了したら、この反応混合物を水で希釈し、E t O A C で抽出し (2 回) 、そして有機画分を水で洗浄し、合わせ、乾燥させ (N a ₂S O ₄) 、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0 % ~ 5 5 % の E t O A c / ヘキサン) により精製して、103 - B を得た。¹H - N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 5 . 1 2 - 5 . 0 1 (m , 1 H) , 4 . 9 2 (s , 1 H) , 4 . 4 9 (s , 1 H) , 4 . 1 4 (d , J = 1 4 . 7 H z , 1 H) , 3 . 7 5 (s , 3 H) , 2 . 9 1 (s , 1 H) , 2 . 2 4 - 1 . 9 8 (m , 2 H) , 1 . 4 7 (s , 5 H) , 1 . 3 8 (s , 5 H) 。 L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d f o r C ₁₃H₂₀F₂NO₄: 292 . 1 3 ; f o u n d : 291 . 7 5 。

【 0 6 9 9 】

工程 4

103 - B (0 . 6 8 g , 2 . 3 3 m m o l) の T H F (1 5 m l) 中の溶液を氷浴中で攪拌し、このときに、T H F 中 1 . 0 M の L i B H ₄ (4 . 6 5 m l) を添加し、そして得られた混合物を 0 で 3 0 分間攪拌し、この時点で、T L C により完了したことが示された。この反応混合物を水 (0 . 3 m L) で注意深く処理し、次いで N a O H (約 1 5 % , 3 . 5 M , 0 . 3 m L) で処理し、最後にさらなる水 (0 . 9 m L) で処理した。この混合物を室温で 1 5 分間攪拌し、そして形成した p p t を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、そしてその上清を濃縮して、103 - C を得た。¹H - N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 4 . 8 3 (s , 1 H) , 4 . 5 6 (d , J

10

20

30

40

50

= 10.5 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.78 - 3.47 (m, 3H), 2.76 (s, 1H), 2.36 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 1.98 (m, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.48 (s, 9H)。

【0700】

工程5および6

103-C (0.59 g, 2.25 mmol)、フタルイミド (0.53 g, 3.6 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1.3 g, 4.95 mmol) の THF (11 ml) 中の混合物を氷浴中で冷却した。アゾジカルボン酸ジソプロピル (0.97 ml, 4.95 mmol) を添加した。次いで、この混合物を室温まで温め、そして14時間 10
 攪拌し、次いで減圧中で濃縮した。その残渣をエーテルに溶解させ、1時間攪拌し、次いでその固体を濾別し、そしてその濾液を濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (10% ~ 31% ~ 91% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、保護されたアミノ化合物 (推定 2.25 mmol の生成物) を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₂₃F₂N₂O₄ : 393.15 ; found : 392.77。

【0701】

この保護されたアミノ化合物 (0.88 g, 2.25 mmol) およびヒドラジン水和物 (0.46 ml, 9.52 mmol) のエタノール (22 ml) 中の溶液を 60 °C で2時間攪拌した。この反応混合物を氷浴中で冷却し、エーテル (10 ml) を添加し、そしてこの混合物を30分間攪拌した。形成した固体を濾別し、そしてその濾液を減圧下で濃縮乾固させて、103-D を得た。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 5.17 - 4.61 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.11 - 2.77 (m, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₁₂H₂₀F₂N₂O₂ : 263.15 ; found : 262.86。

【0702】

工程7、8および9

化合物103を、化合物60と類似の様式で、103-Dを41-Eの代わりに使用し、そして(2,4,6-トリフルオロフェニル)メタンアミンを(2,3-ジクロロフェニル)メタンアミンの代わりに使用して調製した。単一のジアステレオマーが得られた。これらのフッ素の立体化学は未知である。¹H - NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.08 (s, 1H), 6.46 - 6.27 (m, 2H), 4.95 (d, J = 53.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 54.9 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.33 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.28 (p, J = 1.9 Hz, 2H), 2.20 (s, 1H), 1.91 (dd, J = 33.3, 15.2 Hz, 1H), 0.95 (s, 1H)。LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₇F₅N₃O₄ : 470.11 ; found : 470.13。

【0703】

抗ウイルスアッセイ

実施例104

MT4細胞における抗ウイルスアッセイ

MT4細胞を利用する抗ウイルスアッセイのために、0.4 μLの189X試験濃度のDMSO中3倍連続希釈化合物を、384ウェルのアッセイプレート(10濃度)の各ウ 50

エル中の40 µLの細胞増殖培地(RPMI 1640、10%のFBS、1%のペニシリン/ストレプトマイシン、1%のL-グルタミン、1%のHEPES)に、四連で添加した。

【0704】

2 × 10⁶個のMT4細胞の1 mLのアリコートをし、25 µLの(MT4)細胞増殖培地(疑似感染)またはHIV-IIIB濃縮ABIストックの新鮮な1:250希釈物(MT4細胞について0.004 m.o.i.)のいずれかと一緒に、それぞれ1時間および3時間、37 °Cで予めインキュベートする。感染細胞および非感染細胞を細胞増殖培地で希釈し、そして35 µLの2000個(MT4について)の細胞を、これらのアッセイプレートの各ウェルに添加する。

10

【0705】

次いで、アッセイプレートを、37 °Cのインキュベーター内でインキュベートした。5日間のインキュベーション後、25 µLの2倍濃縮CellTiter-Glo™試薬(カタログ番号G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI)を、このアッセイプレートの各ウェルに添加した。室温で2~3分間インキュベートすることによって細胞溶解を起こし、次いで化学発光を、Envisionリーダー(PerkinElmer)を使用して読み取った。

【0706】

本発明の化合物は、以下の表1に示されるように、このアッセイにおいて、抗ウイルス活性を示す。従って、本発明の化合物は、HIVウイルスの増殖を処置するため、AIDSを処置するため、またはAIDSもしくはARCの症状の発症を遅らせるために、有用であり得る。

20

【0707】

【表 1 - 1】

表 1

| 化合物番号 | MT-4 における nM | |
|-------|------------------|------------------|
| | EC ₅₀ | CC ₅₀ |
| 1 | 2.6 | 5819 |
| 2 | 2.2 | 3111 |
| 3 | 2.0 | 38446 |
| 4 | 14.8 | 45769 |
| 5 | 8.1 | 10452 |
| 6 | 5.3 | 53192 |
| 7 | 3.5 | 15610 |
| 8 | 2.5 | 13948 |
| 9 | 5.1 | 13451 |
| 10 | 6.1 | 3670 |
| 11 | 4.9 | 10274 |
| 12 | 5.9 | 3337 |
| 13 | 46.0 | 12666 |
| 14 | 65.5 | 4939 |
| 15 | 2.2 | 16268 |
| 16 | 1.5 | 13633 |
| 17 | 5.9 | 6613 |
| 18 | 4.1 | 10263 |
| 19 | 2.8 | 38690 |
| 20 | 3.3 | 27990 |
| 21 | 38.3 | 13010 |
| 22 | 64.3 | 4433 |
| 23 | 2.3 | 13444 |
| 24 | 6.1 | 12074 |
| 25 | 26.2 | 5233 |
| 26 | 10.3 | 8836 |

10

20

30

40

【 0 7 0 8 】

【表 1 - 2】

| 化合物番号 | MT-4 における nM | |
|-------------------|------------------|------------------|
| | EC ₅₀ | CC ₅₀ |
| 27 | 4.4 | 8751 |
| 28 | 15.6 | 18687 |
| 29 | 13.9 | 9446 |
| 30 | 4.0 | 6828 |
| 31 | 9.0 | 4525 |
| 32 | 14.0 | 4684 |
| 33 | 43.5 | 3971 |
| 34 | 422.1 | 3585 |
| 35 | 157.0 | 15546 |
| 36 | 7.6 | 11424 |
| 37 | 10.2 | 19486 |
| 38 | 1.7 | 10223 |
| 39 | 3.6 | 12174 |
| 40 | 2.4 | 9560 |
| 41 | 2.1 | 15675 |
| 42 | 2.5 | 3544 |
| 43 | 6.9 | 10321 |
| 44 | 2.3 | 9869 |
| 45 | 2.4 | 15765 |
| 46 | 2.6 | 19295 |
| 47 | 1.9 | 11301 |
| 48 | 2.7 | 13967 |
| 49 | 33.3 | 52219 |
| 50/51 (ラセミ混合物) | 1.9 | 37173 |
| 52 | 15.0 | 12943 |
| 53 | 14.3 | 3347 |
| 54 | 15.6 | 3236 |

10

20

30

40

【 0 7 0 9 】

【表 1 - 3】

| 化合物番号 | MT-4 における nM | |
|-------|------------------|------------------|
| | EC ₅₀ | CC ₅₀ |
| 55 | 1.5 | 11100 |
| 56 | 3.1 | 17238 |
| 57 | 2.3 | 11751 |
| 58 | 1.5 | 7694 |
| 59 | 3.1 | 22200 |
| 60 | 2.1 | 3308 |
| 61 | 1.8 | 25881 |
| 62 | 9.2 | 3492 |
| 63 | 2.5 | 3164 |
| 64 | 3.5 | 3332 |
| 65 | 2.4 | 2508 |
| 66 | 9.4 | 11848 |
| 67 | 10.7 | 2981 |
| 68 | 2.7 | 4175 |
| 69 | 1.9 | 4767 |
| 70 | 5.1 | 8413 |
| 71 | 2.6 | 4660 |
| 72 | 4.3 | 6255 |
| 73 | 1.8 | 9194 |
| 74 | 29.3 | 4340 |
| 75 | 2.8 | 5292 |
| 76 | 17.8 | 34581 |
| 77 | 5.6 | 10145 |
| 78 | 5.6 | 3198 |
| 79 | 3.4 | 12092 |
| 80 | 4.6 | 5045 |
| 81 | 1.9 | 12298 |
| 82 | 2.9 | 30434 |

10

20

30

40

【 0 7 1 0 】

【表 1 - 4】

| 化合物番号 | MT-4 における nM | |
|-------|------------------|------------------|
| | EC ₅₀ | CC ₅₀ |
| 83 | 1.9 | 27501 |
| 84 | 2.9 | 9727 |
| 85 | 2.0 | 10378 |
| 86 | 2.3 | 22405 |
| 88 | 2.9 | 3230 |
| 89 | 8.4 | 4629 |
| 90 | 5.7 | 8086 |
| 91 | 5.0 | 7183 |
| 92 | 18.6 | 4553 |
| 93 | 2.2 | 6158 |
| 94 | 11.5 | 51173 |
| 96 | 2.6 | 26586 |
| 97 | 2.1 | 17341 |
| 98 | 2.4 | 17947 |
| 99 | 2.0 | 8475 |
| 100 | 2.2 | 11580 |
| 101 | 2.1 | 11585 |
| 102 | 2.3 | 12042 |
| 103 | 10.3 | 35127 |

10

20

30

【 0 7 1 1 】

実施例 1 0 5

ヒト P X R 活性化アッセイ

ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ。安定に形質転換した腫瘍細胞系統 (D P X 2) を、96 ウェルのマイクロタイタープレートにプレートした。D P X 2 細胞は、ヒト C Y P 3 A 4 遺伝子において同定された 2 つのプロモーター、すなわち、X R E M および P X R E に結合した、ヒト P X R 遺伝子 (N R 1 I 2) およびルシフェラーゼレポーター遺伝子を有する。これらの細胞を、6 つの濃度の各化合物 (0 . 1 5 ~ 5 0 μ M) で処理し、そして 2 4 時間インキュベートした。生存細胞の数を決定し、そしてレポーター遺伝子活性を評価した。ポジティブコントロール：6 つの濃度のリファンピシン (0 . 1 ~ 2 0 μ M) 。 1 0 μ M または 2 0 μ M の R I F により誘導される最大の倍数に対する % E_{max} を、試験化合物について、以下の式に従って計算した。この式は、DMSOバックグラウンドに対して修正する：% E_{max} = (誘導倍数 - 1) / (R I F による最大の誘導倍数 - 1) × 1 0 0 % 。

40

【 0 7 1 2 】

【表 2 - 1】

表 2

| 化合物番号 | 15 μ M での% E_{max} |
|-------|-----------------------------|
| 2 | 4.5 |
| 3 | 7.5 |
| 4 | 3 |
| 5 | 32 |
| 6 | 0 |
| 7 | 6 |
| 8 | 7 |
| 9 | 7 |
| 10 | 19 |
| 15 | 20 |
| 16 | 17 |
| 17 | 7 |
| 18 | 4 |
| 19 | 2 |
| 20 | 2 |
| 23 | 45 |
| 28 | 6 |
| 29 | 3 |
| 32 | 14 |
| 33 | 17 |
| 36 | 3 |
| 37 | 2 |
| 38 | 7 |
| 39 | 6 |
| 40 | 0 |
| 41 | 11.5 |

10

20

30

40

【 0 7 1 3 】

【表 2 - 2】

| 化合物番号 | 15 μ M での% E_{\max} |
|-------|------------------------------|
| 42 | 21 |
| 43 | 18 |
| 44 | 4 |
| 45 | 19 |
| 46 | 34 |
| 47 | 11 |
| 48 | 5 |
| 54 | 2 |
| 55 | 24 |
| 56 | 3 |
| 57 | 3 |
| 58 | 1 |
| 59 | 4 |
| 60 | 3 |
| 61 | 1 |
| 63 | 13 |
| 64 | 8 |
| 66 | 0 |
| 67 | 0 |
| 68 | 6 |
| 69 | 5 |
| 70 | 10 |
| 71 | 3 |
| 72 | 4 |
| 73 | 7 |
| 75 | 0 |
| 77 | 11 |
| 79 | 0 |

10

20

30

40

【 0 7 1 4 】

【表 2 - 3】

| 化合物番号 | 15 μ M での% E_{max} |
|-------|-----------------------------|
| 80 | 2 |
| 81 | 1 |
| 82 | 1 |
| 83 | 1 |
| 84 | 21 |
| 85 | 77 |
| 86 | 30 |
| 88 | 27 |
| 89 | 5 |
| 90 | 11 |
| 91 | 3 |
| 92 | 3 |
| 93 | 9 |
| 96 | 11 |
| 97 | 9 |
| 98 | 0 |
| 99 | 17 |
| 100 | 45 |
| 102 | 123 |
| 103 | 0 |

10

20

30

【0715】

実施例 106

OCT2 阻害アッセイ

モデル基質¹⁴C - テトラエチルアンモニウム (TEA) のOCT2により媒介される取り込みの、試験化合物による用量依存性の阻害を、野生型細胞およびOCT2でトランスフェクトされたMDCKII細胞において、0.014 μ M ~ 10 μ Mの7つの濃度で研究した。

40

【0716】

MDCKII細胞を、1%のPen/Strep、10%のウシ胎仔血清、および0.25 mg/mLのハイグロマイシンBを含む最小必須培地(MEM)中で、37、90%の湿度および5%のCO₂に設定したインキュベーター内で維持した。アッセイの24時間前に、5 mMの酪酸ナトリウムを含む培地を、フラスコ内のMDCKII細胞に添加し、そして細胞を80~90%のコンフルエンスまで増殖させた。アッセイの当日に、細胞をトリプシン処理し、そしてKrebs-Henseleitバッファ(KHB)(pH 7.4)に、5 × 10⁸万個の細胞/mLで再度懸濁させた。細胞をアッセイプレート内で15分間予めインキュベートし、その後、試験化合物または基質を添加した。

【0717】

50

試験化合物をDMSOで連続希釈し、次いで野生型細胞またはOCT2でトランスフェクトした細胞を含む0.4 mLのKHBバッファにスパイク(2 µL)し、そして10分間インキュベートした。アッセイを、KHBバッファ中100 µMの¹⁴C-TEAの0.1 mLの添加(混合後20 µMの最終濃度)により開始した。TEAの濃度は、K_mに基づく。10分間のインキュベーション後、このアッセイ混合物を、0.5 mLの氷冷1×PBSバッファの添加によりクエンチした。次いで、サンプルを1000 rpmで5分間遠心分離し、そして上清を除去した。洗浄工程を、氷冷PBSを用いて4回繰り返した。最後に、細胞ペレットを0.2 NのNaOHで溶解させ、そして室温で少なくとも30分間静置して、完全な溶解を確実にした。次いで、サンプルを液体シンチレーションカウンターで計数し、そしてdpm計数を使用して、以下の計算を行った。%阻害を、以下のよう
に計算した： $\% \text{阻害} = [1 - \{ [\text{OCT2}]_i - [\text{WT}]_{ni} \} / \{ [\text{OCT2}]_{ni} - [\text{WT}]_{ni} \}] \times 100$ 。ここでそれぞれ、 $[\text{OCT2}]_i$ は、いずれかのOCT2細胞についての、試験化合物の存在下でのdpm計数を表し、 $[\text{OCT2}]_{ni}$ は、OCT2細胞についての、試験化合物の非存在下でのdpm計数を表し、そして $[\text{WT}]_{ni}$ は、野生型細胞についての、試験化合物の非存在下でのdpm計数を表す。

10

【0718】

【表 3】

表 3

| 化合物番号 | IC ₅₀ (nM) |
|-------|-----------------------|
| 2 | 240 |
| 3 | 250 |
| 5 | 2230 |
| 11 | 10000 |
| 13 | 610 |
| 36 | 10000 |
| 39 | 358 |
| 40 | 204 |
| 41 | 2823 |
| 42 | 487 |
| 45 | 137 |
| 47 | 6200 |
| 48 | 4909 |
| 55 | 476 |
| 63 | 42 |
| 64 | 94 |
| 77 | 3830 |
| 82 | 10000 |
| 83 | 10000 |
| 96 | 1357 |
| 98 | 3726 |
| 99 | 1506 |
| 100 | 450 |

10

20

30

【0719】

表 1、2 および 3 のデータは、各化合物についての各アッセイの時間平均を表す。特定の化合物について、複数のアッセイを、その被験体の寿命全体にわたって行った。従って、表 1、2 および 3 に報告されるデータは、優先権書類において報告されたデータ、および間の期間に実施されたアッセイから得たデータを含む。

40

【0720】

実施例 107

ビーグル犬への経口投与および静脈内投与の後の薬物速度論分析

薬物速度論分析を、種々の試験化合物に対して、ビーグル犬への静脈内投与または経口投与の後にを行った。

【0721】

静脈内投与される化合物の薬物速度論分析のために、これらの試験化合物を、5%の工

50

タノール、55%のPEG300、および40%の水中に、0.1mg/mLで、IV注入用に製剤化した。経口投与される化合物の薬物速度論分析のために、これらの試験化合物を、水性懸濁物として、脱イオン水中0.1%のTween20、0.5%のHPMCLV100中に、1mg/kgで製剤化した。

【0722】

各投与群は、3匹の雄性の、ナイーブではない、純血ビーグル犬からなった。投与の際に、これらの動物を秤量して、10~13kgであった。これらの動物を用量投与前に一晚、および投与後4時間まで、絶食させた。静脈内投与の研究のために、試験物品をこれらの動物に、静脈内注入により30分間にわたって投与した。注入速度を、各動物の体重に従って、0.5mg/kgの用量を送達するように調節した。経口投与の研究のために、試験物品を、各動物の体重に従って、1mg/kgの用量を送達するように投与した。

10

【0723】

静脈内投与される化合物の薬物速度論分析のために、連続的な静脈血サンプル(およそ1mLずつ)を、投与後0時間、0.250時間、0.483時間、0.583時間、0.750時間、1.00時間、1.50時間、2.00時間、4.00時間、8.00時間、12.0時間、および24.0時間の時点で、各動物から採取した。これらの血液サンプルを、抗血液凝固薬としてEDTA-K2を含むVacutainer™チューブ内に集め、そして血漿のために、即座にウェットアイスペンディング遠心分離機(wet ice pending centrifugation)に置いた。LC/MS/MS法を使用して、血漿中の試験化合物の濃度を測定した。100μLの各血漿サンプルのアリコート(きれいな96ウェルのプレートに添加し、そして400μLの冷アセトニトリル/内部標準物質溶液(ACN)/(ISTD)を添加した。タンパク質の沈殿後、上清の110μLのアリコート(きれいな96ウェルのプレートに移し、そして300μLの水で希釈した。上記溶液の25μLのアリコートを、Hypersil Gold C₁₈ HPLCカラム(50×3.0mm, 5μm; Thermo-Hypersil Part # 25105-053030)を利用するTSQ Quantum Ultra LC/MS/MSシステムに注入した。Agilent 1200シリーズのバイナリポンプ(P/N G1312A Bin Pump)を、溶出および分離のために使用し、そしてHTS Palオートサンプラー(LEAP Technologies, Carrboro, NC)を、サンプル注入のために使用した。TSQ Quantum Ultra三重四重極質量分析計を、選択的反応監視モードで利用した(Thermo Finnigan, San Jose, CA)。液体クロマトグラフィーを、2つの移動相を使用して行った。移動相Aは、3.0のpHを有する、2.5mMのギ酸アンモニウム水溶液中1%のアセトニトリルを含み、そして移動相Bは、4.6のpHを有する、10mMのギ酸アンモニウム中90%のアセトニトリルを含んだ。ノンコンパートメント薬物速度論分析を、血漿中濃度-時間データに対して行った。得られたデータを、表4の最初の3つの列に示す。表4において、CLとは、クリアランスを表し、これは、薬物が血漿から除去される速度を特徴付ける。薬物のクリアランスが低いほど、身体内での排除の半減期が長い。V_{ss}とは、定常状態での分布体積を表し、薬物がいかに良好に、組織内に分布するかを示す。V_{ss}が大きいほど、身体内での排除の半減期が長い。MRTとは、平均滞留時間を表し、これは、分子が身体内に存在する平均時間の尺度である。

20

30

40

【0724】

経口投与される化合物の薬物速度論分析のために、連続的な静脈血サンプル(およそ0.3mLずつ)を、投与後0時間、0.25時間、0.50時間、1.0時間、2.0時間、4.0時間、6.0時間、8.0時間、12.0時間および24.0時間の時点で、各動物から採取した。上記静脈内研究と類似の方法で、血液サンプルを集め、準備し、そして分析した。ノンコンパートメント薬物速度論分析を、血漿中濃度-時間データに対して行った。得られたデータを、表4の最後の3つの列に示す。表4において、F(%)とは、経口生体利用率を表す。C_{max}とは、投与後の化合物のピーク血漿中濃度を表す。AUCとは、曲線下面積を表し、そして示される化合物の全血漿曝露の尺度である。

50

【 0 7 2 5 】

【 表 4 】

表 4

| 化合物 番号 | CL (L/h/kg) | V _{ss} (L/kg) | MRT (h) | F (%) 水性 懸濁物 | C _{max} (μM) 水性 懸濁物 | AUC (μM*h) 水性 懸濁物 |
|-----------|----------------|---------------------------|------------|--------------------|------------------------------------|----------------------------|
| 98 | 0.047 | 0.16 | 3.3 | n/a | n/a | n/a |
| 83 | 0.161 | 0.38 | 2.4 | n/a | n/a | n/a |
| 55 | 0.058 | 0.24 | 4.2 | n/a | n/a | n/a |
| 77 | 0.300 | 0.64 | 2.2 | n/a | n/a | n/a |
| 41 | 0.015 | 0.11 | 7.5 | 10.7 | 2.4 | 16.3 |
| 42 | 0.020 | 0.15 | 7.1 | 28.0 | 4.5 | 28.6 |
| 47 | 0.014 | 0.10 | 7.4 | 12.6 | 2.8 | 20.4 |
| 8 | 0.498 | 0.87 | 1.8 | n/a | n/a | n/a |
| 7 | 0.510 | 1.20 | 2.3 | n/a | n/a | n/a |
| 3 | 0.047 | 0.23 | 4.9 | 18.7 | 1.2 | 9.2 |
| 2 | 0.030 | 0.20 | 6.5 | 40.7 | 7.8 | 66.1 |

10

20

【 0 7 2 6 】

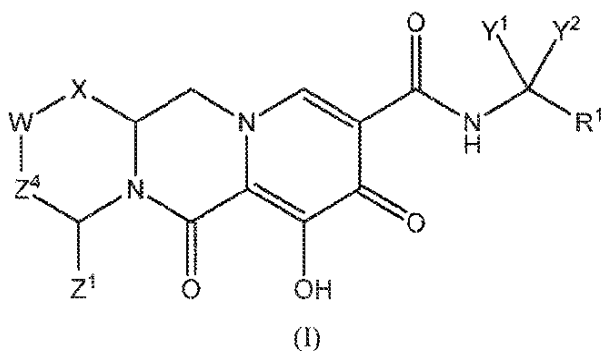
本明細書中で参照される全ての米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物は、本明細書と矛盾しない程度まで、その全体が本明細書中に参考として援用される。

【 0 7 2 7 】

本発明の具体的な実施形態が本明細書中で説明の目的で記載されたが、種々の改変が、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなくなされ得ることが、上記のことから理解される。従って、本発明は、添付の特許請求の範囲によるもの以外には、限定されない。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔 1 〕 以下の式 (I) :



40

を有する化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩であって、式 (I) において :

X は、 - O - または - N Z³ - または - C H Z³ - であり ;

W は、 - C H Z² - であり ;

Z¹、Z²およびZ³は各々独立して、水素もしくはC₁₋₃アルキルであるか、またはZ¹

50

と Z^2 、もしくは Z^1 と Z^3 とが一緒になって、 $-L-$ を形成し、ここで L は、 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、または $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ であり、ここで Z^1 と Z^2 、または Z^1 と Z^3 のうちの少なくとも一方は一緒になって、 $-L-$ を形成し；

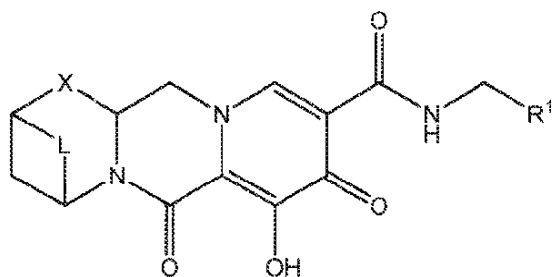
Z^4 は、結合、 $-CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2-$ であり；

Y^1 および Y^2 は各々独立して、水素、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} ハロアルキルであり；

R^1 は、1個～3個のハロゲンで置換されたフェニルであり；そして

各 R^a は独立して、水素、ハロ、ヒドロキシルまたは C_{1-4} アルキルである、化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩。

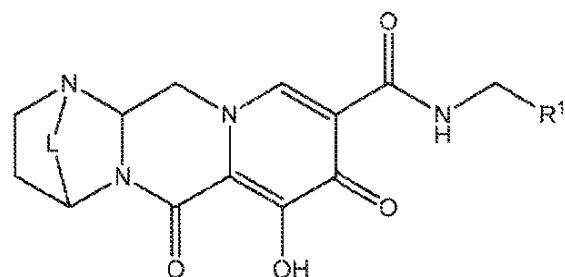
〔2〕以下の式 (II-A)：



(II-A)

を有する、前記〔1〕に記載の化合物。

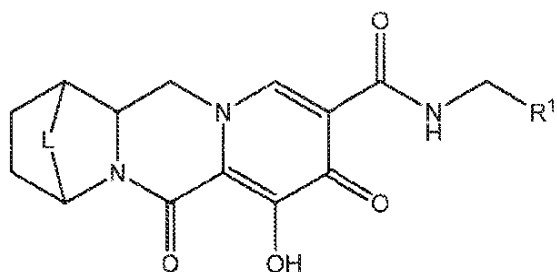
〔3〕以下の式 (II-B)：



(II-B)

を有する、前記〔1〕に記載の化合物。

〔4〕以下の式 (II-C)：



(II-C)

を有する、前記〔1〕に記載の化合物。

〔5〕 L は $-C(R^a)_2-$ である、前記〔1〕～〔4〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔6〕 L は $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ である、前記〔1〕～〔4〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔7〕 L は $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ である、前記〔1〕～〔4〕のいずれか1項に記載の化合物。

10

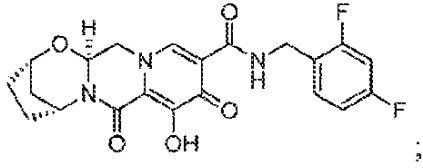
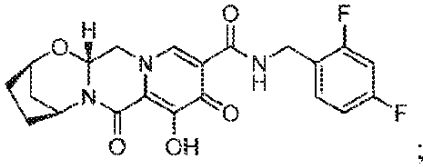
20

30

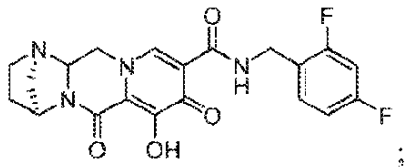
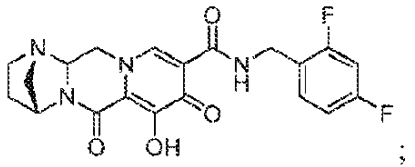
40

50

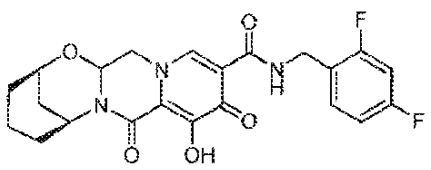
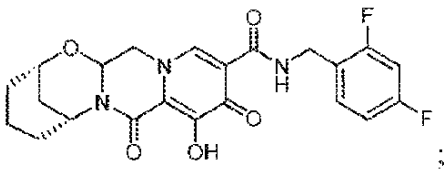
- [8] 各 R^a は水素である、前記 [1] ~ [7] のいずれか 1 項に記載の化合物。
- [9] 1 個の R^a はメチルであり、そして残りの R^a の各々は水素である、前記 [1] ~ [7] のいずれか 1 項に記載の化合物。
- [10] 少なくとも 1 個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である、前記 [1] ~ [7] のいずれか 1 項に記載の化合物。
- [11] 2 個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である、前記 [1] ~ [7] のいずれか 1 項に記載の化合物。
- [12] 1 個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である、前記 [1] ~ [7] のいずれか 1 項に記載の化合物。
- [13] X は - O - である、前記 [1] ~ [2] または [5] ~ [12] のいずれか 1 項に記載の化合物。 10
- [14] X は - NZ^3 - である、前記 [1] ~ [2] または [5] ~ [12] のいずれか 1 項に記載の化合物。
- [15] X は - NH - である、前記 [1] ~ [2] または [5] ~ [12] のいずれか 1 項に記載の化合物。
- [16] X は - CHZ^3 - であり、そして Z^1 と Z^3 とが一緒になって、- L - を形成する、前記 [1] ~ [2] または [5] ~ [12] のいずれか 1 項に記載の化合物。
- [17] Z^2 は水素である、前記 [16] に記載の化合物。
- [18] X は - CH_2 - である、前記 [1] ~ [2] または [5] ~ [12] のいずれか 1 項に記載の化合物。 20
- [19] Z^4 は、結合または - CH_2 - である、前記 [1] または [5] ~ [18] のいずれか 1 項に記載の化合物。
- [20] Z^4 は - CH_2 - である、前記 [1] または [5] ~ [18] のいずれか 1 項に記載の化合物。
- [21] Z^4 は結合である、前記 [1] または [5] ~ [18] のいずれか 1 項に記載の化合物。
- [22] Y^1 および Y^2 は各々独立して、水素、メチルまたはトリフルオロメチルである、前記 [1] または [5] ~ [21] のいずれか 1 項に記載の化合物。
- [23] R^1 は、1 個のハロゲンで置換されている、前記 [1] ~ [22] のいずれか 1 項に記載の化合物。 30
- [24] R^1 は、4 - フルオロフェニルまたは 2 - フルオロフェニルである、前記 [23] に記載の化合物。
- [25] R^1 は、2 個のハロゲンで置換されている、前記 [1] ~ [22] のいずれか 1 項に記載の化合物。
- [26] R^1 は、2, 4 - ジフルオロフェニル、2, 3 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、または 3, 5 - ジフルオロフェニルである、前記 [25] に記載の化合物。
- [27] R^1 は 2, 4 - ジフルオロフェニルである、前記 [26] に記載の化合物。
- [28] R^1 は、3 個のハロゲンで置換されている、前記 [1] ~ [22] のいずれか 1 項に記載の化合物。 40
- [29] R^1 は、2, 4, 6 - トリフルオロフェニルまたは 2, 3, 4 - トリフルオロフェニルである、前記 [28] に記載の化合物。
- [30] R^1 は 2, 4, 6 - トリフルオロフェニルである、前記 [29] に記載の化合物。
- [31]



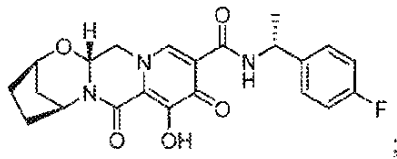
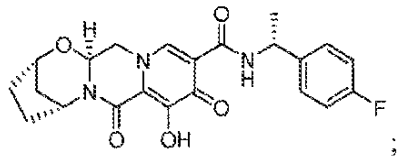
10



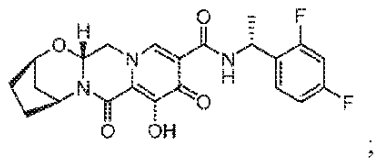
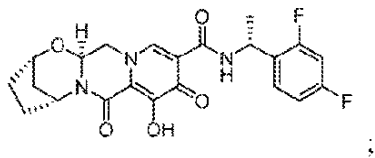
20



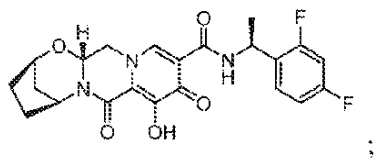
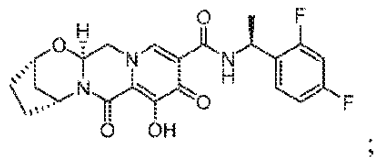
30



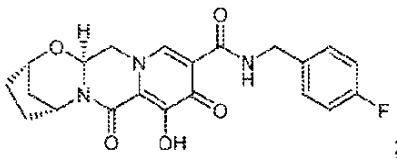
10

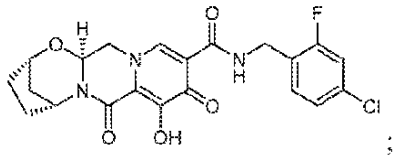
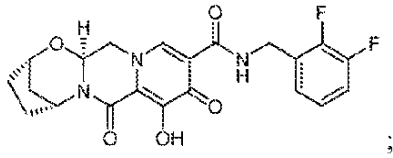


20

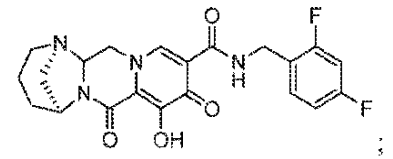
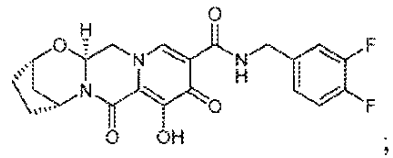


30

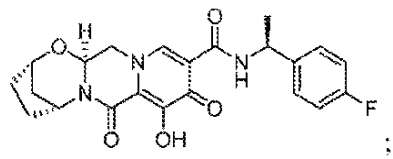
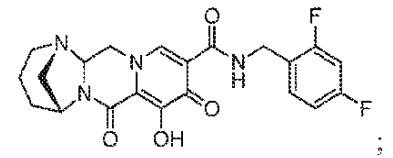




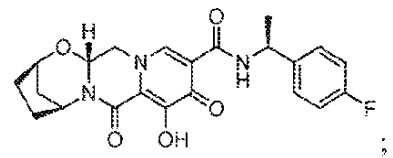
10

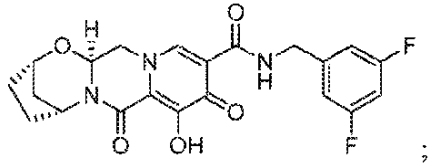
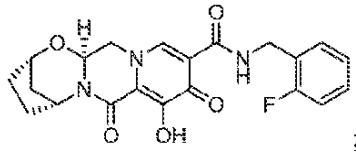


20

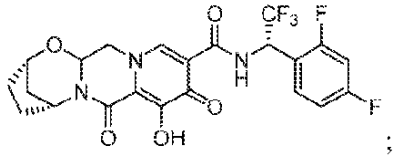
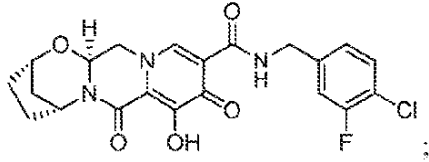


30

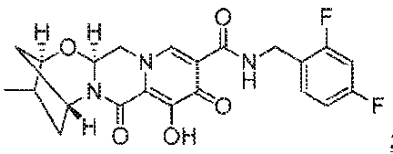
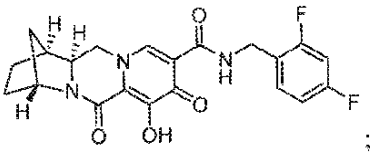




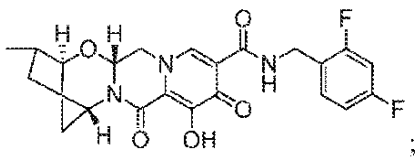
10



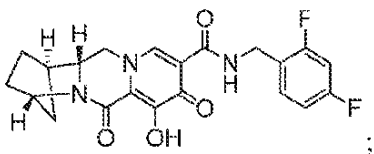
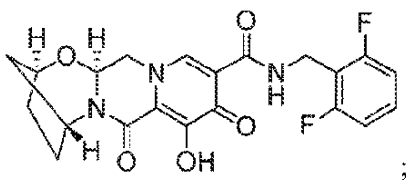
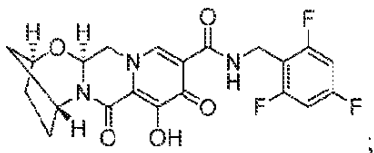
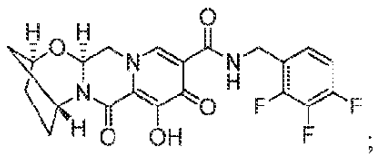
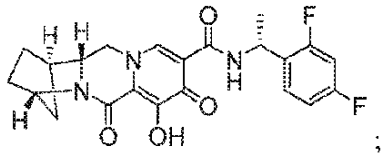
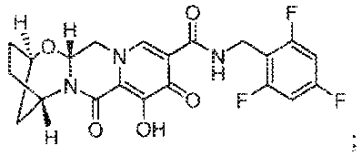
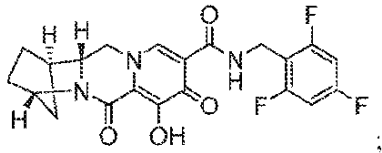
20



30



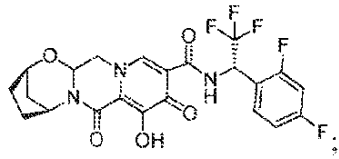
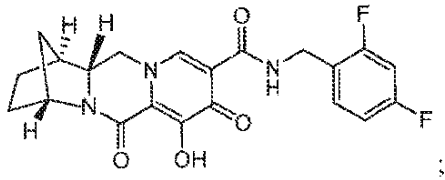
40



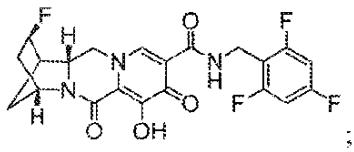
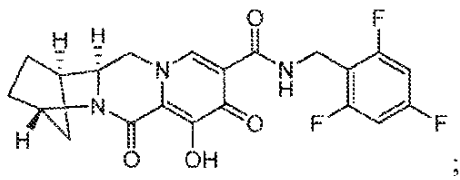
10

20

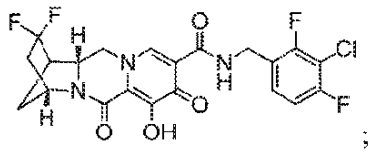
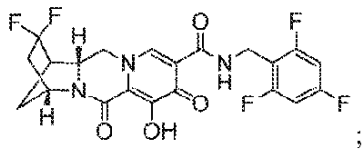
30



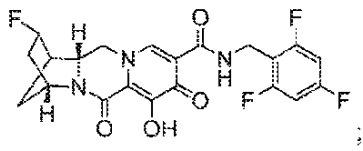
10

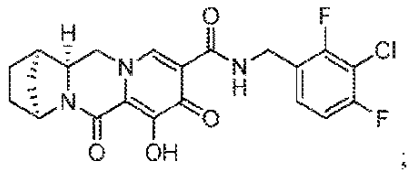
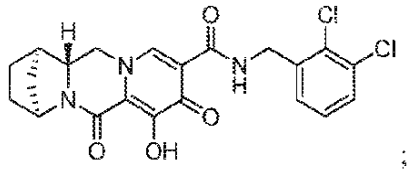


20

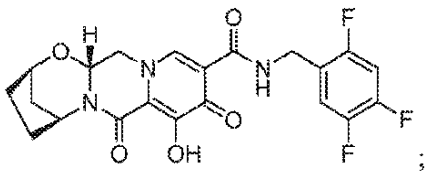
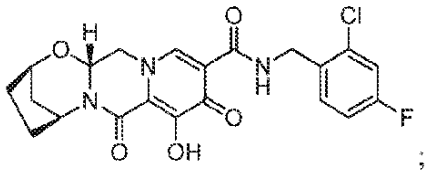


30

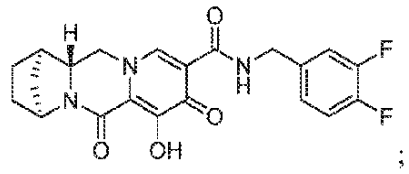
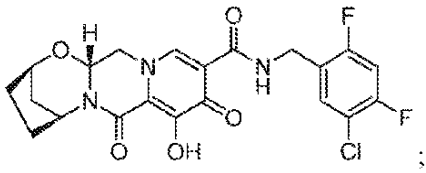




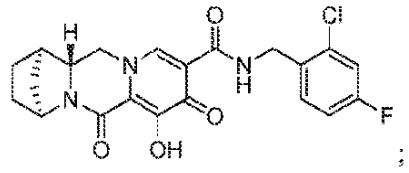
10



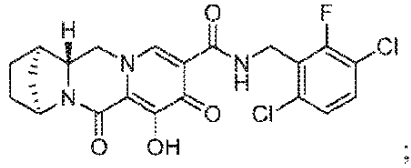
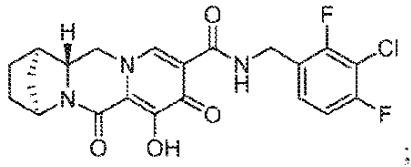
20



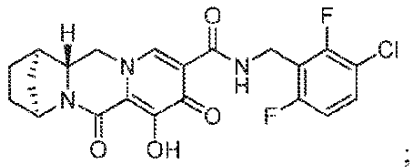
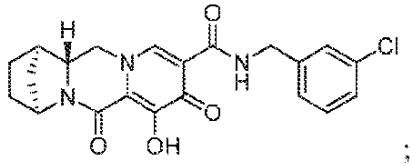
30



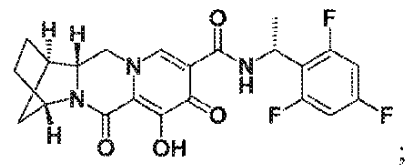
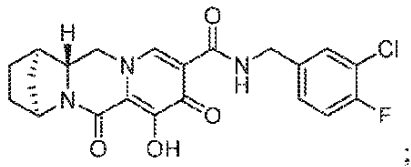
40



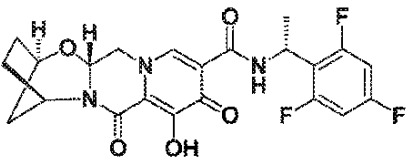
10



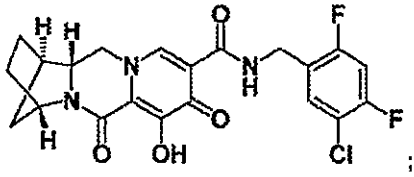
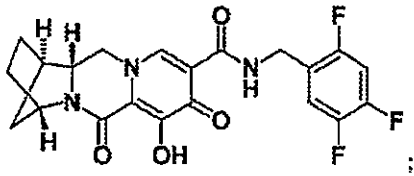
20



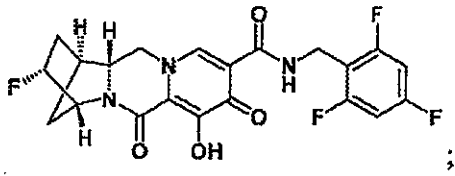
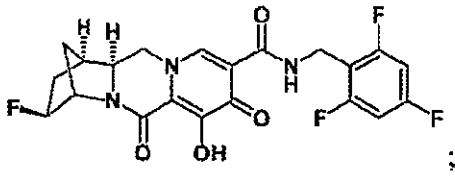
30



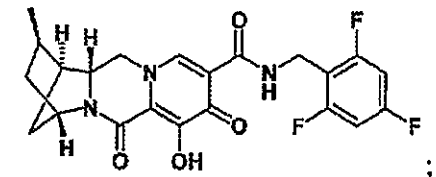
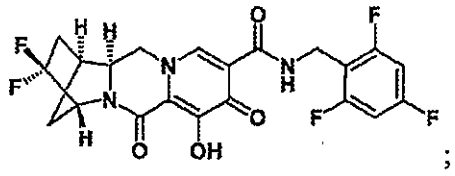
40



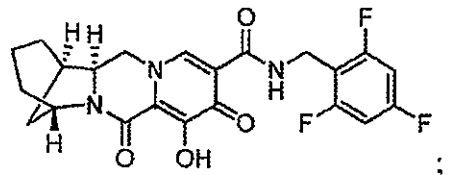
10



20

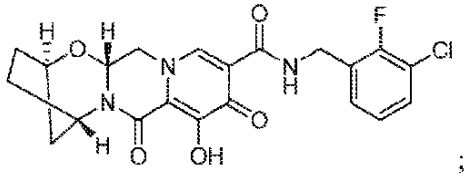
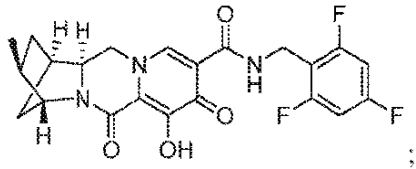


30

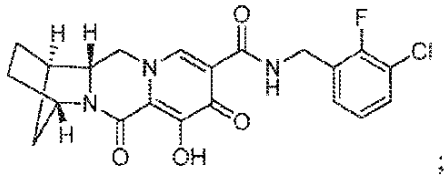
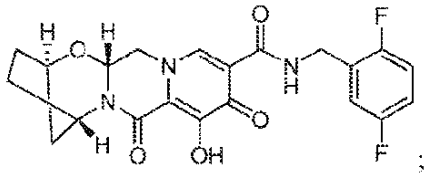


40

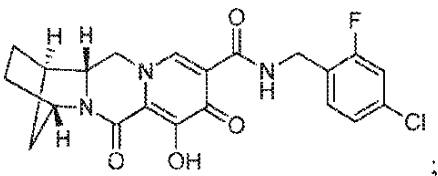
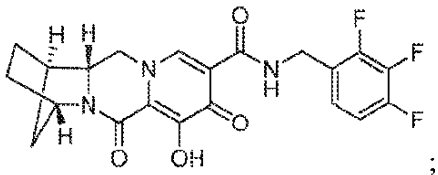




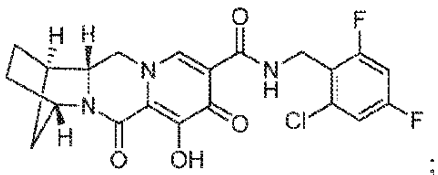
10



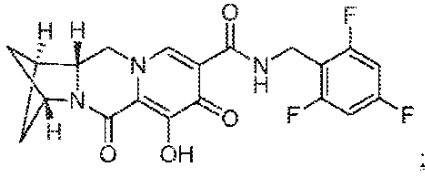
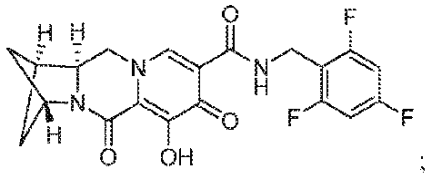
20



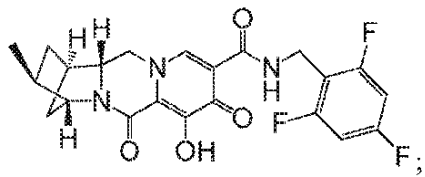
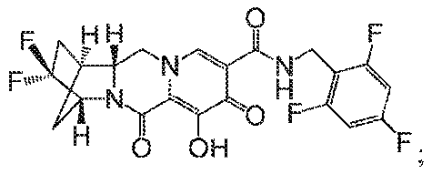
30



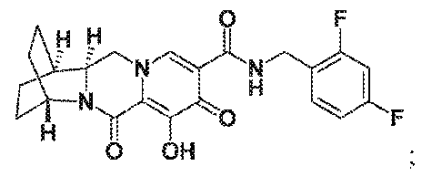
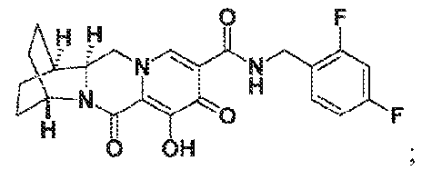
40



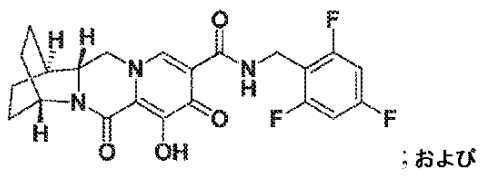
10



20

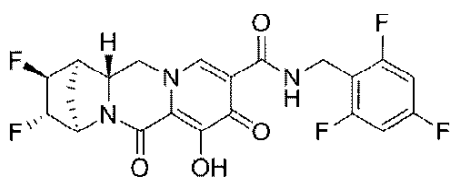


30



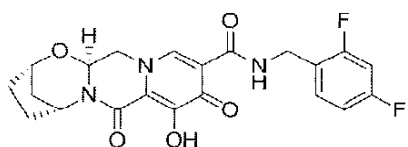
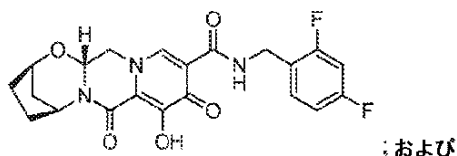
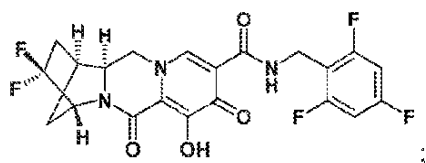
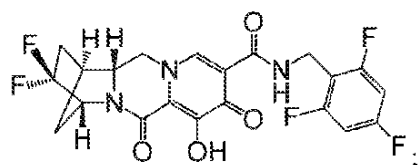
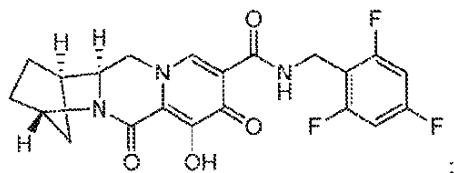
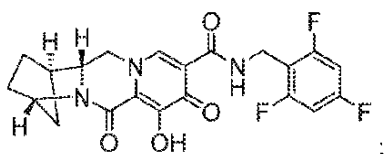
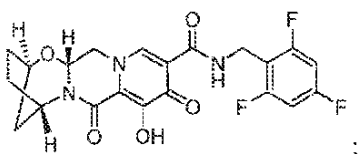
；および

40



から選択される、前記〔1〕に記載の化合物。

〔32〕



から選択される、前記〔1〕に記載の化合物。

〔33〕前記〔1〕～〔32〕のいずれか1項に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤を含有する、薬学的組成物。

〔34〕1種または1種より多くのさらなる治療剤をさらに含有する、前記〔33〕に記載の薬学的組成物。

〔35〕前記1種または1種より多くのさらなる治療剤は、抗HIV剤である、前記〔34〕に記載の薬学的組成物。

〔36〕前記1種または1種より多くのさらなる治療剤は、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオチド阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、前記〔35〕に記載の薬学的組成物。

10

20

30

40

50

〔 3 7 〕 H I V 感染を有するか、または H I V 感染を有する危険があるヒトにおいて、H I V 感染を処置する方法であって、該ヒトに、治療有効量の前記〔 1 〕～〔 3 2 〕のいずれか 1 項に記載の化合物、または前記〔 3 3 〕に記載の薬学的組成物を投与することによる、方法。

〔 3 8 〕 前記ヒトに、治療有効量の 1 種または 1 種より多くのさらなる治療剤を投与する工程をさらに包含する、前記〔 3 7 〕に記載の方法。

〔 3 9 〕 前記 1 種または 1 種より多くのさらなる治療剤は、抗 H I V 剤である、前記〔 3 8 〕に記載の方法。

〔 4 0 〕 前記 1 種または 1 種より多くのさらなる治療剤は、H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、前記〔 3 9 〕に記載の方法。

〔 4 1 〕 H I V 感染を有するか、または H I V 感染を有する危険があるヒトにおける、H I V 感染の処置のための、前記〔 1 〕～〔 3 2 〕のいずれか 1 項に記載の化合物、または前記〔 3 3 〕に記載の薬学的組成物の使用。

〔 4 2 〕 前記ヒトに、治療有効量の 1 種または 1 種より多くのさらなる治療剤を投与する工程をさらに包含する、前記〔 4 1 〕に記載の使用。

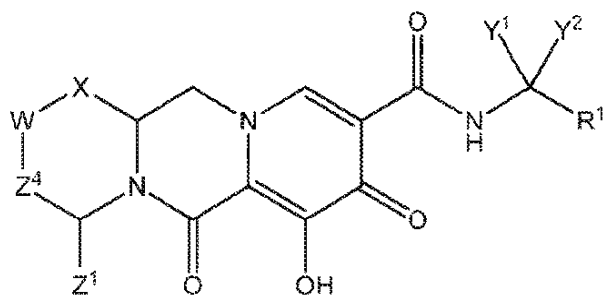
〔 4 3 〕 前記 1 種または 1 種より多くのさらなる治療剤は、抗 H I V 剤である、前記〔 4 2 〕に記載の使用。

〔 4 4 〕 前記 1 種または 1 種より多くのさらなる治療剤は、H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオチド阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、前記〔 4 3 〕に記載の使用。

〔 4 5 〕 医学治療において使用するための、前記〔 1 〕～〔 3 2 〕のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

〔 4 6 〕 H I V 感染の治療処置において使用するための、前記〔 1 〕～〔 3 2 〕のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

〔 4 7 〕 以下の式 (I) :



(I)

を有する化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩であって、式 (I) において :

X は、 $-O-$ または $-NZ^3-$ または $-CHZ^3-$ であり ;

W は、 $-O-$ または $-NZ^2-$ または $-CHZ^2-$ であり ;

Z¹、Z² および Z³ は各々独立して、水素もしくは C₁₋₃ アルキルであるか、または Z¹ と Z²、もしくは Z¹ と Z³ とが一緒になって、 $-L-$ を形成し、ここで L は、 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C$

10

20

30

40

50

$(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ または $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ であり；

Z^4 は、結合または $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2NR^aCH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、 $-CH_2S(O)CH_2-$ または $-CH_2SO_2CH_2-$ であり；

Y^1 および Y^2 は各々独立して、水素、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} ハロアルキルであるか、あるいは Y^1 と Y^2 とが、これらが結合している炭素原子と一緒に、3個～6個の環原子を有する炭素環式環、または3個～6個の環原子を有する複素環式環を形成し、ここで該炭素環式環または複素環式環は、1個または1個より多くの R^a で必要に応じて置換されており；

R^1 は、必要に応じて置換されたアリールまたは必要に応じて置換されたヘテロアリールであり；そして

各 R^a は独立して、水素、ハロ、ヒドロキシルもしくは C_{1-4} アルキルであるか、または2個の R^a 基が、これらが結合している炭素原子と一緒に、 $C=O$ を形成し、そして

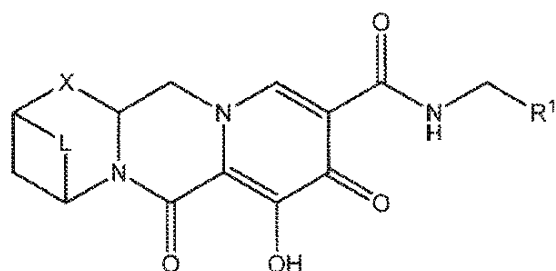
(i) Z^1 と Z^2 、もしくは Z^1 と Z^3 とが一緒になって、 $-L-$ を形成するか；または (ii) Y^1 と Y^2 とが、これらが結合している炭素原子と一緒に、3個～6個の環原子を有する炭素環式環、もしくは3個～6個の環原子を有する複素環式環を形成するかの少なくとも一方である、

化合物またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩。

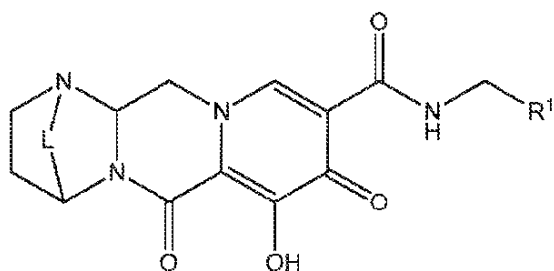
[48] W は $-CHZ^2-$ である、前記 [47] に記載の化合物。

[49] Z^1 と Z^2 、または Z^1 と Z^3 とが一緒になって、 $-L-$ を形成する、前記 [47] または [48] に記載の化合物。

[50] 以下の式 (II-A)、(II-B)、または (II-C)：

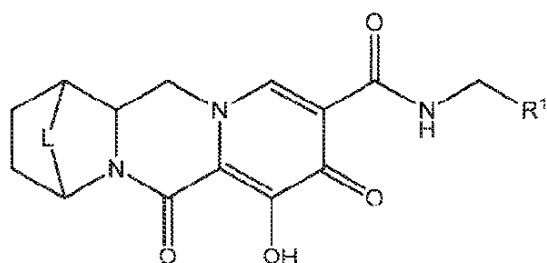


(II-A)



(II-B)

；または



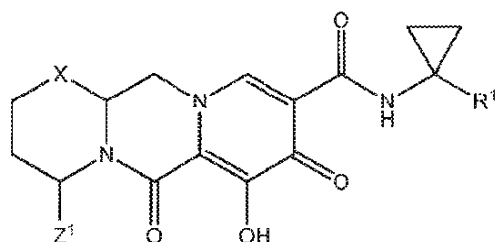
(II-C)

のうちの1つを有し、

ここでLは、 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ または $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ である、前記〔49〕に記載の化合物。

〔51〕 Y^1 と Y^2 とが、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、3個～6個の環原子を有する炭素環式環、または3個～6個の環原子を有する複素環式環を形成する、前記〔47〕または〔48〕に記載の化合物。

〔52〕以下の式(III-A)、(III-B)、(III-C)または(III-D)：

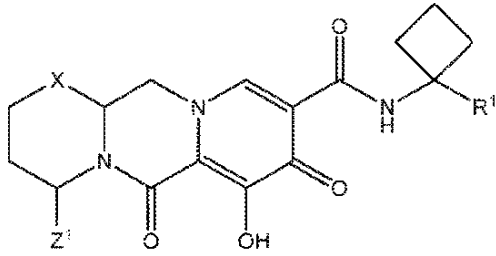


(III-A)

10

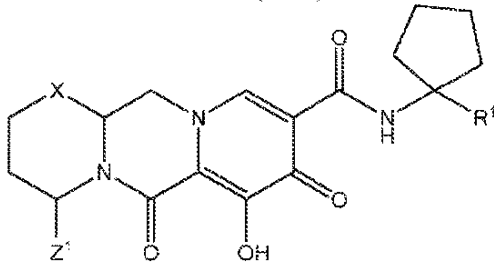
20

30



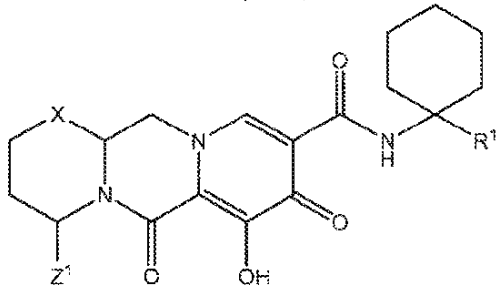
;

(III-B)



;または

(III-C)



(III-D)

のうちの1つを有し、

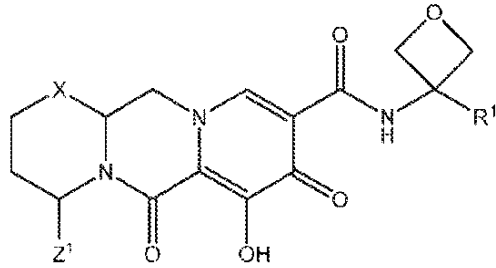
ここで Z^1 および Z^3 は各々独立して、水素または C_{1-3} アルキルである、前記〔51〕に記載の化合物。

〔53〕以下の式 (III-E)、(III-F)、(III-G) または (III-H) :

10

20

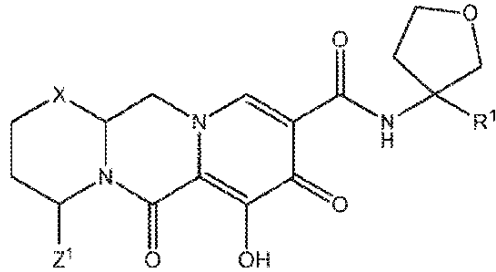
30



;

10

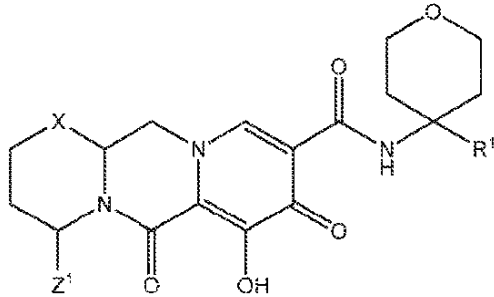
(III-E)



;

20

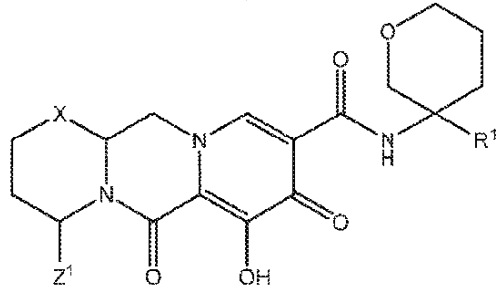
(III-F)



:または

30

(III-G)



,

40

(III-H)

のうちの1つを有し、

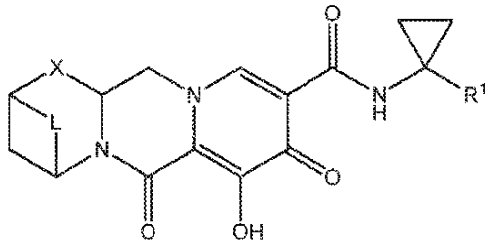
ここで Z¹および Z³は各々独立して、水素または C₁₋₃アルキルである、前記〔51〕に記載の化合物。

〔54〕(i) Z¹と Z²、または Z¹と Z³とが一緒になって、-L-を形成し、かつ(i i) Y¹と Y²とが、これらが結合している炭素原子と一緒に、3個~6個の環原子を有する炭素環式環または3個~6個の環原子を有する複素環式環を形成する、の両方で

50

ある、前記〔47〕または〔48〕に記載の化合物。

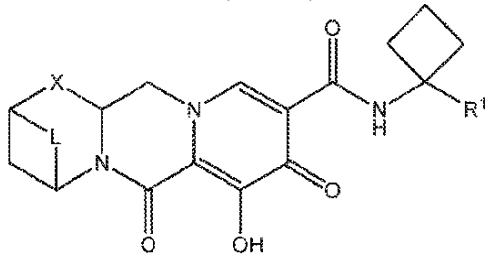
〔55〕以下の式(IV-AA)、(IV-AB)、(IV-AC)、(IV-AD)、(IV-AE)、(IV-AF)、(IV-AG)または(IV-AH)：



10

;

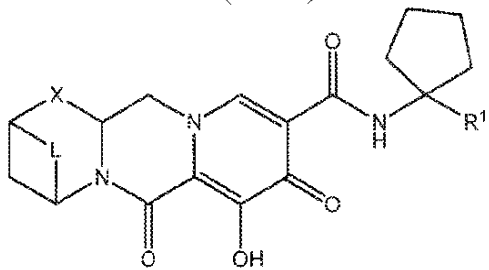
(IV-AA)



20

;

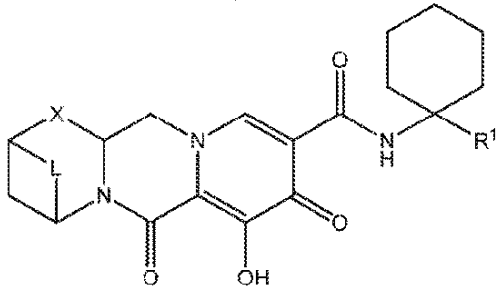
(IV-AB)



30

;

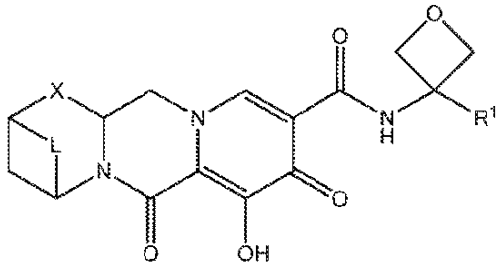
(IV-AC)



;

10

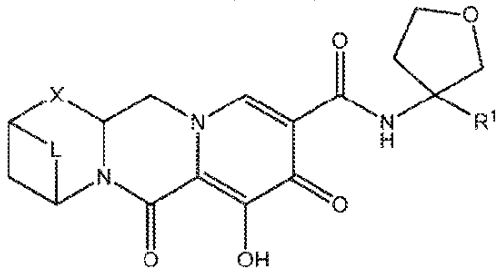
(IV-AD)



;

20

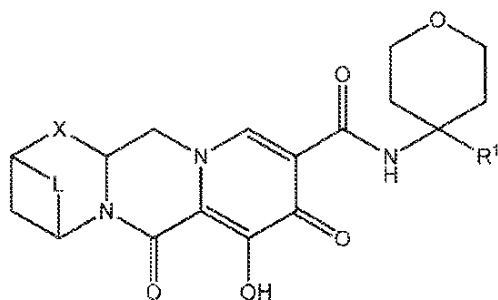
(IV-AE)



;

30

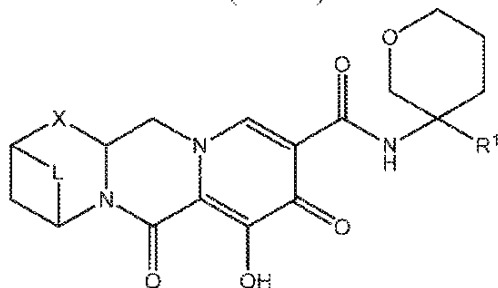
(IV-AF)



;または

10

(IV-AG)



(IV-AH)

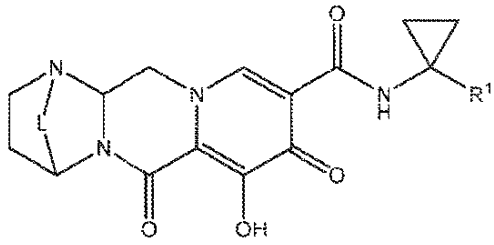
20

のうちの1つを有し、

ここでLは、 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ または $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ である、前記〔54〕に記載の化合物。

30

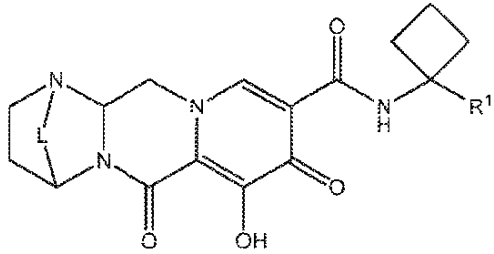
〔56〕以下の式 (IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG) または (IV-BH) :



;

(IV-BA)

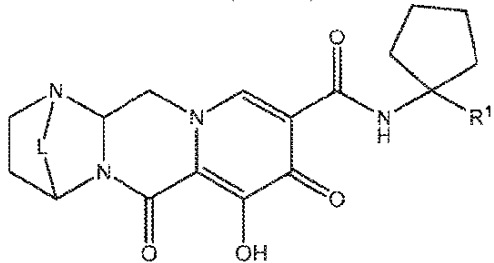
10



;

(IV-BB)

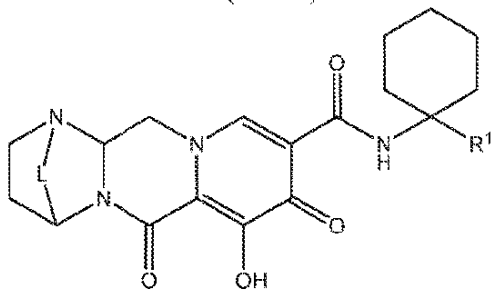
20



;

(IV-BC)

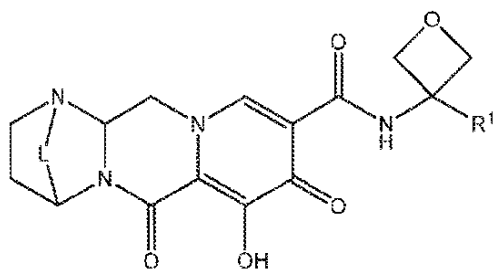
30



;

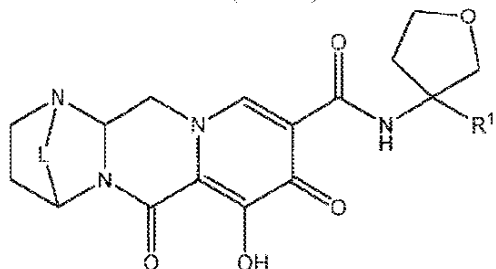
(IV-BD)

40



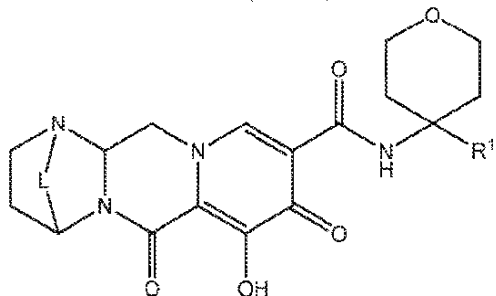
;

(IV-BE)



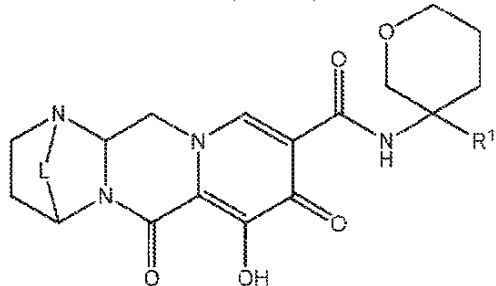
;

(IV-BF)



;または

(IV-BG)



(IV-BH)

のうちの1つを有し、

ここでLは、- C (R^a)₂ -、- C (R^a)₂ C (R^a)₂ -、- C (R^a)₂ C (R^a)₂ C (R^a)₂ -、- C (R^a)₂ C (R^a)₂ C (R^a)₂ C (R^a)₂ -、- C (R^a)₂ O C (R^a)₂ -、- C (R^a)₂ N R^a C (R^a)₂ -、- C (R^a)₂ S C (R^a)₂ -、- C (R^a)₂ S (O) C (R^a)₂ -、- C (R^a)₂ S O₂ C (R^a)₂ -、- C (R^a)₂ O C (R^a)₂ C (R^a)₂ -、- C (R^a)₂ C (R^a)₂ O C (R^a)₂ -、- C (R^a)₂ N R^a C (R^a)₂ C (R^a)₂ -、- C (R^a)₂ C (R^a)₂ N R^a C (R^a)₂ -、- C (R^a)₂ S C (R^a)₂ C (R^a)₂ -、- C (R^a)₂ C (R^a)₂ S C (R^a)₂ -、- C (R^a)₂ S (O) C (R^a)₂ C (R^a)₂ -

10

20

30

40

50

$(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ または $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$ である、前記〔54〕に記載の化合物。

〔57〕Lは、 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、または $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ である、前記〔47〕～〔50〕または〔54〕～〔56〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔58〕Lは $-C(R^a)_2-$ である、前記〔57〕に記載の化合物。

〔59〕Lは $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ である、前記〔57〕に記載の化合物。

〔60〕Lは $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ である、前記〔57〕に記載の化合物

10

〔61〕各 R^a は水素である、前記〔47〕～〔50〕または〔54〕～〔60〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔62〕1個の R^a はメチルであり、そして残りの R^a の各々は水素である、前記〔47〕～〔50〕または〔54〕～〔60〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔63〕少なくとも1個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である、前記〔47〕～〔50〕または〔54〕～〔60〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔64〕2個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である、前記〔47〕～〔50〕または〔54〕～〔60〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔65〕1個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である、前記〔47〕～〔50〕または〔54〕～〔60〕のいずれか1項に記載の化合物。

20

〔66〕Lは、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、または $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ である、前記〔47〕～〔50〕または〔54〕～〔56〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔67〕Lは $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ である、前記〔47〕～〔50〕または〔54〕～〔56〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔68〕各 R^a は水素である、前記〔66〕または〔67〕に記載の化合物。

〔69〕1個の R^a はメチルであり、そして残りの R^a の各々は水素である、前記〔66〕または〔67〕に記載の化合物。

30

〔70〕少なくとも1個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である、前記〔66〕または〔67〕に記載の化合物。

〔71〕2個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である、前記〔66〕または〔67〕に記載の化合物。

〔72〕1個の R^a はハロゲンであり、そして残りの R^a の各々は水素である、前記〔66〕または〔67〕に記載の化合物。

〔73〕Xは $-O-$ である、前記〔47〕～〔55〕または〔57〕～〔72〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔74〕 Z^2 は水素である、前記〔73〕に記載の化合物。

〔75〕Xは $-NZ^3-$ である、前記〔47〕～〔72〕のいずれか1項に記載の化合物

40

〔76〕Xは $-NH-$ である、前記〔47〕～〔72〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔77〕Xは $-CHZ^3-$ である、前記〔47〕～〔55〕または〔57〕～〔72〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔78〕Xは $-CH_2-$ である、前記〔47〕～〔55〕または〔57〕～〔72〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔79〕 Z^4 は、結合または $-CH_2-$ である、前記〔47〕～〔49〕、〔51〕、〔54〕または57～78のいずれか1項に記載の化合物。

〔80〕 Z^4 は $-CH_2-$ である、前記〔47〕～〔49〕、〔51〕、〔54〕または57～78のいずれか1項に記載の化合物。

50

〔 8 1 〕 Z⁴は結合である、前記〔 4 7 〕～〔 4 9 〕、〔 5 1 〕、〔 5 4 〕または5 7 ～ 7 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔 8 2 〕 Y¹およびY²は各々独立して、水素、メチルまたはトリフルオロメチルである、前記〔 4 7 〕～〔 4 9 〕または〔 5 7 〕～〔 8 1 〕のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔 8 3 〕 R¹はフェニルである、前記〔 4 7 〕～〔 8 2 〕のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔 8 4 〕 R¹はピリジニルである、前記〔 4 7 〕～〔 8 2 〕のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔 8 5 〕 R¹は、少なくとも 1 個のハロゲンで置換されている、前記〔 4 7 〕～〔 8 4 〕のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔 8 6 〕 R¹は、1 個のハロゲンで置換されている、前記〔 4 7 〕～〔 8 4 〕のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔 8 7 〕 R¹は、4 - フルオロフェニルまたは 2 - フルオロフェニルである、前記〔 8 6 〕に記載の化合物。

〔 8 8 〕 R¹は、2 個のハロゲンで置換されている、前記〔 4 7 〕～〔 8 4 〕のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔 8 9 〕 R¹は、2, 4 - ジフルオロフェニル、2, 3 - ジフルオロフェニル、2, 6 - ジフルオロフェニル、3 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、2 - フルオロ - 4 - クロロフェニル、または 3, 5 - ジフルオロフェニルである、前記〔 8 8 〕に記載の化合物。

〔 9 0 〕 R¹は 2, 4 - ジフルオロフェニルである、前記〔 8 9 〕に記載の化合物。

〔 9 1 〕 R¹は、3 個のハロゲンで置換されている、前記〔 4 7 〕～〔 8 4 〕のいずれか 1 項に記載の化合物。

〔 9 2 〕 R¹は、2, 4, 6 - トリフルオロフェニルまたは 2, 3, 4 - トリフルオロフェニルである、前記〔 9 1 〕に記載の化合物。

〔 9 3 〕 R¹は 2, 4, 6 - トリフルオロフェニルである、前記〔 9 2 〕に記載の化合物。

〔 9 4 〕 R¹は、3 - トリフルオロメチル - 4 - フルオロフェニルまたは 2 - シクロプロポキシ - 4 - フルオロフェニルである、前記〔 8 5 〕に記載の化合物。

〔 9 5 〕前記〔 4 7 〕～〔 9 4 〕のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体あるいは薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤を含有する、薬学的組成物。

〔 9 6 〕 1 種または 1 種より多くのさらなる治療剤をさらに含有する、前記〔 9 5 〕に記載の薬学的組成物。

〔 9 7 〕前記 1 種または 1 種より多くのさらなる治療剤は、抗 HIV 剤である、前記〔 9 6 〕に記載の薬学的組成物。

〔 9 8 〕前記 1 種または 1 種より多くのさらなる治療剤は、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオチド阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、前記〔 9 7 〕に記載の薬学的組成物。

〔 9 9 〕 HIV 感染を有するか、または HIV 感染を有する危険があるヒトにおいて、HIV 感染を処置する方法であって、該ヒトに、治療有効量の前記〔 4 7 〕～〔 9 4 〕のいずれか 1 項に記載の化合物、または前記〔 9 5 〕に記載の薬学的組成物を投与することによる、方法。

〔 1 0 0 〕前記ヒトに、治療有効量の 1 種または 1 種より多くのさらなる治療剤を投与する工程をさらに包含する、前記〔 9 9 〕に記載の方法。

〔 1 0 1 〕前記 1 種または 1 種より多くのさらなる治療剤は、抗 HIV 剤である、前記〔 1 0 0 〕に記載の方法。

〔 1 0 2 〕前記 1 種または 1 種より多くのさらなる治療剤は、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオシド阻害剤、

10

20

30

40

50

逆転写酵素のH I Vヌクレオチド阻害剤、およびH I Vを処置するための他の薬物、ならびにこれらの組み合わせからなる群より選択される、前記〔101〕に記載の方法。

〔103〕H I V感染を有するか、またはH I V感染を有する危険があるヒトにおける、H I V感染の処置のための、前記〔47〕～〔94〕のいずれか1項に記載の化合物、または前記〔95〕に記載の薬学的組成物の使用。

〔104〕前記ヒトに、治療有効量の1種または1種より多くのさらなる治療剤を投与する工程をさらに包含する、前記〔103〕に記載の使用。

〔105〕前記1種または1種より多くのさらなる治療剤は、抗H I V剤である、前記〔104〕に記載の使用。

〔106〕前記1種または1種より多くのさらなる治療剤は、H I Vプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオチド阻害剤、およびH I Vを処置するための他の薬物、ならびにこれらの組み合わせからなる群より選択される、前記〔105〕に記載の使用。

〔107〕医学治療において使用するための、前記〔47〕～〔94〕のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

〔108〕H I V感染の治療処置において使用するための、前記〔47〕～〔94〕のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 61/845,803

(32)優先日 平成25年7月12日(2013.7.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(74)代理人 100196405

弁理士 小松 邦光

(72)発明者 ジン, ハオルン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスターシティ, レイクサイド ドライブ
333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 レザーウィズ, スコット イー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスターシティ, レイクサイド ドライブ
333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 マーティン, テレサ アレハンドラ トレホ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスターシティ, レイクサイド ドライブ
333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ベーコン, エリザベス エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスターシティ, レイクサイド ドライブ
333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 コッテル, ジェロミー ジェイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスターシティ, レイクサイド ドライブ
333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 カイ, ゼンホン アール.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスターシティ, レイクサイド ドライブ
333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ピュン, ヒュン-ジュン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスターシティ, レイクサイド ドライブ
333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 モーガネリ, フィリップ アントニー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスターシティ, レイクサイド ドライブ
333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ジ, ミンゼ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスターシティ, レイクサイド ドライブ
333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 テイラー, ジェイムズ ジー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスターシティ, レイクサイド ドライブ
333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 チェン, シャオウ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスターシティ, レイクサイド ドライブ
333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ミッシュ, マイケル アール.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスターシティ, レイクサイド ドライブ
333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 デサイ, マノジ シー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスターシティ, レイクサイド ドライブ
333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(56)参考文献 特表2008-540343(JP,A)
特許第6028105(JP,B2)
特許第6411409(JP,B2)
特許第6571256(JP,B2)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
C07D
CAplus/REGISTRY(STN)