

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6028105号  
(P6028105)

(45) 発行日 平成28年11月16日(2016.11.16)

(24) 登録日 平成28年10月21日(2016.10.21)

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

請求項の数 9 (全 196 頁)

(21) 出願番号	特願2015-549669 (P2015-549669)	(73) 特許権者	501362319
(86) (22) 出願日	平成25年12月19日 (2013.12.19)		ギリアード サイエンス インコーポレ ーテッド
(65) 公表番号	特表2016-508134 (P2016-508134A)		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
(43) 公表日	平成28年3月17日 (2016.3.17)	(74) 代理人	100086771
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/076367		弁理士 西島 孝喜
(87) 国際公開番号	W02014/100323	(74) 代理人	100088694
(87) 国際公開日	平成26年6月26日 (2014.6.26)		弁理士 弟子丸 健
審査請求日	平成28年6月21日 (2016.6.21)	(74) 代理人	100094569
(31) 優先権主張番号	61/745,375		弁理士 田中 伸一郎
(32) 優先日	平成24年12月21日 (2012.12.21)	(74) 代理人	100084663
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 箱田 篤
(31) 優先権主張番号	61/788,397		
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

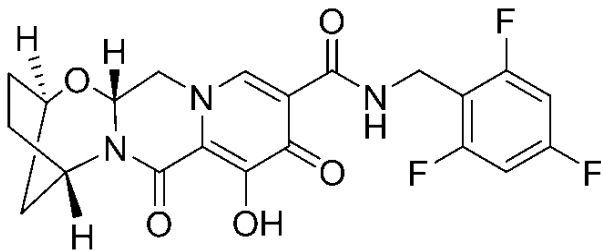
最終頁に続く

(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】

以下の構造を有する式 I a :



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物またはその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。

【請求項 3】

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、請求項 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 4】

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、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 5】

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、請求項 4 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 6】

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に使用するための、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 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に使用するための、請求項 2 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物

10

## 【請求項 8】

医学治療において使用するための、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 9】

医学治療において使用するための、請求項 2 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物

## 【発明の詳細な説明】

20

## 【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 (H I V) 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。

30

## 【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 (H I V - 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 (P a l e l l a r , N . E n g l . J . M e d . ( 1 9 9 8 ) 3 3 8 : 8 5 3 - 8 6 0 ; R i c h m a n , D . D . N a t u r e ( 2 0 0 1 ) 4 1 0 : 9 9 5 - 1 0 0 1 ) 。

40

## 【0004】

プレグナン X レセプター (P X R) 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。P X R の活性化は、代謝酵素 (例えば、シトクロム P 4 5 0 3 A 4 (C Y P 3 A 4))、ならびに肝臓および腸管における輸送に関与する酵素 (例えば、O A T P 2) の産生を上方調節または誘導す

50

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。

#### 【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し得る。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。

#### 【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。

#### 【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

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

10

20

30

40

50

1001

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

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

【非特許文献5】Zhang L, 「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 (Guideline 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>. >

10

【発明の概要】

20

【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。

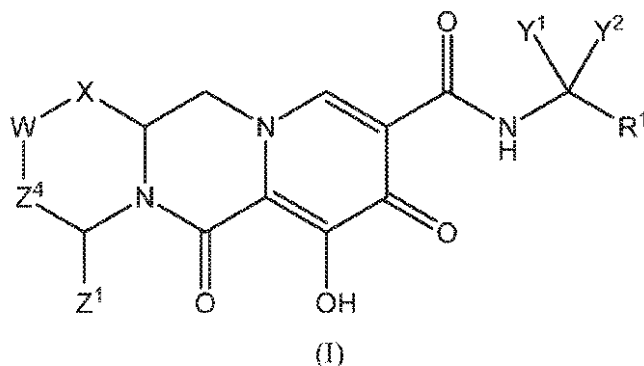
【0010】

本発明の1つの実施形態において、以下の式 (I) :

【0011】

30

【化1】



40

【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 -NZ<sup>3</sup>- または -CHZ<sup>3</sup>- であり ;

W は、-CHZ<sup>2</sup>- であり ;

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> および Z<sup>3</sup> は各々独立して、水素もしくは C<sub>1</sub> ~<sub>3</sub> アルキルであるか、または Z<sup>1</sup> と Z<sup>2</sup>、もしくは Z<sup>1</sup> と Z<sup>3</sup> とは一緒になって、-L- を形成し、ここで L は、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-

50

)<sub>2</sub> -、または - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> - であり、ここで Z<sup>1</sup> と Z<sup>2</sup>、または Z<sup>1</sup> と Z<sup>3</sup> のうちの少なくとも一方は一緒になって、 - L - を形成し

;

Z<sup>4</sup> は、結合、 - CH<sub>2</sub> -、または - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> - であり;

Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は各々独立して、水素、C<sub>1</sub> -<sub>3</sub> アルキルまたは C<sub>1</sub> -<sub>3</sub> ハロアルキルであり;

R<sup>1</sup> 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<sup>a</sup> は独立して、水素、ハロ、ヒドロキシルまたは C<sub>1</sub> -<sub>4</sub> アルキルである。

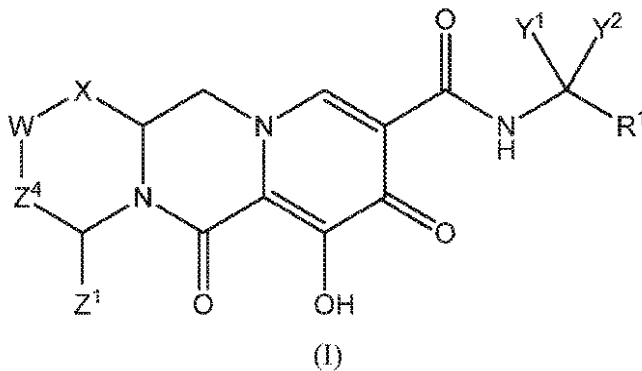
【0013】

本発明の別の実施形態において、以下の式 ( I ) :

10

【0014】

【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 - N Z<sup>3</sup> - または - C H Z<sup>3</sup> - であり;

W は、 - O - または - N Z<sup>2</sup> - または - C H Z<sup>2</sup> - であり;

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> および Z<sup>3</sup> は各々独立して、水素もしくは C<sub>1</sub> -<sub>3</sub> アルキルであるか、または Z<sup>1</sup> と Z<sup>2</sup>、もしくは Z<sup>1</sup> と Z<sup>3</sup> とは一緒になって、 - L - を形成し、ここで L は、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> O C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> N R<sup>a</sup> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> S C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> S ( O ) C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> S O<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> O C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> O C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> N R<sup>a</sup> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> N R<sup>a</sup> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> S C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> S C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> S ( O ) C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> S ( O ) C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> S O<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> -、 - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> S O<sub>2</sub> N R<sup>a</sup> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> - または - C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> N R<sup>a</sup> S O<sub>2</sub> C ( R<sup>a</sup> )<sub>2</sub> - であり;

30

Z<sup>4</sup> は、結合または - CH<sub>2</sub> -、 - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> -、 - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> -、 - CH<sub>2</sub> O CH<sub>2</sub> -、 - CH<sub>2</sub> N R<sup>a</sup> CH<sub>2</sub> -、 - CH<sub>2</sub> S CH<sub>2</sub> -、 - CH<sub>2</sub> S ( O ) CH<sub>2</sub> - または - CH<sub>2</sub> S O<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> - であり;

Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は各々独立して、水素、C<sub>1</sub> -<sub>3</sub> アルキルまたは C<sub>1</sub> -<sub>3</sub> ハロアルキルであるか、あるいは Y<sup>1</sup> と Y<sup>2</sup> 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<sup>a</sup> で必要に応じて置換されており;

40

R<sup>1</sup> 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

50

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 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  $Z^2$ 、または  $Z^1$  と  $Z^3$  とは一緒にあって、 $-L-$  を形成するか；あるいは (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、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。

10

【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。

20

【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。

30

【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。

40

【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

50

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。

20

【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徴、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、特定の特徴、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。

30

【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。

40

【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。

50

## 【0034】

「ニトロ」とは、 $-\text{NO}_2$  ラジカルをいう。

## 【0035】

「オキシ」とは、 $=\text{O}$  置換基をいう。

## 【0036】

「チオキシ」とは、 $=\text{S}$  置換基をいう。

## 【0037】

「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（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$  アルキル）、好ましくは1個～8個の炭素原子（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$  アルキル）、または1個～6個の炭素原子（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  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

## 【0038】

「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、単結合または二重結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

## 【0039】

「アルコキシ」とは、式 $-\text{OR}_A$ 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

## 【0040】

「アルキルアミノ」とは、式 $-\text{NHR}_A$ または $-\text{NR}_A\text{R}_A$ 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。

## 【0041】

「チオアルキル」とは、式 $-\text{SR}_A$ 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。

40

## 【0042】

「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。

## 【0043】

「アラルキル」とは、式 $-\text{R}_B-\text{R}_C$ の基をいい、ここで $R_B$ は、上で定義されたよう

50



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。

【0044】

「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。

10

【0045】

「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。

【0046】

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

【0047】

「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 - ブロモ - 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

【0048】

「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 - オキソピペラジニル、2 - オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、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 - オキソ - チオモルホリニル、および1, 1 - ジオキソ - 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

【0049】

「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

【0050】

「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

50

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 】

「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-オキソアゼピニル、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

【 0 0 5 2 】

「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。

20

【 0 0 5 3 】

「ヘテロアリールアルキル」とは、式 - R<sub>B</sub> R<sub>F</sub> の基をいい、ここで R<sub>B</sub> は、上で定義されたようなアルキレン鎖であり、そして R<sub>F</sub> 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、オキソ基、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<sub>G</sub>R<sub>H</sub>、-NR<sub>G</sub>C(=O)R<sub>H</sub>、-NR<sub>G</sub>C(=O)NR<sub>G</sub>R<sub>H</sub>、-NR<sub>G</sub>C(=O)OR<sub>H</sub>、-NR<sub>G</sub>C(=NR<sub>G</sub>)NR<sub>G</sub>R<sub>H</sub>、-NR<sub>G</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>H</sub>、-OC(=O)NR<sub>G</sub>R<sub>H</sub>、-OR<sub>G</sub>、-SR<sub>G</sub>、-SOR<sub>G</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>G</sub>、-OSO<sub>2</sub>R<sub>G</sub>、-SO<sub>2</sub>OR<sub>G</sub>、=NSO<sub>2</sub>R<sub>G</sub>、および-SO<sub>2</sub>NR<sub>G</sub>R<sub>H</sub>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<sub>G</sub>、-C(=O)OR<sub>G</sub>、-C(=O)NR<sub>G</sub>R<sub>H</sub>、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>G</sub>、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>G</sub>R<sub>H</sub>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<sub>G</sub>およびR<sub>H</sub>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

30

40

50

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、シアノ基、ヒドロキシ基、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。

10

## 【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基およびアミノ基は、それぞれ「保護されたヒドロキシ基」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 - ビフェニル) - 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。

20

30

40

## 【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

50

びヨウ素の同位体（例えば、それぞれ $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、および $^{125}\text{I}$ ）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 $^3\text{H}$ 、および炭素-14すなわち $^{14}\text{C}$ 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 $^2\text{H}$ ）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。

【0057】

陽電子放出同位体（例えば、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ および $^{13}\text{N}$ ）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の技術によってか、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。

【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。

【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。

【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

10

20

30

40

50

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理的活性を有する（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、ラクトピオン酸、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. Pharma 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

10

20

30

40

50

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ってもよい。

【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めら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、エキソビポであれ、インビポであれ、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

10

20

30

40

50

たは(D) - および(L) - の異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製され得るか、あるいは従来の技術(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/単離のための従来の技術としては、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】

10

「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。

【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。

20

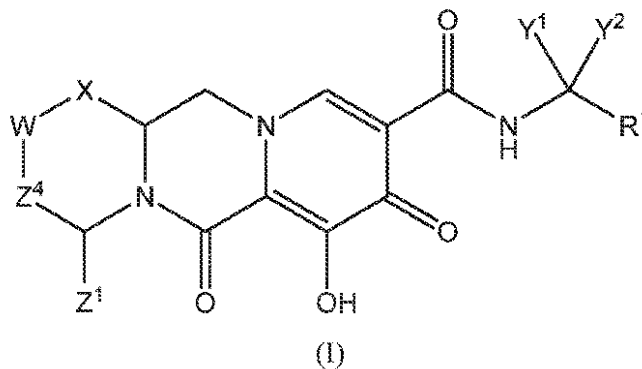
【0077】

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)：

【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：

40

Xは、-O-または-NZ<sup>3</sup>-または-CHZ<sup>3</sup>-であり；

Wは、-CHZ<sup>2</sup>-であり；

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>は各々独立して、水素もしくはC<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルであるか、またはZ<sup>1</sup>とZ<sup>2</sup>、もしくはZ<sup>1</sup>とZ<sup>3</sup>とは一緒になって、-L-を形成し、ここでLは、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-、または-C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>C(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>-であり、ここでZ<sup>1</sup>とZ<sup>2</sup>、またはZ<sup>1</sup>とZ<sup>3</sup>のうちの少なくとも一方は一緒になって、-L-を形成し；

Z<sup>4</sup>は、結合、-CH<sub>2</sub>-、または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-であり；

50

Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は各々独立して、水素、C<sub>1</sub> - 3 アルキルまたは C<sub>1</sub> - 3 ハロアルキルであり；

R<sup>1</sup> 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

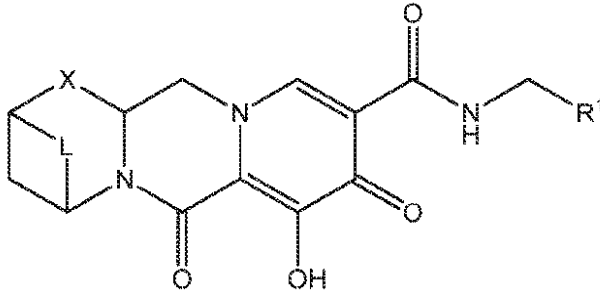
各 R<sup>2</sup> は独立して、水素、ハロ、ヒドロキシルまたは C<sub>1</sub> - 4 アルキルである。

【0080】

別の実施形態において、以下の式 (II-A)：

【0081】

【化4】



(II-A)

10

【0082】

を有する化合物が提供される。

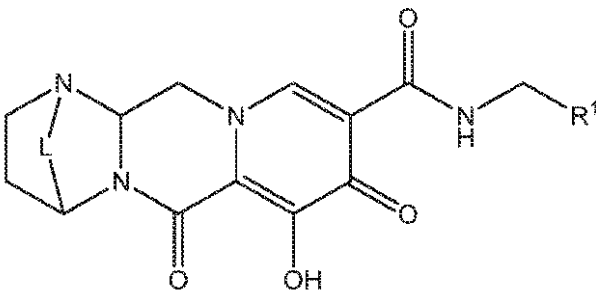
20

【0083】

別の実施形態において、以下の式 (II-B)：

【0084】

【化5】



(II-B)

30

【0085】

を有する化合物が提供される。

【0086】

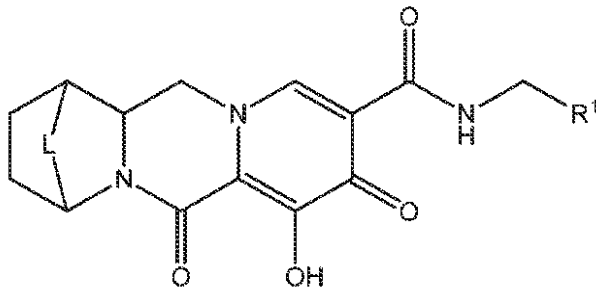
別の実施形態において、以下の式 (II-C)：

【0087】

40



## 【化6】



(II-C)

10

## 【0088】

を有する化合物が提供される。

## 【0089】

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、  
 20  
 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。

## 【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  
 30  
 、 $Z^4$ 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。

## 【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。  
 40

## 【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。

## 【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  
 50

くは ( I I - 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。

【 0 0 9 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 )、( I I - A )、( I I - B )、もしくは ( I I - 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。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 )、( I I - A )、( I I - B )、もしくは ( I I - 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。

10

【 0 0 9 8 】

別の実施形態において、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、上記のような式 ( I )、( I I - A )、( I I - B )、もしくは ( I I - 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、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 感染を処置または予防するための、上記のような式 ( I )、( I I - A )、( I I - B )、もしくは ( I I - 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。

20

【 0 0 9 9 】

別の実施形態において、上記のような式 ( I )、( I I - A )、( I I - B )、もしくは ( I I - 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。

【 0 1 0 0 】

別の実施形態において、H I V 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 )、( I I - A )、( I I - B )、もしくは ( I I - 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、H I V 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 )、( I I - A )、( I I - B )、もしくは ( I I - 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。

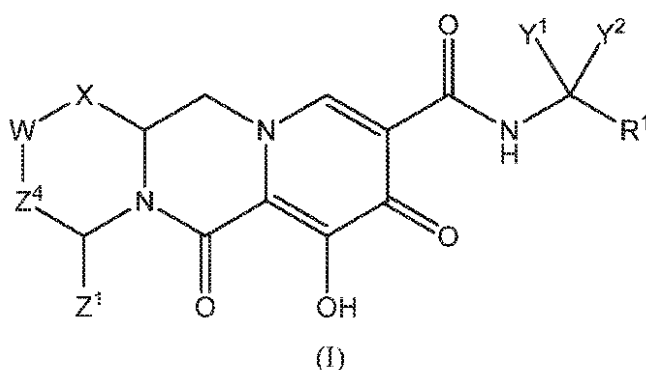
30

【 0 1 0 1 】

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 ) :

【 0 1 0 2 】

【 化 7 】



40

【 0 1 0 3 】

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 :

50

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、 $C_{1-3}$ アルキルまたは $C_{1-3}$ ハロアルキルであるか、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、 $-C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$ 、 $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ 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、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、 $=O$ 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 $Z^3$ とは一緒になって、 $-L-$ 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】

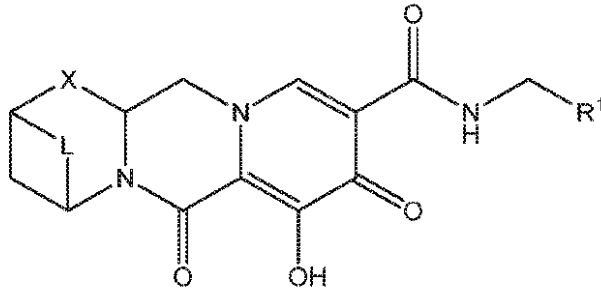
10

20

30

40

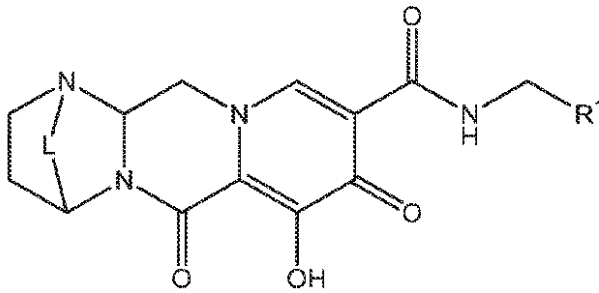
## 【化8】



(II-A)

;

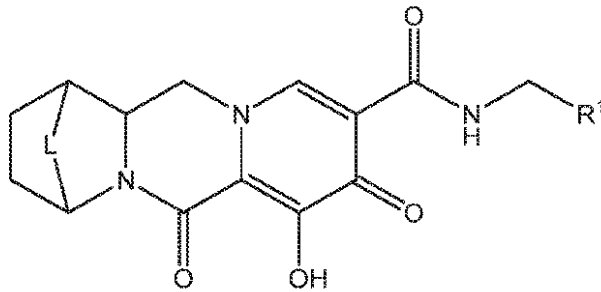
10



(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。

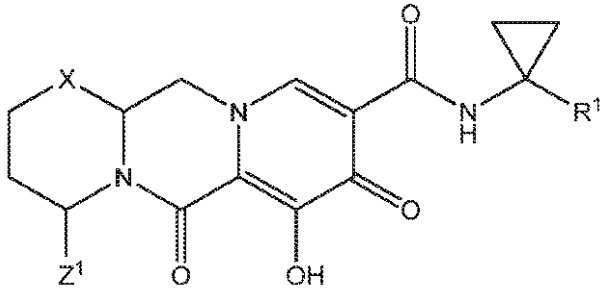
50

【 0 1 1 0 】

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) :

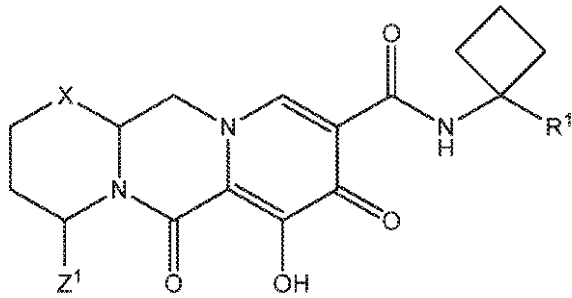
【 0 1 1 1 】

【化9】



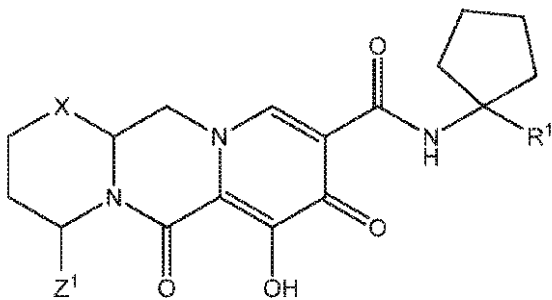
10

(III-A)



20

(III-B)



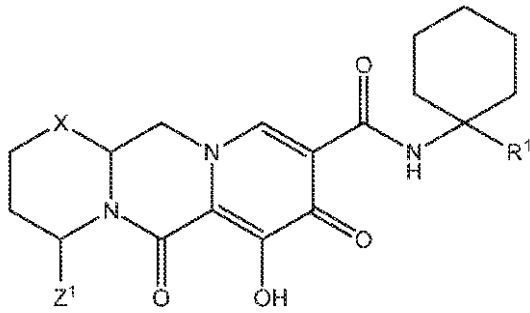
30

(III-C)

; または

【 0 1 1 2 】

【化10】



(III-D)

10

【0113】

のうちの1つを有する化合物が提供され、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。

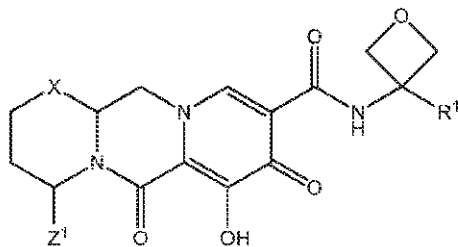
【0114】

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)：

【0115】

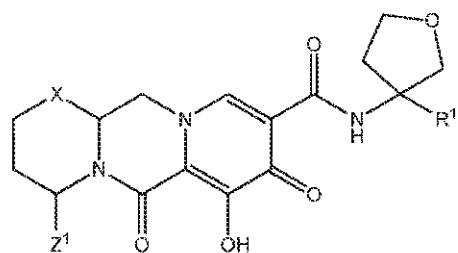
【化11】

20



(III-E)

30

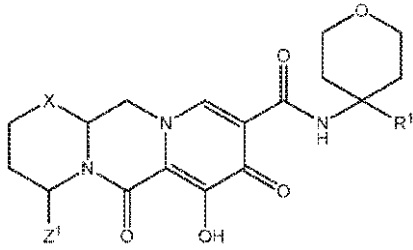


(III-F)

【0116】

40

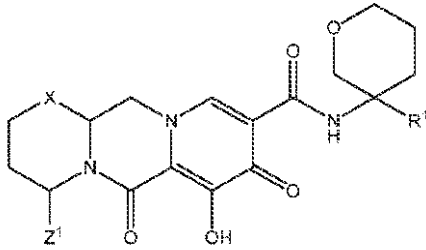
## 【化12】



;または

(III-G)

10



(III-H)

20

## 【0117】

のうちの1つを有する化合物が提供され、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。

## 【0118】

別の実施形態において、(i)  $Z^1$ と $Z^2$ 、または $Z^1$ と $Z^3$ とが一緒になって、-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。

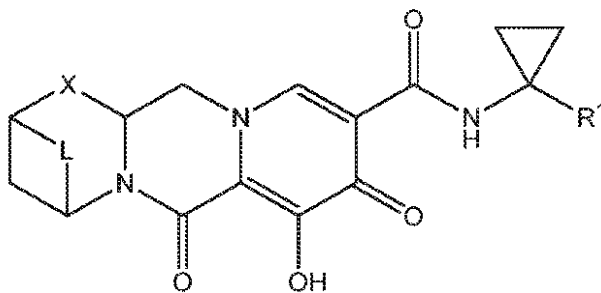
## 【0119】

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) :

30

## 【0120】

## 【化13】

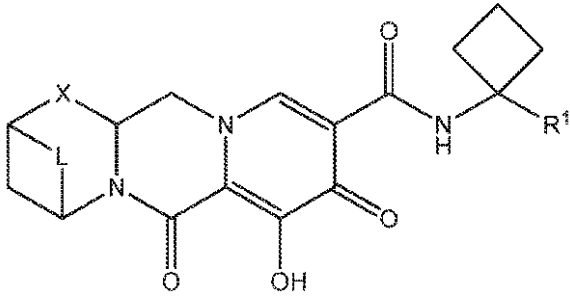


(IV-AA)

40

## 【0121】

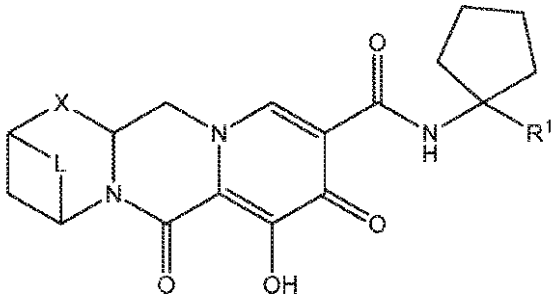
【化14】



(IV-AB)

;

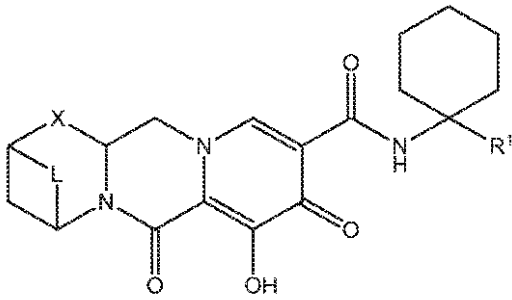
10



(IV-AC)

;

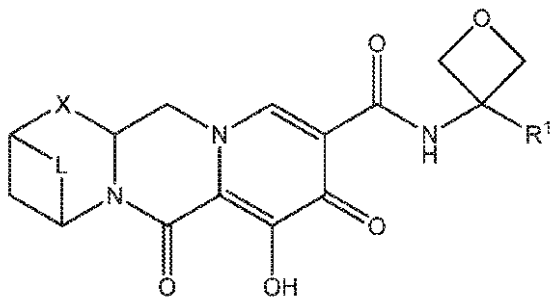
20



(IV-AD)

;

30



(IV-AE)

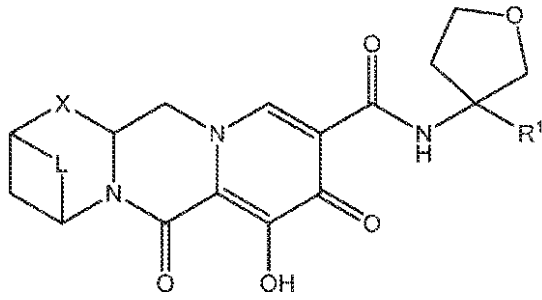
;

40

【0122】



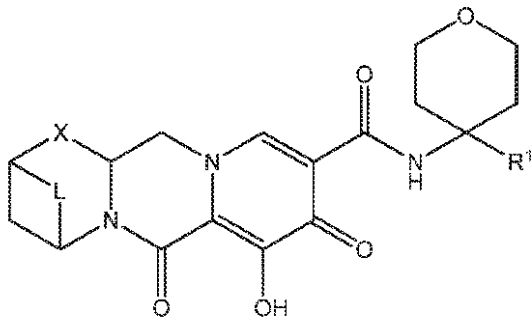
## 【化15】



(IV-AF)

;

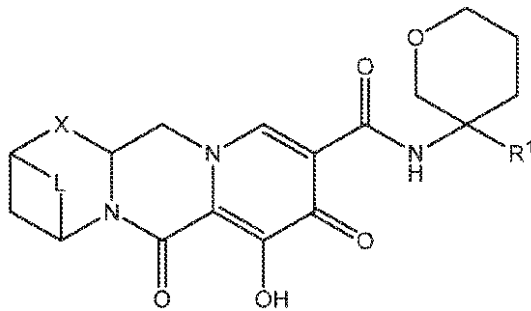
10



(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】

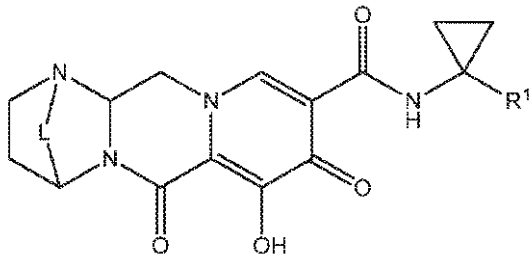
別の実施形態において、以下の式 (IV-BA)、(IV-BB)、(IV-BC)、(IV-BD)、(IV-BE)、(IV-BF)、(IV-BG) または (IV-BH

50

):

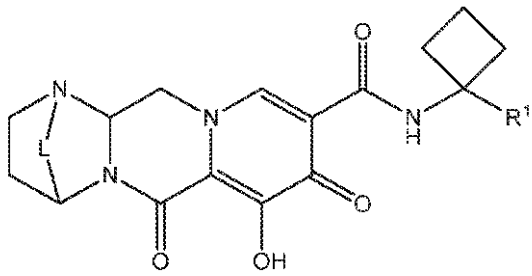
【 0 1 2 5 】

【 化 1 6 】



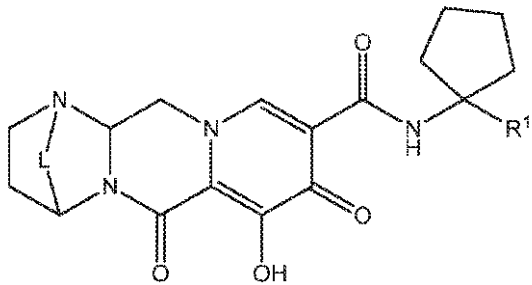
(IV-BA)

10



(IV-BB)

20

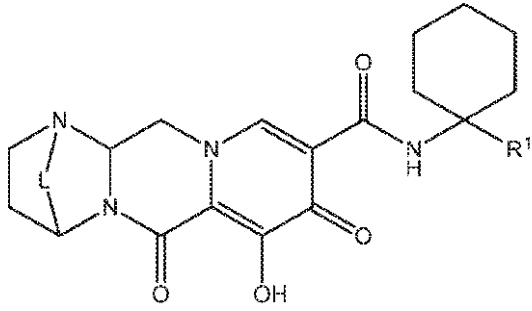


(IV-BC)

30

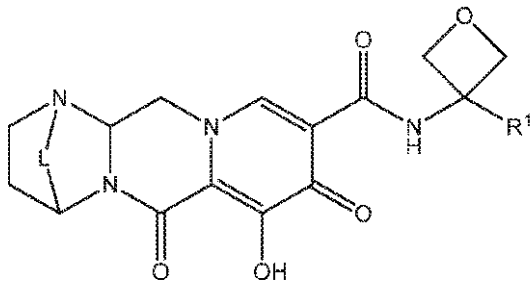
【 0 1 2 6 】

【化17】



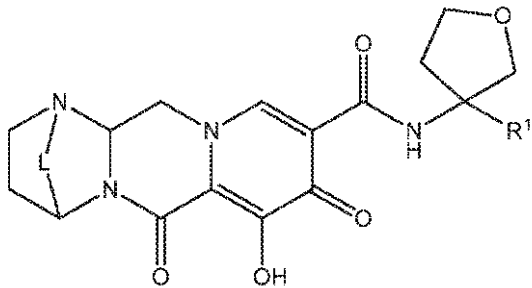
(IV-BD)

10



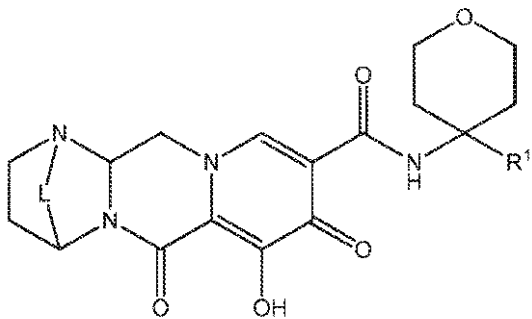
(IV-BE)

20



(IV-BF)

30



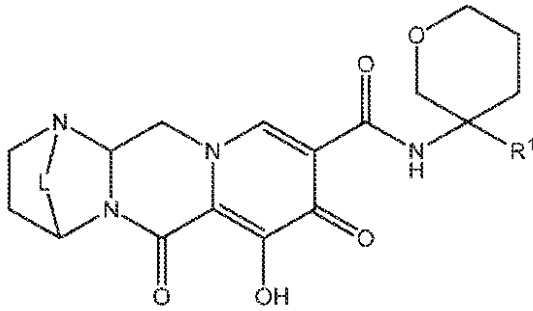
(IV-BG)

40

；または

【0127】

## 【化18】



(IV-BH)

10

## 【0128】

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。

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

50

ある。別の実施形態において、Xは - N Z<sup>3</sup> - である。別の実施形態において、Xは - N H - である。別の実施形態において、Xは - C H Z<sup>3</sup> - である。別の実施形態において、Xは - C H<sub>2</sub> - である。

## 【 0 1 3 2 】

別の実施形態において、Z<sup>4</sup>は、結合または - C H<sub>2</sub> - である。別の実施形態において、Z<sup>4</sup>は - C H<sub>2</sub> - である。別の実施形態において、Z<sup>4</sup>は結合である。

## 【 0 1 3 3 】

別の実施形態において、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>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、R<sup>1</sup>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<sup>1</sup>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 5 】

別の実施形態において、R<sup>1</sup>はフェニルである。別の実施形態において、R<sup>1</sup>はピリジニルである。

## 【 0 1 3 6 】

別の実施形態において、R<sup>1</sup>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、R<sup>1</sup>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<sup>1</sup>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、R<sup>1</sup>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<sup>1</sup>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<sup>1</sup>は2, 4 - ジフルオロフェニルである。

## 【 0 1 3 9 】

別の実施形態において、R<sup>1</sup>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<sup>1</sup>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<sup>1</sup>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、R<sup>1</sup>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。

## 【 0 1 4 1 】

1つの実施形態において、上記のような式 ( I )、( I I - A )、( I I - B )、( I I - C )、( I I I - A )、( I I I - B )、( I I I - C )、( I I I - D )、( I I I - E )、( I I I - F )、( I I I - G )、( I I I - H )、( I V - A A )、( I V - A B )、( I V - A C )、( I V - A D )、( I V - A E )、( I V - A F )、( I V - A G )、( I V - A H )、( I V - B A )、( I V - B B )、( I V - B C )、( I V - B D )、( I V - B E )、( I V - B F )、( I V - B G )、および ( I V - B H ) のうちのいずれか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、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。

## 【 0 1 4 2 】

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 )、( I I - A )、( I I - B )、( I I - C )、( I I I - A )、( I I I - B )、( I I I - C )、( I I I - D )、( I I I - E )、( I I I - F )、( I I I - G )、( I I I - H )、( I V - A A )、( I V - A B )、( I V - A

10

20

30

40

50

C)、(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。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

30

## 【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。

## 【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)

40

50

)、(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<sup>1</sup>、R<sup>a</sup>、X、W、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、L、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、またはZ<sup>4</sup>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<sup>1</sup>、R<sup>a</sup>、X、W、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、L、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、またはZ<sup>4</sup>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<sup>1</sup>とZ<sup>2</sup>、またはZ<sup>1</sup>とZ<sup>3</sup>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：

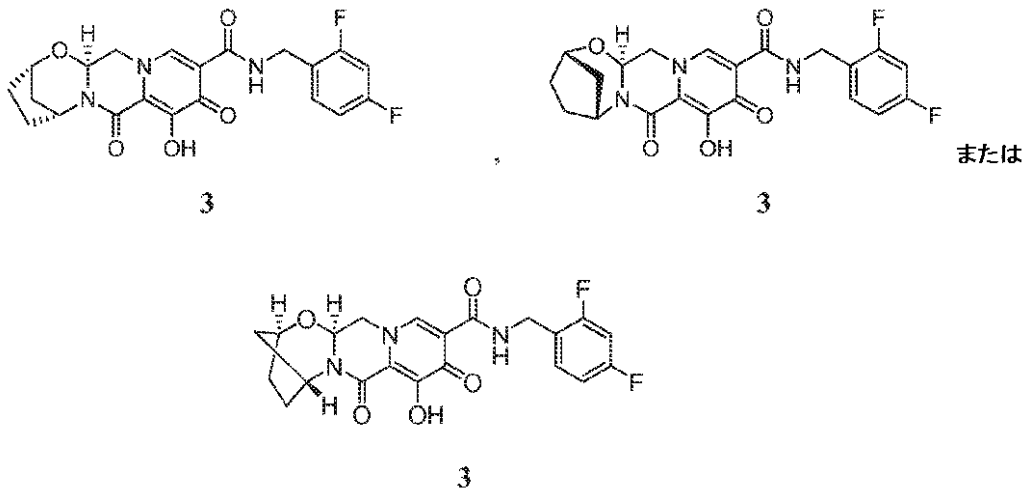
【0148】

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；

(3) ジドブジン、エムトリシタピン、ジダノシン、スタブジン (stavudine)、ザルシタピン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル (amdoxovir)、エルブシタピン (elvucitabine)、アロブジン (alovudine)、MIV - 210、± - FTC、D - d4FC、エムトリシタピン、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；

(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；

(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；

(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)

10

20

30

40

50

ide)、アルブビルチド(albuvirtide)、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;

10

(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、

20

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。

30

40

【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

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】

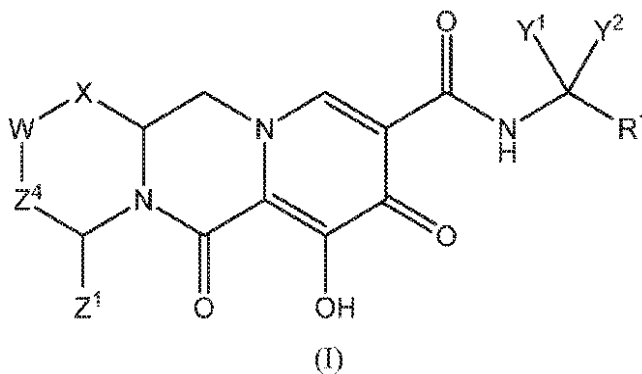
同時投与は、単位投薬量の本明細書中に開示される化合物の、単位投薬量の1種または1種より多くのさらなる治療剤の投与の前または後の投与（例えば、1種または1種より多くのさらなる治療剤の投与の数秒以内、数分以内、または数時間以内の、本明細書中に開示される化合物の投与）を包含する。例えば、いくつかの実施形態において、単位用量の本明細書中に開示される化合物が先に投与され、その後、数秒以内または数分以内に、単位用量の1種または1種より多くのさらなる治療剤の投与が行われる。あるいは、他の実施形態において、単位用量の1種または1種より多くのさらなる治療剤が先に投与され、その後、単位用量の本明細書中に開示される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

を作製する種々の方法を図示し、式(I)において、 $R^1$ 、 $X$ 、 $W$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、または $Z^4$ 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、これらの化合物を作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作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 Orga

10

20

30

40

50

nic 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。

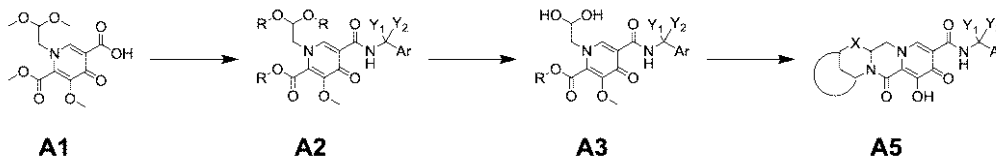
10

## 【0168】

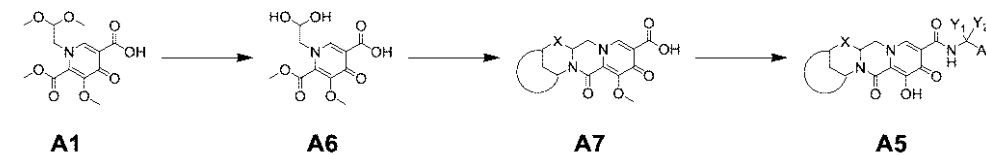
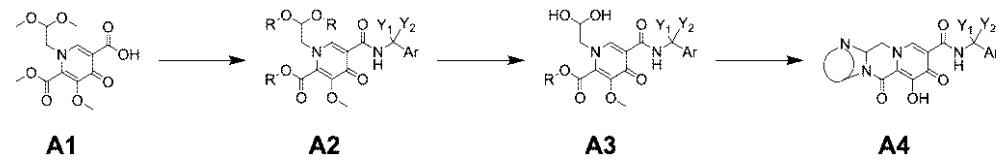
スキーム1

## 【0169】

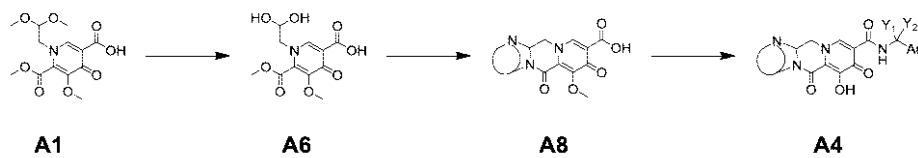
## 【化21】



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、メタンスルホン酸）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、メタンスルホン酸）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脱保護によって、アミドA5およびA4に転換され得る。

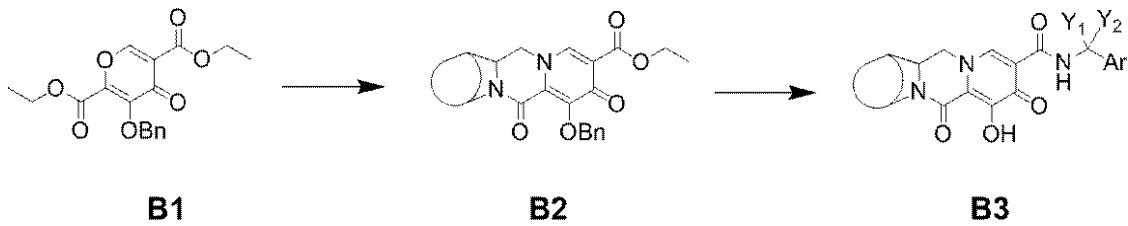
## 【0172】

50

## スキーム 2

【0173】

【化22】



【0174】

B1 (WO2012/018065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、B2を与える。B2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B3を与える。

10

【0175】

代表的な化合物

実施例 1

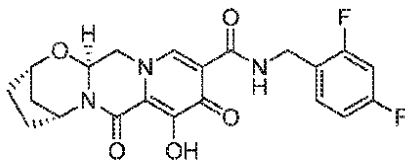
化合物 1 の調製

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 , 13 , 13 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 - 10 - カルボキサミド

20

【0176】

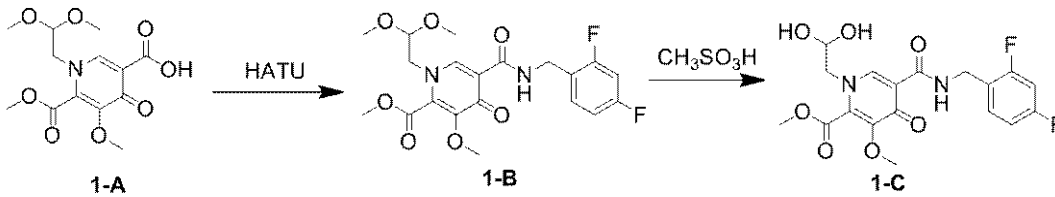
【化23】



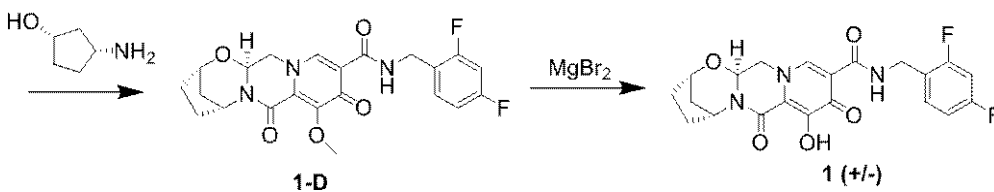
1 (+/-)

【0177】

【化24】



30



40

【0178】

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 , N - ジイソプロピルエチルアミン ( D I P E A ) ( 0 . 3 2 9 m L , 1 . 9 0 m m o l ) 、 2 , 4 - ジフルオロベンジルアミン ( 0 . 1 2 5 m L , 1 . 0 5 m m o l ) および H A

50

TU (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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432.14; found: 432.2。

【0181】

10

20

30

40

50

## 実施例 2 および 3

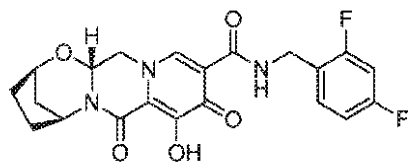
## 化合物 2 および 3 の調製

(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)

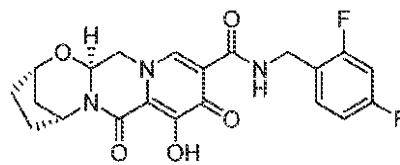
【0182】

10

【化25】



2



3

【0183】

化合物 1 (16 mg) 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 432.14 ; found : 432.2, キラル HPLC 保持時間 = 4.50 分 (Chiralpak AS - H, 150 x 4.6 mm, 1 mL / 分 EtOH)。化合物 3 について：LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 432.14 ; found : 432.2, キラル HPLC 保持時間 = 6.84 分 (Chiralpak AS - H, 150 x 4.6 mm, 1 mL / 分 EtOH)。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 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)。

20

30

【0184】

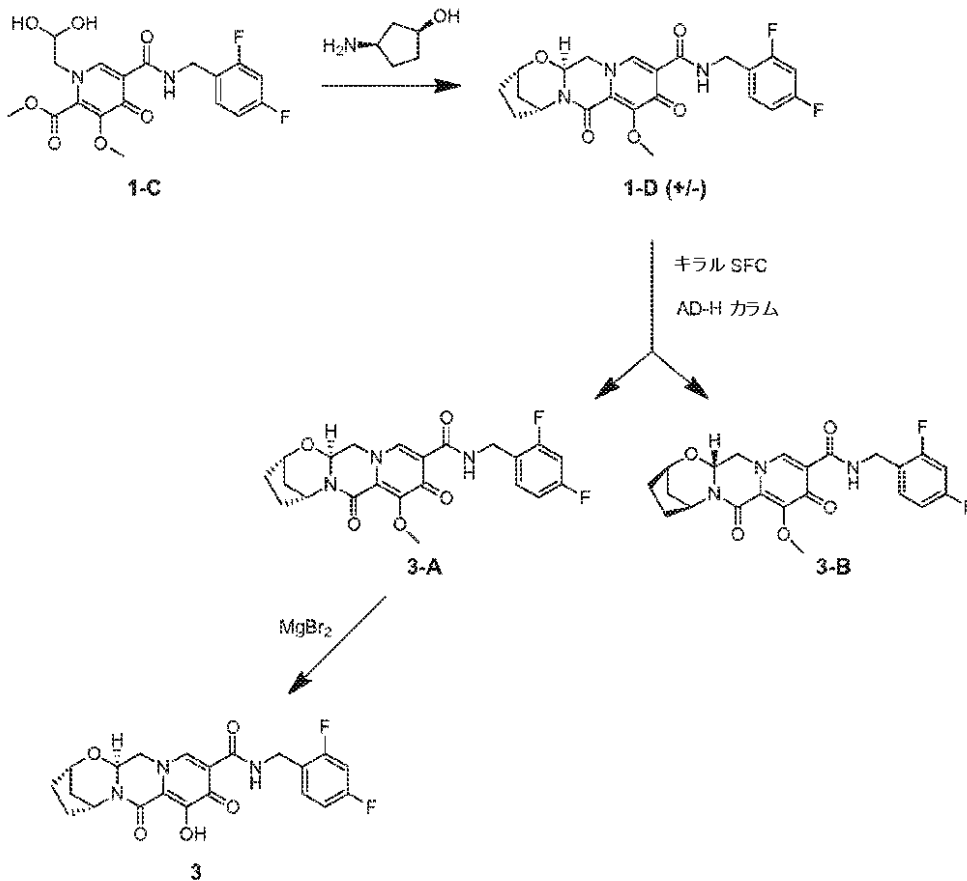
あるいは、化合物 3 を以下のように調製した：

40

【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<sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 446 . 15 ; found : 446 . 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<sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 446 . 15 ; found : 446 . 2。3 - B について : LCMS - ESI<sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 446 . 15 ; found : 446 . 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432.14; found: 432.2。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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

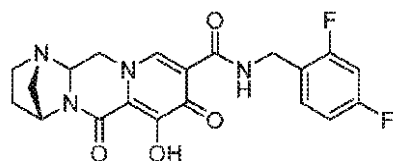
## 実施例 4

## 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。

10

【0192】

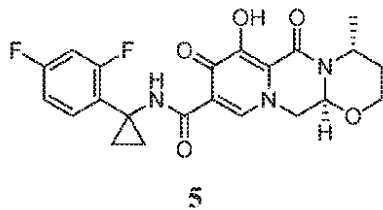
実施例5

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】

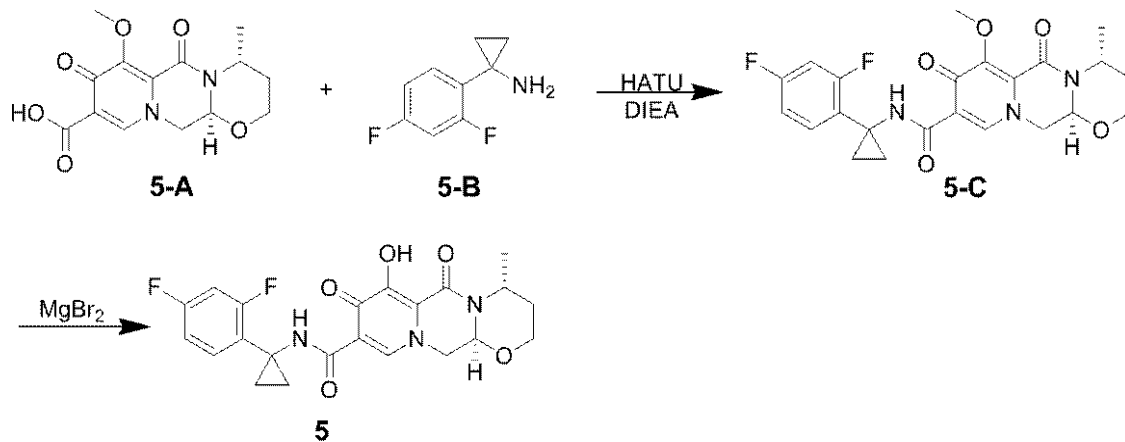
【化28】



20

【0194】

【化29】



30

40

【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 (

50

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(48 mg, 0.126 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(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<sub>3</sub>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<sub>4</sub>)、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combi flash(12 g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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 460.17; found 460.2。

10

【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<sub>4</sub>)、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。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)。<sup>19</sup>F-NMR(376.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -76.38 (s, 3F), -111.69 ~ -111.645 (m, 2F)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446.15; found: 446.2。

20

30

【0197】

## 実施例6

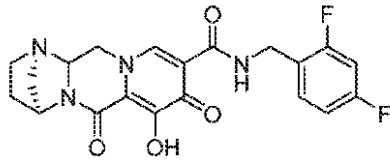
## 化合物6の調製

(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】

40

## 【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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 417.14; found: 417.2。

## 【0200】

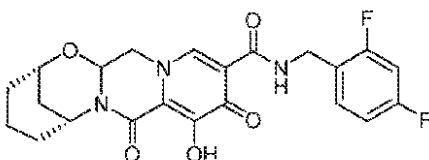
実施例7

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。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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-EESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446.15; found: 446.2。

【0203】

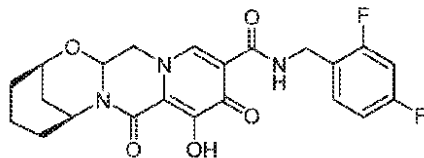
実施例8

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

【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。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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-EESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446.15; found: 446.2。

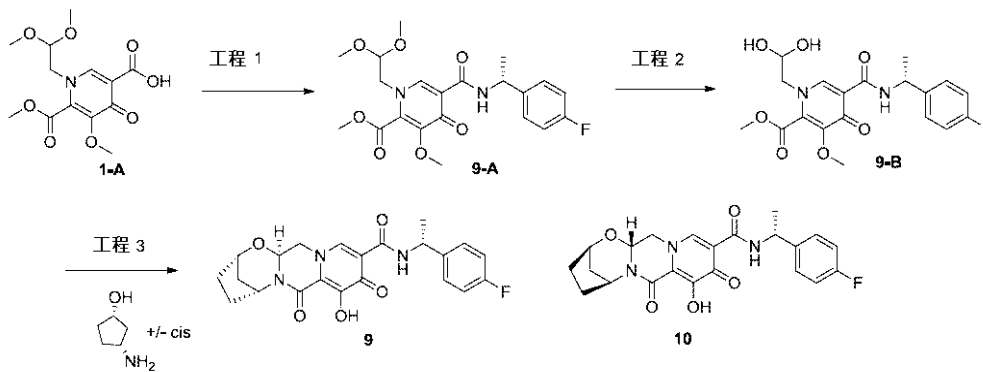
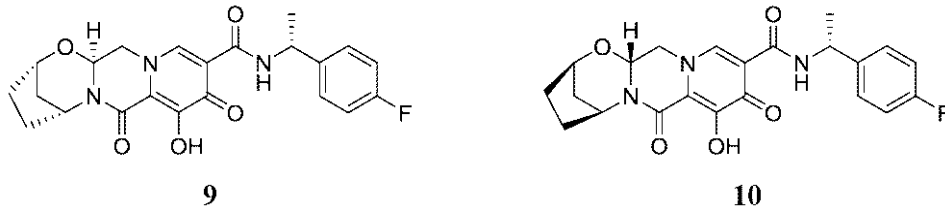
【0206】

実施例 9 および 10

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】

30

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 (1M 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 437.17; found: 437.1.

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

50

にキャップをし、そして75 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>7</sub> : 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 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 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 428.16 ; found : 428.1。キラルHPLC保持時間 = 10.177分(Chiralpak AD-H, 150 x 4.6 mm, 1 mL/分 EtOH)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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

40

## 【0213】

化合物10について：LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 428.16 ; found : 428.1。キラルHPLC保持時間 = 14.061分(Chiralpak AD-H, 150 x 4.6 mm, 1 mL/分 EtOH)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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 - 5.0

50



2 (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, 1H), 1.57 (dt, J = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

【0214】

実施例 11

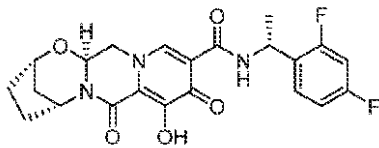
化合物 11 の調製

(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

10

【0215】

【化34】

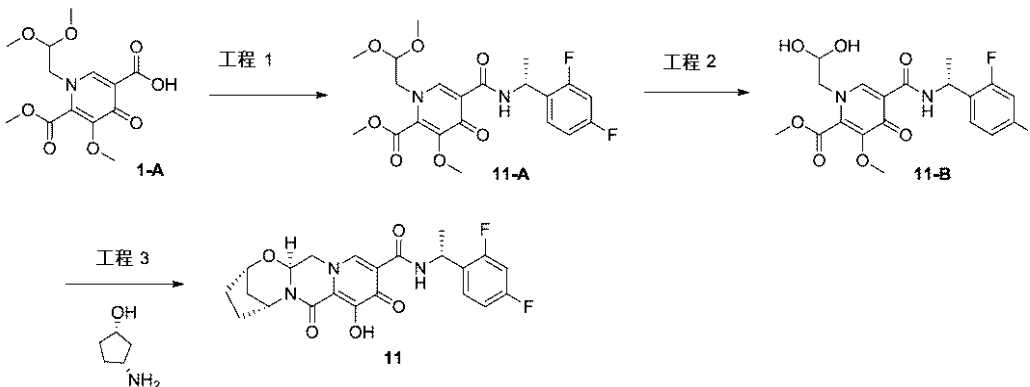


11

20

【0216】

【化35】



30

【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 (1M 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 455.16; found: 455.1.

40

【0218】

50

## 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 ) に懸濁させ、そしてメタンスルホン酸 ( 0 . 0 2 0 mL ) で処理した。この混合物にキャップをし、そして 7 5 まで加熱した。1 6 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<sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> calculated for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> : 4 2 7 . 1 3 ; found : 4 2 7 . 1 .

【 0 2 1 9 】

## 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 ( 1 S , 3 R ) - 3 - アミノシクロペンタノール ( 0 . 1 1 0 g , 1 . 0 9 mmol ) および炭酸カリウム ( 0 . 0 6 9 g , 0 . 5 0 mmol ) で処理した。この混合物にキャップをし、そして 9 0 まで加熱した。

1 5 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 . 1 8 4 g ) を添加した。この反応混合物を 5 0 まで加熱した。1 0 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 . 1 8 4 g ) で処理した。この反応混合物を 5 0 まで再度加熱し、そして 1 0 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 ( 3 0 % ~ 6 0 % のアセトニトリル : 水 , 0 . 1 % の TFA ) により、所望の化合物 1 1 を得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 4 4 6 . 1 5 ; found : 4 4 6 . 1 .

<sup>1</sup>H - NMR ( 4 0 0 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 1 2 . 4 6 ( s , 1 H ) , 1 0 . 5 3 ( d , J = 7 . 5 Hz , 1 H ) , 8 . 3 8 ( s , 1 H ) , 7 . 3 9 ( q , J = 8 . 5 Hz , 1 H ) , 7 . 2 9 - 7 . 1 2 ( m , 1 H ) , 7 . 1 3 - 6 . 9 3 ( m , 1 H ) , 5 . 4 4 ( dd ,

J = 9 . 8 , 4 . 2 Hz , 1 H ) , 5 . 2 8 ( p , J = 7 . 3 , 6 . 8 Hz , 1 H ) , 5 . 0 9 ( s , 1 H ) , 4 . 6 6 ( dd , J = 1 3 . 2 , 4 . 3 Hz , 1 H ) , 4 . 5 9 ( s , 1 H ) , 3 . 9 9 ( dd , J = 1 3 . 1 , 9 . 6 Hz , 1 H ) , 1 . 9 3 ( s , 4 H ) , 1 . 8 3 ( d , J = 1 2 . 4 Hz , 1 H ) , 1 . 5 6 ( dt , J = 1 2 . 5 , 2 . 9 Hz , 1 H ) , 1 . 4 5 ( d , J = 6 . 9 Hz , 3 H ) .

【 0 2 2 0 】

## 実施例 1 2

## 化合物 1 2 の調製

( 2 R , 5 S , 1 3 a R ) - 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 , 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

【 0 2 2 1 】

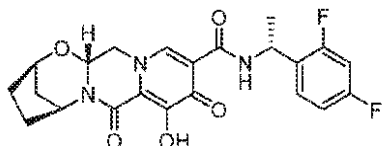
10

20

30

40

## 【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。 10

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 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) 20  
 , 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446.15; found: 446.1。

## 【0223】

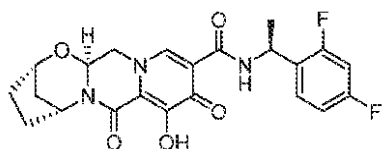
## 実施例13

## 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 30

## 【0224】

## 【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。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 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 ( 50

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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446.15; found: 446.2。

【0226】

実施例14

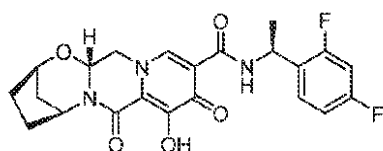
化合物14の調製

(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

10

【0227】

【化38】



14

20

【0228】

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。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446.15; found: 446.1。

30

【0229】

実施例15

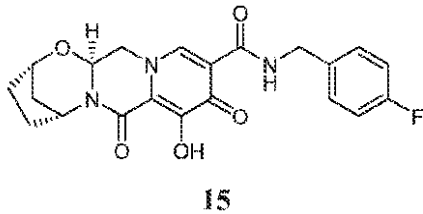
化合物15の調製

(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

40

【0230】

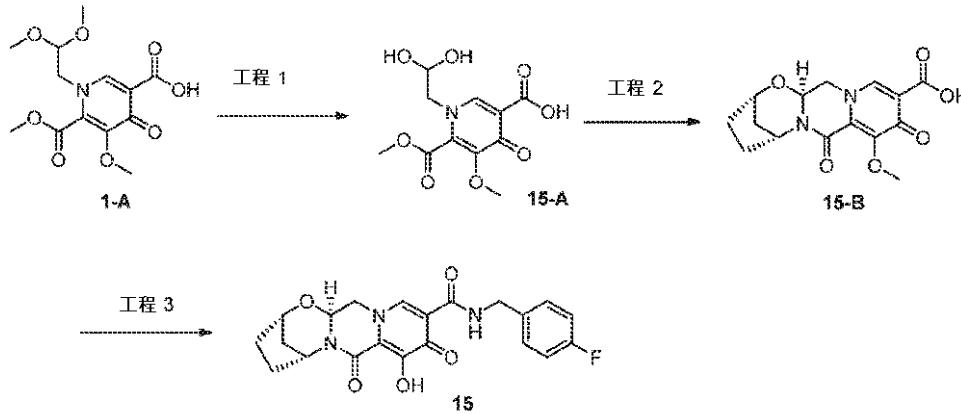
## 【化39】



## 【0231】

## 【化40】

10



20

## 【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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> : 288.07; found : 288.1。

30

## 【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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calcul

40

50

ated for  $C_{15}H_{17}N_2O_6$ : 321.11; found: 321.2.

【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℃まで加熱した。10分後、この反応混合物を冷却し、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。

$^1H$ -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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $C_{21}H_{21}FN_3O_5$ : 414.15; found: 414.2。

【0235】

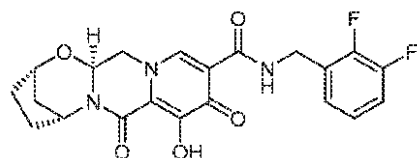
実施例16

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

【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。 $^1H$ -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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432.14; found: 432.2。

【0238】

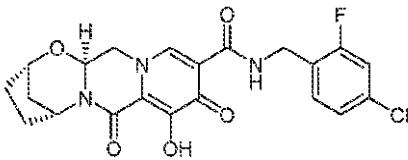
実施例17

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

【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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 448.11; found: 448.2。

【0241】

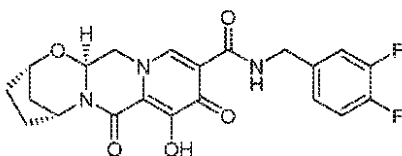
実施例18

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】

10

20

30

40

50

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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432.14; found: 432.2。

10

【0244】

実施例 19

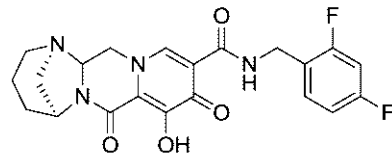
化合物 19 の調製

(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

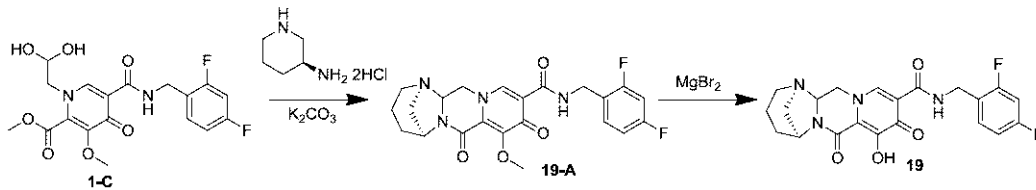
【0245】

20

【化44】



19



30

【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℃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、MgSO<sub>4</sub>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℃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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.43 (t, J = 5.9 Hz,

40

50



1 H), 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 431.15; found: 431.2。

10

【0247】

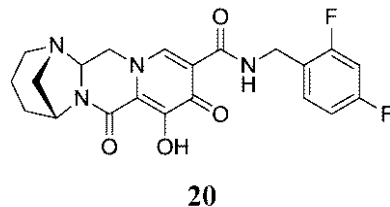
実施例20

化合物20の調製

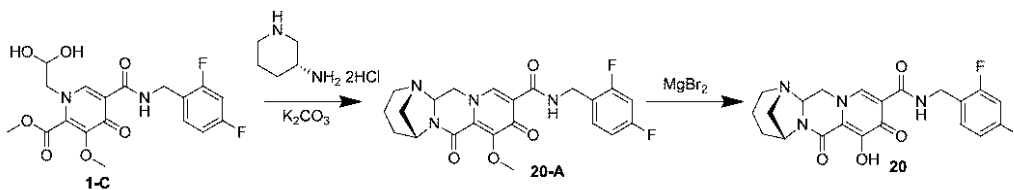
(1S, 5R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 1, 5 - メタノピリド [1', 2': 4, 5]ピラジノ [1, 2 - a] [1, 3]ジアゼピン - 10 - カルボキサミド

【0248】

【化45】



20



30

【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、MgSO<sub>4</sub>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。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 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

40

50

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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 431.15; found: 431.2.

【0250】

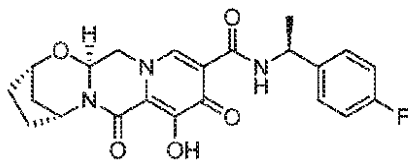
実施例 21

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

【0251】

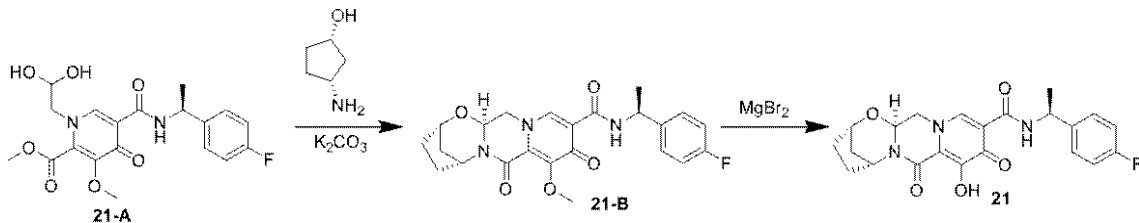
【化 46】



21

【0252】

【化 47】



【0253】

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, 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、(1S, 3R) - 3 - アミノシクロペンタノール (62 mg, 0.61 mmol) および炭酸カリウム (34 mg, 0.25 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、MgSO<sub>4</sub> 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 (74 mg, 0.4 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 21 を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

12.42 (br s, 1H), 10.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 5.

10

20

30

40

50

5 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.42 (dd, J = 9.6, 4.2 Hz, 1H), 5.15 - 5.04 (m, 2H), 4.72 - 4.55 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 12.7, 9.7 Hz, 1H), 1.97 - 1.89 (m, 4H), 1.82 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.56 (dt, J = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 428.16; found: 428.1。

【0254】

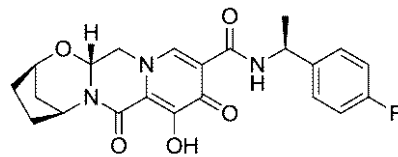
実施例22

化合物22の調製

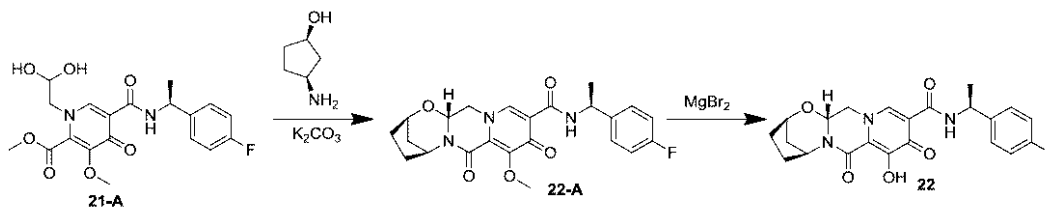
(2R, 5S, 13aR) - N - ((S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) エチル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1 - b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

【0255】

【化48】



22



【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、MgSO<sub>4</sub>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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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),

10

20

30

40

50

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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 428.16 ; found : 428.1。

【0257】

実施例23

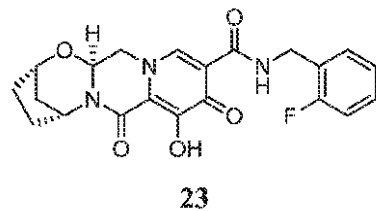
化合物23の調製

(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

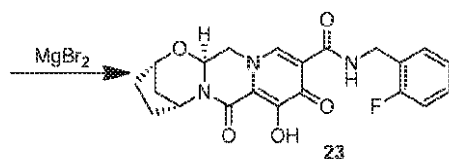
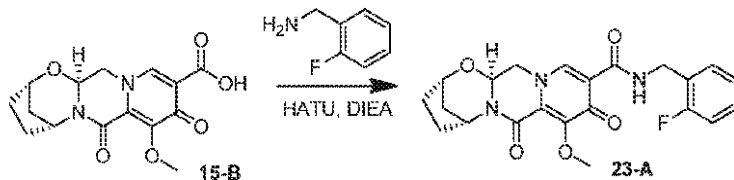
10

【0258】

【化49】



20



30

【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。<sup>1</sup>H-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

40

50

z, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 414.15; found: 414.2。

【0260】

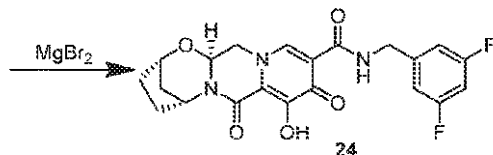
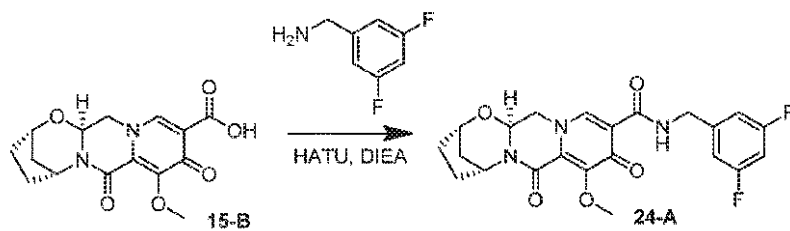
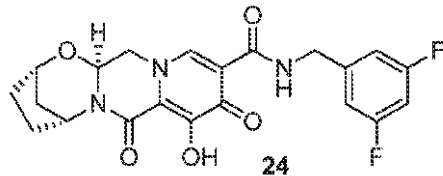
実施例24

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】



【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。<sup>1</sup>H-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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432.14; found: 432.2。

【0263】

10

20

30

40

50

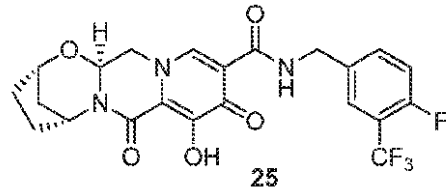
## 実施例 25

## 化合物 25 の調製

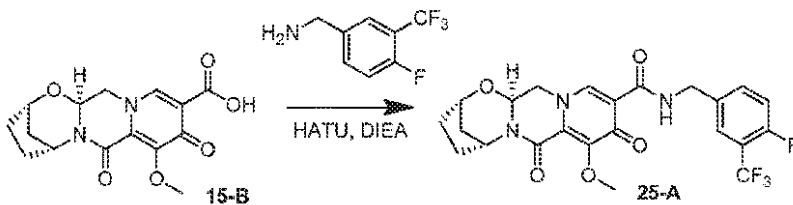
(2S, 5R, 13aS) - N - (4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド [1', 2' : 4, 5] ピラジノ [2, 1 - b] [1, 3] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

【0264】

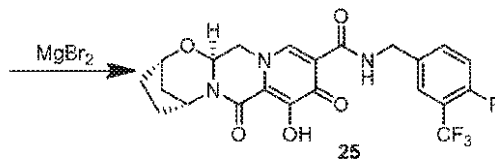
【化51】



10



20



【0265】

## 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。<sup>1</sup>H - 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<sup>+</sup> (m/z) : [M + H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 482.14; found : 482.2。

30

40

【0266】

## 実施例 26

## 化合物 26 の調製

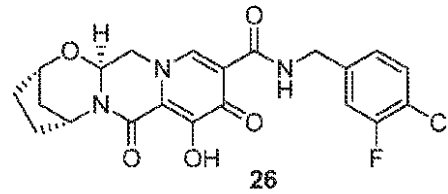
(2S, 5R, 13aS) - N - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 8 - ヒドロ

50

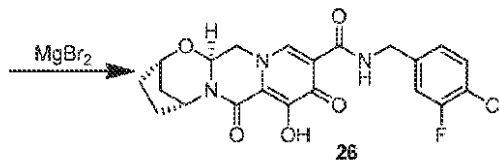
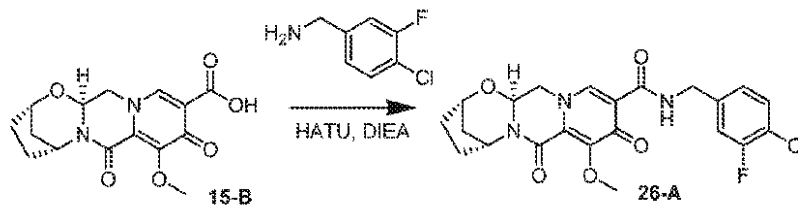
キシ - 7 , 9 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 , 7 , 9 , 13 , 13 a - オクタヒドロ - 2 , 5 - メタノピリド [ 1 ' , 2 ' : 4 , 5 ] ピラジノ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

【 0 2 6 7 】

【 化 5 2 】



10



20

【 0 2 6 8 】

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 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。<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , クロロホルム - d ) 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<sup>+</sup> ( m/z ) : [ M+H ]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 448 . 11 ; found : 448 . 2。

30

40

【 0 2 6 9 】

実施例 27

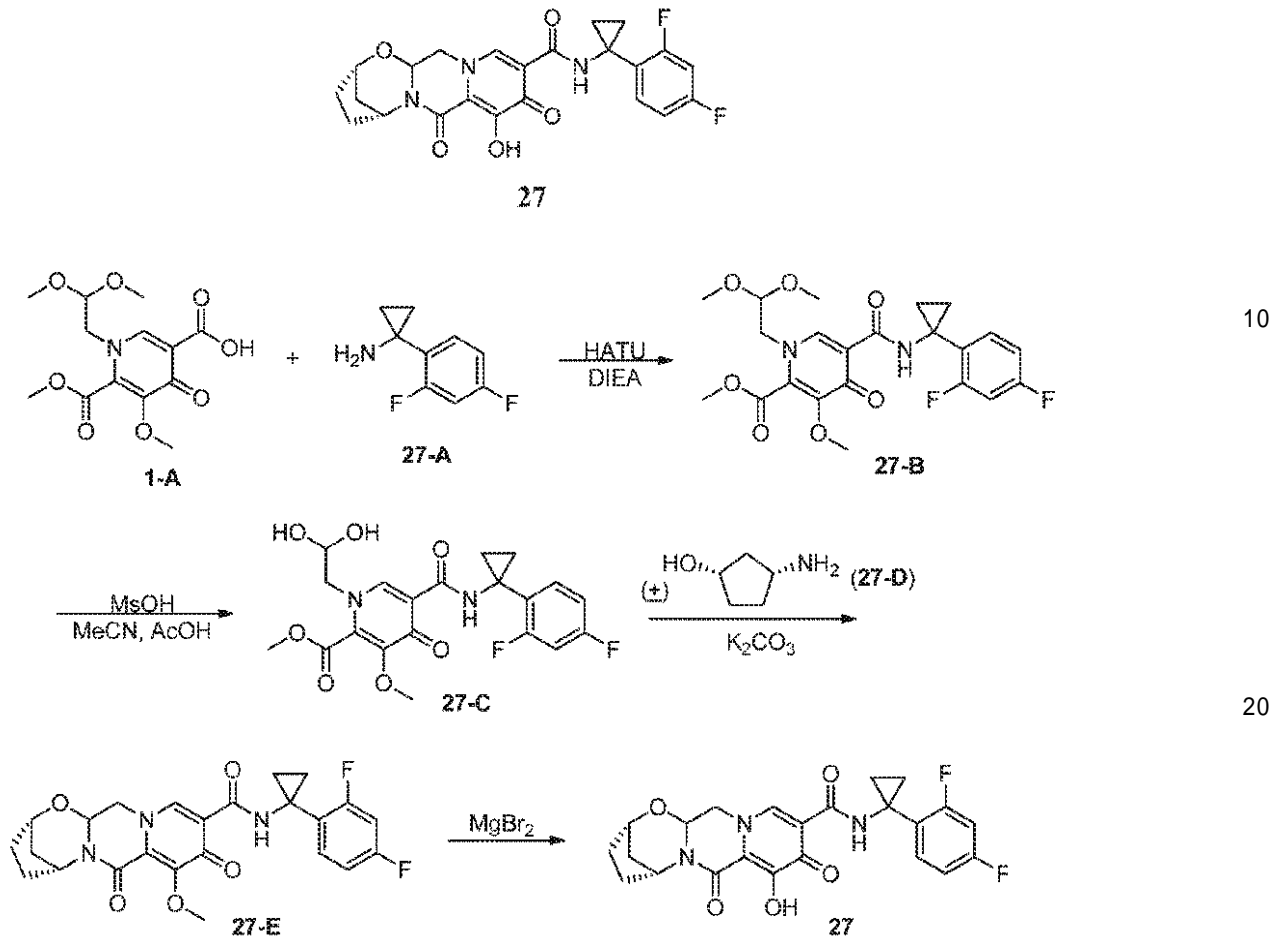
化合物 27 の調製

( 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 , 13 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 - 10 - カルボキサミド

【 0 2 7 0 】

50

## 【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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 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 (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) 、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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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<sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> c a l c u l a t e d f o r C <sub>22</sub>H <sub>25</sub>F <sub>2</sub>N <sub>2</sub>O <sub>7</sub> : 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 ) 、 A c O H ( 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, 0.363 mmol)、 $K_2CO_3$  (50 mg, 0.362 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 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  $CH_2Cl_2$  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、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,  $CDCl_3$ ) 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)。 $^{19}F$ -NMR (376.1 MHz,  $CDCl_3$ ) -111.80 (q,  $J = 8.8$  Hz, 1F), -112.05 (p,  $J = 7.9$  Hz, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $C_{24}H_{24}F_2N_3O_5$ : 472.17; found: 472.1。

10

## 【0274】

## 工程 4

20

化合物 27-E (67 mg, 0.142 mmol) および  $MgBr_2$  (66 mg, 0.358 mmol) の MeCN (3 mL) 中の混合物を 50 で 30 分間攪拌し、そして 0 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  $CH_2Cl_2$  で抽出し (3 回)、そして合わせた抽出物を乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、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,  $CDCl_3$ ) 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)。 $^{19}F$ -NMR (376.1 MHz,  $CDCl_3$ ) -76.37 (s, 3F), -111.6 ~ -111.75 (m, 2F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $C_{23}H_{22}F_2N_3O_5$ : 458.15; found: 458.1。

30

## 【0275】

## 実施例 28

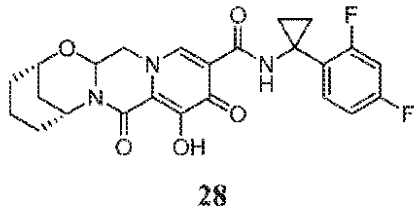
40

## 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

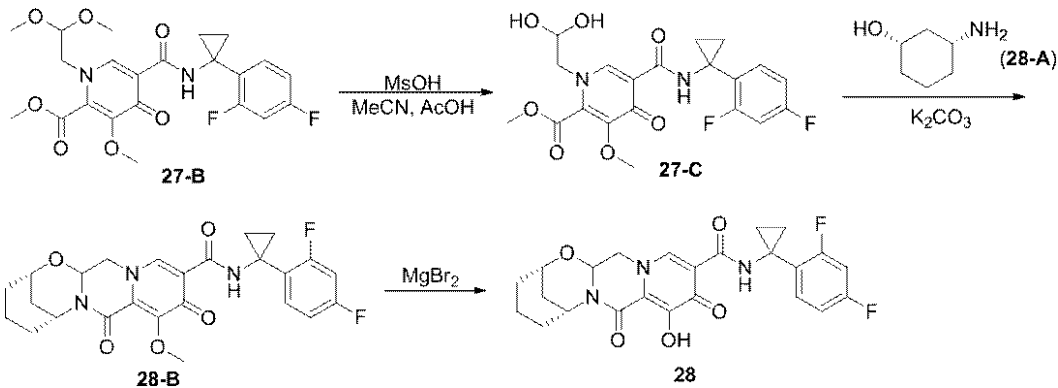
## 【0276】

## 【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 1 N 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 ( ddd ,  $J = 21.9 , 11.2 , 8.7 , 2.3$  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 ( dt d ,  $J = 19.7 , 9.3 , 8.8 , 4.4$  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<sup>+</sup> ( m/z ) : [ M+H ]<sup>+</sup> 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MgBr<sub>2</sub>で処理して、化合物28を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)。<sup>19</sup>F-NMR (376.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -76.41 (s, 3F), -111.79 (m, 2F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 472.17; found: 472.1。

10

## 【0281】

## 実施例29

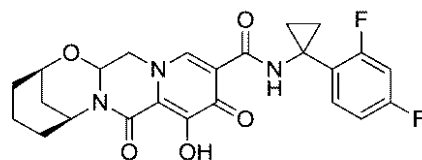
## 化合物29の調製

(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

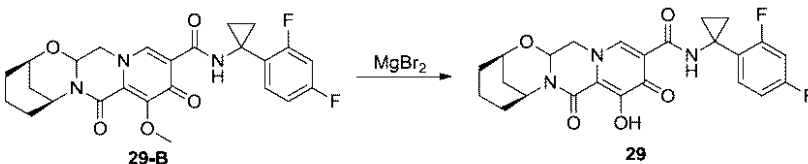
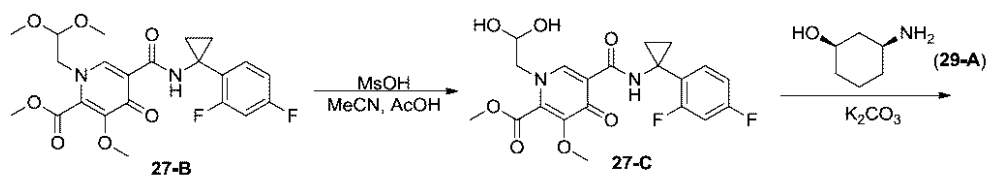
## 【0282】

## 【化56】



29

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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (td, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 6.

50

7.6 (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).  $^{19}\text{F}$ -NMR (376.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -111.75 (q, J = 8.9 Hz, 1F), -112.01 (p, J = 7.9 Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 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。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 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).  $^{19}\text{F}$ -NMR (376.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -76.41 (s, 3F), -111.79 (m, 2F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 472.17; found: 472.1.

【0285】

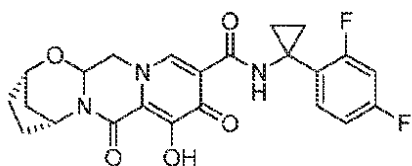
### 実施例30

#### 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

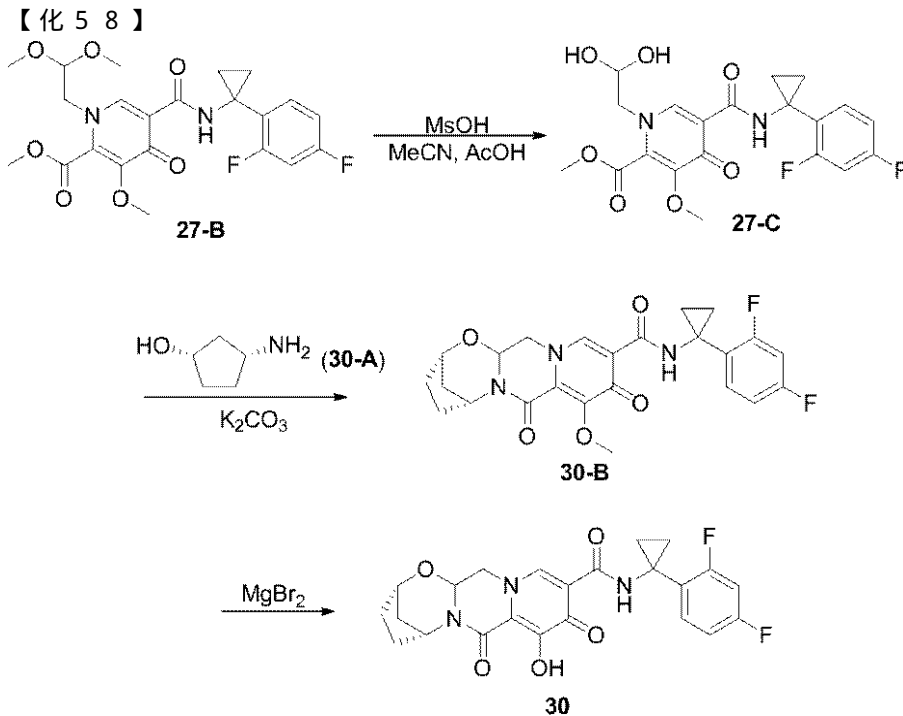
【0287】

10

20

30

40



10

**【 0 2 8 8 】**

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 )、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した ( 3 回 )。合わせた抽出物を乾燥させ ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、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。<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 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 )。<sup>19</sup>F - NMR ( 376 . 1 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) - 111 . 79 ( q , J = 8 . 8 Hz , 1F ) , - 112 . 05 ( p , J = 7 . 9 Hz , 1F )。LCMS - ESI<sup>+</sup> ( m/z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> calculated for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 472 . 17 ; found : 472 . 2。

30

40

**【 0 2 8 9 】**

## 工程 3

化合物 30 - B ( 128 mg , 0 . 272 mmol ) および MgBr<sub>2</sub> ( 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し ( 3 回 )、そして合わせた抽出物を乾燥さ

50

せ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして濃縮した。その生成物を CombiFlash により精製して、生成物 30 を得た。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 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,  $\text{CDCl}_3$ ) -111.87 (q,  $J = 8.9$  Hz, 1F), -112.21 (p,  $J = 7.9$  Hz, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 458.15; found: 458.2。

【0290】

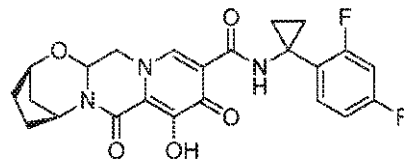
実施例 31

化合物 31 の調製

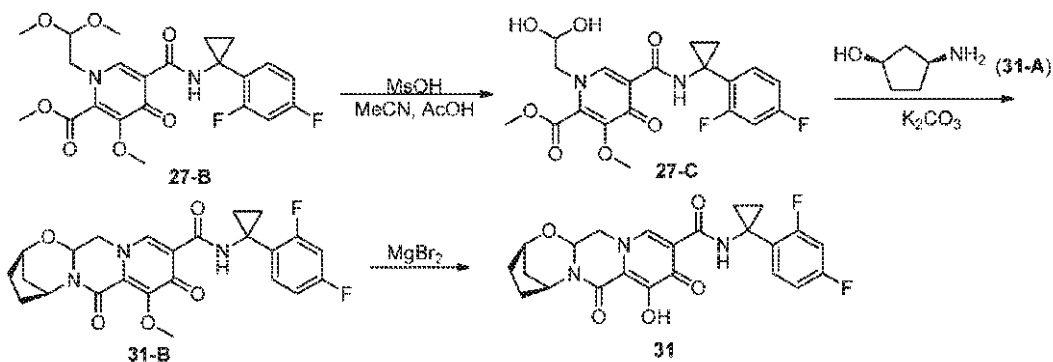
(2R, 5S) - N - (1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)シクロプロピル) - 8 - ヒドロキシ - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a - オクタヒドロ - 2, 5 - メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10 - カルボキサミド

【0291】

【化59】



31



【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,  $\text{CDCl}_3$ ) 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,

1 H), 4.61 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.07 (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).  $^{19}\text{F}$ -NMR (376.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -111.79 (q, J = 9.2, 8.7 Hz, 1F), -112.03 (h, J = 8.1, 7.5 Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 472.17; found: 472.1.

10

## 【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。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 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).  $^{19}\text{F}$ -NMR (376.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -111.95 (q, J = 8.9 Hz, 1F), -112.22 (p, J = 7.9 Hz, 1F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ : 458.15; found: 458.1.

20

## 【0294】

## 実施例32

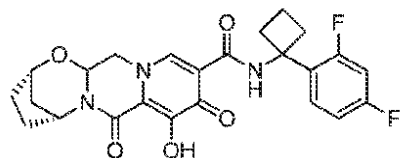
## 化合物32の調製

(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

30

## 【0295】

## 【化60】

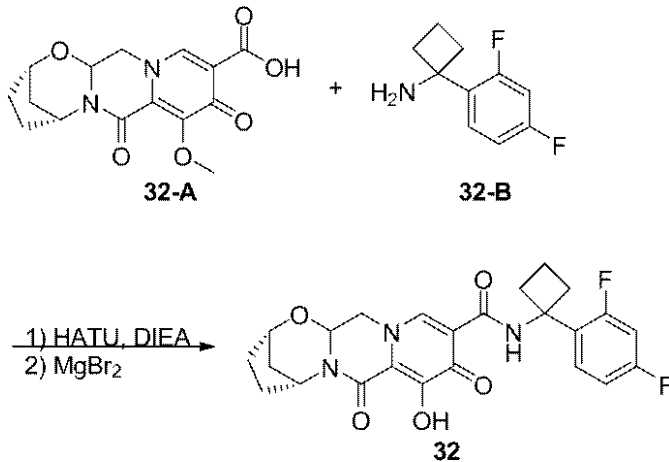


32

40

## 【0296】

## 【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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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MgBr<sub>2</sub> (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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した(3回)。合わせた抽出物を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)。<sup>19</sup>F-NMR (376.1 MHz, CD<sub>3</sub>CN) -76.39 (s, 3F), -110.50 (q, J = 9.2 Hz, 1F), -112.65 (p, J = 7.8 Hz, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 472.17; found: 472.0。

30

40

## 【0299】

## 実施例33

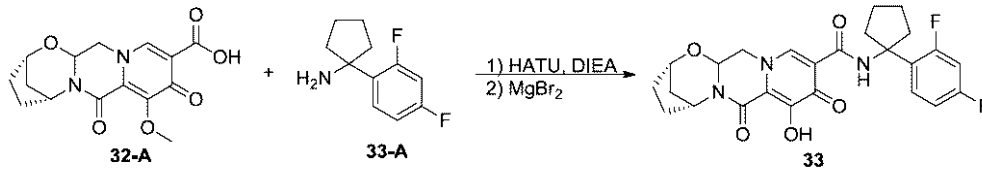
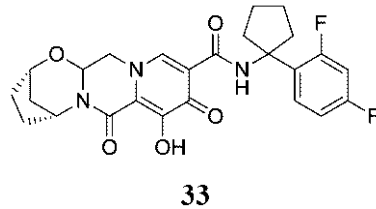
## 化合物33の調製

(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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)。<sup>19</sup>F-NMR (376.1 MHz, CD<sub>3</sub>CN) -76.41 (s, 3F), -107.86 (q, J = 9.4 Hz, 1F), -113.13 (p, J = 8.0 Hz, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 486.18; found: 485.9。

20

## 【0302】

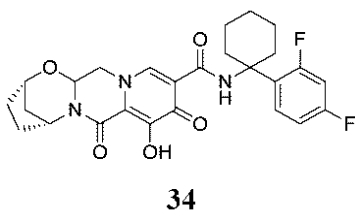
## 実施例34

## 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】

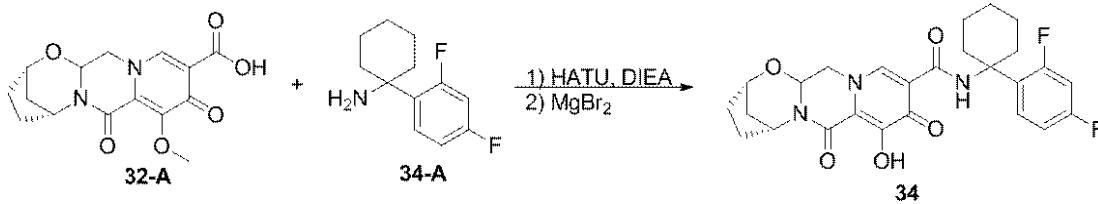
## 【化63】



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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)。<sup>19</sup>F-NMR (376.1 MHz, CD<sub>3</sub>CN) -76.41 (s, 3F), -107.86 (q, J = 9.4 Hz, 1F), -113.13 (p, J = 8.0 Hz, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 500.20; found: 500.0。

## 【0306】

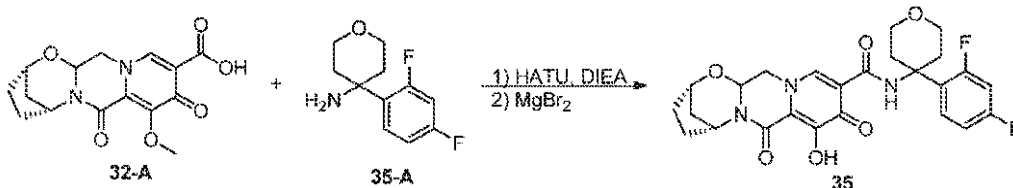
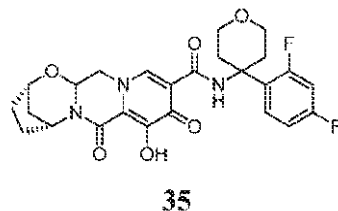
## 実施例35

## 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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.95 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), ~7.6 (br, 1H), 7.

3.8 (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)。<sup>19</sup>F-NMR (376.1 MHz, CD<sub>3</sub>CN) - 76.40 (s, 3F), -108.78 (q, J = 10.3, 9.8 Hz, 1F), -112.63 (p, J = 8.0 Hz, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 502.18; found: 502.0。

【0309】

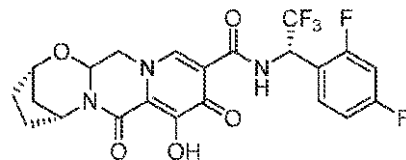
実施例36

化合物36の調製

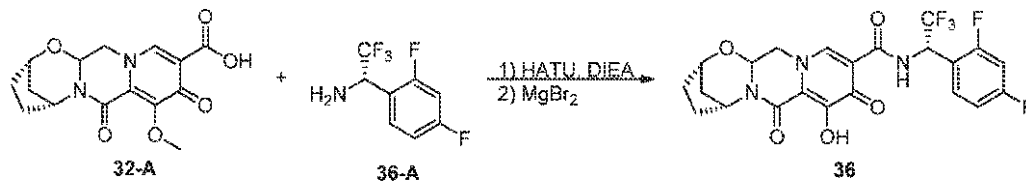
(2S, 5R)-N-((S)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエチル)-8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド

【0310】

【化66】



36



【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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)。<sup>19</sup>F-NMR (376.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>) - 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 500.12; found: 500.1。

【0312】

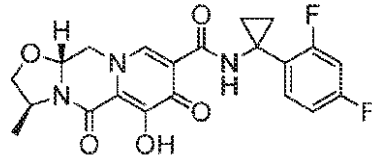
実施例37

化合物37の調製

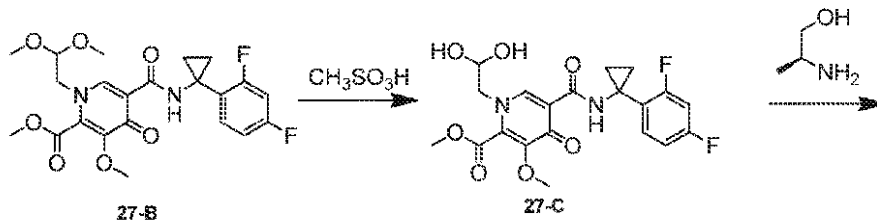
(3S, 11aR) - N - (1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) シクロプロピル) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 5, 7 - ジオキソ - 2, 3, 5, 7, 11, 11a - ヘキサヒドロオキサゾロ[3, 2-a]ピリド[1, 2-d]ピラジン - 8 - カルボキサミド

【0313】

【化67】

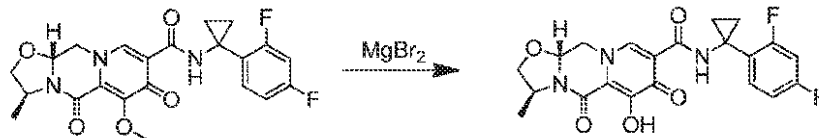


37



27-B

27-C



37-A

37

【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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 439; found: 439。

【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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

10

20

30

40

50

(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し、そして70 °C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(0.081 g, 0.44 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。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 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)。<sup>19</sup>F-NMR(376 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) -113.66 - -113.95 (m, 1F), -113.94 - -114.29 (m, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432.; found: 432.

10

【0316】

実施例38

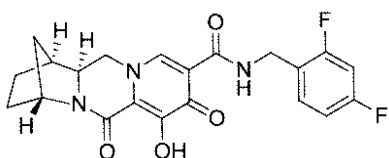
20

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】

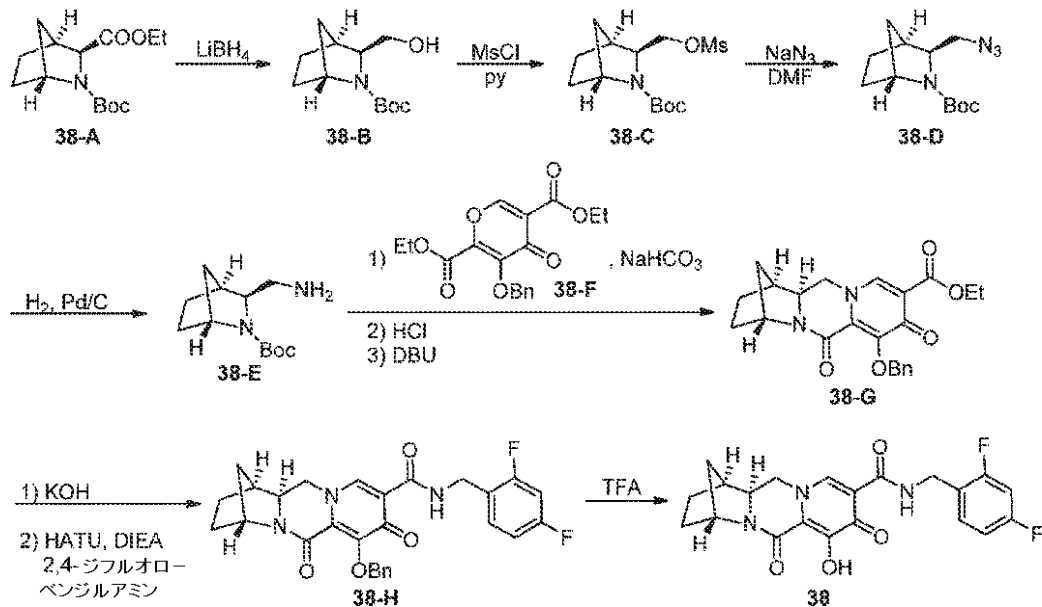


38

30

【0318】

## 【化69】



10

## 【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<sub>4</sub> (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<sub>4</sub> (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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。<sup>1</sup>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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>: 228.16; found: 227.7。

30

## 【0320】

## 工程2

化合物38-B (589 mg, 2.591 mmol)およびNEt<sub>3</sub> (0.47 mL, 3.369 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL)中の溶液を0で攪拌し、このときに、MsCl (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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。<sup>1</sup>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

40

50

. 6 H), 3.43 (dd, J = 9.3, 3.6 Hz, 0.4 H), 3.02 (s, 3 H), 2.59 (m, 1 H), 1.82 - 1.58 (m, 4 H), 1.51 - 1.44 (m, 9 H), 1.41 (d, J = 14.8 Hz, 1 H), 1.31 (s, 0.6 H), 1.29 (s, 0.4 H)。

## 【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時間撹拌した。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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 4.16 (s, 0.4 H), 4.06 (s, 0.6 H), 3.61 (dd, J = 12.2, 3.6 Hz, 0.6 H), 3.51 (dd, J = 12.1, 3.2 Hz, 0.4 H), 3.38 (dd, J = 9.4, 3.4 Hz, 0.6 H), 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H<sub>2</sub>雰囲気下で1.5時間撹拌した。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、粗製化合物38-Eを得た。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 227.18; found: 226.8。

## 【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NaHCO<sub>3</sub> (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時間撹拌した。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(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして濃縮して、粗製ピリジン生成物を得た。

## 【0324】

この粗製残渣 (388 mg) を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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時間撹拌した。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 の浴で撹拌した。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。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d)  
8.03 (s, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.36  
- 7.27 (m, 3H), 5.53 (d, J = 9.9 Hz, 1H)  
, 5.11 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H)  
, 4.43 - 4.30 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 12.  
2, 3.3 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 12.0 Hz, 1H)  
, 3.59 (dd, J = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 2.53  
(d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.87 - 1.67 (m, 4H)  
, 1.55 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.51 - 1.4  
5 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS  
- ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N  
<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 409.18; found: 409.2。

【0326】

#### 工程 6

化合物 38 - G (232 mg, 0.568 mmol) の THF (3 mL) および MeOH  
H (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  
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 mm  
ol)、および HATU (266 mg, 0.700 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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)、H  
ATU (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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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  
h (40 g のカラム) により精製して、化合物 38 - H を得た。<sup>1</sup>H - 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 - 4.5  
3 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 12.5, 3.4 Hz, 1  
H), 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)。<sup>19</sup>F - 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup>  
calculated for C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 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、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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

10

20

30

40

50



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1mL)および水(約1mL)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。<sup>1</sup>H-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)。<sup>19</sup>F-NMR(376 MHz, クロロホルム-d) -112.28 (m, 1F), -114.74 (m, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 416.14; found: 416.3。

10

【0329】

実施例39および40

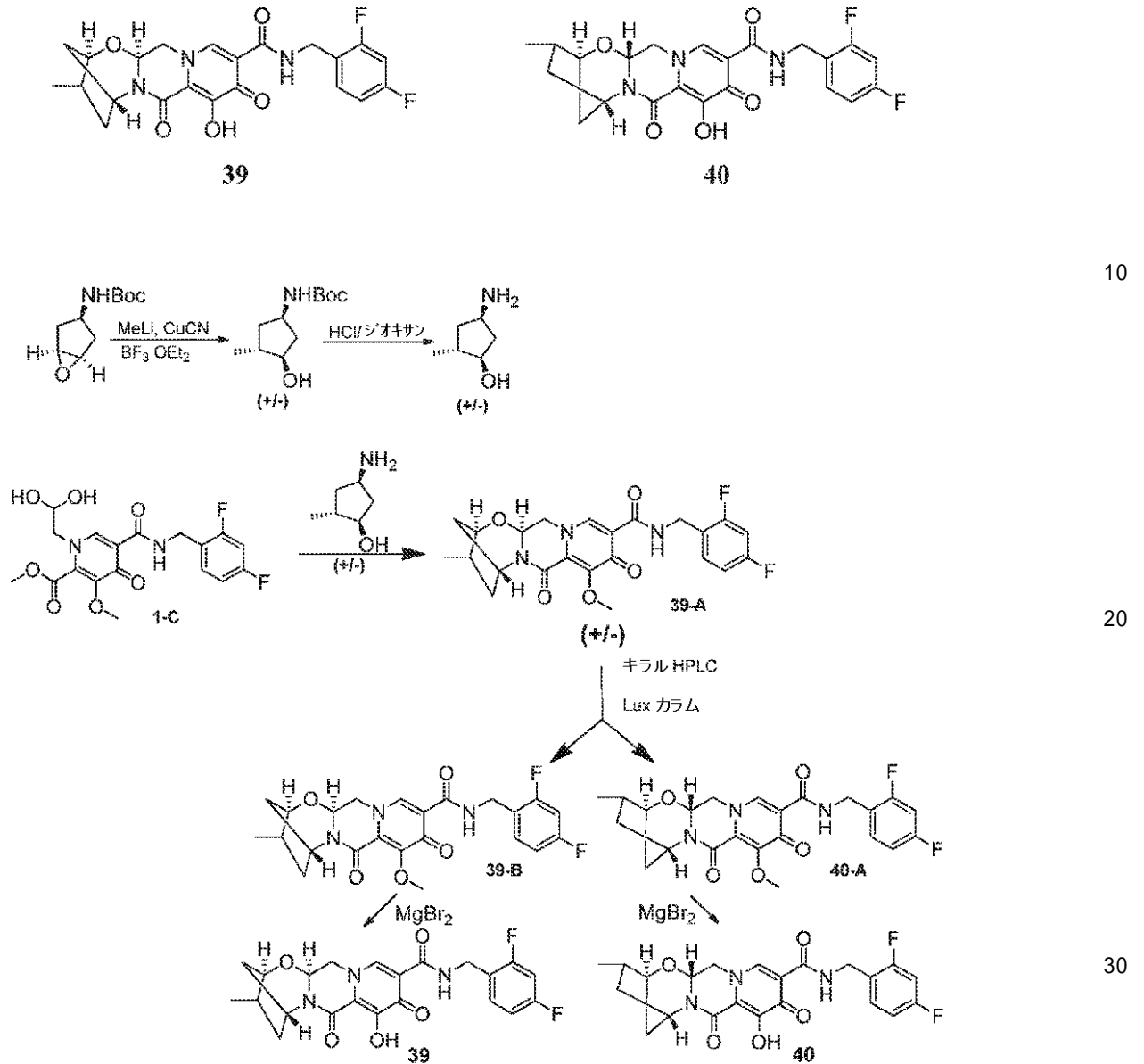
化合物39および40の調製

20

(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 [3.1.0] ヘキサン - 3 - イルカルバミン酸 tert - ブチル (330 mg, 1.66 mmol) を 3.3 mL 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 (0.25 mL, 1.99 mmol) を添加し、30 分間かけて -30 °C まで温め、そして -35 °C から -25 °C で 1 時間攪拌した。次いで、この反応溶液を室温まで温め、そして飽和 NH<sub>3</sub> (aq) / NH<sub>4</sub> (aq) の混合物でクエンチし、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> 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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 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 =

40

50

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)。

## 【0332】

## 工程2

3 mLのHCl / ジオキサン (4 M, 12 mmol) 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 (182 mg, 0.85 mmol) の3 mL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時間攪拌し、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。

10

## 【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, 310 mg, 0.75 mmol)、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 (115 mg, 0.76 mmol)、および炭酸カリウム (232 mg, 1.68 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2時間攪拌し、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MgSO<sub>4</sub>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得た。

20

## 【0334】

## 工程4

中間体39 - A (190 mg) 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, 150 x 4.6 mm, 2 mL / 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, 150 x 4.6 mm, 2 mL / 分 9 : 1のACN : MeOH)。

30

## 【0335】

## 工程5a

臭化マグネシウム (68 mg, 0.37 mmol) を、中間体39 - B (83 mg, 0.18 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<sub>4</sub>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39を得た。<sup>1</sup>H - 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. 50

40

50

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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 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MgSO<sub>4</sub>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/DC  
 M) により精製して、化合物40を得た。<sup>1</sup>H-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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 446.15; found: 446.2。

## 【0337】

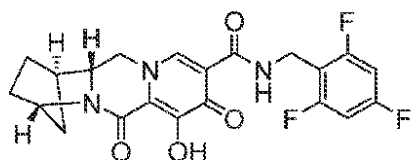
## 実施例41

## 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】

## 【化71】



41

## 【0339】

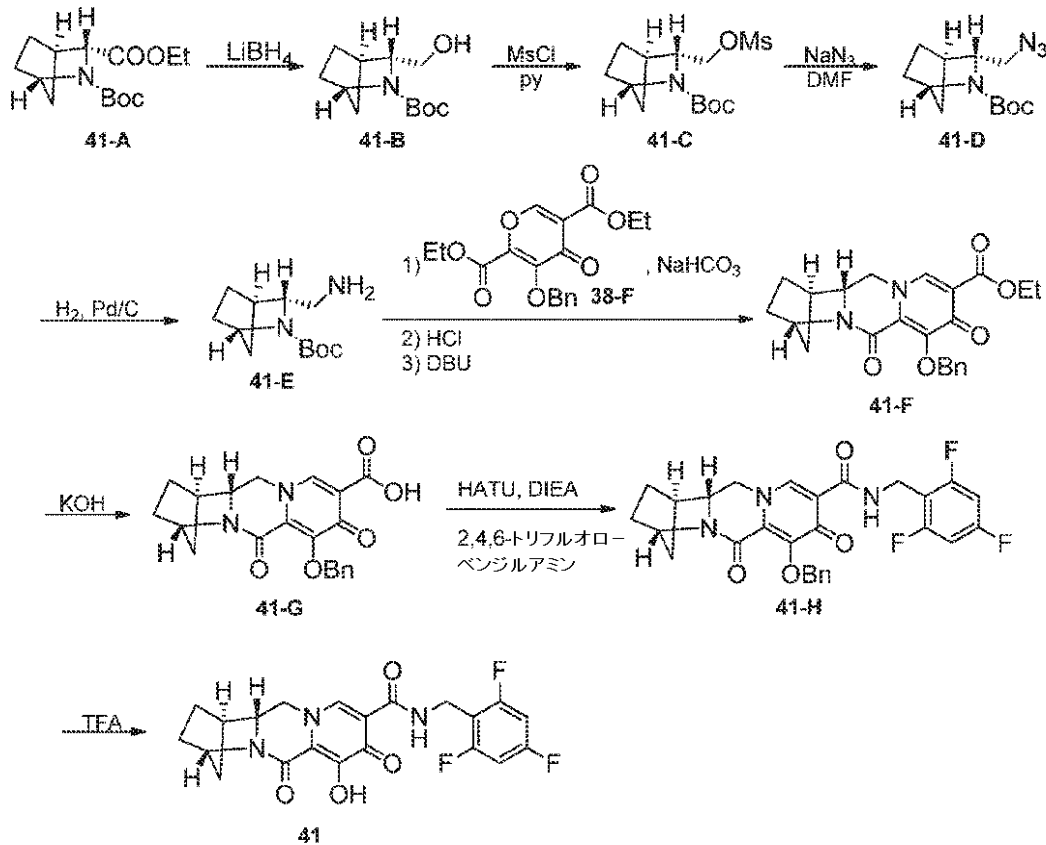
10

20

30

40

## 【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LiBH<sub>4</sub> (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(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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<sup>+</sup> (m/z): [M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>: 172.10; found: 171.95。

30

## 【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。メタンホルホルクロリド (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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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、カートリッジを使用)により精製して、41-Cを得た。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 306; found: 306。

40

## 【0342】

## 工程3

50

100 mLの丸底フラスコに、DMF (10 mL)中の反応物質41-C (2.1 g, 6.9 mmol)およびアジ化ナトリウム (2.3 g, 34.5 mmol)を入れた。次いで、この反応混合物を100 で一晩攪拌した。この混合物をEA (100 mL)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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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 (120 g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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 253; found: 253。

## 【0343】

## 工程4

反応物質41-D (1.3 g)のEA (20 mL)およびEtOH (20 mL)中の溶液 (N<sub>2</sub>でパージ)に、Pd/C (130 mg)を添加した。この混合物をH<sub>2</sub>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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 227; found: 227。

## 【0344】

## 工程5

100 mLの丸底フラスコに、エタノール (20 mL)中の反応物質41-E (1.05 g, 4.62 mmol)および反応物質38-F (1.6 g, 4.62 mmol)を入れた。水 (20 mL)中の重炭酸ナトリウム (0.77 g, 9.2 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EA (100 mL)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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして濃縮した。この粗製生成物 (2.4 g)を、さらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 556; found: 556。

## 【0345】

100 mLの丸底フラスコに、4 NのHCl/ジオキサン (24.7 mL)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 (30 mL)中のその中間体 (2.1 g)およびDBU (3.27 g, 21.5 mmol)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 (120 gのカラム)により精製して、41-Fを得た。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 409; found: 409。

## 【0346】

## 工程6

100 mLの丸底フラスコに、THF (5 mL)およびMeOH (5 mL)中の反応物質41-F (0.5 g, 1.22 mmol)を入れた。1 NのKOH (3.7 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 (3.7 mL)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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして濃縮して、化合物41-Gを得た。

## 【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

10

20

30

40

50

し、そして飽和  $\text{NaHCO}_3$  (2回)、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2回) で洗浄し、そして  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$  : 524.5 ; found : 524.5。

【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。<sup>1</sup>H - 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)。<sup>19</sup>F - 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$  : 434. ; found : 434。

【0349】

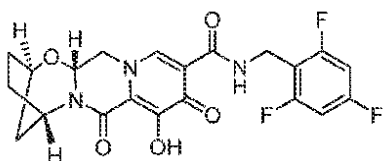
実施例 42

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] オキサゼピソ - 10 - カルボキサミド

【0350】

【化 73】



42

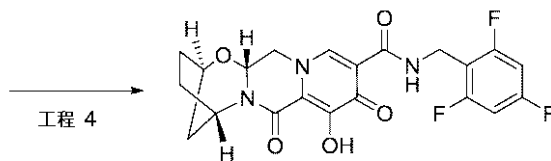
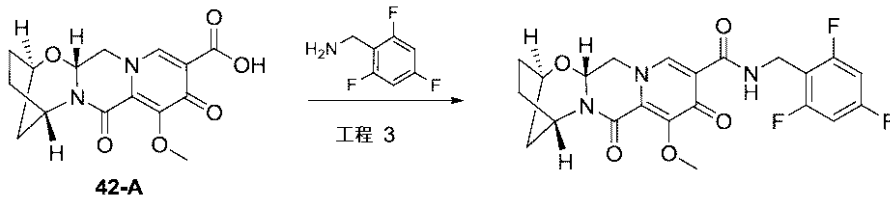
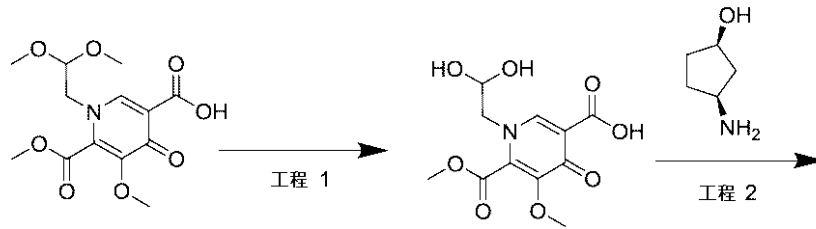
【0351】

10

20

30

## 【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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> : 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 464.14 ; found : 464.2。

【0355】

工程 4

先の工程の粗製反応混合物に、MgBr<sub>2</sub> (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 MgSO<sub>4</sub> 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/H<sub>2</sub>O (0.1% の TFA 改質剤を含む)) により精製して、化合物 42 を得た：<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 450.13 ; found : 450.2。

【0356】

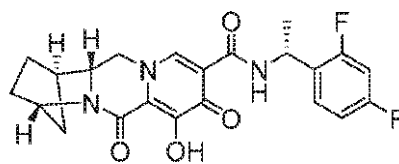
実施例 43

化合物 43 の調製

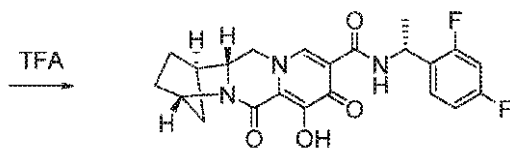
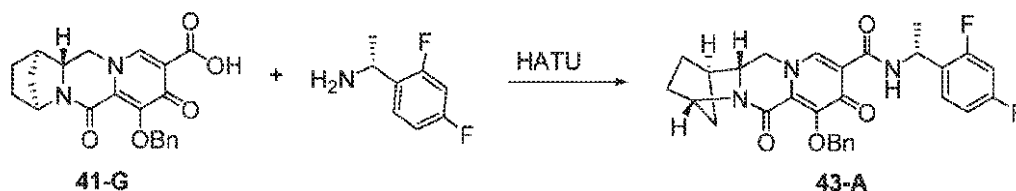
(12aR) - N - ((R) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エチル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド

【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)、(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NaHCO<sub>3</sub>(2回)、飽和NH<sub>4</sub>Cl(2回)で洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>: 520; found: 520.

10

【0359】

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。<sup>1</sup>H-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)。<sup>19</sup>F-NMR(376 MHz, クロロホルム-d)  
-113.09 (m, 1F), -115.01 (m, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 430.; found: 430.

20

【0360】

実施例44

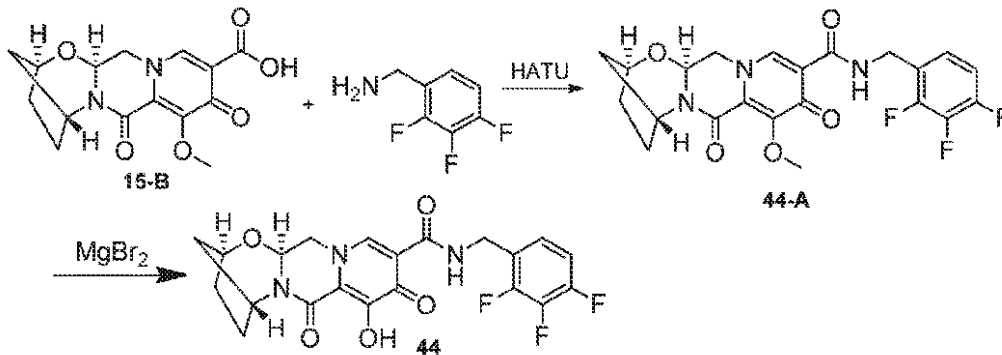
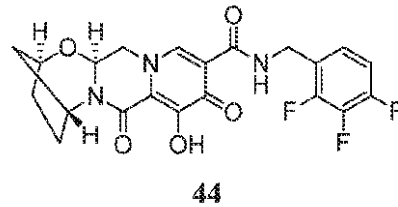
化合物44の調製

(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】



10

## 【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。

20

## 【0363】

## 工程2

先の工程の粗製反応溶液に、MgBr<sub>2</sub> (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MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてHPLC (ACN/H<sub>2</sub>O (0.1%のTFA改質剤を含む)) により精製して、化合物44にした。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 450.13; found: 450.2。

30

40

## 【0364】

## 実施例45

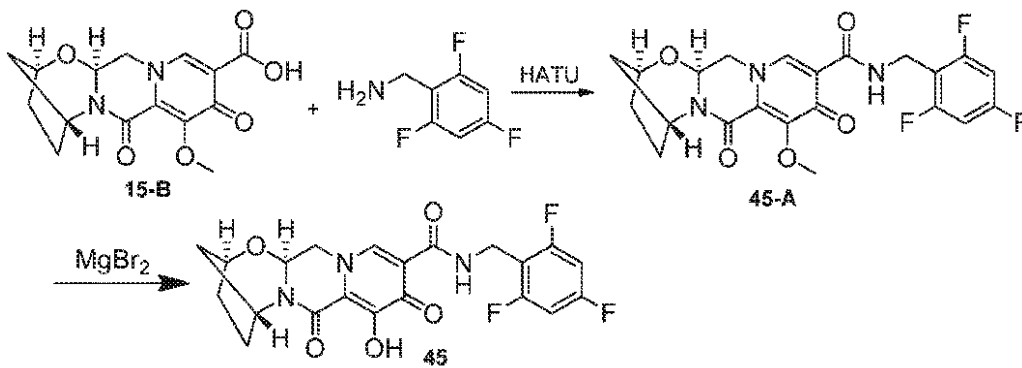
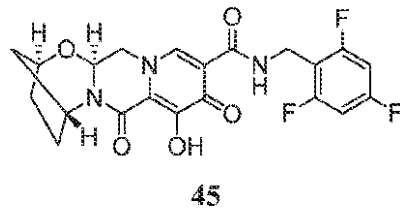
## 化合物45の調製

(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

50

【 0 3 6 5 】

【 化 7 7 】



10

20

【 0 3 6 6 】

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 ( DIPEA ) ( 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。

【 0 3 6 7 】

工程 2

先の工程の粗製反応溶液に、MgBr<sub>2</sub> ( 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 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そして HPLC ( ACN / H<sub>2</sub>O ( 0 . 1 % の TFA 改質剤を含む ) ) により精製して、化合物 45 を得た。<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 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<sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 450 . 13 ; found : 450 . 2 。

30

40

【 0 3 6 8 】

実施例 46

化合物 46 の調製

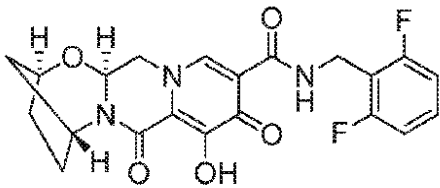
( 13 a S ) - N - ( 2 , 6 - ジフルオロベンジル ) - 8 - ヒドロキシ - 7 , 9 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 , 7 , 9 , 13 , 13 a - オクタヒドロ - 2 , 5 - メタノピリド [ 1 ' , 2 ' : 4 , 5 ] ピラジノ [ 2 , 1 - b ] [ 1 , 3 ] オキサゼピン - 10 - カルボキ

50

サミド

【0369】

【化78】

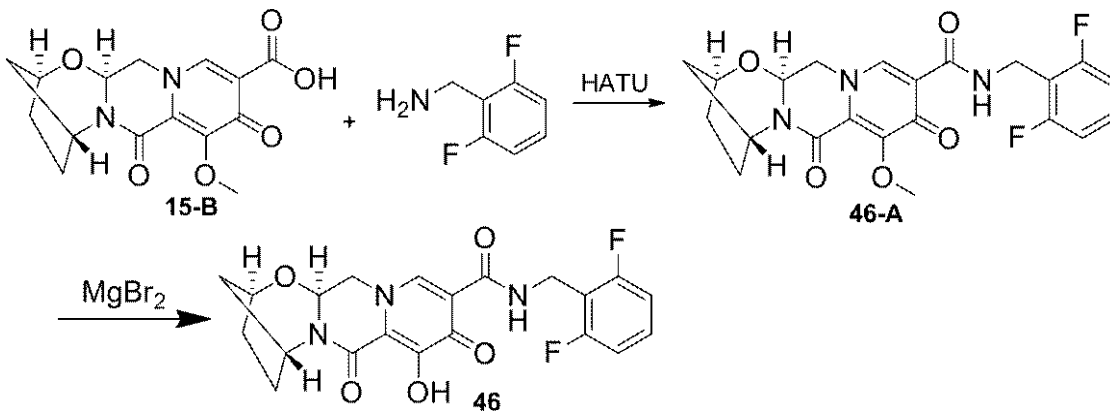


46

10

【0370】

【化79】



46-A

46

20

【0371】

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 2,6-ジフルオロベンジルアミン (19 mg, 0.14 mmol)、HATU (56 mg, 0.15 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (20 mg, 0.15 mmol) で処理し、そして室温で 90 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 46-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

【0372】

工程 2

先の工程の粗製反応溶液に、 $MgBr_2$  (50 mg, 0.27 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  $MgSO_4$  で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そして HPLC (ACN/H<sub>2</sub>O (0.1% の TFA 改質剤を含む)) により精製して、化合物 46 を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.37 (s, 1H), 10.33 - 10.26 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 7.05 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 5.37 (dd, J = 9.5, 4.1 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.66 - 4.45 (m, 4H), 3.95 (dd, J = 12.7, 9.6 Hz, 1H), 1.87 (s, 4H), 1.77 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.50 (dt, J = 12.2, 3.5 Hz, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432.14; found: 432.2。

40

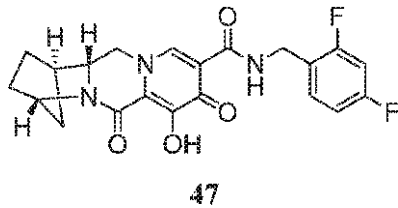
【0373】

実施例 47

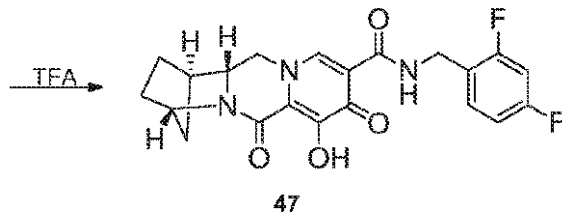
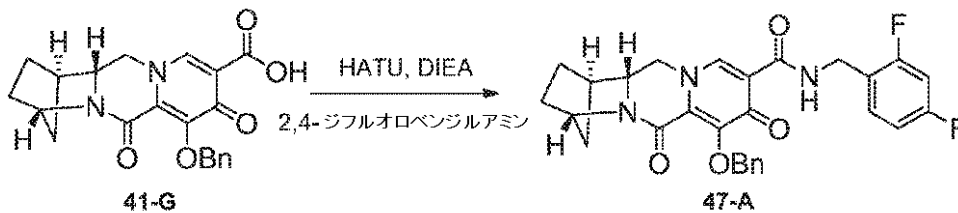
化合物 47 の調製

50

(1R, 4S, 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  
【0374】  
【化80】



10



20

【0375】

工程 1

粗製の酸 41 - G (0.45 g, 1.18 mmol)、2, 4 - ジフルオロベンジルアミン (0.35 g, 2.44 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (0.79 g, 6.11 mmol) および HATU (0.93 g, 2.44 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 EA (100 mL) で希釈し、そして飽和 NaHCO<sub>3</sub> (2 回)、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (2 回) で洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 47 - A を得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> : 506 ; found : 506。

30

【0376】

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。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 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)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, クロロホルム - d) 112.31 (d, J = 8.0 Hz, 1F), -114.77 (d, J = 8.4 Hz, 1F)。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 416. ; found : 416。

40

50

【 0 3 7 7 】

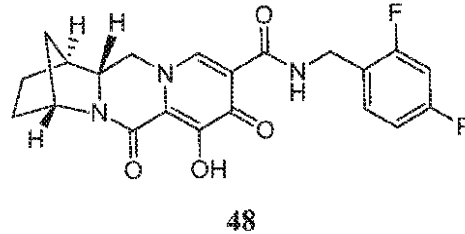
実施例 4 8

化合物 4 8 の調製

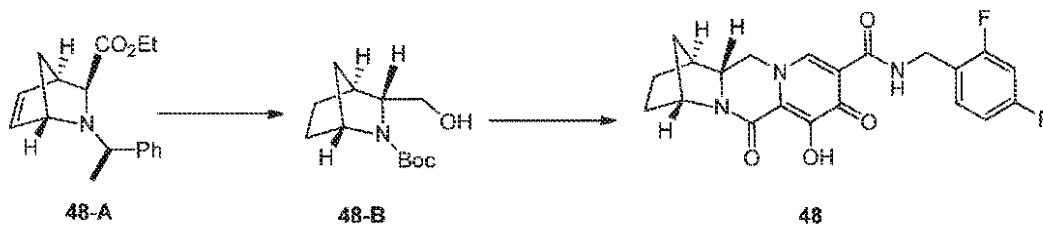
( 1 S , 4 R , 1 2 a S ) - N - ( 2 , 4 - ジフルオロベンジル ) - 7 - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 , 6 , 8 , 1 2 , 1 2 a - オクタヒドロ - 1 , 4 - メタノジピリド [ 1 , 2 - a : 1 ' , 2 ' - d ] ピラジン - 9 - カルボキサミド

【 0 3 7 8 】

【 化 8 1 】



10



20

【 0 3 7 9 】

4 8 - B を、実施例 5 5 の 5 5 - H と同様に、4 8 - A を 5 5 - A の代わりに用いて調製した。化合物 4 8 を、実施例 3 8 で化合物 3 8 について記載されたように、4 8 - B を 3 8 - B の代わりに用いて調製して、化合物 4 8 を得た。<sup>1</sup>H-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)。<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, クロロホルム-d) -112.3 (m, 1F), -114.8 (m, 1F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 416.14.; found: 416.07。

30

【 0 3 8 0 】

実施例 4 9

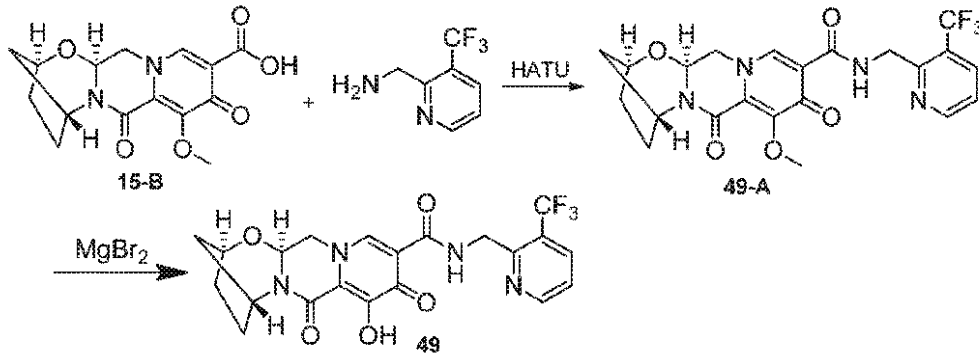
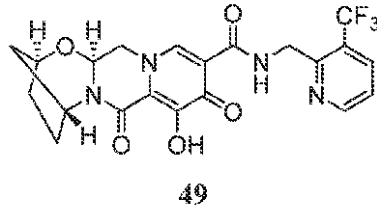
化合物 4 9 の調製

( 2 S , 5 R , 1 3 a S ) - 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 ) - 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

40

【 0 3 8 1 】

## 【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 <sub>2</sub> ( 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 <sub>4</sub> 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。<sup>1</sup> H - N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 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 <sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> c a l c u l a t e d f o r C <sub>2 1</sub> H <sub>2 0</sub> F <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> : 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 ' ]

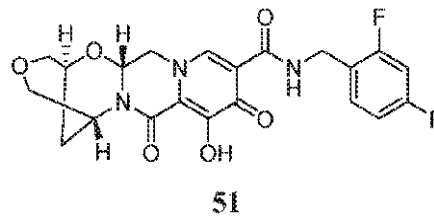
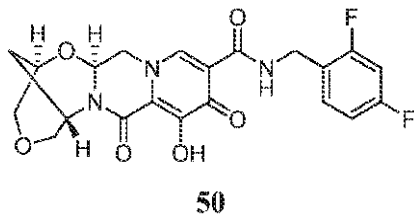
50



: 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】

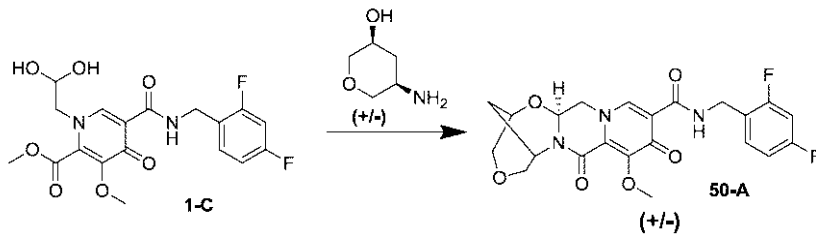
【化83】



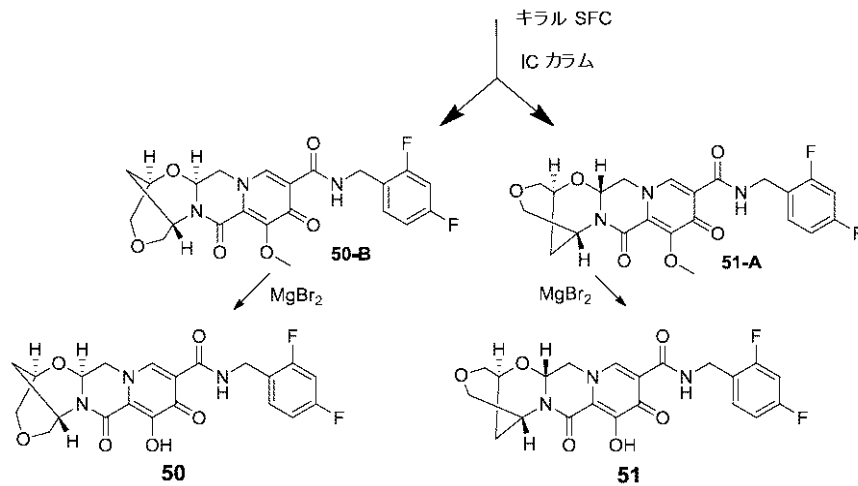
10

【0386】

【化84】



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 MgSO<sub>4</sub> 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 × 4.6 mm, 1 mL/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 × 4.6 mm, 1 mL/分 MeOH)。

## 【0389】

## 工程3a

臭化マグネシウム (12 mg, 0.06 mmol) を、中間体50-B (10.5 mg, 0.02 mmol, 絶対的な立体化学は未知) の1 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<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてHPLC (ACN/H<sub>2</sub>O (0.1%のTFA改質剤を含む)) により精製して、化合物50を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.35 (q, J = 8.6, 8.2 Hz, 1H), 6.81 (q, J = 8.7, 8.0 Hz, 2H), 6.41 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 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, 10.2 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.27 (dt, J = 13.3, 3.1 Hz, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 448.40; found: 448.2。

## 【0390】

## 工程3b

臭化マグネシウム (13 mg, 0.07 mmol) を、中間体51-A (13.2 mg, 0.03 mmol, 絶対的な立体化学は未知) の1 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<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてHPLC (ACN/H<sub>2</sub>O (0.1%のTFA改質剤を含む)) により精製して、化合物51を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.47 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.35 (q, J = 8.6, 8.2 Hz, 1H), 6.81 (q, J = 8.7, 8.0 Hz, 2H), 6.41 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 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, 10.2 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.27 (dt, J = 13.3, 3.1 Hz, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 448.40; found: 448.2。

## 【0391】

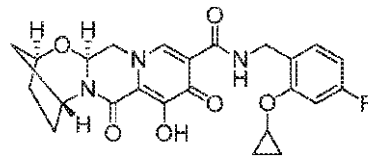
## 実施例52

## 化合物52の調製

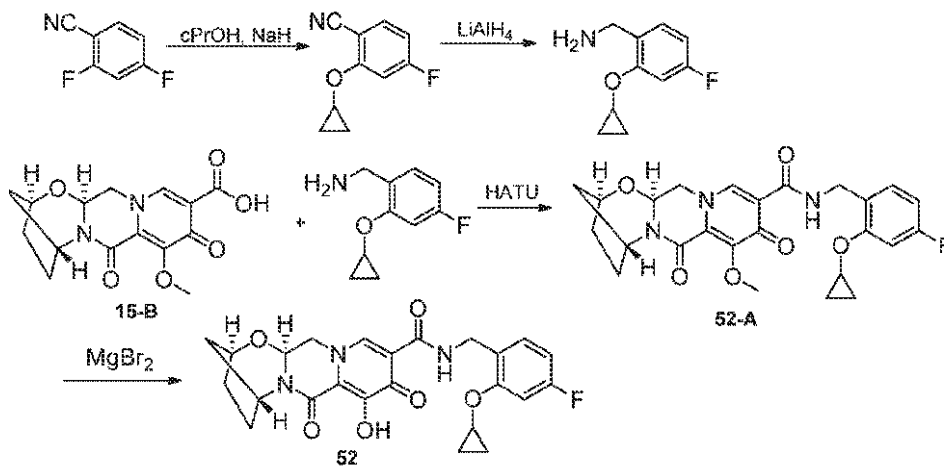
(2S, 5R, 13aS) - N - (2-シクロプロポキシ - 4-フルオロベンジル) - 8-ヒドロキシ - 7, 9-ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 13a-オクタヒドロ - 2, 5-メタノピリド[1', 2': 4, 5]ピラジノ[2, 1-b][1, 3]オキサゼピン - 10-カルボキサミド

【 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 ( 鉍油中 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 <sub>4</sub> 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。<sup>1</sup> H - 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 <sub>4</sub> で乾燥させ、そして濃縮して、粗製のまま持ち越すために十分な純度の 2 - シクロプロポキシ - 4 - フルオロベンジルアミンを得た。<sup>1</sup> H - 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 ) ,

40

50

6.96 (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<sub>2</sub> (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<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてHPLC (ACN/H<sub>2</sub>O (0.1%のTFA改質剤を含む)) により精製して、化合物52を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: 470.17; found: 470.1。

20

30

## 【0397】

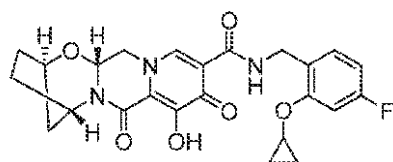
## 実施例53

## 化合物53の調製

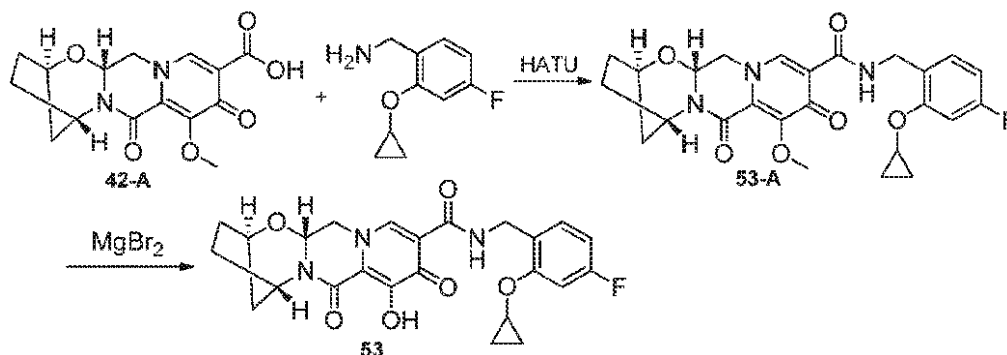
(2R, 5S, 13aR) - N - (2-シクロプロポキシ-4-フルオロベンジル) - 8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9,13,13a-オクタヒドロ-2,5-メタノピリド[1',2':4,5]ピラジノ[2,1-b][1,3]オキサゼピン-10-カルボキサミド

## 【0398】

## 【化 8 6】



53



10

## 【 0 3 9 9 】

20

## 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、MgBr<sub>2</sub> ( 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 MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そして HPLC ( ACN / H<sub>2</sub>O ( 0 . 1 % の TFA 改質剤を含む ) ) により精製して、化合物 53 を得た。<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) 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<sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> calculated for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> : 470 . 17 ; found : 470 . 1。

30

40

## 【 0 4 0 1 】

## 実施例 5 4

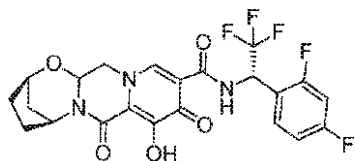
## 化合物 5 4 の調製

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】

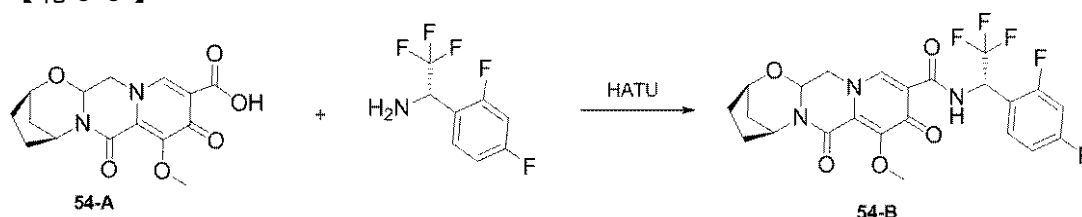


54

10

【0403】

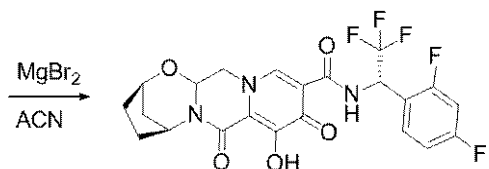
【化88】



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 NaHCO<sub>3</sub> (2 回)、飽和 NH<sub>4</sub>Cl で洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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<sup>+</sup> (m/z) : [M + H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> : 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。<sup>1</sup>H - 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)。<sup>19</sup>F-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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 500.; found: 500。

10

## 【0406】

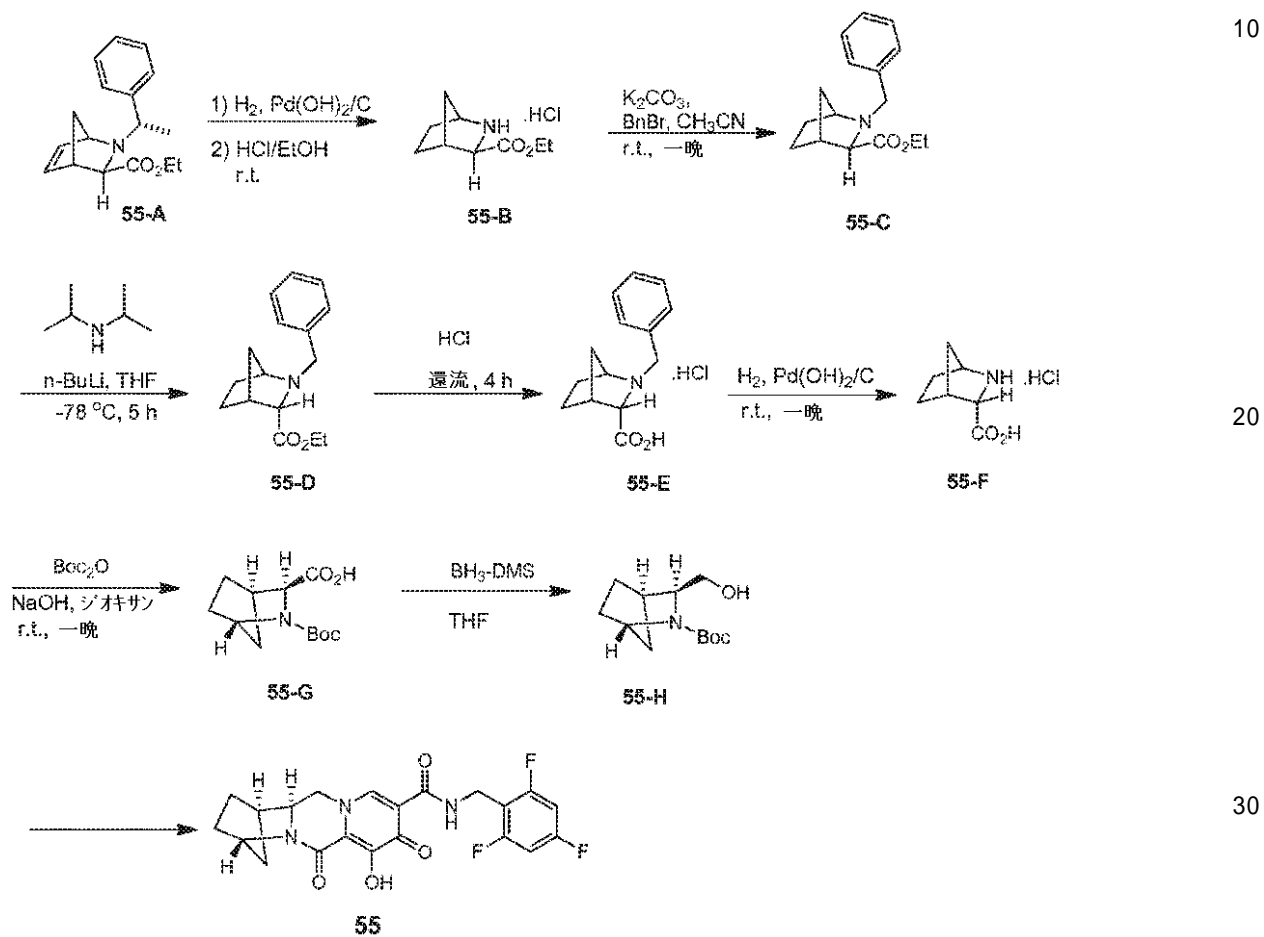
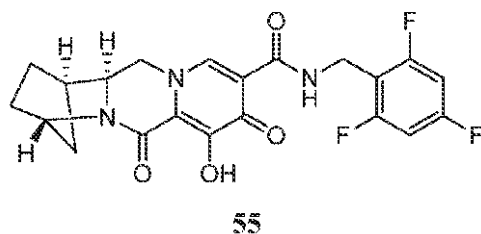
## 実施例55

## 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

H<sub>2</sub> の雰囲気下の、化合物 55 - A (40.60 g, 150 mmol) および Pd(OH)<sub>2</sub>/C (12 g) の EtOH (400 mL) 中の混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濾過し、そして HCl/EtOH (400 mL) で処理した。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。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

40

## 【0409】

## 工程 2

化合物 55 - B (92.25 g, 0.45 mol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (186.30 g, 1.35 mol) の CH<sub>3</sub>CN (1 L) 中の溶液に、臭化ベンジル (76.50 g, 0.45 mol) を 0 で添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。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 N<sub>2</sub> 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 N<sub>2</sub> 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 NH<sub>4</sub>Cl 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、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 4N 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)<sub>2</sub>/C (9 g) の EtOH (400 mL) 中の混合物を、H<sub>2</sub> 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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub>: 142.1; found: 142.1。

20

【0413】

## 工程 6

化合物 55-F (29.20 g, 165 mmol) および 2N の NaOH 溶液 (330 mL, 0.66 mol) のジオキサン (120 mL) 中の混合物に、Boc<sub>2</sub>O (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 3N 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、55-G を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>4</sub>: 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、BH<sub>3</sub>-DMS-THF 錯体 (THF 中 2N, 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 BH<sub>3</sub>-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。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 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)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) -109.3 (m, 1F), -112.5 (m, 1F)。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 434.13.; found: 434.32。

【0416】

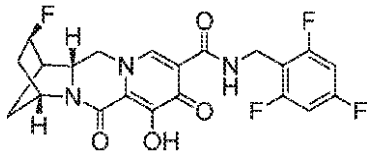
## 実施例 56

## 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】

【化90】



56

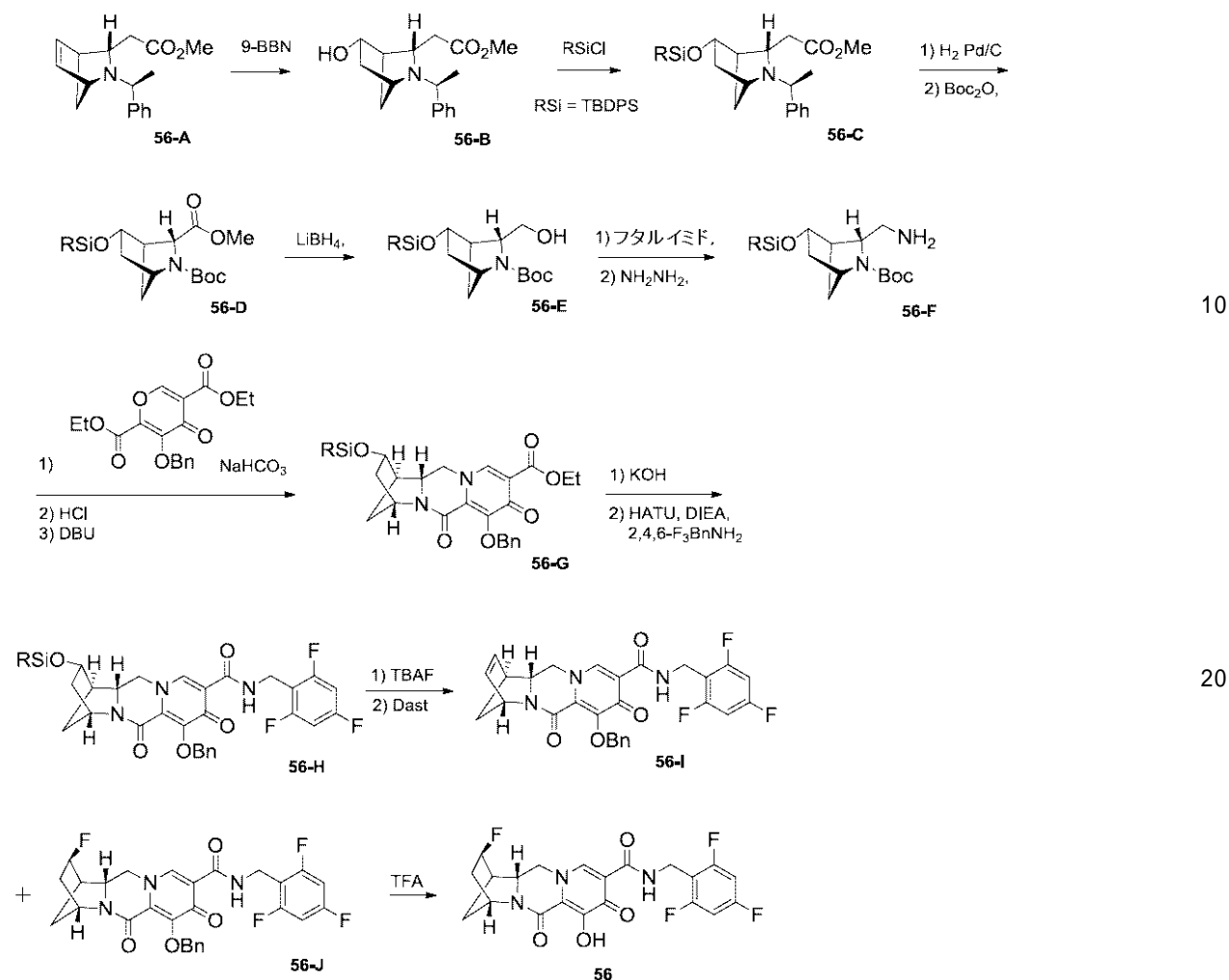
【0418】

10

20

30

## 【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-ボラピシクロ[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 時間撹拌した。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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> : 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated

50

for  $C_{32}H_{39}NO_3Si$ : 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $C_{24}H_{31}NO_3Si$ : 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 ( $Na_2SO_4$ )、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 (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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $C_{30}H_{41}NO_5Si$ : 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  $LiBH_4$  (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 ( $Na_2SO_4$ )、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% ~ 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $C_{28}H_{39}NO_4Si$ : 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NaHCO<sub>3</sub> (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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして濃縮した。その残渣 (1.5 g) をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>39</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si: 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>44</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si: 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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NaHCO<sub>3</sub>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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。2つの有機画分を合わせて

40

50

乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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- (1%のMeOH/EtOAc)により精製して、56-J (75 mg) (LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 541.49; found: 542.320)および56-I (30 mg) (LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 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/H<sub>2</sub>O + 0.1%のTFA)により精製して、化合物56を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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)。<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -74.20 (m), -106.95 - -116.45 (m), -190.65 - -194.54 (m)。

10

20

【0432】

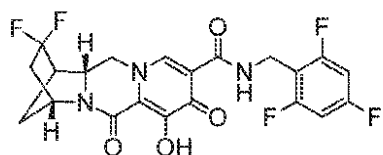
実施例57

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】

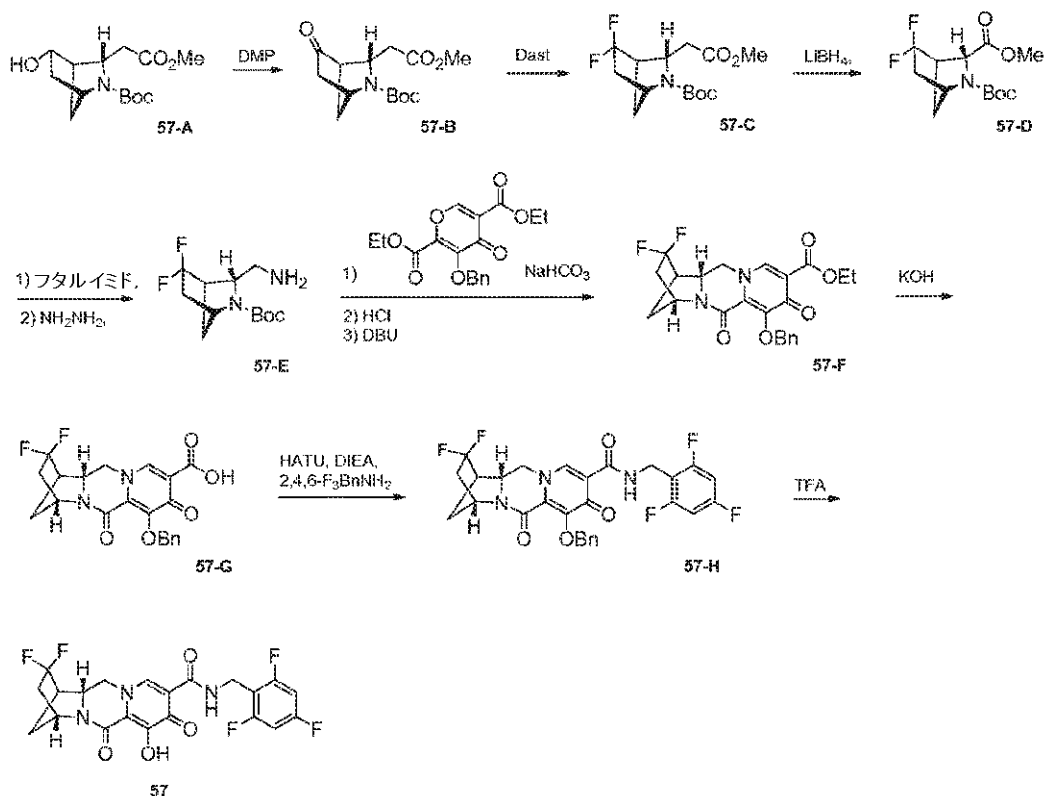


57

30

【0434】

## 【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  $\text{NaHCO}_3$  を添加し、そしてその水層を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。合わせた有機画分を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、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  $\text{EtOAc}$  / ヘキサン) により精製して、57-B (1.13 g, 78.2%) を得た。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 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  $\text{NaHCO}_3$  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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した。その2つの有機画分を合わせ、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、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  $\text{EtOAc}$  / ヘキサン) により精製して、57-C (518 mg, 95.39%) を得た。<sup>1</sup>H-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 - 1.71 (m, 1H), 1.44 (m, 9H)。

40

## 【 0 4 3 7】

## 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 LiBH<sub>4</sub> (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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。<sup>1</sup>H - 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 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。

## 【0440】

30

## 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 NaHCO<sub>3</sub> (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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして濃縮した。その残渣 (1.5 g) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 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 (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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして濃縮して、粗製 57

50



- 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして濃縮して、57-Hにした。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 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/H<sub>2</sub>O + 0.1%のTFA) により精製して、化合物57 (85 mg, 67.5%) を得た。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 469.36; found: 470.229。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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)。<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -69.88, -71.77, -74.09, -88.33 (dd, J = 22.6, 23.8 Hz), -109.15 - -109.60 (m), -110.04, -112.44 (t, J = 7.6 Hz)。

20

【0444】

実施例58

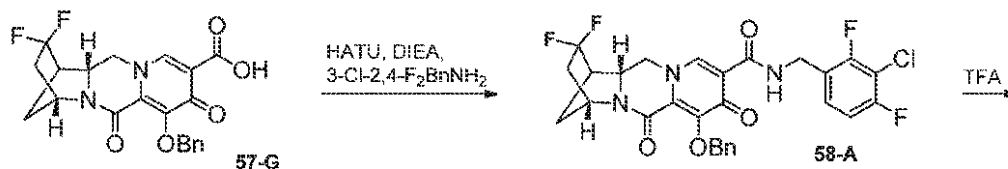
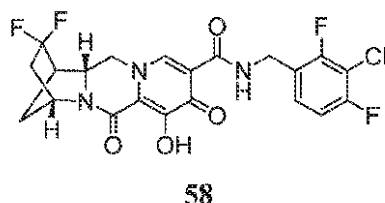
化合物58の調製

(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

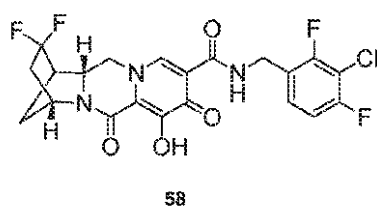
【0445】

30

## 【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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして濃縮して、58-Aを得た。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 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/H<sub>2</sub>O + 0.1%のTFA) により精製して、化合物57 (60 mg, 42.8%) を得た。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 485.82; found: 486.135。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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)。<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) -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

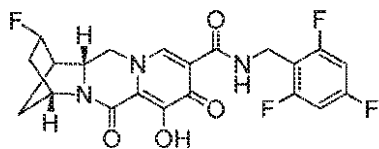
50

## 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

【 0 4 4 9 】

【 化 9 5 】

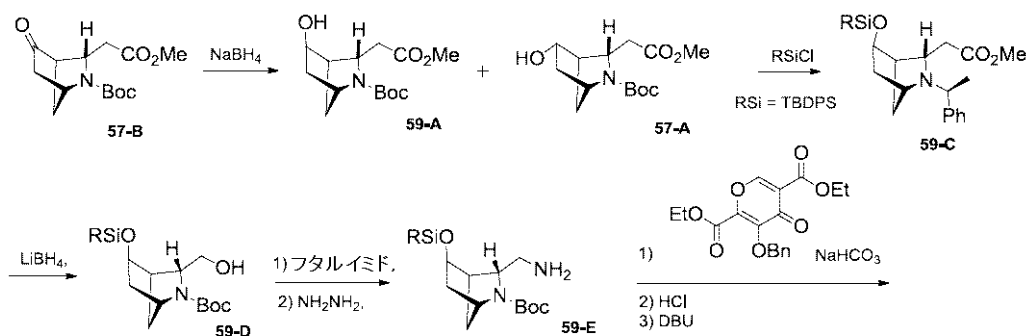


59

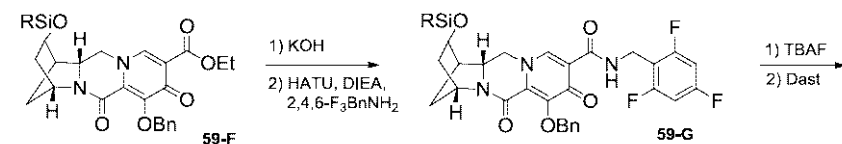
10

【 0 4 5 0 】

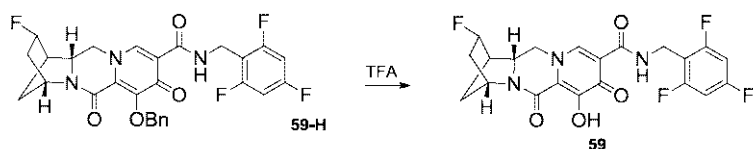
【 化 9 6 】



20



30



【 0 4 5 1 】

## 工程 1

57 - B ( 1 . 9 g , 7 . 0 6 m m o l ) のメタノール ( 3 5 m L ) 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 ( 6 6 7 m g , 1 7 . 6 4 m m o l ) を少  
 しずつ添加し、そして得られた混合物を室温で 3 0 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 E t O A c と  
 の間で分配した。その水層を E t O A c で再度抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ  
 ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、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 ( 3 0 %  
 ~ 6 0 % の E t O A c / ヘキサン ) により精製して、59 - A ( 1 . 4 9 g ) を得た。 <sup>1</sup>H - NMR  
 ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 4 . 5 7 ( s , 1 H )  
 , 4 . 5 2 - 4 . 4 2 ( m , 2 H ) , 4 . 2 8 ( s , 1 H ) , 4 . 1  
 4 ( s , 1 H ) , 3 . 7 2 ( d , J = 2 . 1 H z , 3 H ) , 2 . 7  
 4 ( s , 1 H ) , 2 . 0 8 - 1 . 8 7 ( m , 2 H ) , 1 . 4 3 ( d ,  
 J = 2 3 . 1 H z , 1 0 H ) and 57 - A ( 9 6 m g ) : <sup>1</sup>H - NM 50

R (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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>5</sub>Si : 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 2.0 M の LiBH<sub>4</sub> (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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>Si : 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si : 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 °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、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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si : 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) (55 mg, 1.60 mmol) および NaHCO<sub>3</sub> (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

50

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( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして濃縮した。

## 【0457】

その残渣(1.29g)を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> 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( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして濃縮した。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> 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( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> 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( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、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 $\text{NaHCO}_3$ 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 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。その2つの有機画分を合わせ、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、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<sup>+</sup>(m/z): [

10

20

30

40

50

$[M+H]^+$  calculated for  $C_{28}H_{23}F_4N_3O_4$ : 541.49  
; found: 542.320.

【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<sup>+</sup> (m/z):  $[M+H]^+$  calculated for  $C_{21}H_{17}F_4N_3O_4$ : 451.37, found: 452.226. <sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 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). <sup>19</sup>F - NMR (376 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) -73.93, -74.74 (d, J = 28.8 Hz), -109.31 (m), -112.51 (m), -165.65 (m).

10

【0463】

実施例 60

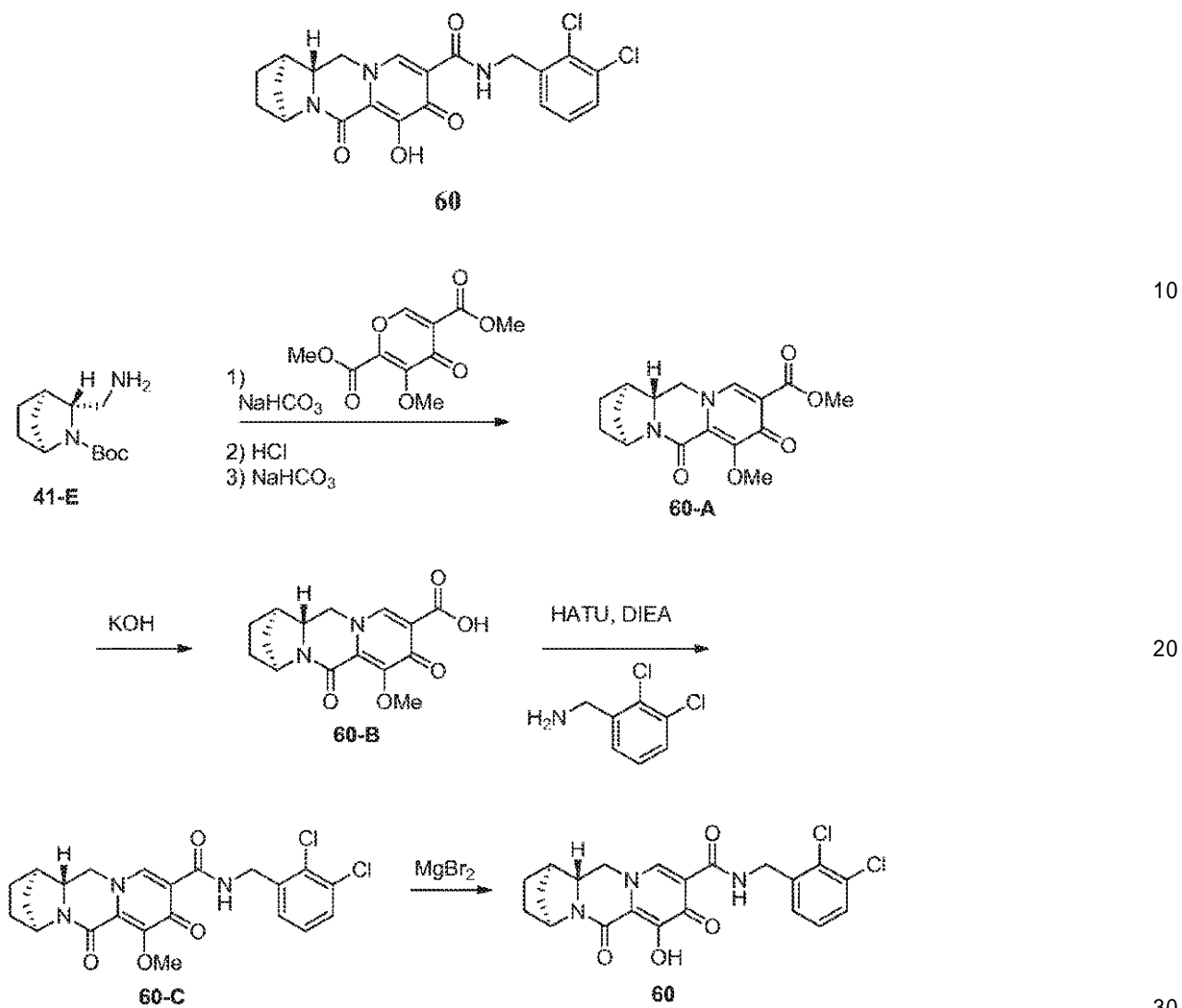
化合物 60 の調製

(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

【0464】

20

## 【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CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した(4回)。合わせたCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮して、60-Aを得た。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 319.13; found: 319.20。

## 【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。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, クロロホルム-d) 8.36(s, 1H), 5.01(d, J = 2.7 Hz,

10

20

30

40

50

1 H), 4.12 (s, 4 H), 3.90 (t, J = 12.2 Hz, 1 H), 3.78 (dd, J = 12.1, 3.1 Hz, 1 H), 2.69 (s, 1 H), 1.95 - 1.71 (m, 4 H), 1.70 - 1.54 (m, 2 H)。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 305.11; found: 305.15。

## 【0467】

## 工程3

60-B (0.10 g, 0.33 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、そして 1N の HCl で洗浄した。その水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で逆抽出し、そして合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 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 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で逆抽出し (2 回)、そして合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.72 (s, 1 H), 10.50 (t, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.55 (dd, 1 H), 7.40 - 7.24 (m, 2 H), 4.67 (s, 1 H), 4.61 (d, 2 H), 4.45 (dd, 1 H), 3.95 (t, 1 H), 3.84 - 3.73 (m, 1 H), 1.86 - 1.67 (m, 3 H), 1.66 - 1.40 (m, 4 H)。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 448.08; found: 448.18。

## 【0469】

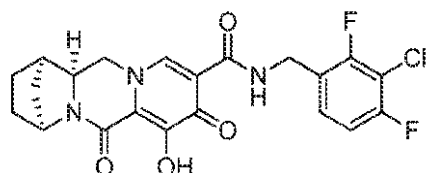
## 実施例61

## 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

10

20

30

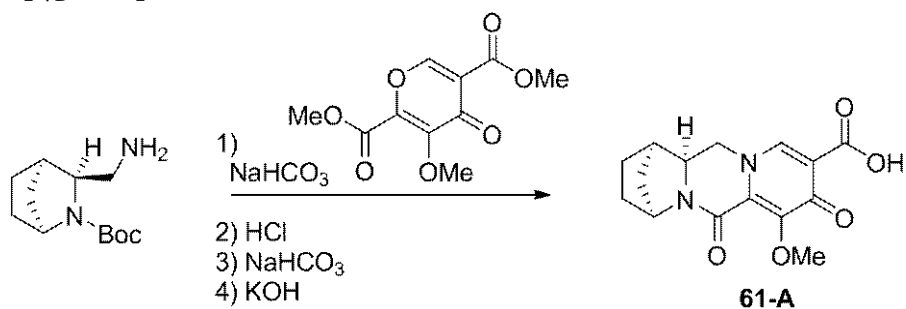
40

50

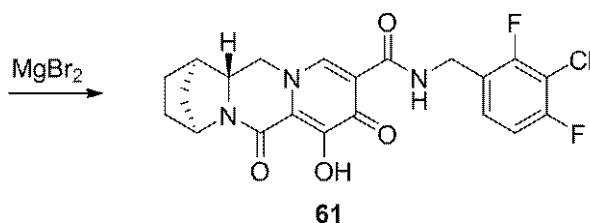
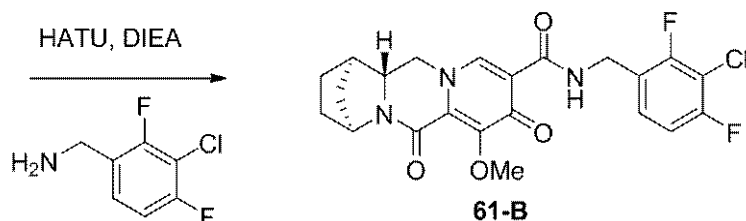


【 0 4 7 1 】

【 化 9 9 】



10



20

【 0 4 7 2 】

61を、実施例60と同様に、(1*S*, 3*S*, 4*R*)-3-(アミノメチル)-2-アザビシクロ[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。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup>(*m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 450.10; found: 450.15。

30

【 0 4 7 3 】

実施例62

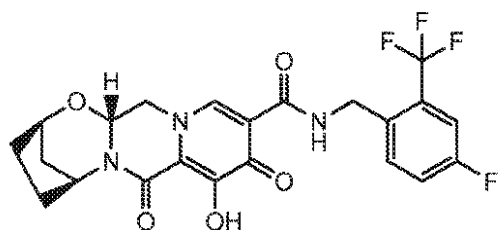
化合物62の調製

(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

【 0 4 7 4 】

## 【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。<sup>1</sup>H-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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 482.13; found: 482.145。

20

## 【0476】

## 実施例63

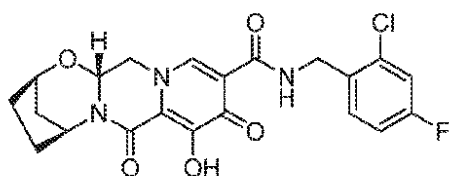
## 化合物63の調製

(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。<sup>1</sup>H-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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 448.10; found: 448.143。

40

## 【0479】

50

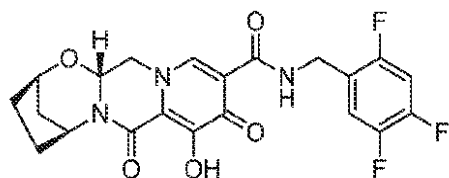
## 実施例 6 4

## 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。<sup>1</sup>H - 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> : 450.12 ; found : 450.119。

20

【0482】

## 実施例 6 5

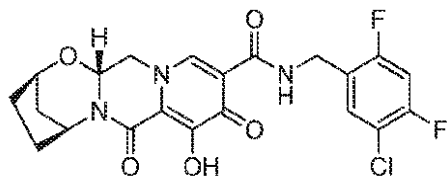
## 化合物 6 5 の調製

(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。<sup>1</sup>H - 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,

50

4 H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.61 (dt, 1H).  
LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 466.09; found: 466.107.

【0485】

実施例 66

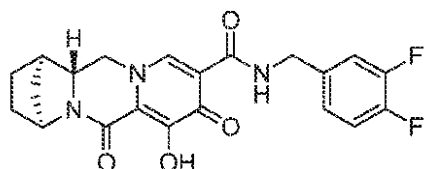
化合物 66 の調製

(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。<sup>1</sup>H - 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 416.13; found: 416.415。

【0488】

実施例 67

化合物 67 の調製

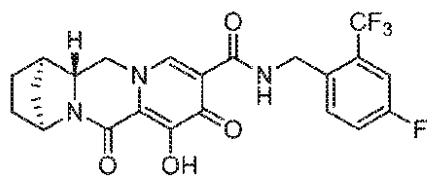
(1R, 4S, 12aR) - N - (4 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a: 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0489】

【化105】

20

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。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 11.72 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H),

50

7.61 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.18 (td, 1H), 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 466.13; found: 466.297。

【0491】

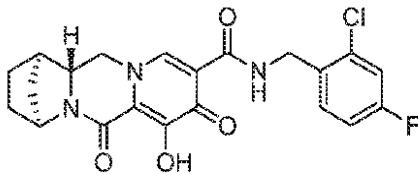
実施例68

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

【0492】

【化106】



68

【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。

<sup>1</sup>H-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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>1</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 432.10; found: 432.214。

【0494】

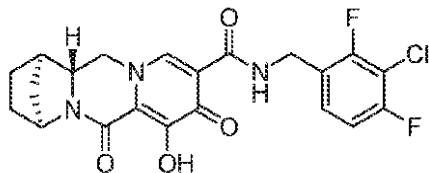
実施例69

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】



69

【0496】

10

20

30

40

50

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した。<sup>1</sup>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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 450.10; found: 450.27。

10

【0497】

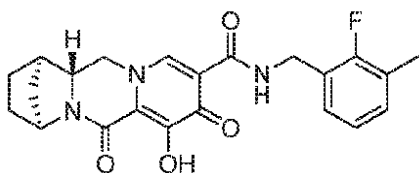
実施例 70

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

20

【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。<sup>1</sup>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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 412.16; found: 412.26。

30

【0500】

実施例 71

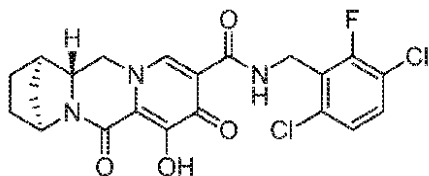
化合物 71 の調製

(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

40

【0501】

## 【化109】



71

## 【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。<sup>1</sup>H-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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 466.07; found: 466.257。

10

## 【0503】

実施例72

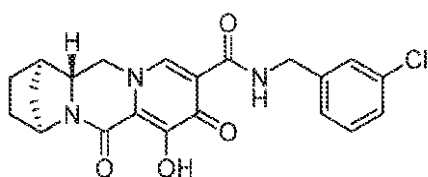
20

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

30

## 【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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 414.11; found: 414.21。

40

## 【0506】

実施例73

化合物73の調製

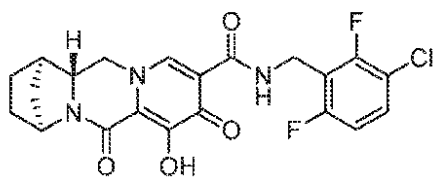
(1R,4S,12aR)-N-(3-クロロ-2,6-ジフルオロベンジル)-7-ヒドロキシ-6,8-ジオキソ-1,2,3,4,6,8,12,12a-オクタヒドロ-1,4-メタノジピリド[1,2-a:1',2'-d]ピラジン-9-カルボキサミド

50

ド

【0507】

【化111】



73

10

【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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 450.10; found: 450.16。

20

【0509】

実施例74

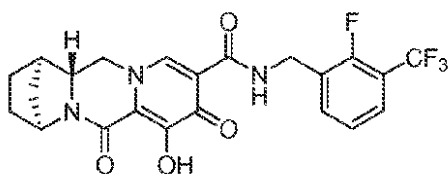
化合物74の調製

(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

【0510】

【化112】

30



74

【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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 466.13; found: 466.142。

40

【0512】

実施例75

50

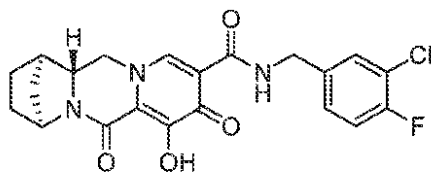


## 化合物 75 の調製

(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

【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<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 432.10; found: 432.159

。

【0515】

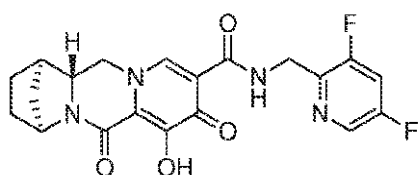
実施例 76

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】



76

40

【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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: 417.13; fo

50

und : 417.189。

【0518】

実施例77

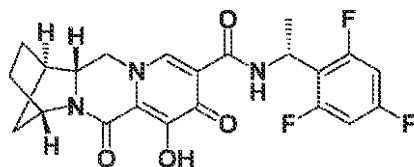
化合物77の調製

(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

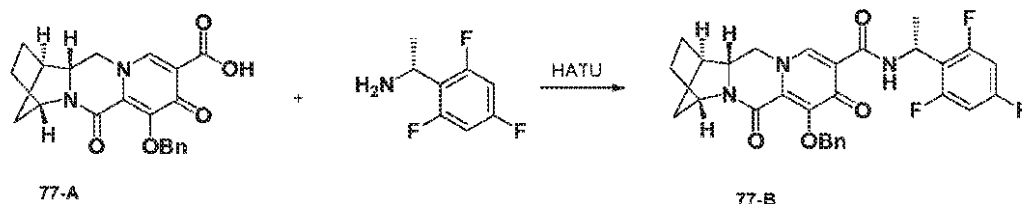
【0519】

【化115】

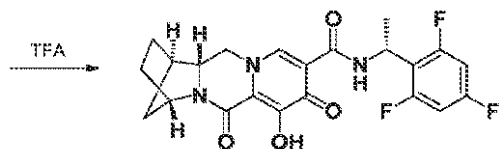
10



77



20



77

30

【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NaHCO<sub>3</sub> (2回)、飽和NH<sub>4</sub>Clで洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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<sup>+</sup> (m/z) : [M + H]<sup>+</sup> found : 538。

40

【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。<sup>1</sup>H - 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), 4.8

50

5 (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).  $^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz, クロロホルム-d) -109.65 - -111.29 (m), -111.76 - -113.09 (m). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> found: 448.

【0522】

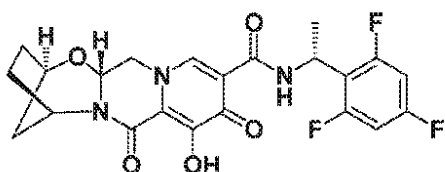
実施例78

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】

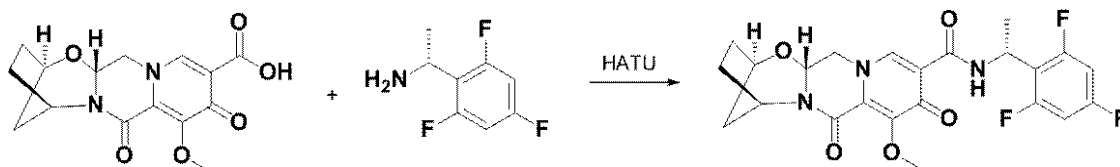
【化116】



78

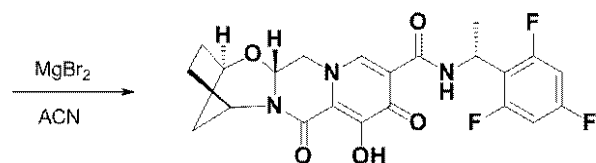
【0524】

【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NaHCO<sub>3</sub> (2回)、飽和NH<sub>4</sub>Clで洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup>; 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 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。<sup>1</sup>H-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)。<sup>19</sup>F-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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> found: 464。

【0527】

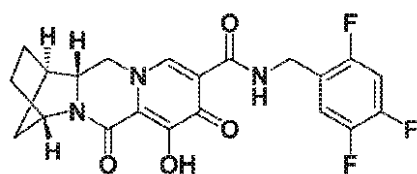
実施例79

化合物79の調製

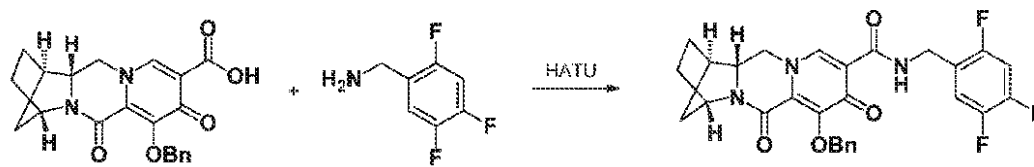
(1R, 4S, 12aR) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - N - (2, 4, 5 - トリフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a : 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0528】

【化118】

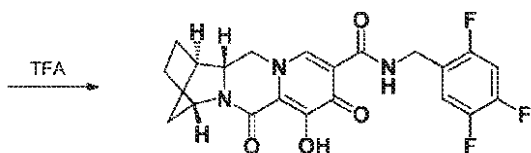


79



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

10

20

30

40

50

合物を室温で1時間撹拌した。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NaHCO<sub>3</sub> (2回)、飽和NH<sub>4</sub>Clで洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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、79-Bを白色固体として得た。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> ; 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分間撹拌した。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。<sup>1</sup>H-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)。<sup>19</sup>F-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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 434.

【0531】

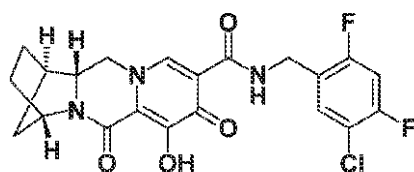
実施例80

化合物80の調製

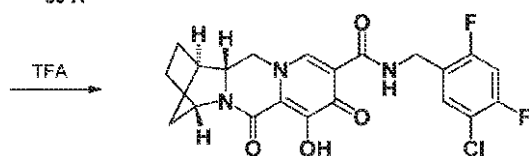
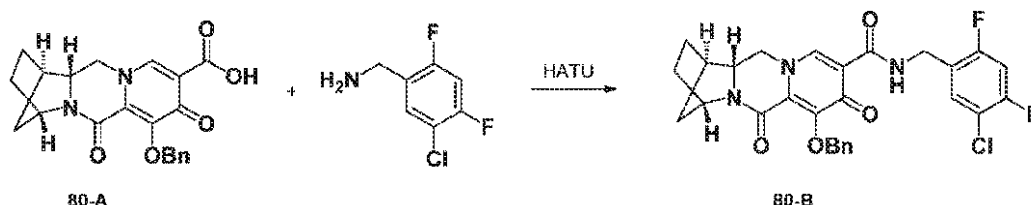
(1R, 4S, 12aR) - N - (5 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド [1, 2 - a : 1', 2' - d] ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0532】

【化119】



80



80

【0533】

10

20

30

40

50

## 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, 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NaHCO<sub>3</sub> (2回)、飽和NH<sub>4</sub>Clで洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> ; found : 541。

10

【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。<sup>1</sup>H-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)。<sup>19</sup>F-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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 451。

20

【0535】

## 実施例 81

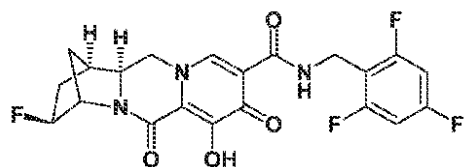
## 化合物 81 の調製

(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

30

【0536】

【化120】

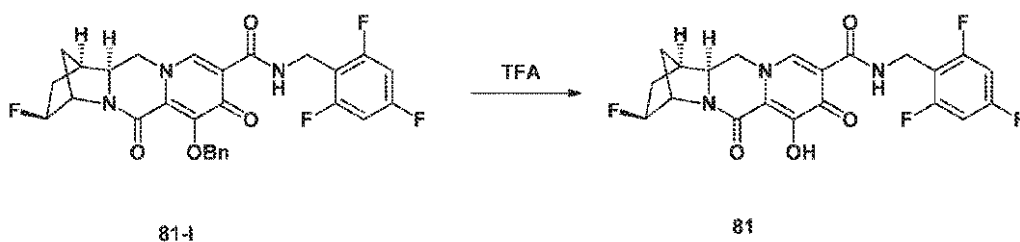
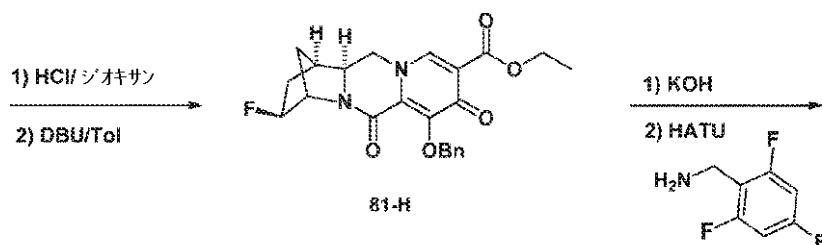
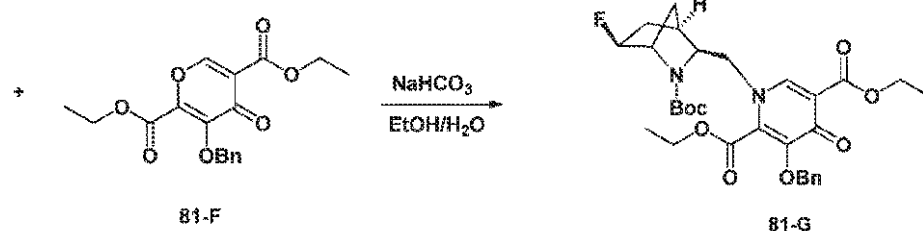
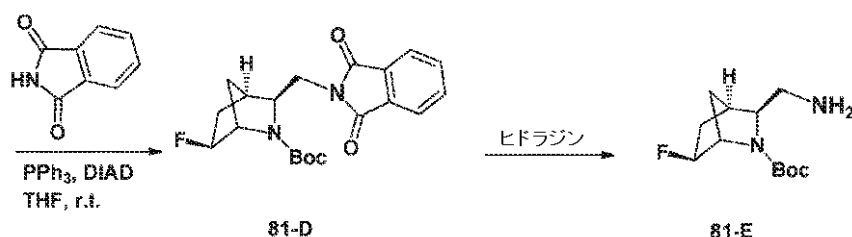
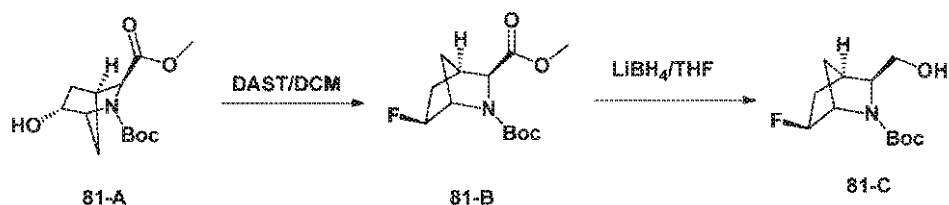


81

40

【0537】

## 【化121】



## 【0538】

## 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 NaHCO<sub>3</sub> (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. NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 274.

## 【0539】

## 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

10

20

30

40

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 E t O A c ( 1 0 0 m L ) で希釈し、そして水でゆっくりと処理した ( H <sub>2</sub> 発生)。2つの相を分離した後に、その水性画分を E t O A c 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 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させた。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、81 - C を得た。L C M S - E S I <sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> 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、T H F ( 1 5 m L ) 中の 8 1 - 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 ( D I A D ) ( 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 - 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、81 - D を得た。L C M S - E S I <sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> f o u n d : 3 7 5 。

10

【 0 5 4 1 】

工程 4

8 1 - D ( 0 . 8 g , 2 . 1 m m o l ) の E t O H ( 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。L C M S - E S I <sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> f o u n d : 2 4 5 。

20

【 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 8 1 - E ( 0 . 4 9 g , 2 . 0 m m o l ) および 8 1 - 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 E t O A c ( 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 E t O A c 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 <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、そして濃縮した。この粗製 8 1 - G 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 <sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> f o u n d : 5 7 3 。

30

【 0 5 4 3 】

工程 6

1 0 0 m L の丸底フラスコに、4 N の H C l / ジオキサン ( 1 1 m L ) 中の 8 1 - 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 D B U ( 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 - 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、81 - H を得た。L C M S - E S I <sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> f o u n d : 4 1 3 。

40

【 0 5 4 4 】

工程 7

1 0 0 m L 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 1 - H ( 0 . 5 6 g , 1 . 4 m m o l ) を入れた。1 N の K O H ( 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 H C l ( 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 ( D I P E A

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 NaHCO<sub>3</sub> (2 回)、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (2 回) で洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 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)。<sup>19</sup>F-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<sup>+</sup> (m/z) : found : 452。

【0546】

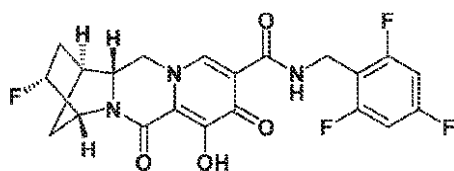
#### 実施例 82

##### 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

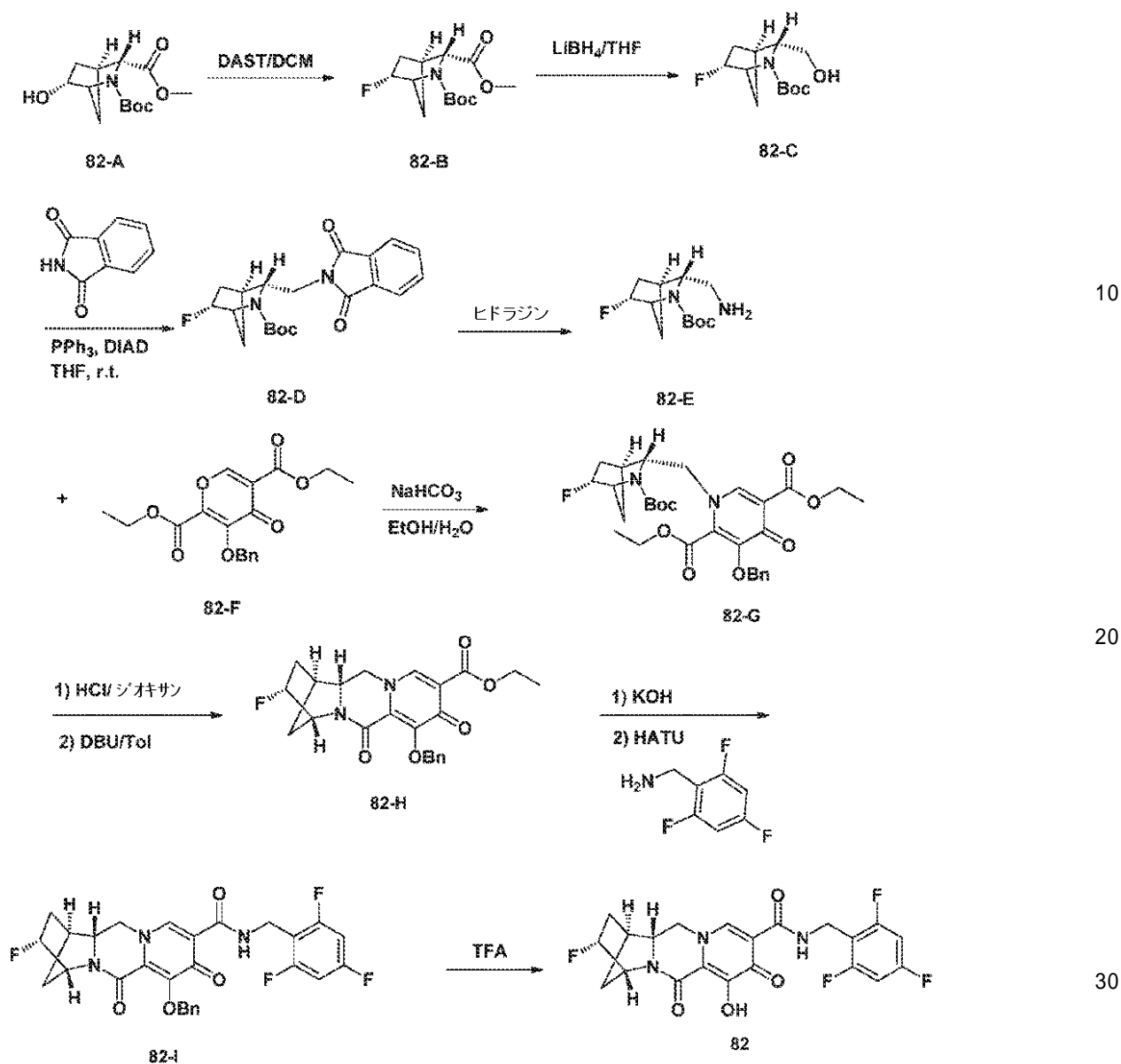
【0548】

10

20

30

## 【化123】



## 【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NaHCO<sub>3</sub> (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. NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 274.

## 【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LiBH<sub>4</sub> (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)

40

50

で希釈し、そして水をゆっくりと添加した ( $H_2$  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  $Na_2SO_4$  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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 375。

【0552】

工程4

82 - D (0.35 g, 0.9 mmol) の EtOH (20 mL) 中の溶液に、ヒドラーゼン-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 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、82 - E を得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 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 ( $Na_2SO_4$ )、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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 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 mmol) 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 1 0  
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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 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 (DIPEA) (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  $NaHCO_3$  (2 回)、飽和 N 50

H<sub>4</sub>Cl (2回) で洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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、82 - I を得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 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。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 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)。<sup>19</sup>F - 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<sup>+</sup> (m/z) : found : 452。

10

【0557】

#### 実施例 83

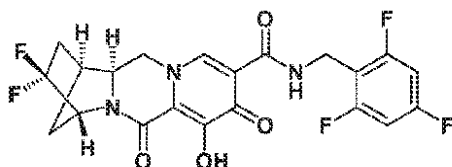
##### 化合物 83 の調製

(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】

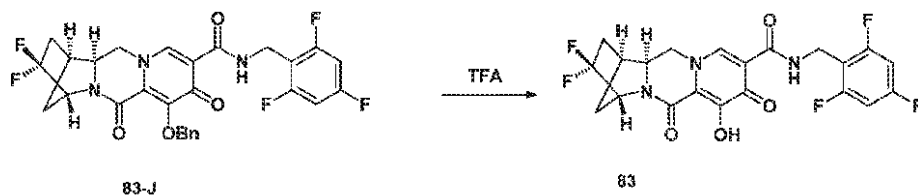
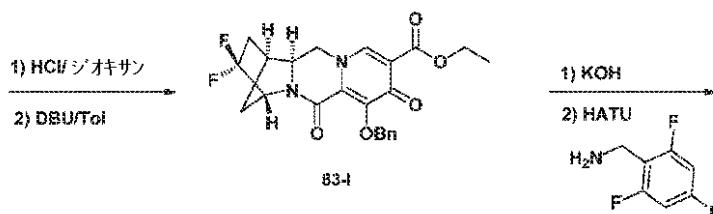
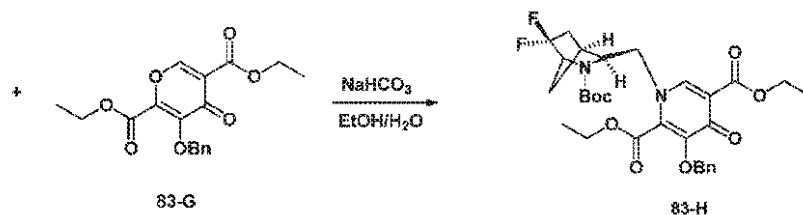
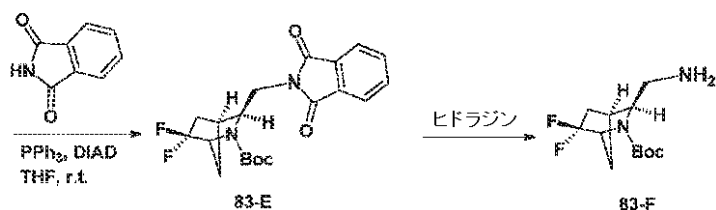
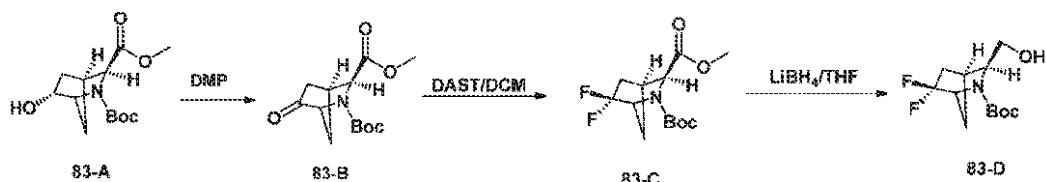


83

30

【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、83-B を得た。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 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攪拌した。この混合物を冷却して 0 °C に戻した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> (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. NaHCO<sub>3</sub>、ブラインで洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 - Cを得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 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LiBH<sub>4</sub> (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 (H<sub>2</sub>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Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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<sup>+</sup> (m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> (m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> (m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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<sup>+</sup> (m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 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<sup>+</sup> (m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 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 NaHCO<sub>3</sub> (2回)、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (2回) で洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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<sup>+</sup> (m/z) : [M + H]<sup>+</sup> 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。<sup>1</sup>H - 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)。<sup>19</sup>F - 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<sup>+</sup> (m/z) : found : 470。

20

【0569】

## 実施例 84

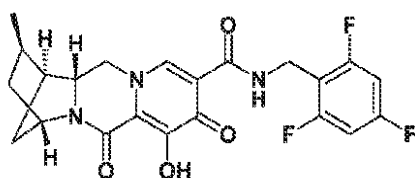
## 化合物 84 の調製

(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】

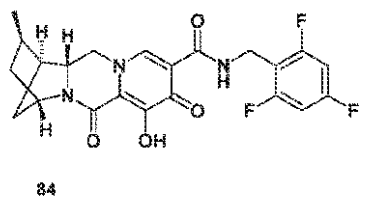
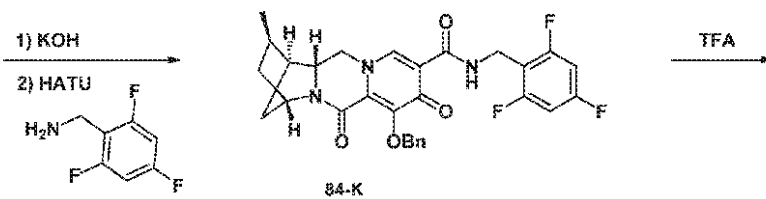
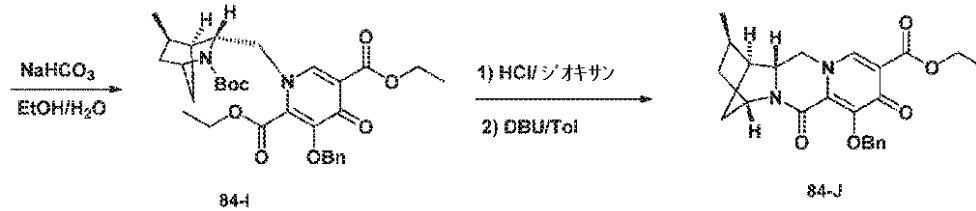
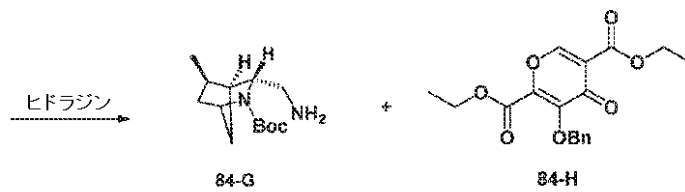
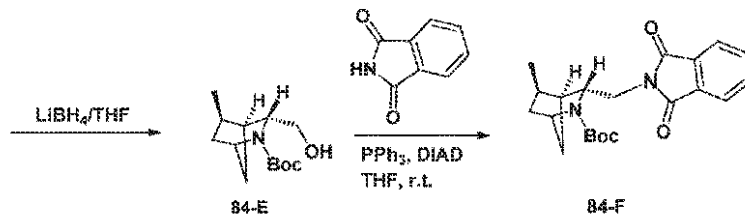
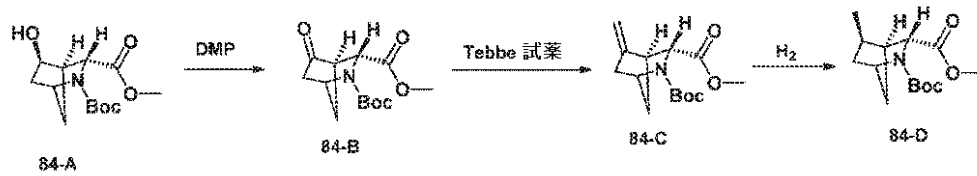


84

40

【0571】

## 【化127】



## 【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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 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NaHCO<sub>3</sub>(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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> found: 268。

【0574】

工程3

84-C(0.9g, 3.4mmol)のEtOH(20mL)中の溶液(N<sub>2</sub>でパージ)に、Pd/C(0.18g)を添加した。この混合物をH<sub>2</sub>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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> 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LiBH<sub>4</sub>(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(H<sub>2</sub>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Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> 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(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> found: 583。

10

20

30

40

50

## 【0579】

## 工程8

100 mLのr b fに、4 NのHCl / ジオキサン ( 8 . 2 mL ) 中の84 - I ( 0 . 84 g , 1 . 4 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 . 74 g の中間体を得た。この中間体およびDBU ( 1 . 1 g , 7 . 2 mmol ) 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110 °C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、84 - Jを得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> found : 409。

## 【0580】

## 工程9

100 mLの丸底フラスコに、THF ( 5 mL ) およびMeOH ( 5 mL ) 中の84 - J ( 0 . 4 g , 0 . 98 mmol ) を入れた。1 NのKOH ( 3 . 0 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 ( 3 . 0 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 . 32 g , 1 . 96 mmol ) 、N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( DIPEA ) ( 0 . 63 g , 4 . 9 mmol ) およびHATU ( 0 . 74 g , 1 . 9 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NaHCO<sub>3</sub> ( 2回 ) 、飽和NH<sub>4</sub>Cl ( 2回 ) で洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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、84 - Kを得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ]<sup>+</sup> found : 538。

## 【0581】

## 工程10

50 mLの丸底フラスコに、TFA ( 6 mL ) 中の84 - K ( 0 . 5 g , 0 . 93 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84を得た。<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , クロロホルム - d ) 10 . 37 ( s , 1H ) , 8 . 28 ( s , 1H ) , 6 . 65 ( t , J = 8 . 1 Hz , 2H ) , 4 . 80 ( s , 1H ) , 4 . 77 - 4 . 52 ( m , 3H ) , 4 . 08 ( d , J = 13 . 1 Hz , 1H ) , 3 . 88 ( d , J = 12 . 3 Hz , 1H ) , 2 . 47 ( d , J = 3 . 2 Hz , 1H ) , 2 . 35 ( s , 1H ) , 2 . 16 ( ddd , J = 14 . 3 , 11 . 2 , 3 . 6 Hz , 1H ) , 1 . 93 - 1 . 57 ( m , 3H ) , 1 . 29 - 1 . 19 ( m , 1H ) , 1 . 17 ( d , J = 7 . 0 Hz , 3H ) 。<sup>19</sup>F - NMR ( 376 MHz , クロロホルム - d ) - 109 . 24 , - 111 . 98。LCMS - ESI<sup>+</sup> ( m / z ) : found : 448。

## 【0582】

## 実施例85

## 化合物85の調製

( 6 a S , 7 R , 11 S ) - 1 - ヒドロキシ - 2 , 13 - ジオキソ - N - ( 2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル ) - 6 , 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 13 - オクタヒドロ - 2 H - 7 , 11 - 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】

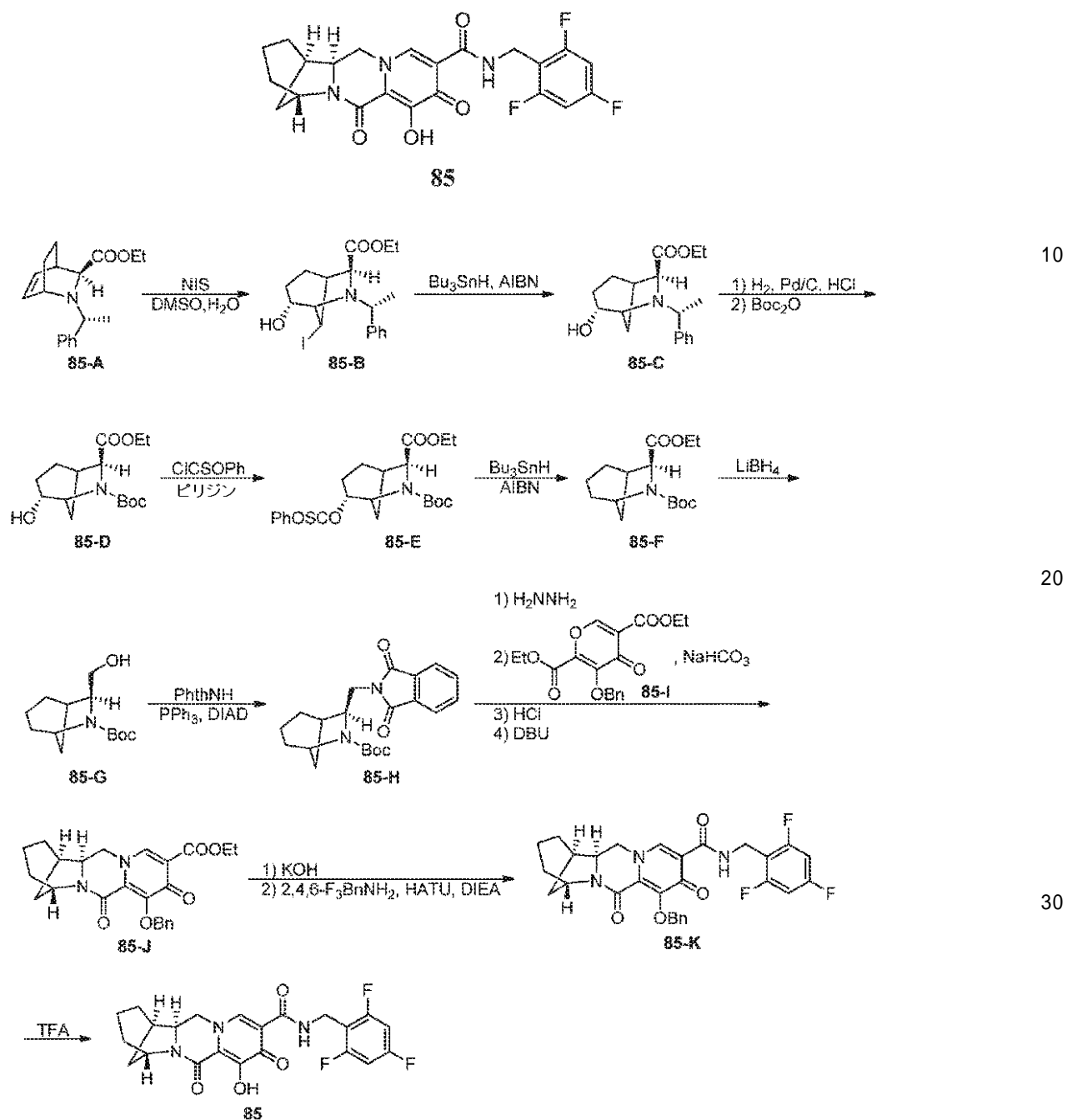
10

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 <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 溶液と a q . N a H C O <sub>3</sub> 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 <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> )、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、8 5 - B を得た。<sup>1</sup> H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 5 1 - 7 . 4 4 ( m , 2 H ) , 7 . 3 3 - 7 . 1 7 ( m , 3 H ) , 4 . 2 2 -

4.05 (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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>INO<sub>3</sub>: 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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により精製して、85-Cを得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>: 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)<sub>2</sub>/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、H<sub>2</sub> 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>: 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 Boc<sub>2</sub>O (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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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

40

50

, 6.6 Hz, 2H), 1.55 - 1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 2H), 1.42 (s, 7H), 1.28 (dt, J = 9.5, 7.1 Hz, 3H)。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>5</sub>: 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時間およびおよび室温で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NaHCO<sub>3</sub>、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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub>S: 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>: 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LiBH<sub>4</sub> (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LiBH<sub>4</sub> (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LiBH<sub>4</sub> (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

10

20

30

40

50

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( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、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。 $^1\text{H} - \text{NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 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<sup>+</sup> (m/z): [M -  $\text{C}_4\text{H}_8 + \text{H}$ ]<sup>+</sup> calculated 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  $\text{PPh}_3$  (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。 $^1\text{H} - \text{NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 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<sup>+</sup> (m/z): [M + H]<sup>+</sup> 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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  $\text{NaHCO}_3$  (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( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして濃縮した。この残渣の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 中の溶液に、ジオキサン中4N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。 $^1\text{H} - \text{NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 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 (dddd, J = 20.9, 12.3, 5.5 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 423.2; found: 423.3。

## 【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、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した (20 mL × 2)。合わせた抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして濃縮して、粗製の酸を得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 395.2; found: 395.3。

## 【0593】

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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 NH<sub>4</sub>Cl (2回)、飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> (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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 10.40 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.33 (dddd, 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)。<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) -109.15 (dq, J = 15.0, 7.5, 7.1 Hz, 1F), -111.85 (t, J = 6.8 Hz, 2F)。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 538.2; found: 538.3。

## 【0594】

## 工程10

10

20

30

40

50

85-K (187 mg, 0.348 mmol) をトリフルオロ酢酸 (3 mL) に室温で溶解させ、そして室温で撹拌した。1時間後、この溶液を濃縮し、そしてその残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に溶解させた。その溶液を 0.1 N の  $\text{HCl}$  で洗浄した後に、その水性画分を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した (2回)。その有機画分を合わせ、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして濃縮した。その残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 20% の  $\text{MeOH}$  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,  $\text{CDCl}_3$ ) 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,  $\text{CDCl}_3$ ) -109.23 (ddd,  $J = 15.1, 8.6, 6.0$  Hz, 1F), -112.02 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2F)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ : 448.2; found: 448.3。

10

20

【0595】

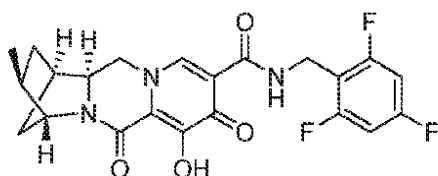
実施例 86

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】



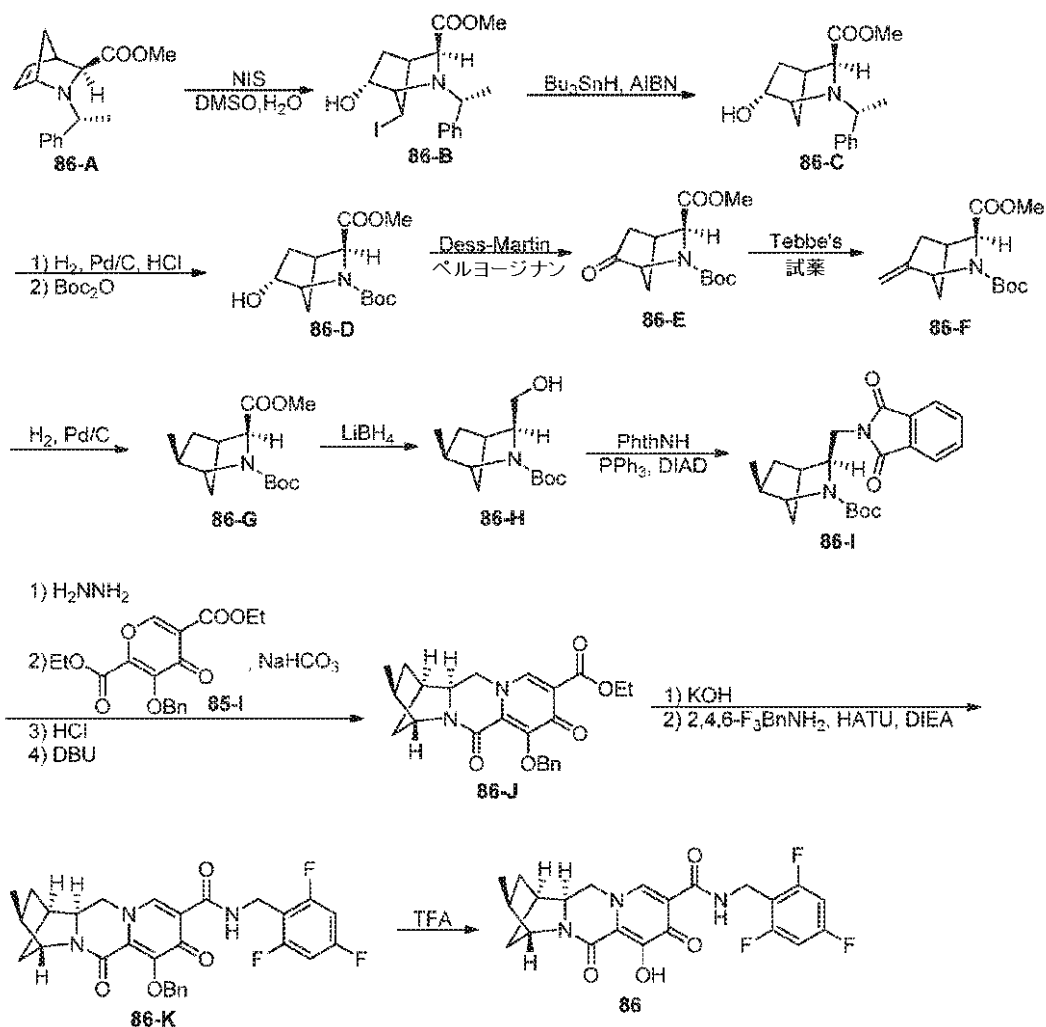
86

【0597】

30



## 【化130】



10

20

## 【0598】

## 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  $\text{NaHCO}_3$  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 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、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,  $\text{CDCl}_3$ ) 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 (ddd,  $J = 14.1, 4.0, 1.5$  Hz, 1H), 1.42 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H)。LCMS-ESI<sup>+</sup> (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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>: 276.2; found: 276.1。

#### 【0600】

##### 工程3

86-C (4.187 g, 15.21 mmol) および 20% の Pd(OH)<sub>2</sub>/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、H<sub>2</sub> 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>: 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 Boc<sub>2</sub>O (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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、回転異性体の混合物を示唆する。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>: 272.2; found: 271.6。

#### 【0602】

##### 工程4

86-D (1659 mg, 6.115 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL) 中の溶液を 0 の浴中で攪拌し、このときに、Desse-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 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして濃縮した。その残

10

20

30

40

50

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、86 - E を得た。<sup>1</sup>H NMR は、2 つの回転異性体を示唆する。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.43 (d, J = 3.8 Hz, 0.5 H), 4.39 (s, 1 H), 4.26 (s, 0.5 H), 3.75 (s, 3 H), 3.10 (s, 1 H), 2.24 (d, J = 4.5 Hz, 0.5 H), 2.19 (d, J = 4.4 Hz, 0.5 H), 2.12 (d, J = 4.4 Hz, 0.5 H), 2.07 (d, J = 4.2 Hz, 0.5 H), 2.01 (dd, J = 4.5, 2.2 Hz, 0.5 H), 1.98 (dt, J = 4.3, 1.9 Hz, 0.5 H), 1.80 (s, 0.5 H), 1.77 (s, 0.5 H), 1.46 (s, 4.5 H), 1.40 (d, J = 2.8 Hz, 4.5 H)。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z): [M - C<sub>4</sub>H<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>5</sub>: 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 NaHCO<sub>3</sub> 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し、そしてその有機画分を合わせ、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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、86 - F を得た。<sup>1</sup>H NMR は、2 つの回転異性体を示唆する。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5.13 (s, 0.6 H), 5.04 (s, 0.4 H), 4.82 - 4.71 (m, 1 H), 4.55 (s, 0.6 H), 4.43 (s, 0.4 H), 4.29 (d, J = 3.7 Hz, 0.4 H), 4.24 (d, J = 3.7 Hz, 0.6 H), 3.71 (s, 3 H), 2.84 (s, 1 H), 2.14 (m, 2 H), 1.75 (s, 0.6 H), 1.74 - 1.70 (s, 0.4 H), 1.55 (m, 1 H), 1.45 (s, 3.6 H), 1.37 (s, 5.4 H)。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>: 268.2; found: 267.6。

## 【0604】

## 工程 6

86 - F (333 mg, 1.246 mmol) および 20% の Pd(OH)<sub>2</sub>/C (53 mg) の EtOH (5 mL) 中の混合物を、H<sub>2</sub> 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。<sup>1</sup>H NMR は、2 つの回転異性体を示唆する。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.20 (m, 1 H), 4.08 (m, 1 H), 3.71 (two s, 3 H), 2.68 (m, 1 H), 2.06 (m, 1 H), 1.80 - 1.63 (m, 2 H), 1.63 - 1.51 (m, 1 H), 1.44 (s, 4 H), 1.38 (s, 5 H), 1.13 (m, 3 H), 0.92 (m, 1 H)。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>4</sub>: 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

10

20

30

40

50

拌し、このときに、THF中2.0MのLiBH<sub>4</sub>(1.5mL)を添加した。5分後、この混合物を室温で撹拌した。2時間後、さらなるTHF中2.0MのLiBH<sub>4</sub>(1.5mL)を添加した。室温で21時間後、さらなるTHF中2.0MのLiBH<sub>4</sub>(3mL)を添加した。室温で3時間後、この溶液を35℃で18時間加熱した。この反応混合物を0℃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(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup>(m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>: 242.2; found: 241.7。

【0606】

工程8

86-H(218mg, 0.903mmol)、フタルイミド(218mg, 1.482mmol)、およびPPh<sub>3</sub>(535mg, 2.040mmol)のTHF(10mL)中の溶液を0℃の浴中で撹拌し、このときに、DIAD(0.40mL, 2.032mmol)を添加した。0℃で10分後、この混合物を室温で19時間撹拌した。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。<sup>1</sup>H-NMRは、2つの回転異性体を示唆する。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup>(m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 371.2; found: 370.8。

【0607】

工程9

86-I(319mg, 0.861mmol)のEtOH(12mL)中の溶液に、ヒドラジン水和物(0.17mL, 3.494mmol)を室温で添加し、そして得られた溶液を70℃の浴中で撹拌した。1.5時間後、この混合物を0℃まで冷却し、そしてエーテル(25mL)で希釈し、その後、0℃で1時間撹拌した。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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>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<sup>+</sup>(m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 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(300mg, 0.866mmol)、およびNaHCO<sub>3</sub>(150mg, 1.845mmol)の水(3mL)およびEtOH(3mL)中の混合物を室温で撹拌した。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 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして濃縮した。その残渣の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 中の溶液に、ジオキサン中 4 N の  $\text{HCl}$  (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  $\text{DBU}$  (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  $\text{DBU}$  (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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、そして 3 mL の 1 N の  $\text{HCl}$  を含む水で洗浄した。その有機画分を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして濃縮した。その残渣を、 $\text{EtOAc}$  - 20% の  $\text{MeOH}/\text{EtOAc}$  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。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 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<sup>+</sup> (m/z): [M + H]<sup>+</sup> 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  $\text{THF}$  (2 mL) および  $\text{EtOH}$  (2 mL) 中の混合物を室温で攪拌し、このときに、1 N の  $\text{KOH}$  (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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で洗浄した。その水性画分を 1 N の  $\text{HCl}$  (0.45 mL) で酸性にした後に、その生成物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した (2 回)。合わせた抽出物を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして濃縮して、粗製の酸を得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z): [M + H]<sup>+</sup> 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  $\text{HATU}$  (106 mg, 0.279 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) 中の混合物を室温で攪拌し、このときに、 $\text{N,N}$ -ジイソプロピルエチルアミン ( $\text{DIPEA}$ ) (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  $\text{EtOAc}$  に溶解させ、飽和水性  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 回)、飽和水性  $\text{NaHCO}_3$  (2 回)、およびブラインで洗浄した。その水性画分を  $\text{EtOAc}$  で抽出した後に、2 つの有機画分を合わせ、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして濃縮した。その残渣を、 $\text{EtOAc}$  - 20% の  $\text{MeOH}/\text{EtOAc}$  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。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 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)

z, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.29 (dddd, J = 11.4, 7.1, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 1.94 (dddd, 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).  $^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -109.14 (ddd, J = 15.2, 8.7, 6.2 Hz, 1F), -111.86 (t, J = 7.0 Hz, 2F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ : 538.2; found: 538.1.

【0611】

10

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、そして室温で撹拌した。1時間後、この溶液を濃縮し、そしてその残渣を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で抽出した (2 回)。その有機画分を合わせ、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、そして濃縮した。その残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  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、化合物 86 を得た。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 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).  $^{19}\text{F}$ -NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) -109.22 (ddd, J = 15.1, 8.7, 6.1 Hz, 1F), -112.05 (t, J = 6.9 Hz, 2F). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M + H]<sup>+</sup> calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ : 448.2; found: 448.3.

20

30

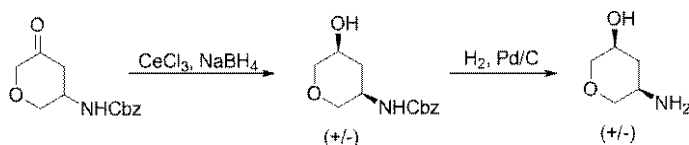
【0612】

実施例 87

シス-5-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オールの調製

【0613】

【化131】



40

【0614】

工程 1

(5-オキソテトラヒドロ-2H-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 分間撹拌し、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 時間撹拌した。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

50

ラフィー（0%～100%のEtOAc/ヘキサン）により精製して、所望のシス-（（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を得た。<sup>1</sup>H-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（290mg, 1.16mmol）の、5mLの1:1のDCM:EtOH中の溶液に、10wt%のPd/C（255mg）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。

## 【0616】

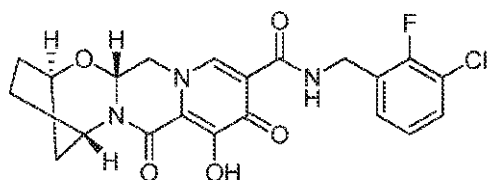
## 実施例88

## 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

## 【0617】

## 【化132】



88

## 【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。<sup>1</sup>H-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<sup>+</sup>（m/z）: [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 448.11; found: 448.2調製した。

## 【0619】

## 実施例89

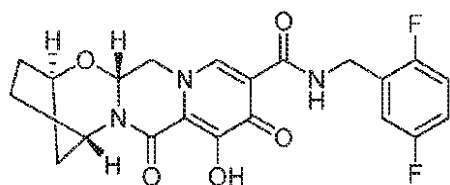
## 化合物89の調製

(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-10-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。<sup>1</sup>H-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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: 432.14; found: 432.2。

20

【0622】

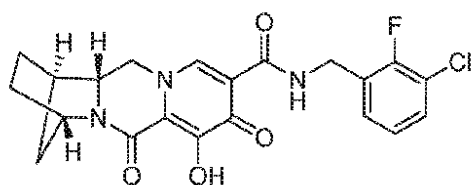
実施例90

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

【0623】

【化134】



90

30

【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。<sup>1</sup>H-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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 432.11; found: 432.2。

40

50



## 【0625】

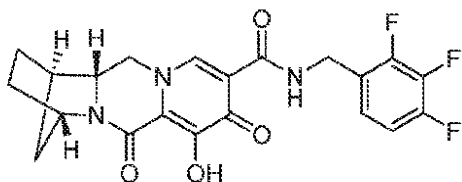
## 実施例91

## 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。<sup>1</sup>H - 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> : 434.13 ; found : 434.2。

20

## 【0628】

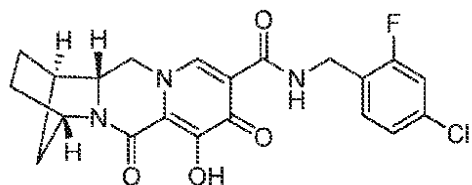
## 実施例92

## 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

## 【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。<sup>1</sup>H - 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

50

. 99 - 1.50 (m, 6H). LCMS-ESI<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup>  
calculated for C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 432.11; found: 432.2.

【0631】

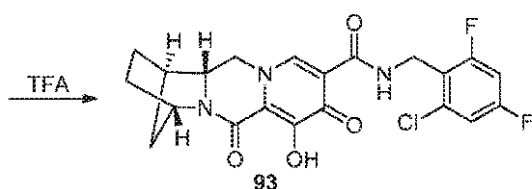
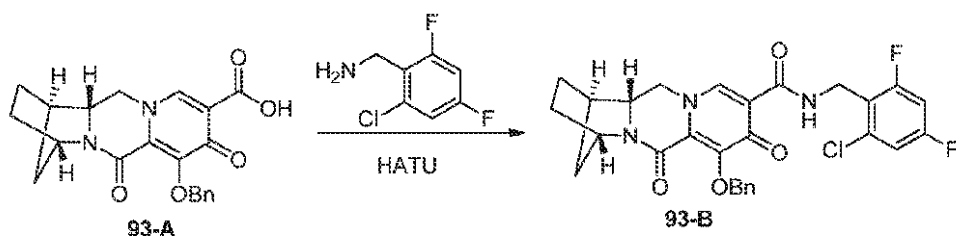
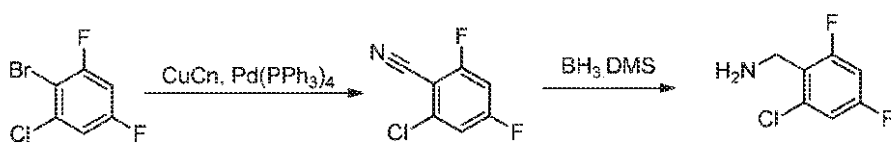
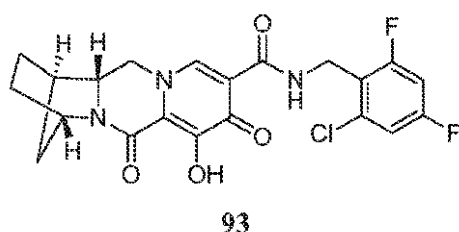
実施例 93

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】



【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 °C で 18 時間加熱し、酢酸エチルで希釈し、そして 9 : 1 の NH<sub>4</sub>OH : NH<sub>4</sub>Cl (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。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.13 (dt, J = 8.0,

10

20

30

40

50

1.9 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H)。

【0634】

工程2

2-クロロ-4,6-ジフルオロベンゾニトリル(210mg, 1.2mmol)の、2.4mLのTHF中の溶液に、THF中2Mのボラン-DMSの溶液(0.6mL)を添加した。この反応混合物を還流温度で18時間攪拌すると、全ての溶媒が失われた。その残渣を3mLのTHFに再度溶解させ、0℃まで冷却し、HCl(aq)の6Mの溶液を注意深く添加し、そしてこの混合物を30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4MのNaOH(aq)で処理した。その水相をDCMで抽出し、  
10  
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ュクロマトグラフィー(0%~10%のMeOH/DCM)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。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, クロロホルム-d) 6.95 (dt, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 1.9 Hz, 2H)。

【0635】

工程3および4

93-A(74mg, 0.11mmol)、(2-クロロ-4,6-ジフルオロフェニル)メタンアミン(48.5mg, 0.27mmol)、HATU(100mg, 0.26mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.1mL, 0.57mmol)の1mL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、93-Aの完全な消失および93-Bの形成が、LCMSにより観察された。TFA(0.65M)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、1mLのDMFを添加した。次いで、この反応混合物を濃縮し、そして分取HPLC(ACN/H<sub>2</sub>O+0.1%のTFA)により精製して、化合物93を得た。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.41 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 2H), 4.72 - 4.57 (m, 3H), 4.43 (dd, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.77  
30  
(dd, J = 12.4, 3.6 Hz, 3H), 1.87 - 1.67 (m, 3H), 1.67 - 1.45 (m, 2H), 1.43 (d, J = 10.4 Hz, 1H)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 450.10; found: 450.2。

【0636】

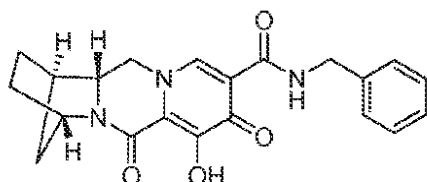
実施例94

化合物94の調製

(1R,4S,12aR)-N-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

【0637】

【化138】



## 【0638】

化合物94を、化合物41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。<sup>1</sup>H-NMR(400 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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 380.16; found: 380.2。

10

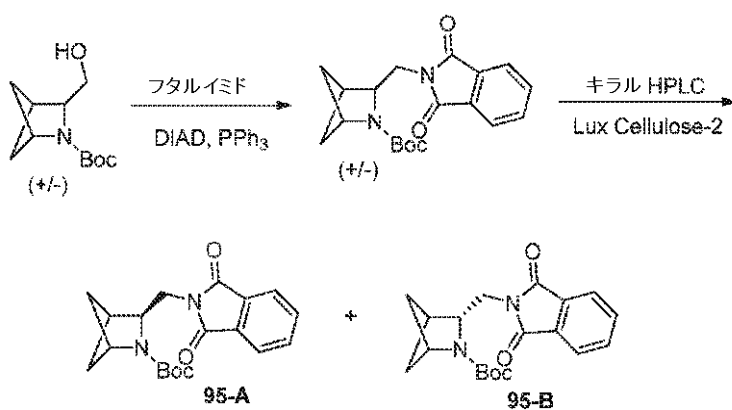
## 【0639】

## 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

絶対的な立体化学は未知

30

## 【0641】

## 工程1

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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 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

50

) 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 ) 。

【 0643 】

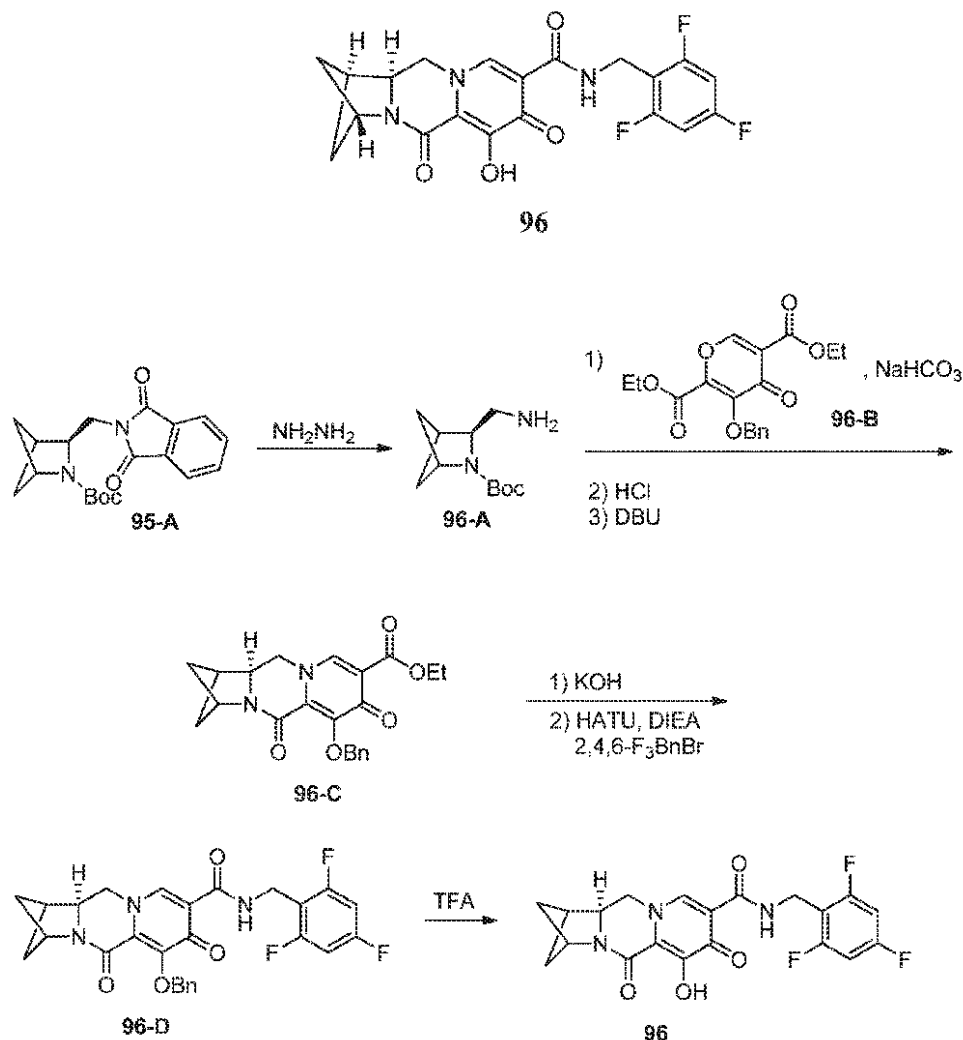
実施例 96

化合物 96 の調製

( 1R , 3R , 11aS ) - 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 - メタノピロド [ 1 , 2 - a ] ピロロ [ 1 , 2 - d ] ピラジン - 8 - カルボキサミド

【 0644 】

【 化 140 】



( 絶対的な立体化学は未知 )

【 0645 】

工程 1

中間体 95 - A ( 141 mg , 0.41 mmol , 98 % ee , 絶対的な立体化学は未知 ) の 9 mL のエタノール中の溶液に、ヒドラジン水和物 ( 0.5 mL , 10.3 mmol ) を添加しそして 70 °C で 18 時間攪拌して、絶対的な立体化学が未知の 96 - 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。

【 0646 】

工程 2

粗製の 96 - A ( 推定 0.41 mmol )、96 - B ( 430 mg , 1.25 mmol )

10

20

30

40

50

)、および重炭酸ナトリウム (69 mg, 0.82 mmol) の、2 mL の水および 2 mL のエタノール中の混合物を室温で 18 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、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 分間攪拌した。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 分間攪拌した。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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> : 395.16 ; found : 395.2。

10

【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 時間攪拌し、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 時間攪拌して 96-D を得、これを粗製のまま持ち越した。

20

【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 分間攪拌した。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。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> : 420.12 ; found : 420.2。

30

【0649】

## 実施例 97

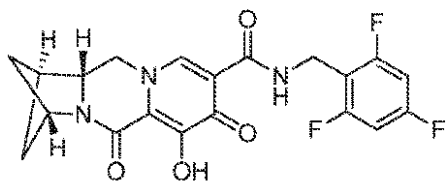
40

## 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】

## 【化 1 4 1】



(絶対的な立体化学は未知)

97

## 【0 6 5 1】

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。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 420.12; found: 420.2。

## 【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

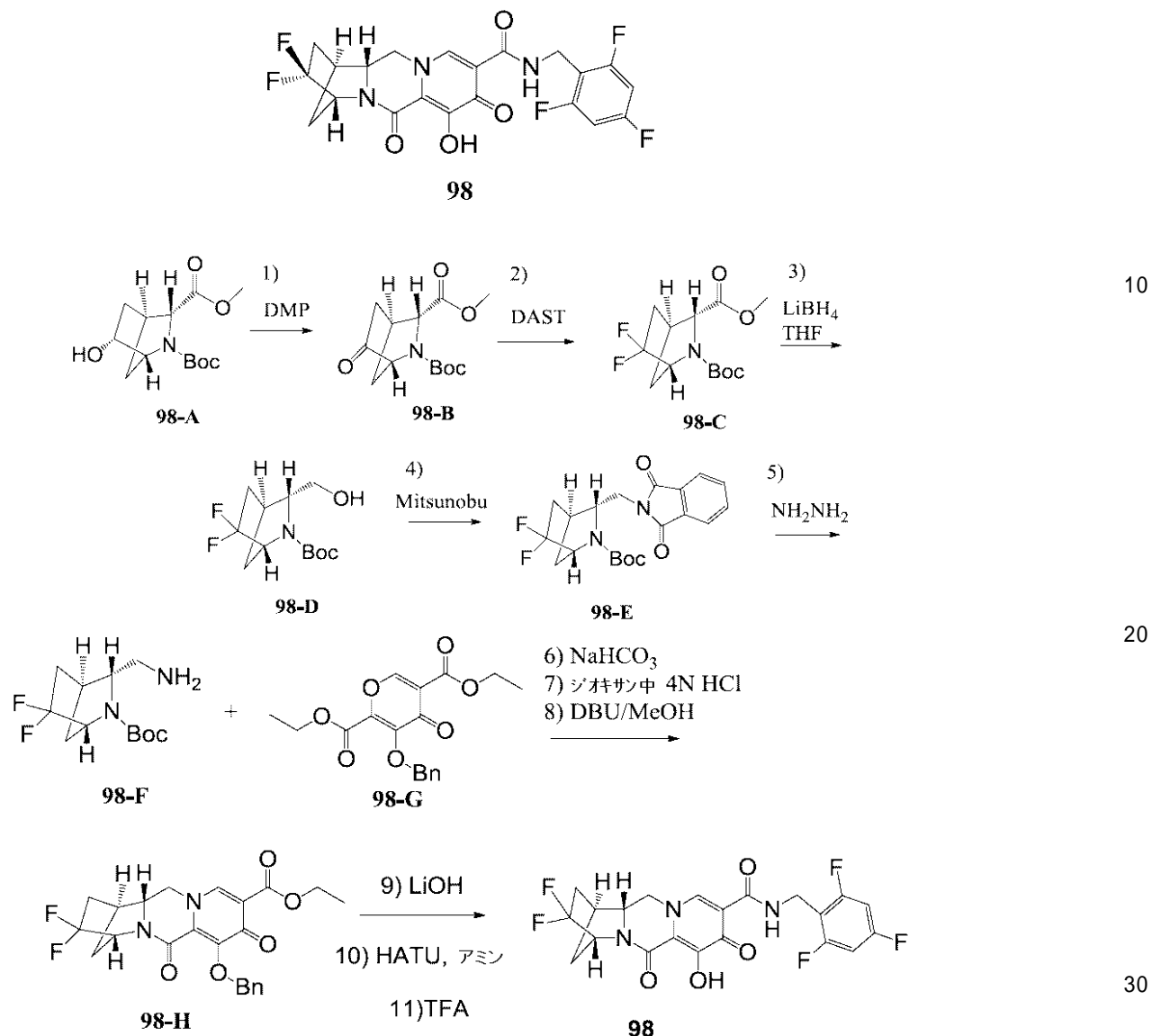
## 【0 6 5 3】

10

20

30

## 【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。Des - 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$  : 269.13 ; found : 270.78。

40

## 【0655】

## 工程 2

50



98 - B (504 mg, 1.87 mmol) の DCM (15 mL) 中の溶液を 0 で攪拌した。DAST (1 mL) 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 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 4.45 - 4.18 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.72 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.72 (ddd, J = 5.1, 3.2, 1.6 Hz, 1H), 2.27 - 1.52 (m, 4H), 1.41 (d, J = 21.9 Hz, 9H)。<sup>19</sup>F - NMR (376 MHz, クロロホルム - d) -91.72 - -93.99 (m), -113.65 - -115.98 (m)。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> : 291.13 ; found : 291.55。

10

## 【0656】

## 工程 3

THF (20 mL) 中の 98 - C (476 mg, 1.634 mmol) を 0 で攪拌し、このときに、THF 中 2.0 M の LiBH<sub>4</sub> (2.4 mL, 4.8 mmol) 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 NH<sub>4</sub>Cl で希釈した (いくらかの H<sub>2</sub> 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub> : 263.13 ; found : 164.10。

20

## 【0657】

## 工程 4

THF (10 mL) 中の 98 - D (1.634 mmol)、フタルイミド (0.36 g, 2.45 mmol)、および PPh<sub>3</sub> (0.855 g, 3.26 mmol) を 0 の浴で攪拌し、このときに、DIAD (0.642 mL, 3.26 mmol) 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 NH<sub>4</sub>Cl 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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。<sup>1</sup>H - NMR は、2 つの回転異性体の混合物を示唆する。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.78 - 7.66 (m, 2H), 5.02 (ddt, J = 16.6, 12.5, 6.3 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 71.8 Hz, 1H), 4.10 - 3.92 (m, 1H), 3.83 - 3.51 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 2H), 1.87 - 1.62 (m, 2H), 1.31 (d, J = 8.5 Hz, 9H); <sup>19</sup>F - NMR (376 MHz, クロロホルム - d) -91.22 - -93.58 (m), -113.20 - -115.45 (m)。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> : 392.15 ; found : 393.3。

30

40

## 【0658】

## 工程 5

98 - E (696 mg, 1.774 mmol) の EtOH (10 mL) 中の溶液に、ヒドラジン水和物 (1 mL) 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 (30 mL) で希釈し、そして 0 で 60 分間攪拌し、そ

50

の後、濾過した。その濾液を濃縮し、そしてその残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解させ、そして濾過した。その濾液を濃縮し、そして0%~20%の $\text{MeOH}$ (0.2%の $\text{TEA}$ )/ $\text{DCM}$ 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。 $^1\text{H-NMR}$ (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)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, クロロホルム-d) -91.63 - -93.16 (m), -113.11 - -115.08 (m)。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ : 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 $\text{NaHCO}_3$ (261 mg, 3.10 mmol)の、水(5 mL)および $\text{EtOH}$ (5 mL)中の混合物を室温で2時間撹拌した。この混合物をラインで希釈し、そして $\text{EtOAc}$ で抽出した(2回)。その抽出物を合わせ、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮し、そして減圧中で乾燥させて、粗製のAを得た。LCMS-ESI<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> 591.59を得た。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (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 $\text{MeOH}$ (15 mL)中のB(1.38 mmol + 0.442 mmol)および $\text{DBU}$ (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 $\text{MeOH}/\text{DCM}$ 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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ : 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。 $^1\text{H-NMR}$ (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)。 $^{19}\text{F-NMR}$ (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<sup>+</sup>(m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$ : 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 -

10

20

30

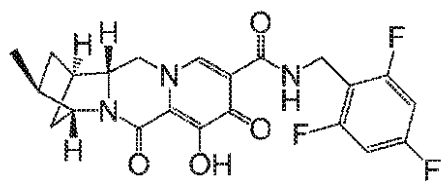
40

50

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 】

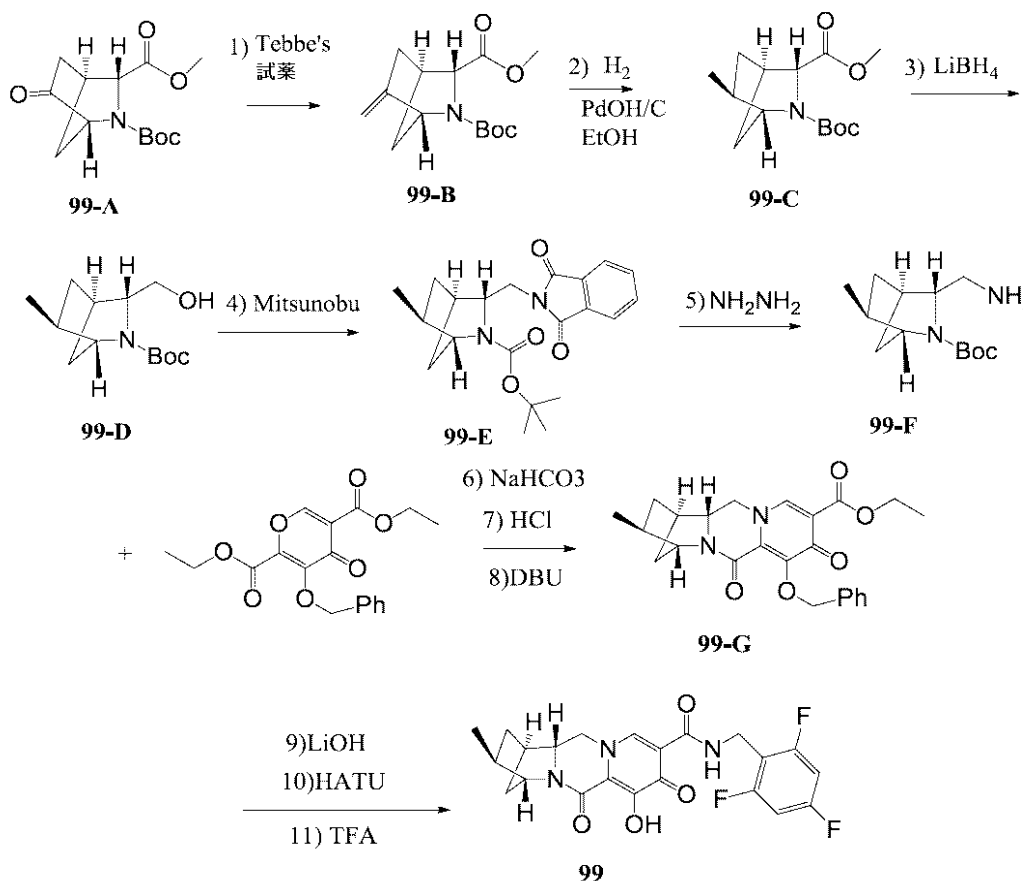


99

10

【 0 6 6 3 】

【 化 1 4 4 】



20

30

【 0 6 6 4 】

工程 1

99 - A ( 1 g , 3 . 7 1 m m o l ) の T H F ( 2 0 m L ) 中の攪拌溶液に、T e b b e 試薬の溶液 ( トルエン中 0 . 5 M , 1 4 . 8 5 m L , 7 . 4 2 m m o l ) 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 N a H C O <sub>3</sub> 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 1 5 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 D C M ( 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 % ~ 5 0 % の E t O A c / 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。<sup>1</sup> H - N M R ( 4 0 0 M H z , クロロホルム - d ) 5 . 0 6 ( d t , J = 4 8 . 6 , 2 . 6 H z , 1 H ) , 4 . 7 3 ( d , J = 7 . 0 H z , 1 H ) , 4 . 4 2 ( d , J = 6 1 . 8

40

50

Hz, 1H), 3.81 (d, J = 48.2 Hz, 1H), 3.73 (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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: 267.15; found: 267.65。

## 【0665】

## 工程2

99-B (675 mg, 2.506 mmol) および 20% の Pd(OH)<sub>2</sub>/C (500 mg) の EtOH (50 mL) 中の混合物を、H<sub>2</sub> 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。<sup>1</sup>H-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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>: 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 LiBH<sub>4</sub> (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 NH<sub>4</sub>Cl で希釈した (いくらかの H<sub>2</sub> 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 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>: 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 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。<sup>1</sup>H-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

10

20

30

40

50

, 1H), 2.13 (td, J = 12.1, 4.4 Hz, 1H), 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).  $^{19}\text{F}$ -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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 447.14; found: 448.32.

【0670】

実施例100

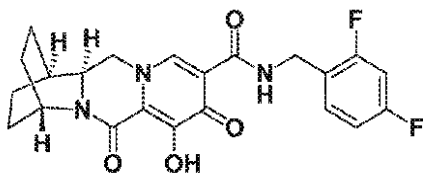
10

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】

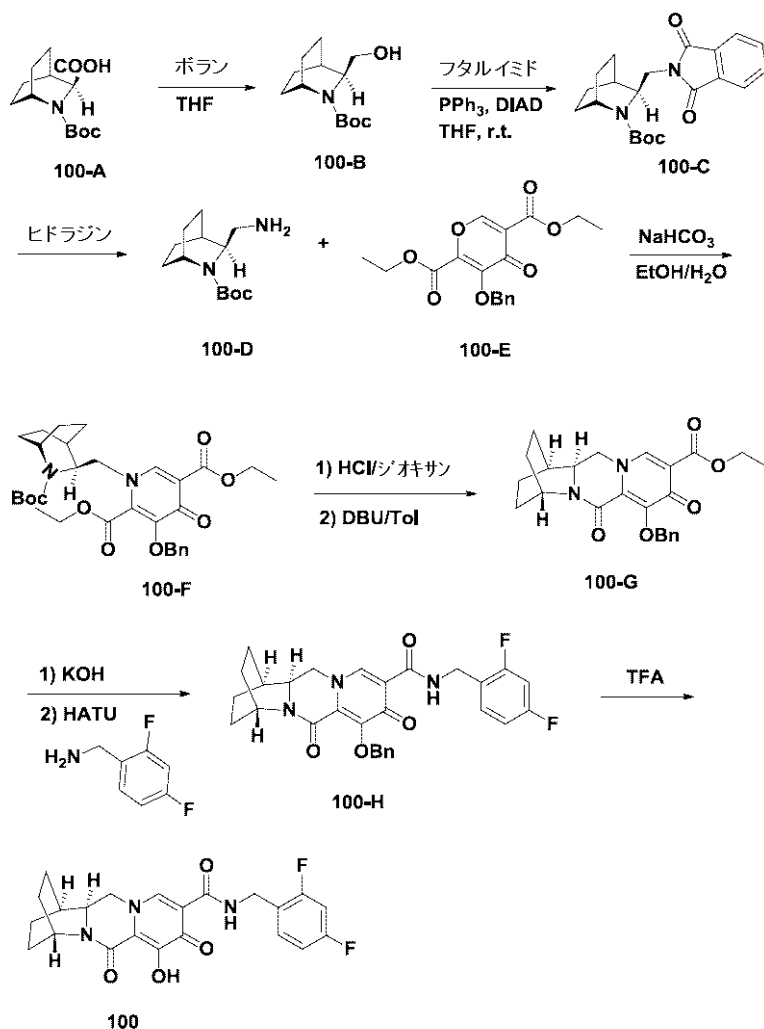


100

20

【0672】

## 【化146】



10

20

## 【0673】

## 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 242。

30

## 【0674】

## 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 371。

40

## 【0675】

50

## 工程 3

100 - C (2.5 g, 6.8 mmol) の EtOH (50 mL) 中の溶液に、ヒドラージン-水和物 (1.7 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、100 - D を得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 241。

【0676】

## 工程 4

100 mL の rbf に、エタノール (30 mL) 中の 100 - D (1.6 g, 6.7 mmol) および 100 - E (2.3 g, 6.7 mmol) を入れた。水 (30 mL) 中の重炭酸ナトリウム (1.2 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攪拌した。この混合物を EA (200 mL) 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 569。

【0677】

## 工程 5

100 mL の rbf に、4 N の HCl / ジオキサン (38 mL) 中の 100 - F (3.7 g, 6.5 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、3.2 g の中間体を得た。この中間体および DBU (5.1 g, 33.8 mmol) をトルエン (100 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 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 Combiflash (80 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 423。

【0678】

## 工程 6

100 mL の rbf に、THF (20 mL) および MeOH (20 mL) 中の 100 - G (2.0 g, 4.7 mmol) を入れた。1 N の KOH (18.9 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 (18.9 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 (0.28 g, 0.72 mmol)、2, 4 - ジフルオロベンジルアミン (0.2 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 時間攪拌した。この混合物を EA (100 mL) で希釈し、そして飽和 NaHCO<sub>3</sub> (2 回)、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (2 回) で洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 520。

【0679】

## 工程 7

50 mL の rbf に、TFA (5 mL) 中の 100 - H (0.36 g, 0.69 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 100 を得た。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 12.25 (m, 1H), 10.47 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.58 - 7.29 (m, 1H), 6.98 - 6.50 (m, 2H), 4.62 (dd, J = 14.8, 4.9 Hz, 3H), 4.22 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 12.2, 3.1

10

20

30

40

50

Hz, 1H), 2.26 - 1.44 (m, 9H).  $^{19}\text{F}$ -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<sup>+</sup> (m/z): found: 430.

【0680】

実施例101

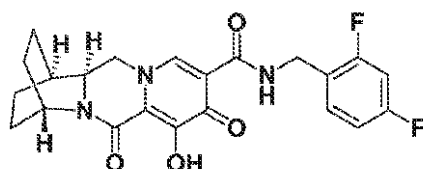
化合物101の調製

(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

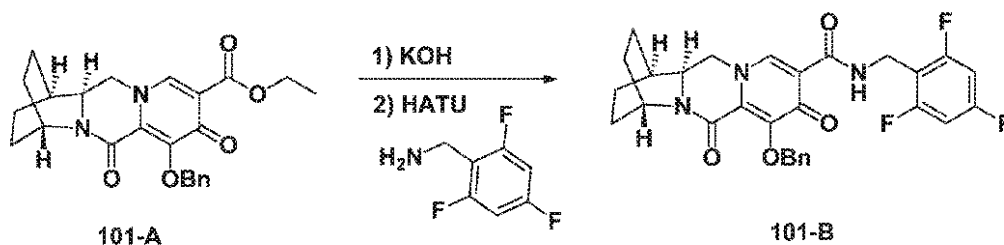
10

【0681】

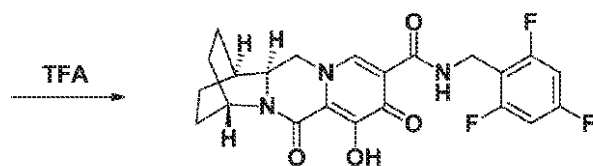
【化147】



101



20



30

101

【0682】

工程1

100 mLのr b f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時間攪拌した。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時間攪拌した。この混合物をEA(100 mL)で希釈し、そして飽和NaHCO<sub>3</sub>(2回)、飽和NH<sub>4</sub>Cl(2回)で洗浄し、そしてNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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<sup>+</sup> (m/z): [M+H]<sup>+</sup> 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。<sup>1</sup>H - 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 ) 。<sup>19</sup>F 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 <sup>+</sup> ( m / z ) : f o u n d : 4 4 8 。

10

【 0 6 8 4 】

## 実施例 1 0 2

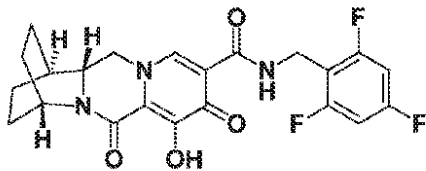
## 化合物 1 0 2 の調製

( 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 】

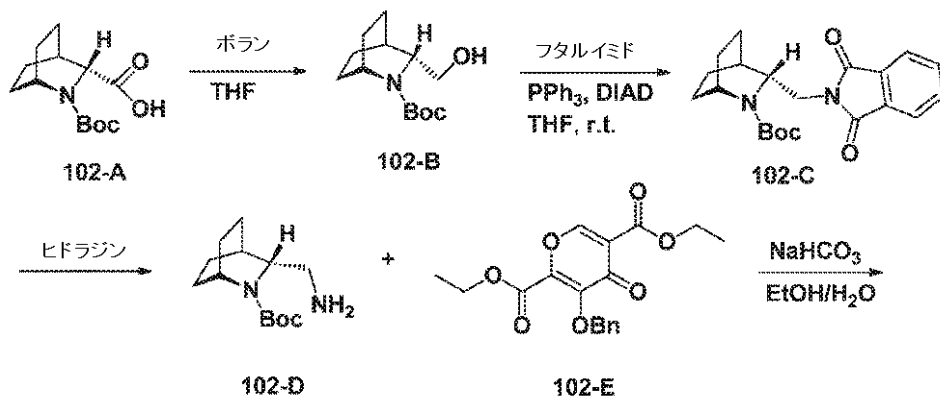


102

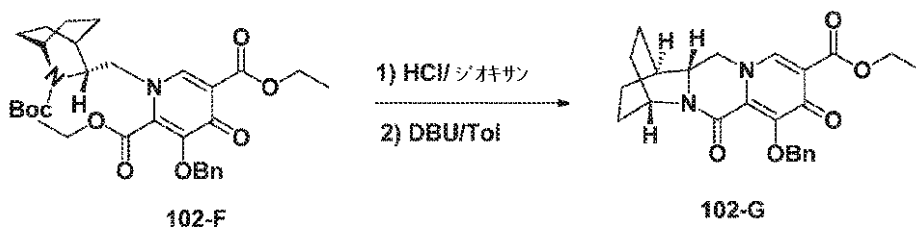
【 0 6 8 6 】

30

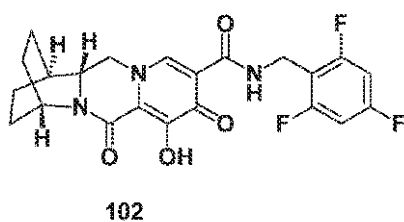
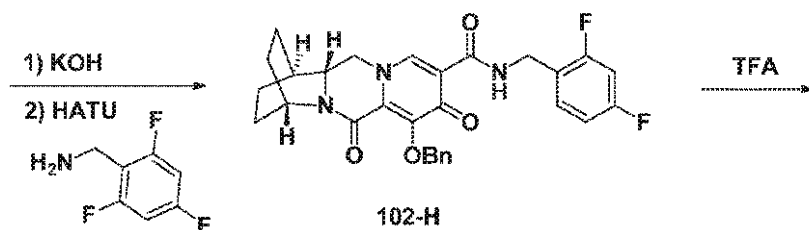
## 【化149】



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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> 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 - 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、102 - C を得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 371。

【0689】

工程 3

102 - C (2.5 g, 6.8 mmol) の EtOH (50 mL) 中の溶液に、ヒドラージン-水和物 (1.7 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、102 - D を得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 241。

10

【0690】

工程 4

100 mL の rbf に、エタノール (30 mL) 中の 102 - D (1.6 g, 6.7 mmol) および 102 - E (2.3 g, 6.7 mmol) を入れた。水 (30 mL) 中の重炭酸ナトリウム (1.2 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攪拌した。この混合物を EA (200 mL) 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、そして濃縮した。この粗製の 102 - F を、さらに精製せずに次の工程に使用した。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 569。

20

【0691】

工程 5

100 mL の rbf に、4 N の HCl / ジオキサン (38 mL) 中の 102 - F (3.7 g, 6.5 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、3.2 g の中間体を得た。この中間体および DBU (5.1 g, 33.8 mmol) をトルエン (100 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 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 (80 g のカラム、カートリッジを使用) により精製して、102 - G を得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 423。

30

【0692】

工程 6

100 mL の rbf に、THF (2 mL) および MeOH (2 mL) 中の 102 - G (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 時間攪拌した。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 時間攪拌した。この混合物を EA (100 mL) で希釈し、そして飽和 NaHCO<sub>3</sub> (2 回)、飽和 NH<sub>4</sub>Cl (2 回) で洗浄し、そして Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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、102 - H を得た。LCMS - ESI<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> found : 538。

40

【0693】

工程 7

50 mL の rbf に、TFA (5 mL) 中の 102 - H (0.36 g, 0.67 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 102 を得た。<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 12.

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).  $^{19}\text{F}$ -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<sup>+</sup> (m/z) : found: 448.

【0694】

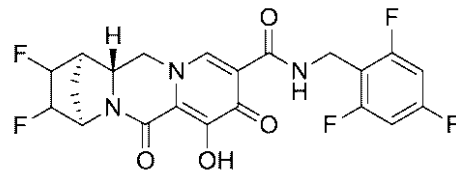
実施例103

化合物103の調製

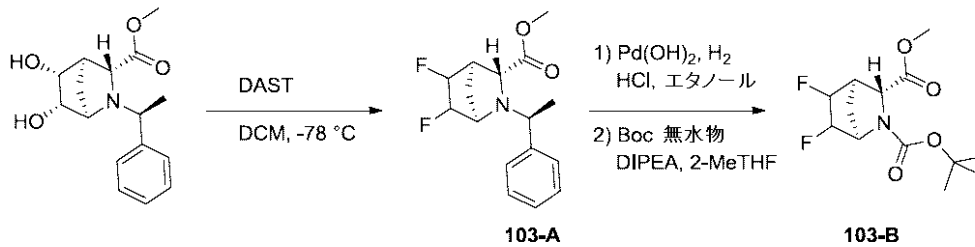
(1R, 4R, 12aR) - 2, 3 - ジフルオロ - 7 - ヒドロキシ - 6, 8 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 12a - オクタヒドロ - 1, 4 - メタノジピリド[1, 2 - a : 1', 2' - d]ピラジン - 9 - カルボキサミド

【0695】

【化150】

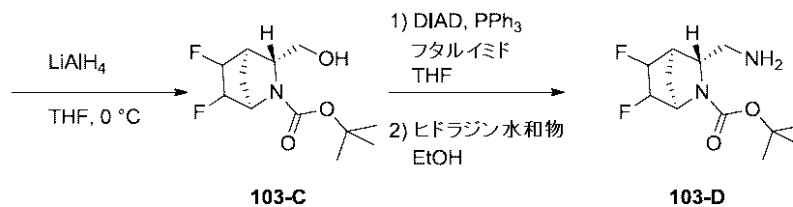


103



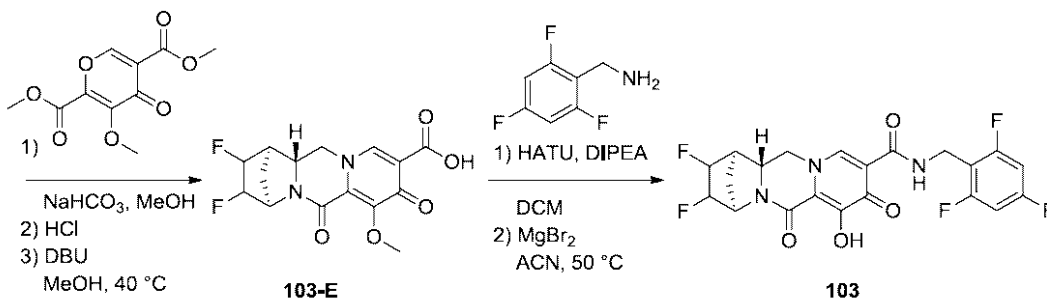
103-A

103-B



103-C

103-D



103-E

103

【0696】

工程1

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

10

20

30

40

50

ニルエチル) - 2 - アザピシクロ [ 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、

1 0 3 - A を得た。<sup>1</sup>H - 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 ) 。

10

## 【 0 6 9 7 】

## 工程 2 および 3

1 0 3 - 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、2 0 % 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 <sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> c a l c u l a t e d f o r C <sub>8</sub>H<sub>12</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> : 1 9 2 . 0 8 ; f o u n d : 1 9 2 . 1 1 0 。

20

## 【 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 <sub>2</sub>S O <sub>4</sub> ) 、そして濃縮した。その残渣をシリ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、1 0 3 - B を得た。<sup>1</sup>H - 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 <sup>+</sup> ( m / z ) : [ M + H ] <sup>+</sup> c a l c u l a t e d f o r C <sub>13</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub> : 2 9 2 . 1 3 ; f o u n d : 2 9 1 . 7 5 。

30

40

## 【 0 6 9 9 】

## 工程 4

1 0 3 - 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 <sub>4</sub> ( 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、1 0 3 - C を得た。<sup>1</sup>H - 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

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 (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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> : 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。<sup>1</sup>H-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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : 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。<sup>1</sup>H-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<sup>+</sup> (m/z) : [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> : 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 189 X 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 × 10<sup>6</sup> 個のMT4細胞の1 mLのアリコート、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<sup>TM</sup>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 <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
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 <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
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 <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
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 <sub>50</sub>	CC <sub>50</sub>
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<sub>m a x</sub> 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、D M S O バックグラウンドに対して修正する：% E<sub>m a x</sub> = ( 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 $\mu$ 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 $\mu$ M での%E <sub>max</sub>
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 $\mu$ 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<sup>14</sup>C-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  $\mu$ M ~ 10  $\mu$ 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CO<sub>2</sub>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  $\times$  10<sup>8</sup> 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<sup>14</sup>C-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<sub>m</sub>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：%阻害 =  $[1 - \{ [OCT2]_i - [WT]_{n_i} \} / \{ [OCT2]_{n_i} - [WT]_{n_i} \}] \times 100$ 。ここでそれぞれ、 $[OCT2]_i$ 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、 $[OCT2]_{n_i}$ 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 $[WT]_{n_i}$ 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。

【0718】

【表 3】

表 3

化合物番号	IC <sub>50</sub> (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<sup>TM</sup>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をきれいな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のアリコートをきれいな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 C<sub>18</sub> 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<sub>s</sub>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<sub>s</sub>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<sub>max</sub>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 <sub>ss</sub> (L/kg)	MRT (h)	F (%) 水性 懸濁物	C <sub>max</sub> (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。

30

## 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 米国(US)

## 早期審査対象出願

- (74)代理人 100093300  
 弁理士 浅井 賢治
- (74)代理人 100119013  
 弁理士 山崎 一夫
- (74)代理人 100123777  
 弁理士 市川 さつき
- (74)代理人 100111796  
 弁理士 服部 博信
- (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 トレホ マーティン, テレサ アレハンドラ  
 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 コツテル, 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

審査官 伊藤 佑一

- (56)参考文献 特表2008-540343(JP, A)  
国際公開第2010/110409(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C07D  
CAplus/REGISTRY(STN)