

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6892858号
(P6892858)

(45) 発行日 令和3年6月23日 (2021.6.23)

(24) 登録日 令和3年6月1日 (2021.6.1)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 P 7/02

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14 C S P

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/4427 (2006.01)

A 6 1 K 31/4427

請求項の数 16 (全 226 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-521211 (P2018-521211)
 (86) (22) 出願日 平成28年10月24日 (2016.10.24)
 (65) 公表番号 特表2018-531954 (P2018-531954A)
 (43) 公表日 平成30年11月1日 (2018.11.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/058362
 (87) 国際公開番号 W02017/074832
 (87) 国際公開日 平成29年5月4日 (2017.5.4)
 審査請求日 令和1年10月18日 (2019.10.18)
 (31) 優先権主張番号 62/248,075
 (32) 優先日 平成27年10月29日 (2015.10.29)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O
 7065-0907 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

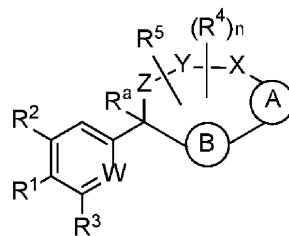
(54) 【発明の名称】 第X I a 因子阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式の化合物：

【化 1】



10

(式中、

【化 2】



は、ハロ、オキソ、シアノ、 R^6 、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル- $C(O)OR^6$ 、 NR^6R^7 、 NH_3^+ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル- NR^7R^8 、 $NHC(O)R^6$ 、 $NHC(O)OR^6$ 、 $NHC(O)OC_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $NHC(O)O-C_1$

20

$\sim_3$ アルキル-OR⁷、NHC(O)O-C₁~₃ アルキル-C(O)OH、C₁~₃ アルキル-NHC(O)OR⁷、NHC(O)NR⁷R⁸、NH₂SO₂R⁶、C(O)NR⁷R⁸、CH₂C(O)NR⁷R⁸ および NHCONH-C₁~₃ アルキル-ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1つ~3つの基により置換されていてもよい、フェニルまたはジアゾリルである；

【化3】

(B)

は、ハロ、シアノ、オキシド、オキソ、シクロプロピル、R⁶、OR⁶、C(O)OR⁶、C₁~₃ アルキル-C(O)OR⁶、C(O)NR⁶R⁷ および NR⁶R⁷ からなる群から独立して選択される1つ~3つの基により置換されていてもよい、フェニル、ピリジニルまたはジアゾリルである；

Wは、NまたはN⁺O⁻である；

Y-Xは、-C(O)NH-である；

Zは、C₄アルキレンであり；

R¹は、フェニルであり、ただし、前記フェニル基は、ハロ、ニトロ、シアノ、オキソ、R⁶、OR⁶、C(O)R⁶、C(O)OR⁶、NR⁶R⁷、C₁~₃ アルキル-NR⁶R⁷、NHC(O)R⁷、NHC(O)OR⁷、C(NH)NR⁶R⁷、C₃~₆ シクロアルキルおよびヘテロアリール（これは、ハロ、シアノ、シクロプロピル、C(O)OH、C(O)NR⁶R⁷ または R⁶ により置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1つ~4つの置換基により置換されていてもよい；

R²は、水素、シアノ、ハロ、R⁶ または OR⁶ である；

R³は、水素、シアノ、ハロ、R⁶ または OR⁶ である；

それぞれのR⁴は独立して、C₁~₆アルキルであり、ただし、前記アルキルは、1つ~3つのハロにより置換されていてもよい；

R⁵は、水素である；

あるいは、R⁴の1つと、R⁵とは、それらの間の原子と一緒に、3員の環を形成することができる；

それぞれのR⁶は独立して、水素、または、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1つ~3つの基により置換されていてもよいC₁~₆アルキルである；

それぞれのR⁷は独立して、水素、C₁~₆アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ただし、前記アルキル基は、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1つ~3つの基により置換されていてもよい；

それぞれのR⁸は独立して、水素またはC₁~₆アルキルである；

R^aは、水素、ヒドロキシまたはO(C₁~₆アルキル)である；

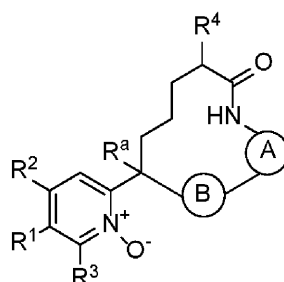
nは、0と3との間の整数である）、

またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項2】

下記式の請求項1に記載の化合物：

【化4】



(式中、
【化5】

(A)

は、ハロ、オキソ、シアノ、 R^6 、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル- $C(O)OR^6$ 、 NR^6R^7 、 NH_3^+ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル- NR^7R^8 、 $NHC(O)R^6$ 、 $NHC(O)OR^6$ 、 $NHC(O)OC_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $NHC(O)O-C_1 \sim 3$ アルキル- OR^7 、 $NHC(O)O-C_1 \sim 3$ アルキル- $C(O)OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル- $NHC(O)OR^7$ 、 $NHC(O)NR^7R^8$ 、 $NHSO_2R^6$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $CH_2C(O)NR^7R^8$ および $NHCONH-C_1 \sim 3$ アルキル-ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよい、フェニルまたはジアゾリルである； 10

【化6】

(B)

は、ハロ、シアノ、オキシド、オキソ、シクロプロピル、 R^6 、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル- $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ および NR^6R^7 からなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよい、フェニル、ピリジニルまたはジアゾリルである； 20

R^1 は、フェニルであり、ただし、前記フェニル基は、ハロ、ニトロ、シアノ、オキソ、 R^6 、 OR^6 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 NR^6R^7 、 $C_1 \sim 3$ アルキル- NR^6R^7 、 $NHC(O)R^7$ 、 $NHC(O)OR^7$ 、 $C(NH)NR^6R^7$ 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびヘテロアリール（これは、ハロ、シアノ、シクロプロピル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NR^6R^7$ または R^6 により置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1つ～4つの置換基により置換されていてもよい；

R^2 は、水素、シアノ、ハロ、 R^6 または OR^6 である；

R^3 は、水素、シアノ、ハロ、 R^6 または OR^6 である；

R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、ただし、前記アルキルは、1つ～3つのハロにより置換されていてもよい； 30

R^6 は、水素、または、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである；

R^7 は、水素、または、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである；

R^8 は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルである；

R^a は、水素、ヒドロキシまたは $O(C_1 \sim 6$ アルキル) である；

n は、0と3との間の整数である）、

またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項3】

【化7】

(B)

が、フェニル、イミダゾリル、またはピリジニルからなる群から選択され、ただし、前記基は、ハロ、オキシド、 R^6 およびシクロプロピルからなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよい、請求項1または2に記載の化合物、またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項4】

【化 8】

(A)

が、ハロ、C(O)OR⁶ およびNHC(O)OR⁶ からなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよいフェニルである、請求項1～3のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項5】

R¹ が、クロロ、フルオロ、ヨード、メチル、シクロプロピル、OCF₃、OCF₂、CF₃、CF₂ およびヘテロアリール（これは、ハロ、シアノ、シクロプロピル、C(O)OH、メチル、CF₃ またはCF₂ により置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1つ～4つの置換基により置換されていてもよいフェニルである、請求項1～4のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容され得る塩。

10

【請求項6】

R¹ が、ハロ、シクロプロピルおよびテトラゾリルからなる群から独立して選択される1つ～3つの置換基により置換されていてもよいフェニルである、請求項1～5のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項7】

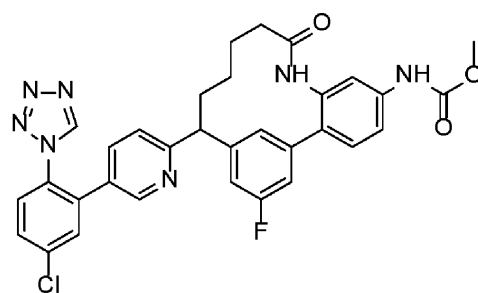
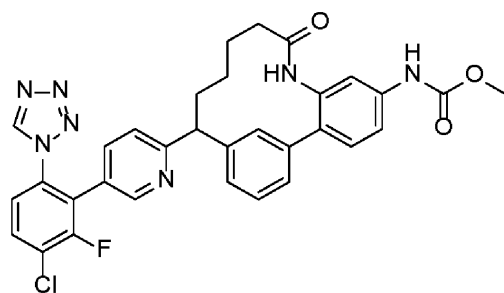
R^a が水素またはヒドロキシである、請求項1～6のいずれかに記載の化合物、またはその医薬的に許容され得る塩。

20

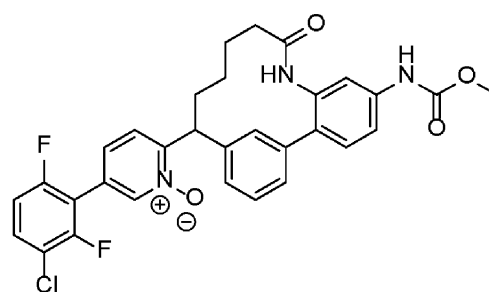
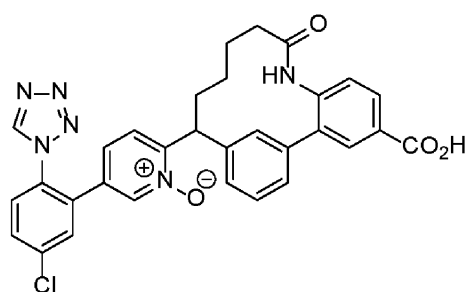
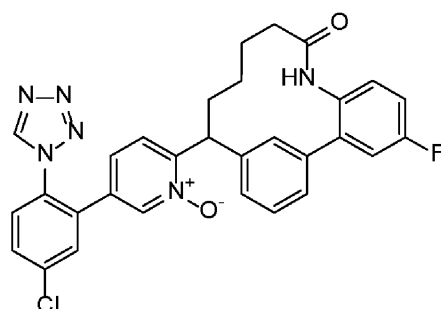
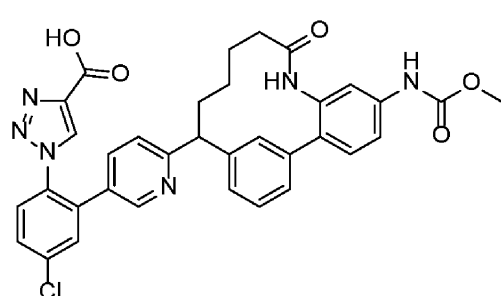
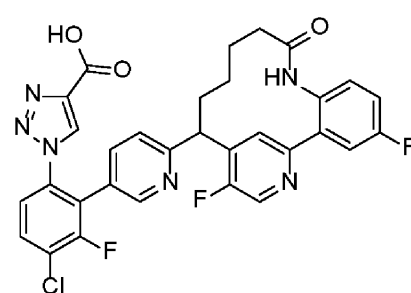
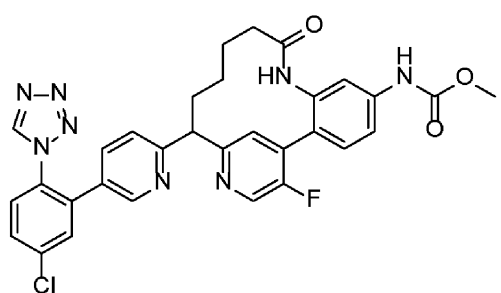
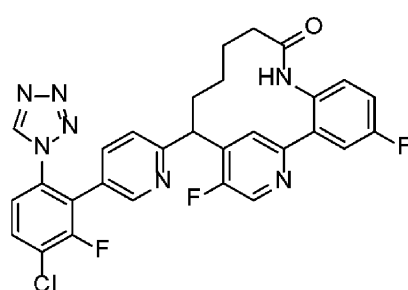
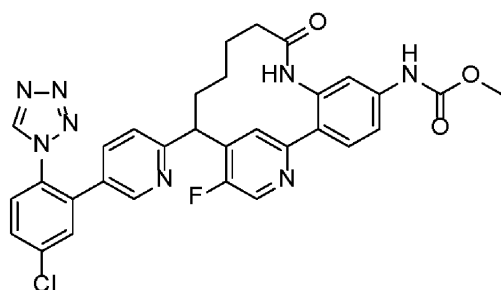
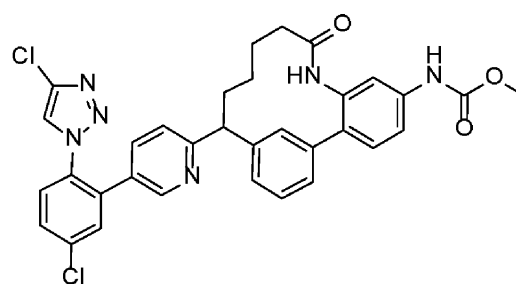
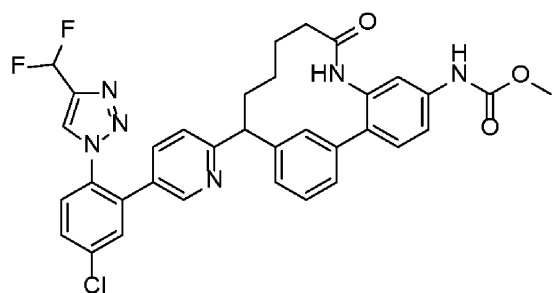
【請求項8】

下記から選択される化合物：

【化 9】



30

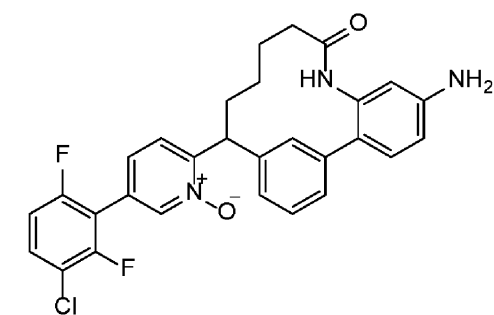
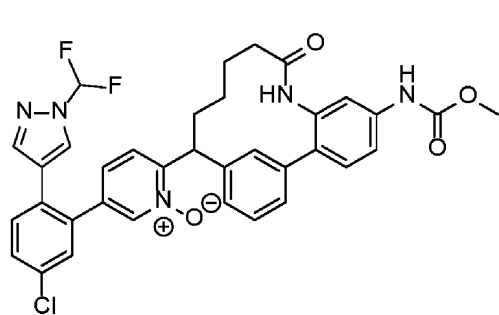
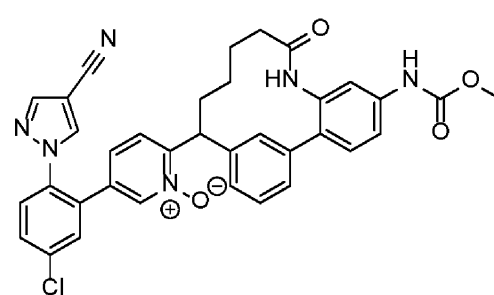
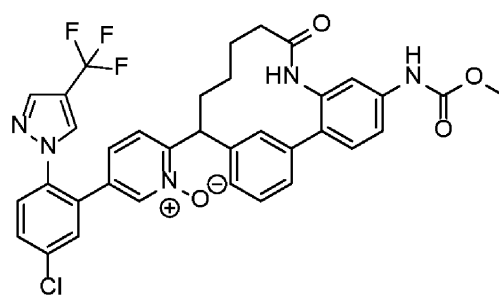
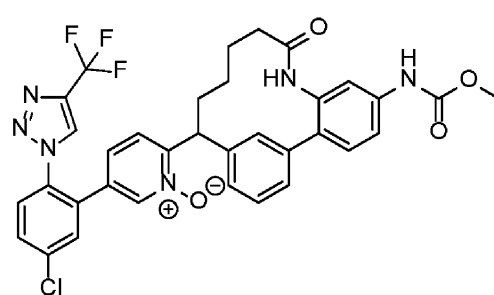
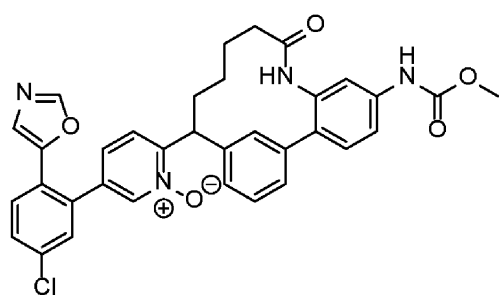
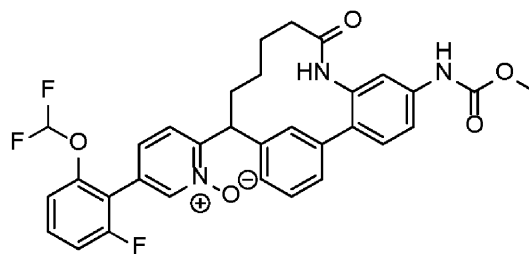
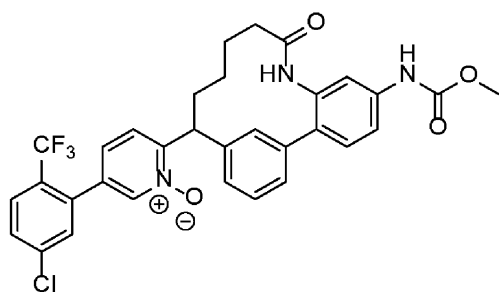
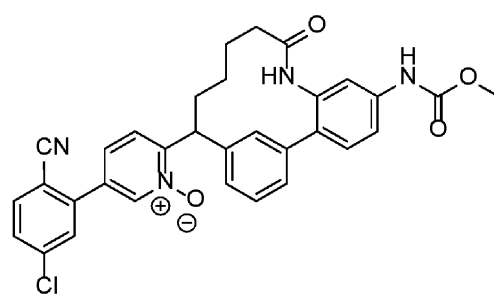
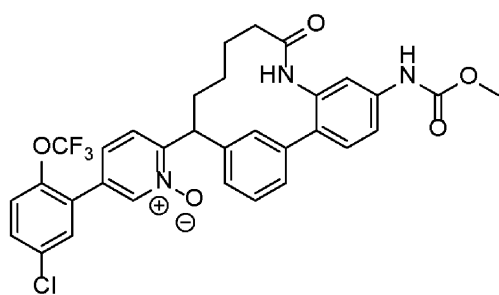


10

20

30

40

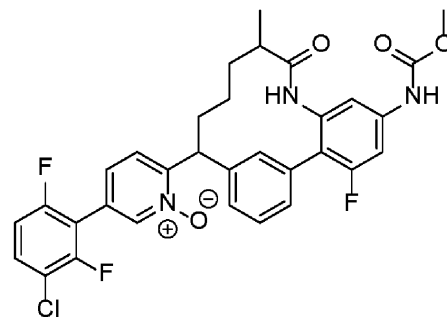
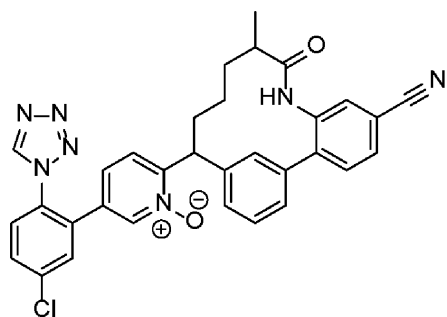
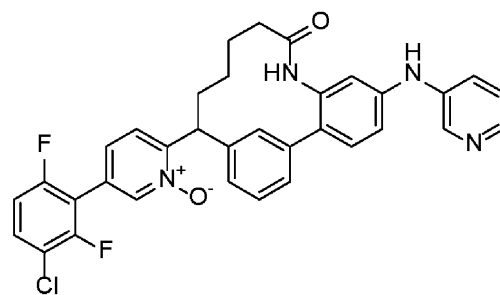
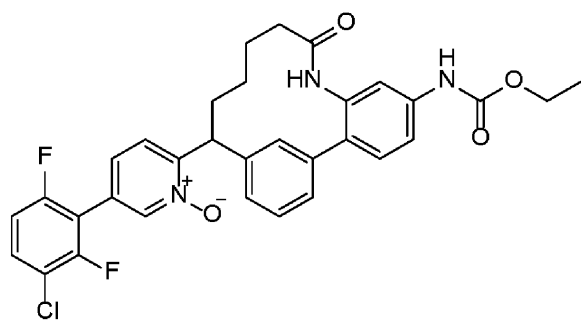


10

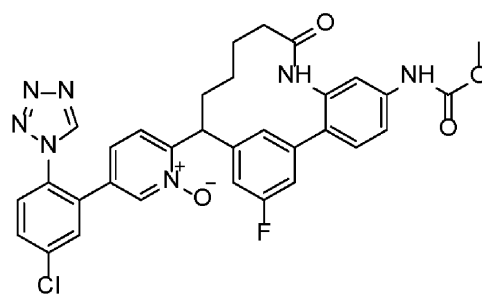
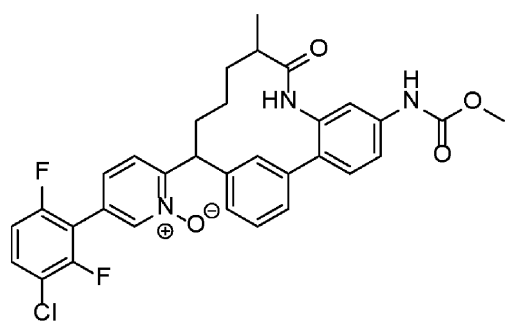
20

30

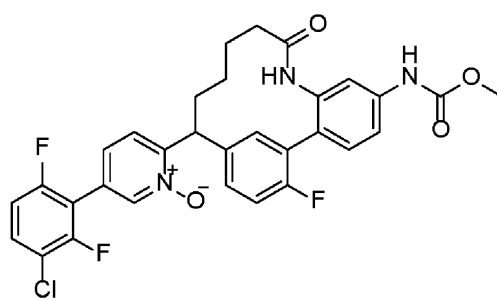
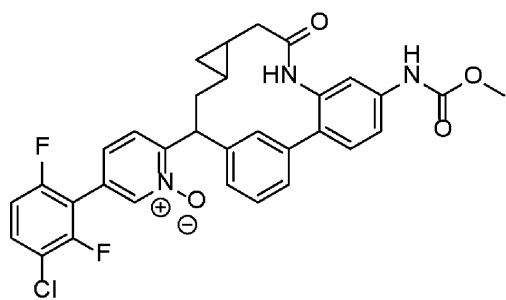
40



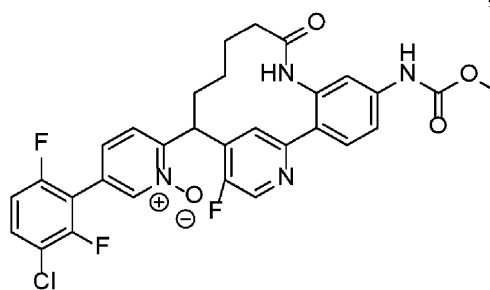
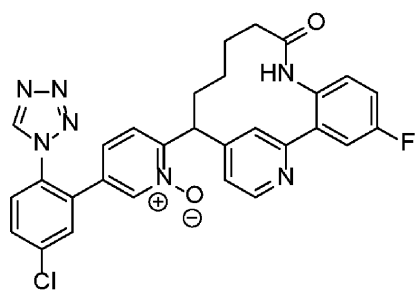
10



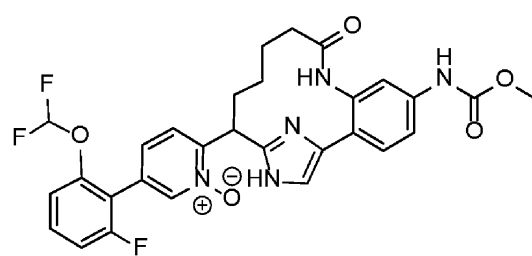
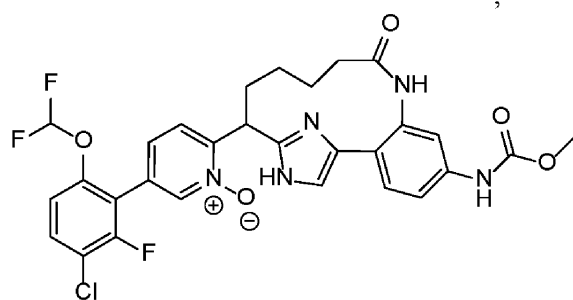
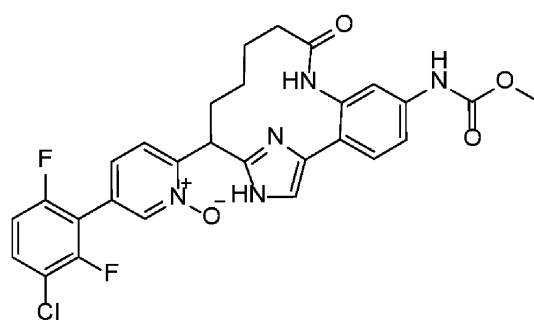
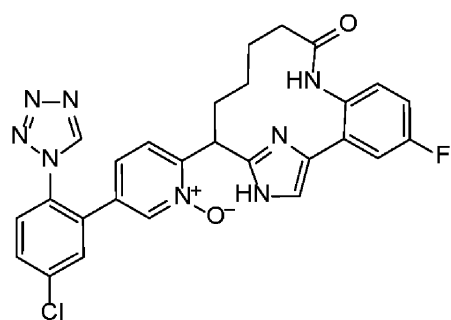
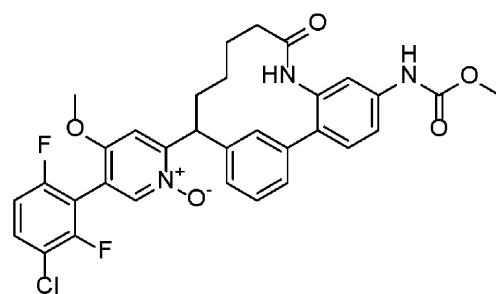
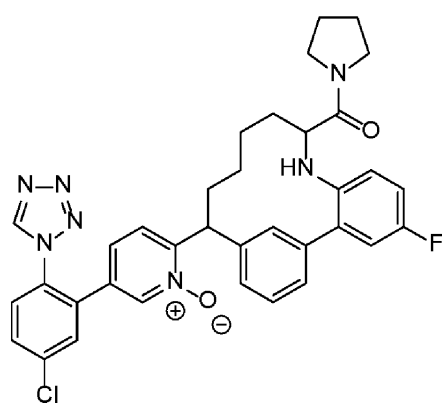
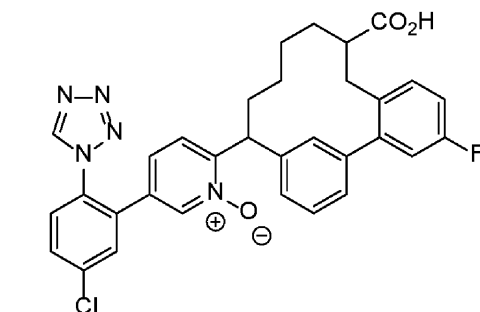
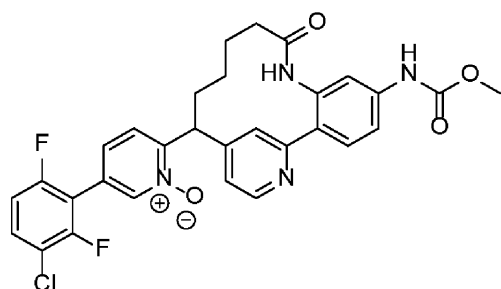
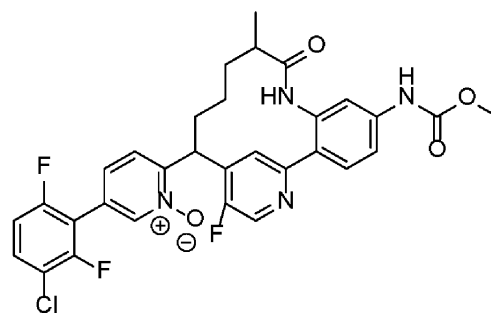
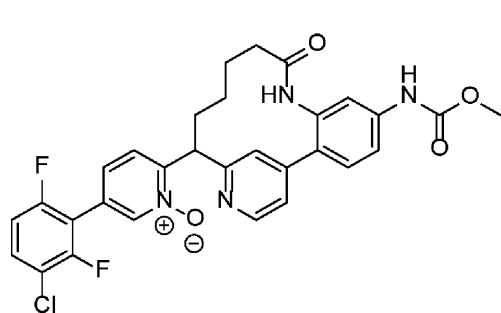
20

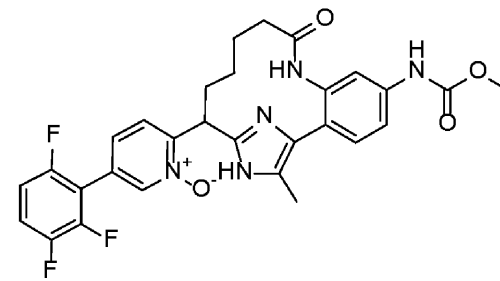
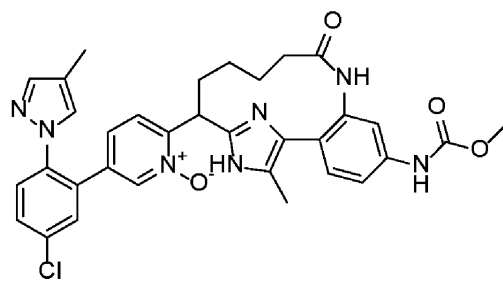
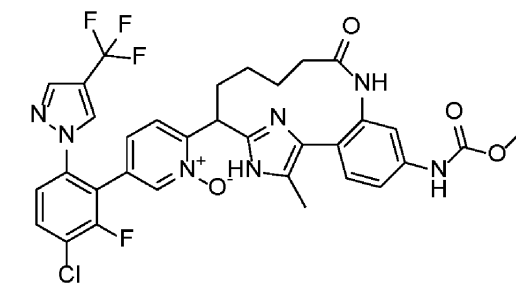
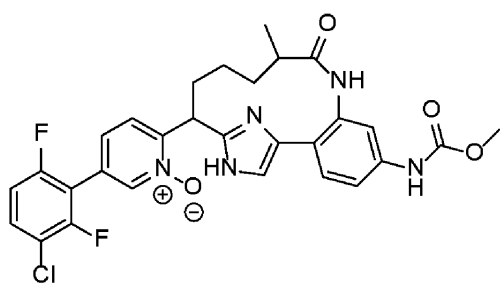
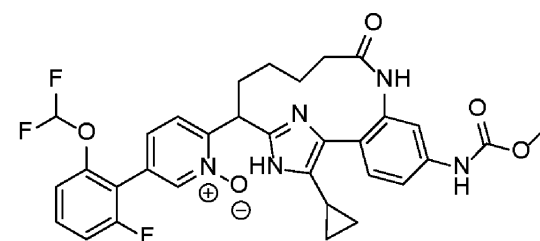
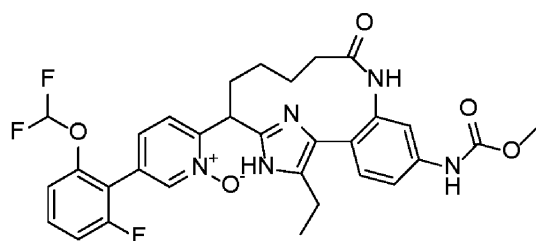
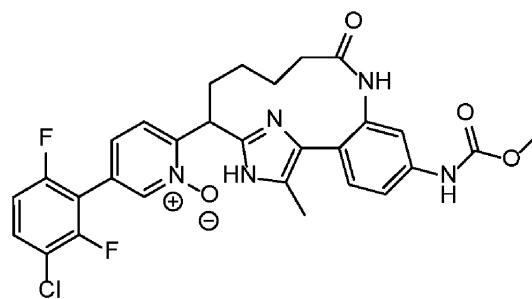
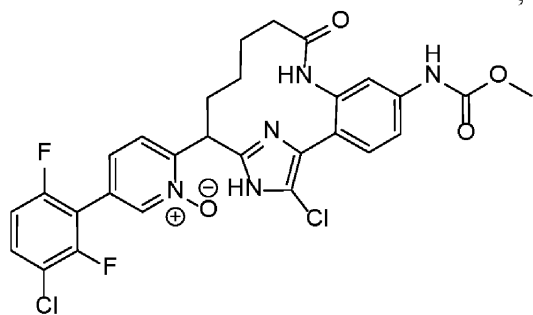
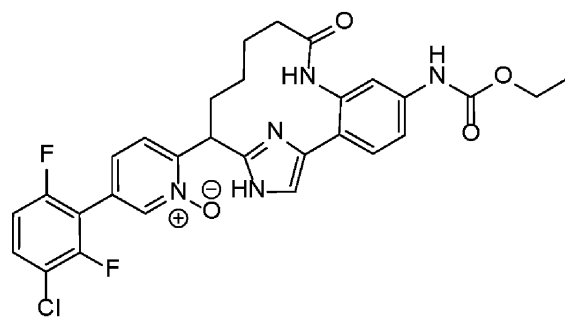
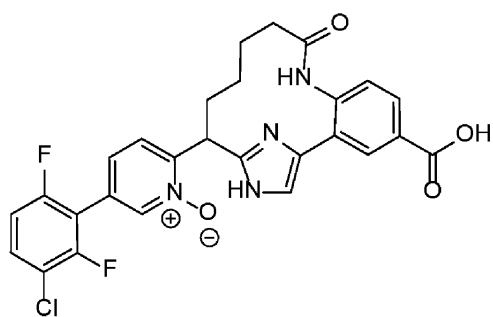


30



40



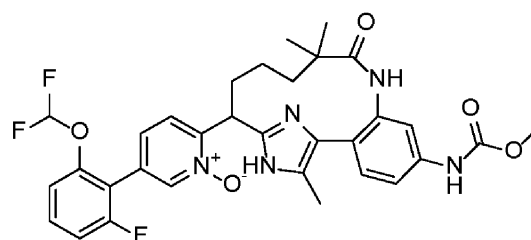
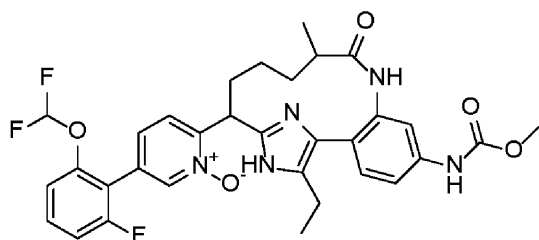
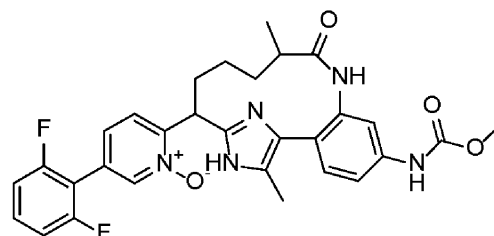
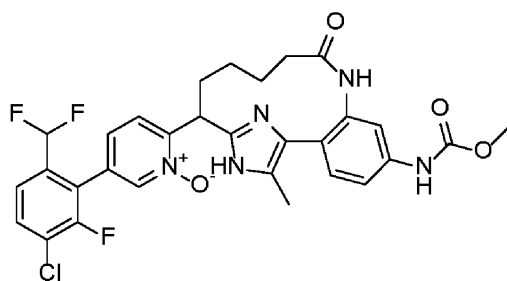


10

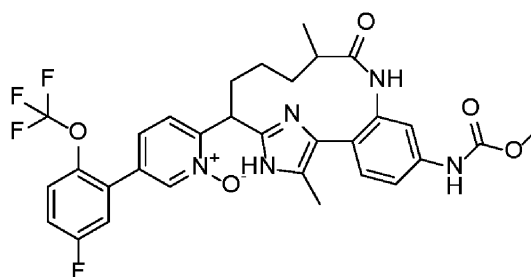
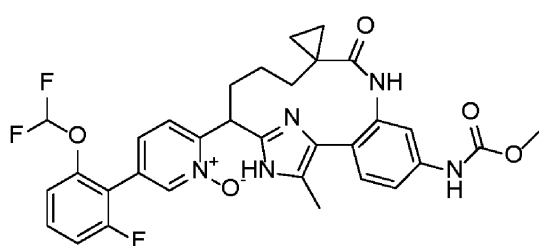
20

30

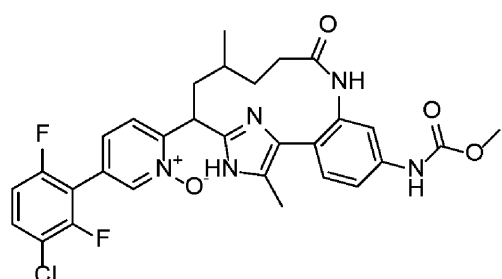
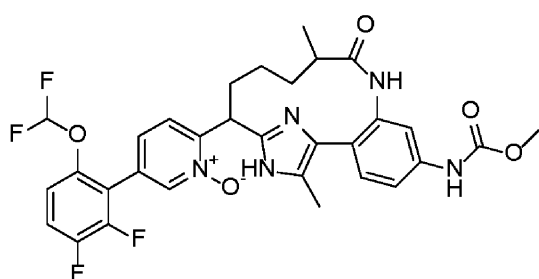
40



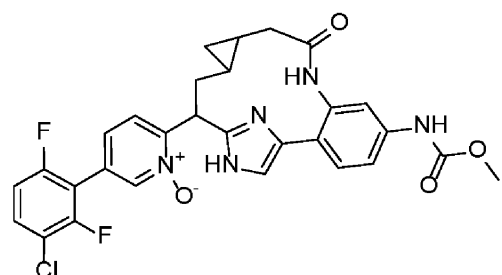
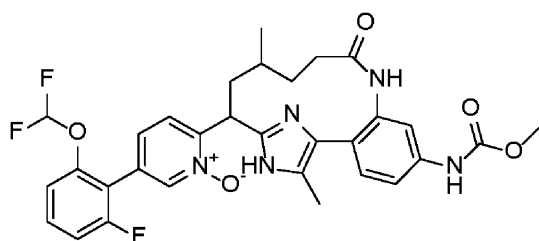
10



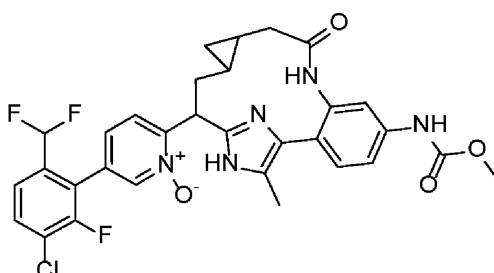
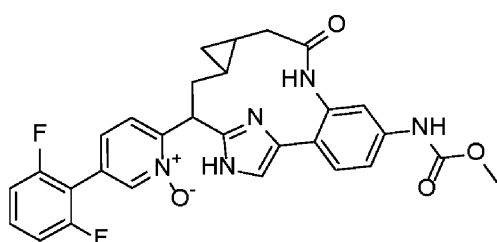
20

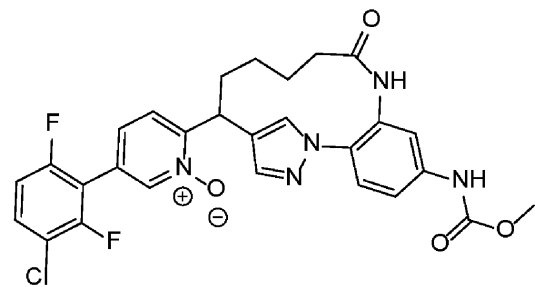
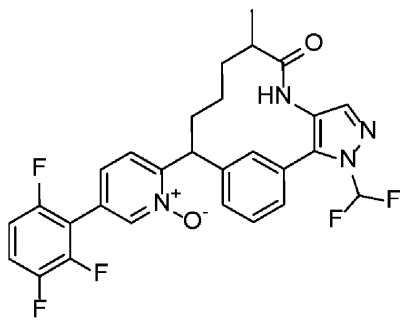
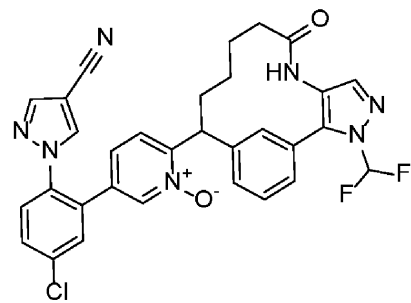
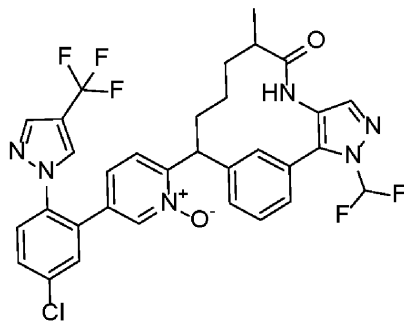
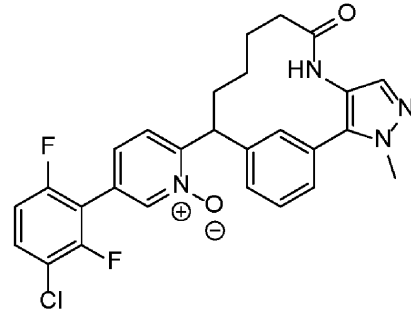
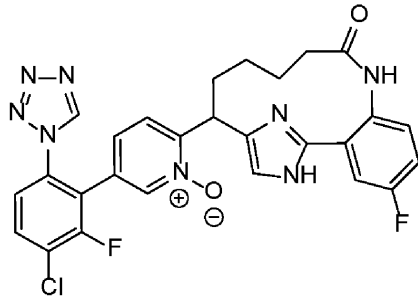
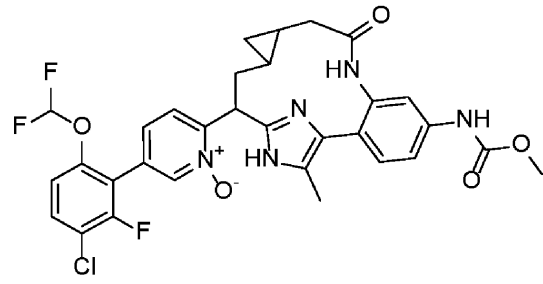
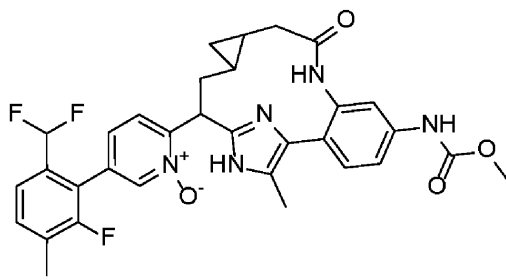


30



40





またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項 9】

請求項 1～8 のいずれかに記載される化合物またはその医薬的に許容され得る塩と、医薬的に許容され得るキャリアとを含む医薬組成物。

【請求項 10】

血液における血栓形成を抑制するための、または、血液における血栓形成を処置するための、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

血液における血栓形成を防止するための、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

静脈血栓塞栓症および肺塞栓症を哺乳動物において処置するための、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

深部静脈血栓症を哺乳動物において処置するための、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

血栓塞栓性脳卒中をヒトにおいて処置するための、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

トロンビンを哺乳動物において阻害するための、血栓形成を哺乳動物において抑制するための、血栓形成を哺乳動物において処置するための、または、血栓形成を哺乳動物において防止するための医薬品の製造における、請求項 1～8 のいずれかに記載される化合物またはその医薬的に許容され得る塩の使用。

【請求項 16】

治療において使用されるための請求項 1～8 のいずれかに記載される化合物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

10

【0001】

第 X I a 因子は、血液凝固の調節に関与する血漿セリンプロテアーゼである。血液凝固は、生物の恒常性が保たれる調節の必要かつ重要な一部であるが、異常な血液凝固はまた、様々な有害な影響を有し得る。例えば、血栓症は、血餅が血管または心臓の空洞の内部に形成されること、または存在することである。そのような血栓は血管内に引っかかり、それにより、循環を妨げ、心臓発作または脳卒中を誘発する可能性がある。血栓塞栓性障害が、工業化世界における死亡および身体障害の最大原因である。

【0002】

血液の凝固は、哺乳動物の生存のために不可欠な血流制御プロセスである。凝固のプロセスと、創傷治癒が起こった後での血餅のその後の溶解とが血管損傷後に開始され、これらは 4 つの段階に分けることができる。第 1 段階、すなわち、血管狭窄または血管収縮により、損傷領域における失血の減少が引き起こされ得る。次の段階において、すなわち、トロンビンによる血小板の活性化において、血小板が血管壁損傷部位に付着し、血小板凝集物を形成する。第 3 段階において、凝固性複合体の形成により、トロンビンの大量形成が引き起こされ、このトロンビンにより、可溶性フィブリノーゲンが、2 つの小さなペプチドが切断されることによってフィブリンに変換される。第 4 段階において、創傷治癒後、血栓が、内因性線溶系の重要な酵素（プラスミン）の作用によって溶解される。

20

【0003】

2 つの代替経路により、フィブリン塊の形成が引き起こされ得る（内因性および外因性の経路）。これらの経路は異なる機構によって開始され、しかし、後期段階において、これらの経路は収束して、凝固カスケードの共通した最終経路を与える。凝固のこの最終経路において、凝固因子 X が活性化される。活性化された第 X 因子が、血液において循環する不活性な前駆体プロトロンビンからのトロンビンの形成に関わっている。創傷を伴わない血管壁異常部の底部での血栓の形成が、内因性経路の結果である。組織損傷または傷害に対する応答としてのフィブリン凝塊の形成が、外因性経路の結果である。両方の経路が、凝固因子として知られている比較的多数のタンパク質を含む。内因性経路では、凝固因子 V、凝固因子 V I I I、凝固因子 I X、凝固因子 X、凝固因子 X I および凝固因子 X I I が要求され、加えて、プレカリクレイン、高分子量キニノーゲン、カルシウムイオン、および血小板由来のリン脂質もまた要求される。第 X I a 因子の活性化が、凝固の活性化の前記 2 つの経路が交差する中心となる点である。第 X I a 因子が、重要な役割を血液凝固において果たしている。

30

40

【0004】

血液が、細胞表面、細胞受容体、細胞破片、DNA、RNA および細胞外マトリックスにおいて（例えば、血液透析、「ポンプ」心臓血管手術、血管グラフト、細菌性敗血症の期間中に）人工的な表面にさられるとき、凝固が開始される。このプロセスは接触活性化とも呼ばれている。第 X I I 因子が表面吸収されることにより、第 X I I 因子分子における配座変化がもたらされ、それにより、タンパク質分解活性な第 X I I 分子（第 X I I a 因子および第 X I I f 因子）への活性化が促進される。第 X I I a 因子（または第 X I I f 因子）は、血漿プレカリクレインおよび第 X I 因子を含めて多くの標的タンパク質を有する。活性な血漿カリクレインはさらに第 X I I 因子を活性化し、これにより、接触

50

活性化の増幅が引き起こされる。代替において、セリンプロテアーゼのポリルカルボキシルペプチダーゼ (polyl carboxylpeptidase) により、高分子量キニノゲンと複合体化している血漿カリクレインが、細胞およびマトリックスの表面に形成される多成分複合体において活性化され得る (Shar iat-Madar 他、Blood、108:192~199 (2006))。接触活性化は、血栓症および炎症の調節を部分的に担う表面媒介プロセスであり、少なくとも部分的には、フィブリン溶解経路、補体経路、キニノゲン/キニン経路、ならびに他の体液性経路および細胞性経路によって媒介される (総説については、Coleman, R.、「Contact Activation Pathway」、Hemostasis and Thrombosis、103頁~122頁、Lippincott Williams & Wilkins (2001) ; Schmaier, A. H.、「Contact Activation」、Thrombosis and Hemorrhage、105頁~128頁 (1998))。血栓塞栓性疾患についての接触活性化系の生物学的関連性が第XII因子欠損マウスの表現型によって裏づけられている。より具体的には、第XII因子欠損マウスが、脳卒中モデルと同様にいくつかの血栓症モデルにおいて血栓性血管閉鎖から保護され、かつ、このXII欠損マウスの表現型がXI欠損マウスと同一であった (Renne 他、J Exp. Med.、202:271~281 (2005) ; Kleinschmitz 他、J Exp. Med.、203:513~518 (2006))。第XI因子が第XIIa因子の下流側にあるという事実は、XII欠損マウスおよびXI欠損マウスが同一の表現型であるということと一緒に、接触活性化系が主要な役割をインビボにおける第XI因子活性化において果たし得るのではないかということを示唆している。

【0005】

血漿カリクレインはトリプシン様セリンプロテアーゼのチモーゲンであり、血漿中に存在している。遺伝子構造は第XI因子の遺伝子構造と類似している。全体として、血漿カリクレインのアミノ酸配列は58%の相同性を第XI因子に対して有する。内部のI389-R390結合における第XIIa因子によるタンパク質分解活性化により、重鎖 (371アミノ酸) および軽鎖 (248アミノ酸) が生じる。血漿カリクレインの活性部位が軽鎖に含まれる。血漿カリクレインの軽鎖は、アルファ2マクログロブリンおよびC1阻害剤を含めて様々なプロテアーゼ阻害剤と反応する。興味深いことに、ヘパリンにより、アンチトロンビンIIIによる血漿カリクレインの阻害が高分子量キニノゲン (HMWK) の存在下で有意に促進される。血液において、血漿カリクレインの大部分がHMWKとの複合体で循環している。血漿カリクレインはHMWKを切断して、ブラジキニンを遊離する。ブラジキニンが放出されることにより、血管透過性および血管拡張の増大がもたらされる (総説については、Coleman, R.、「Contact Activation Pathway」、Hemostasis and Thrombosis、103頁~122頁、Lippincott Williams & Wilkins (2001) ; Schmaier, A. H.、「Contact Activation」、Thrombosis and Hemorrhage、105頁~128頁 (1998))。

【0006】

C1エステラーゼ阻害剤に対する遺伝的欠損を示す患者は、遺伝性血管浮腫 (HAE)、すなわち、手、足、顔、咽喉、生殖器および胃腸管を含めて全身に及ぶ間欠的腫脹をもたらす一生涯の疾患に苦しむ。急性の症状発症から生じる水疱の分析では、高レベルの血漿カリクレインを含有することが示されており、タンパク質に基づく可逆的な血漿カリクレイン阻害剤による処置、すなわち、Ecallantide (Kalbitor) による処置が、HAEの急性発作を処置するためにFDAによって承認されている (Schneider, L 他、J. Allergy Clin. Immunol.、120:p. 416 (2007))。

【0007】

加えて、血漿カリクレイン-キニン系が、進行した糖尿病性黄斑浮腫 (DME) と診断

される患者では異常に多い。近年の刊行物では、血漿カリクレインが糖尿病齧歯類モデルでの認められた網膜血管の漏出および機能不全の一因であることが示されており（A. Clermont 他、Diabetes、60:1590（2011））、また、小分子の血漿カリクレイン阻害剤による処置により、網膜血流に関連づけられる認められた網膜血管透過性および他の異常が改善されたことが示されている。

【0008】

様々な第XIa因子阻害剤化合物が、国際公開第2014160592号、国際公開第2013022814号、国際公開第2013022814号、国際公開第2013022818号、国際公開第2013055984号、国際公開第2013056034号、国際公開第2013056060号、国際公開第2013118805号、国際公開第2013093484号、国際公開第2002042273号、国際公開第2002037937号、国際公開第2002060894号、国際公開第2003015715号、国際公開第2004002405号、米国特許出願公開第20040180855号、国際公開第2004080971号、国際公開第2004094372号、米国特許出願公開第20050228000号、米国特許出願公開第20050282805号、国際公開第2005123680号、米国特許出願公開第20090036438号、米国特許出願公開第20120088758号、米国特許出願公開第20060074103号、国際公開第2006062972号、国際公開第2006076246号、米国特許出願公開第20060154915号、米国特許出願公開第20090062287号、米国特許出願公開第20060183771号、国際公開第2007070818号、国際公開第2007070816号、国際公開第2007070826号、国際公開第2008076805号、国際公開第2008157162号、国際公開第2009114677号、国際公開第2011100402号および国際公開第2011100401号に記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】国際公開2014160592号

【特許文献2】国際公開2013022814号

【特許文献3】国際公開2013022818号

【特許文献4】国際公開2013055984号

【特許文献5】国際公開2013056034号

【特許文献6】国際公開2013056060号

【特許文献7】国際公開2013118805号

【特許文献8】国際公開2013093484号

【特許文献9】国際公開2002042273号

【特許文献10】国際公開2002037937号

【特許文献11】国際公開2002060894号

【特許文献12】国際公開2003015715号

【特許文献13】国際公開2004002405号

【特許文献14】米国特許出願公開第20040180855号

【特許文献15】国際公開2004080971号

【特許文献16】国際公開2004094372号

【特許文献17】米国特許出願公開第20050228000号

【特許文献18】米国特許出願公開第20050282805号

【特許文献19】国際公開2005123680号

【特許文献20】米国特許出願公開第20090036438号

【特許文献21】米国特許出願公開第20120088758号

【特許文献22】米国特許出願公開第20060074103号

【特許文献23】国際公開2006062972号

10

20

30

40

50

【特許文献24】国際公開2006076246号

【特許文献25】米国特許出願公開第20060154915号

【特許文献26】米国特許出願公開第20090062287号

【特許文献27】米国特許出願公開第20060183771号

【特許文献28】国際公開2007070818号

【特許文献29】国際公開2007070816号

【特許文献30】国際公開2007070826号

【特許文献31】国際公開2008076805号

【特許文献32】国際公開2008157162号

【特許文献33】国際公開2009114677号

【特許文献34】国際公開2011100402号

【特許文献35】国際公開2011100401号

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Sharlat-Madar他、Blood、108:192~199 (2006)

【非特許文献2】Coleman, R.、「Contact Activation Pathway」、Hemostasis and Thrombosis、103頁~122頁、Lippincott Williams & Wilkins (2001)

【非特許文献3】Schmaier, A. H.、「Contact Activation」、Thrombosis and Hemorrhage、105頁~128頁 (1998)

【非特許文献4】Renne他、J Exp. Med.、202:271~281 (2005)

【非特許文献5】Kleinschmitz他、J Exp. Med.、203:513~518 (2006)

【非特許文献6】Schneider, L他、J. Allergy Clin. Immunol.、120:p. 416 (2007)

【非特許文献7】A. Clermont他、Diabetes、60:1590 (2011)

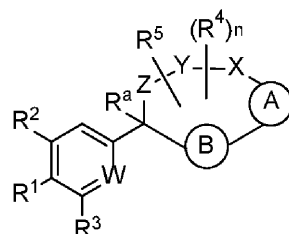
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、下記の式Iの化合物：

【化1】



I

【0012】

およびその医薬的に許容され得る塩に関する。式Iの化合物は、選択的な第XIa因子阻害剤、または、第XIa因子および血漿カリクレインの二重阻害剤であり、そのようなものとして、血栓症、塞栓症、凝固性亢進または様々な線維性変化を含めて、第XIa因子または血漿カリクレインの阻害から利益を受け得る1つまたは複数の疾患状態の処置、抑制または改善において有用である場合がある。本発明の化合物はさらに、血栓症、塞栓症、凝固性亢進または様々な線維性変化を処置するために有用である他の薬物（これに限

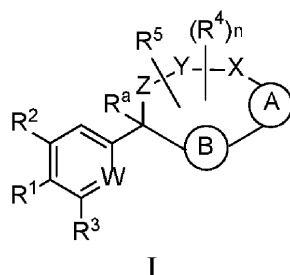
定されない)を含めて他の治療効果的な薬剤との組合せで使用され得るかもしれない。本発明はさらには、式 I の化合物を調製するためのプロセス、ならびに、式 I の化合物およびその医薬的に許容され得る塩を含む医薬組成物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、下記の式 I の化合物：

【化 2】



10

【0014】

(式中、

【化 3】



20

【0015】

は、ハロ、オキソ、シアノ、 R^6 、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ 、 C_{1-3} アルキル- $C(O)OR^6$ 、 NR^6R^7 、 NH_3^+ 、 C_{1-3} アルキル- NR^7R^8 、 $NHC(O)R^6$ 、 $NHC(O)OR^6$ 、 $NHC(O)OC_{3-6}$ シクロアルキル、 $NHC(O)OC_{1-3}$ アルキル- OR^7 、 $NHC(O)OC_{1-3}$ アルキル- $C(O)OH$ 、 C_{1-3} アルキル- $NHC(O)OR^7$ 、 $NHC(O)NR^7R^8$ 、 $NHSO_2R^6$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $CH_2C(O)NR^7R^8$ および $NHCONH-C_{1-3}$ アルキル-ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される 1 つ～3 つの基により置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールである；

【化 4】

30



【0016】

は、ハロ、シアノ、オキシド、オキソ、シクロプロピル、 R^6 、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ 、 C_{1-3} アルキル- $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ および NR^6R^7 からなる群から独立して選択される 1 つ～3 つの基により置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールである；

Wは、Nまたは N^+O^- である；

Y-Xは、 $-C(O)NR^6-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CHC(O)OR^7-NR^6-$ 、 $-CR^6R^7-C(O)NR^6-$ 、 $-CHC(O)R^7-NR^6-$ 、 $-CHC(O)OR^7-CH_2-$ 、 $-CHC(O)NR^6R^7-NR^6-$ 、 $-CHCR^6R^7OR^8-NR^6-$ 、 $-CHCR^6R^7-NR^6R^7-NR^6-$ 、 $-OC(O)NR^6-$ 、 $-NR^6C(O)NR^6-$ または $-SO_2NR^6-$ である；

40

Zは、 C_{3-8} アルキレンまたは C_{3-8} アルケニレンであり、ただし、前記アルキレンおよびアルケニレンにおける炭素原子の 1 個または 2 個が、O、 NR^6 、 $C=O$ 、 $C(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)$ 、S、SO または SO_2 により置換される場合がある；

R^1 は、アリール、ヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキルまたはヘテロアルキルであり、ただし、前記アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基およびヘテロシクリル基は、ハロ、ニトロ、シアノ、オキソ、 R^6 、 OR^6 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 NR^6R^7 、 C_{1-3} アルキル- NR^6R^7 、 $NHC(O)R^7$ 、 $NHC(O)OR^6$ 、

50

⁷、C(NH)NR⁶R⁷、C₃～₆シクロアルキルおよびヘテロアリール（これは、ハロ、シアノ、シクロプロピル、C(O)OH、C(O)NR⁶R⁷またはR⁶により置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1つ～4つの置換基により置換されていてもよい；

R²は、水素、シアノ、ハロ、R⁶またはOR⁶である；

R³は、水素、シアノ、ハロ、R⁶またはOR⁶である；

それぞれのR⁴は独立して、C₁～₆アルキル、CO₂R⁶、COR⁶またはCONR⁷R⁸であり、ただし、前記アルキルは、1つ～3つのハロにより置換されていてもよい；

R⁵は、水素、ハロまたはC₁～₆アルキルである；

あるいは、R⁴の1つと、R⁵とは、それらの間の原子と一緒にあって、3員～6員の環を形成することができる；

それぞれのR⁶は独立して、水素、または、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよいC₁～₆アルキルである；

それぞれのR⁷は独立して、水素、C₁～₆アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ただし、前記アルキル基は、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよい；

それぞれのR⁸は独立して、水素またはC₁～₆アルキルである；

R^aは、水素、ヒドロキシまたはO(C₁～₆アルキル)である；

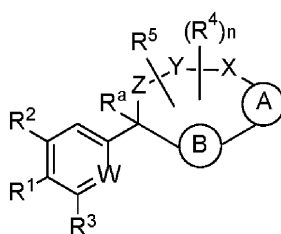
nは、0と3との間の整数である）、

またはその医薬的に許容され得る塩に関する。

【0017】

本発明の1つの実施形態が、下記の式Iの化合物：

【化5】



I

【0018】

(式中、

【化6】



【0019】

は、ハロ、シアノ、R⁶、OR⁶、C(O)OR⁶、C₁～₃アルキル-C(O)OR⁶、NR⁶R⁷、NH₃⁺、C₁～₃アルキル-NR⁷R⁸、NHC(O)R⁶、NHC(O)OR⁶、NHC(O)OC₃～₆シクロアルキル、NHC(O)O-C₁～₃アルキル-OR⁷、NHC(O)O-C₁～₃アルキル-C(O)OH、C₁～₃アルキル-NHC(O)OR⁷、NHC(O)NR⁷R⁸、NH₂SO₂R⁶、C(O)NR⁷R⁸、CH₂C(O)NR⁷R⁸およびNHCONH-C₁～₃アルキル-ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールである；

【化7】



【0020】

10

20

30

40

50

は、ハロ、シアノ、オキソ、 R^6 、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル- $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ および NR^6R^7 からなる群から独立して選択される 1 つ～3 つの基により置換されているもよいアリールまたはヘテロアリールである；

W は、N または N^+O^- である；

Y-X は、 $-C(O)NR^6-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CHC(O)OR^7-NR^6-$ 、 $-CR^6R^7-C(O)NR^6-$ 、 $-CHC(O)R^7-NR^6-$ 、 $-CHC(O)NR^6R^7-NR^6-$ 、 $-CHCR^6R^7OR^8-NR^6-$ 、 $-CHCR^6R^7-NR^6R^7-NR^6-$ 、 $-OC(O)NR^6-$ 、 $-NR^6C(O)NR^6-$ または $-SO_2NR^6-$ である；

Z は、 $C_3 \sim 8$ アルキレンまたは $C_3 \sim 8$ アルケニレンであり、ただし、前記アルキレンおよびアルケニレンにおける炭素原子の 1 個または 2 個が、O、 NR^6 、 $C=O$ 、 $C(O)NR^6$ 、 $NR^6C(O)$ 、S、SO または SO_2 により置換される場合がある；

R^1 は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたはヘテロアルキルであり、ただし、前記アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基およびヘテロシクリル基は、ハロ、ニトロ、シアノ、オキソ、 R^6 、 OR^6 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 NR^6R^7 、 $C_1 \sim 3$ アルキル- NR^6R^7 、 $NHC(O)R^7$ 、 $NHC(O)OR^7$ 、 $C(NH)NR^6R^7$ 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびヘテロアリール（これは、ハロ、シアノ、 $C(O)NR^6R^7$ または R^6 により置換されているもよい）からなる群から独立して選択される 1 つ～3 つの置換基により置換されているもよい；

R^2 は、水素、シアノ、ハロ、 R^6 または OR^6 である；

R^3 は、水素、シアノ、ハロ、 R^6 または OR^6 である；

R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 CO_2R^6 、 COR^6 または $CONR^7R^8$ であり、ただし、前記アルキルは、1 つ～3 つのハロにより置換されているもよい；

R^5 は、水素、ハロまたは $C_1 \sim 6$ アルキルである；

あるいは、 R^4 と、 R^5 とは、それらの間の原子と一緒に、3 員～6 員の環を形成することができる；

R^6 は、水素、または、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される 1 つ～3 つの基により置換されているもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである；

R^7 は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ただし、前記アルキル基は、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される 1 つ～3 つの基により置換されているもよい；

R^8 は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルである；

R^a は、水素、ヒドロキシまたは $O(C_1 \sim 6$ アルキル) である；

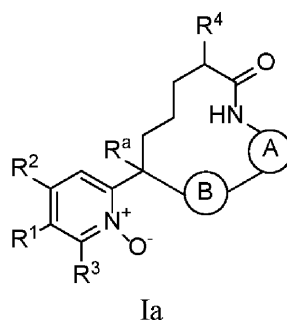
n は、0 と 3 との間の整数である）、

またはその医薬的に許容され得る塩に関する。

【0021】

本発明の 1 つの実施形態が、下記の式 I a の化合物：

【化 8】



【0022】

(式中、

10

20

30

40

【化 9】

(A)

【0023】

は、ハロ、オキソ、シアノ、 R^6 、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル- $C(O)OR^6$ 、 NR^6R^7 、 NH_3^+ 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル- NR^7R^8 、 $NHC(O)R^6$ 、 $NHC(O)OR^6$ 、 $NHC(O)OC_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $NHC(O)O-C_{1\sim 3}$ アルキル- OR^7 、 $NHC(O)O-C_{1\sim 3}$ アルキル- $C(O)OH$ 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル- $NHC(O)OR^7$ 、 $NHC(O)NR^7R^8$ 、 $NHSO_2R^6$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $CH_2C(O)NR^7R^8$ および $NHCONH-C_{1\sim 3}$ アルキル-ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールである；

10

【化 10】

(B)

【0024】

は、ハロ、シアノ、オキシド、オキソ、シクロプロピル、 R^6 、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル- $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ および NR^6R^7 からなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールである；

20

R^1 は、アリール、ヘテロアリール、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルまたはヘテロアルキルであり、ただし、前記アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基およびヘテロシクリル基は、ハロ、ニトロ、シアノ、オキソ、 R^6 、 OR^6 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 NR^6R^7 、 $C_{1\sim 3}$ アルキル- NR^6R^7 、 $NHC(O)R^7$ 、 $NHC(O)OR^7$ 、 $C(NH)NR^6R^7$ 、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルおよびヘテロアリール（これは、ハロ、シアノ、シクロプロピル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NR^6R^7$ または R^6 により置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される1つ～4つの置換基により置換されていてもよい；

R^2 は、水素、シアノ、ハロ、 R^6 または OR^6 である；

R^3 は、水素、シアノ、ハロ、 R^6 または OR^6 である；

30

R^4 は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 CO_2R^6 、 COR^6 または $CONR^7R^8$ であり、ただし、前記アルキルは、1つ～3つのハロにより置換されていてもよい；

R^6 は、水素、または、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキルである；

R^7 は、水素、または、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよい $C_{1\sim 6}$ アルキルである；

R^8 は、水素または $C_{1\sim 6}$ アルキルである；

R^a は、水素、ヒドロキシまたは $O(C_{1\sim 6}$ アルキル)である；

n は、0と3との間の整数である）、

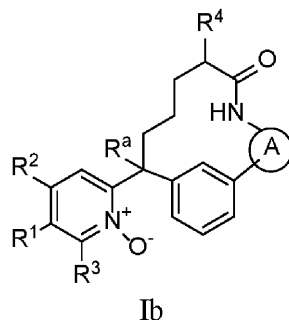
またはその医薬的に許容され得る塩に関する。

40

【0025】

本発明の1つの実施形態が、下記の式 I b の化合物：

【化 1 1】



10

【0026】

(式中、

【化 1 2】

(A)

【0027】

は、ハロ、シアノ、 R^6 、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル- $C(O)OR^6$ 、 NR^6R^7 、 NH_3^+ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル- NR^7R^8 、 $NHC(O)R^6$ 、 $NHC(O)OR^6$ 、 $NHC(O)OC_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $NHC(O)OC_1 \sim 3$ アルキル- OR^7 、 $NHC(O)OC_1 \sim 3$ アルキル- $C(O)OH$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル- $NHC(O)OR^7$ 、 $NHC(O)NR^7R^8$ 、 $NHSO_2R^6$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $CH_2C(O)NR^7R^8$ および $NHCONH-C_1 \sim 3$ アルキル-ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される 1 つ～3 つの基により置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールである；

20

【化 1 3】

(B)

【0028】

は、ハロ、シアノ、オキソ、 R^6 、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ 、 $C_1 \sim 3$ アルキル- $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ および NR^6R^7 からなる群から独立して選択される 1

30

つ～3 つの基により置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールである；
 R^1 は、アリール、ヘテロアリール、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたはヘテロアルキルであり、ただし、前記アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル基およびヘテロシクリル基は、ハロ、ニトロ、シアノ、オキソ、 R^6 、 OR^6 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 NR^6R^7 、 $C_1 \sim 3$ アルキル- NR^6R^7 、 $NHC(O)R^7$ 、 $NHC(O)OR^7$ 、 $C(NH)NR^6R^7$ 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびヘテロアリール（これは、ハロ、シアノ、 $C(O)NR^6R^7$ または R^6 により置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される 1 つ～3 つの置換基により置換されていてもよい；

R^2 は、水素、シアノ、ハロ、 R^6 または OR^6 である；

R^3 は、水素、シアノ、ハロ、 R^6 または OR^6 である；

40

R^4 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 CO_2R^6 、 COR^6 または $CONR^7R^8$ であり、ただし、前記アルキルは、1 つ～3 つのハロにより置換されていてもよい；

R^6 は、水素、または、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される 1 つ～3 つの基により置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである；

R^7 は、水素、または、ハロおよびヒドロキシからなる群から独立して選択される 1 つ～3 つの基により置換されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルキルである；

R^8 は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルである；

R^a は、水素、ヒドロキシまたは $O(C_1 \sim 6$ アルキル) である；

n は、0 と 3 との間の整数である）、

またはその医薬的に許容され得る塩に関する。

50

【0029】

本発明の1つの実施形態において、

【化14】

(A)

【0030】

は、ハロ、オキソ、シアノ、 R^6 、 OR^6 、 $C(O)OR^6$ 、 NR^6R^7 、 $NHC(O)OR^6$ 、 $NHC(O)O-C_{1\sim3}$ アルキル- OR^7 および $NHC(O)O-C_{1\sim3}$ アルキル- $C(O)OH$ からなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよいフェニル、ジヒドロキノリン(dihydroquinlyl)またはピラゾリルである。本発明の1つのクラスにおいて、

10

【化15】

(A)

【0031】

は、ハロ、 $C(O)OR^6$ 、 $NHC(O)OR^6$ および NR^6R^7 からなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよいフェニルがある。本発明の1つのサブクラスにおいて、

【化16】

(A)

20

【0032】

は、フルオロ、 $C(O)OH$ 、 $NHC(O)OH$ および $NHC(O)OCH_3$ からなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよいフェニルがある。

【0033】

本発明の1つの実施形態において、

【化17】

(B)

【0034】

は、フェニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリジニルN-オキシド、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルおよびトリアジニルからなる群から選択され、ただし、前記基は、ハロ、オキシド、 R^6 およびシクロプロピルからなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよい。本発明の1つのクラスにおいて、

30

【化18】

(B)

【0035】

は、フェニル、イミダゾリル、ピリジニルおよびピリミジニルからなる群から選択され、ただし、前記基は、ハロ、オキシド、 R^6 およびシクロプロピルからなる群から独立して選択される1つ～3つの基により置換されていてもよい。本発明の1つのサブクラスにおいて、

40

【化19】

(B)

【0036】

は、ハロにより置換されていてもよいフェニルである。本発明の別のクラスにおいて、

【化 2 0】

(B)

【0 0 3 7】

は、メチルにより置換されていてもよいイミダゾリルである。本発明の別のサブクラスにおいて、

【化 2 1】

(B)

【0 0 3 8】

は、ハロにより置換されていてもよいピリジニルである。本発明の別のサブクラスにおいて、

【化 2 2】

(B)

【0 0 3 9】

は、オキシドにより置換されていてもよいピリジニルである。本発明の別のサブクラスにおいて、

【化 2 3】

(B)

【0 0 4 0】

は、ハロにより置換されていてもよいピリミジニルである。

【0 0 4 1】

本発明の 1 つの実施形態において、 $Y-X$ は $C(O)NR^6$ である。この実施形態の 1 つのクラスにおいて、 $Y-X$ は $C(O)NH$ である。本発明の別の実施形態において、 $Y-X$ は $CHC(O)OR^7-NR^6$ である。この実施形態の 1 つのクラスにおいて、 $Y-X$ は $CHC(O)OH-NH$ である。本発明の 1 つの実施形態において、 $Y-X$ は $CHC(O)NR^6R^7-NR^6$ である。この実施形態の 1 つのクラスにおいて、 $Y-X$ は $CHC(O)NH(CH_3)-NH$ である。本発明の 1 つの実施形態において、 $Y-X$ は $CHC(O)OR^7-NR^6$ である。

【0 0 4 2】

本発明の 1 つの実施形態において、 Z は $C_3 \sim 8$ アルキレンである。

【0 0 4 3】

本発明の 1 つの実施形態において、 W は N^+O^- である。本発明の別の実施形態において、 W は N である。

【0 0 4 4】

本発明の 1 つの実施形態において、 R^1 は、クロロ、フルオロ、ヨード、メチル、シクロプロピル、 OCF_3 、 OCF_2 、 CF_3 、 CF_2 およびヘテロアリール（これは、ハロ、シアノ、シクロプロピル、 $C(O)OH$ 、メチル、 CF_3 または CF_2 により置換されていてもよい）からなる群から独立して選択される 1 つ～4 つの置換基により置換されていてもよいアリールである。この実施形態の 1 つのクラスにおいて、 R^1 は、ハロ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびテトラゾリルからなる群から独立して選択される 1 つ～3 つの置換基により置換されていてもよいフェニルである。

【0 0 4 5】

本発明の 1 つの実施形態において、 R^2 は水素である。

【0 0 4 6】

本発明の 1 つの実施形態において、 R^3 は水素である。

【0 0 4 7】

本発明の 1 つの実施形態において、 R^4 は $C_1 \sim 6$ アルキルである。本発明の 1 つのク

10

20

30

40

50

ラスにおいて、 R^4 はメチルである。

【0048】

本発明の1つの実施形態において、 R^5 は水素である。本発明の別の実施形態において、 R^5 はハロである。本発明の1つのクラスにおいて、 R^5 はフルオロである。本発明の別の実施形態において、 R^5 は $C_{1\sim6}$ アルキルである。本発明の1つのクラスにおいて、 R^5 はメチルである。

【0049】

本発明の1つの実施形態において、 n はゼロである。本発明の別の実施形態において、 n は1である。本発明の別の実施形態において、 n は2である。本発明の別の実施形態において、 n は3である。

10

【0050】

本発明の1つの実施形態において、 R^a は水素またはヒドロキシである。本発明の1つのクラスにおいて、 R^a は水素である。本発明の別のクラスにおいて、 R^a はヒドロキシである。

【0051】

上記で示される好ましいクラスおよびサブクラスに対する言及は、別途述べられている場合を除き、特定の群および好ましい群のすべての組合せを包含することが意味される。

【0052】

本発明の具体的な実施形態には、実施例1～実施例172として本明細書中において特定される化合物、またはそれらの医薬的に許容され得る塩が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0053】

本発明の範囲の範囲内にはまた、上記で記載されるような式I、式Iaまたは式Ibの化合物と、医薬的に許容され得るキャリアとから構成される医薬組成物が含まれる。本発明はまた、医薬的に許容され得るキャリアと、本出願において具体的に開示される化合物のいずれかとから構成される医薬組成物を包含することが意図される。本発明のこれらの局面および他の局面が、本明細書中に含まれる教示から明らかであろう。

【0054】

本発明にはまた、血小板の喪失を哺乳動物において抑制するための組成物、血小板凝集物の形成を哺乳動物において抑制するための組成物、フィブリンの形成を哺乳動物において抑制するための組成物、血栓形成を哺乳動物において抑制するための組成物、塞栓形成を哺乳動物において抑制するための組成物、炎症性障害を哺乳動物において処置するための組成物、糖尿病性網膜症を哺乳動物において処置するための組成物、および、遺伝性血管浮腫を哺乳動物において処置するための組成物であって、本発明の化合物を医薬的に許容され得るキャリアにおいて含む組成物が含まれる。これらの組成物は必要に応じて、抗凝固剤、抗血小板剤および血栓溶解剤を含んでいてもよい。これらの組成物は、所望の抑制を達成するために、血液、血液製剤または哺乳動物器官に加えることができる。

30

【0055】

本発明にはまた、不安定狭心症、難治性狭心症、心筋梗塞、一過性虚血発作、心房細動、血栓性脳卒中、塞栓性脳卒中、深部静脈血栓症、播種性血管内凝固、フィブリンの眼蓄積、および再開通させた血管の再閉鎖または再狭窄を哺乳動物において防止するための、または処置するための組成物であって、本発明の化合物を医薬的に許容され得るキャリアにおいて含む組成物が含まれる。これらの組成物は必要に応じて、抗凝固剤、抗血小板剤および血栓溶解剤を含んでいてもよい。

40

【0056】

本発明にはまた、哺乳動物における表面の血栓形成性を、共有結合または非共有結合のどちらによってでも本発明の化合物を前記表面に結合することによって低下させるための方法が含まれる。

【0057】

本発明の化合物は第XIa因子阻害剤であり、例えば、冠動脈疾患を防止することにお

50

いて治療上の価値を有する場合がある。化合物は、選択的な第 X I a 因子阻害剤、または、第 X I a 因子および血漿カリクレインの二重阻害剤である。

【0058】

本明細書中で使用される場合、構造式 I、構造式 I a および構造式 I b の化合物に対する言及はまた、医薬的に許容され得る塩、および、同様に、これらの化合物が、そのフリー型化合物またはそれらの医薬的に許容され得る塩に対する前駆体として使用されるとき、あるいは他の合成操作において使用されるときには医薬的に許容され得ない塩を含むことを意味することが理解されるであろう。

【0059】

本発明の化合物は、医薬的に許容され得る塩の形態で投与される場合がある。用語「医薬的に許容され得る塩」は、医薬的に許容され得る非毒性の塩基または酸（無機塩基または有機塩基および無機酸または有機酸を含む）から調製される塩を示す。用語「医薬的に許容され得る塩」に包含される塩基性化合物の塩は、一般にはフリー型塩基を好適な有機酸または無機酸と反応することによって調製される本発明の化合物の非毒性塩を示す。本発明の塩基性化合物の代表的な塩には、下記の塩が含まれるが、それらに限定されない：酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスピラート (asp ir a t e)、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、カムシラート、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジエチル酢酸塩、ジグルコン酸塩、二塩酸塩、ドデシルスルファナート (d o d e c y l s u l f a n a t e)、エデト酸塩、エジシラート、エストラート、エシラート、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプタート (g l u c e p t a t e)、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコリルアルサニラート (g l y c o l l y l a r s a n i l a t e)、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシルレゾルシナート (h e x y l r e s o r c i n a t e)、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソニコチン酸塩、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシラート、メチルプロミド、メチルニトラート、メチル硫酸塩、メタンスルホン酸塩、粘液酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ナブシラート、ニコチン酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩 (エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、リン酸塩/二リン酸塩、ピメリン酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、チオシアン酸塩、トシラート、トリエチオジド、トリフルオロ酢酸塩、ウンデコナート (u n d e c o n a t e) および吉草酸塩など。さらには、本発明の化合物が酸性部分を有する場合、その好適な医薬的に許容され得る塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、三価鉄、二価鉄、リチウム、マグネシウム、三価マンガン、二価マンガン、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛などを含む無機塩基に由来する塩が含まれるが、これらに限定されない。アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩およびナトリウム塩もまた含まれる。医薬的に許容され得る有機非毒性塩基に由来する塩には、第一級アミン、第二級アミンおよび第三級アミン、環状アミン、ジシクロヘキシルアミンならびに塩基性イオン交換樹脂の塩、例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、コリン、N, N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、2-ジエチルアミノエタノール、2-ジメチルアミノエタノール、エタノールアミン、エチルアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピルアミン、リシン、メチルグルカミン、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミンおよびトロメタミンなどの塩が含まれる。同様に含まれるものは、塩基性窒素含有基が、下記のような薬剤により四級化される場合がある：低級アルキルハ

10

20

30

40

50

ロゲン化物、例えば、メチルクロリド、メチルブロミドおよびメチルヨージド、エチルクロリド、エチルブロミドおよびエチルヨージド、プロピルクロリド、プロピルブロミドおよびプロピルヨージド、ならびに、ブチルクロリド、ブチルブロミドおよびブチルヨージドなど；硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチルおよび硫酸ジアミルのような硫酸ジアルキル；長鎖ハロゲン化物、例えば、デシルクロリド、デシルブロミドおよびデシルヨージド、ラウリルクロリド、ラウリルブロミドおよびラウリルヨージド、ミリスチルクロリド、ミリスチルブロミドおよびミリスチルヨージド、ならびに、ステアリルクロリド、ステアリルブロミドおよびステアリルヨージドなど；加えて、ベンジルブロミドおよびフェネチルブロミドのようなアラルキルハロゲン化物など。

【0060】

これらの塩は、公知の方法によって、例えば、本発明の化合物を当量で、所望の酸または塩基などを含有する溶液と混合し、その後、所望の塩を、当該塩をろ過することにより、または溶媒を留去することにより回収することによって得ることができる。本発明の化合物およびその塩は、溶媒（例えば、水、エタノールまたはグリセロールなど）との溶媒和物を形成する場合がある。本発明の化合物は、酸付加塩、加えて、塩基との塩を側鎖の置換基の種類に応じて同時に形成する場合がある。

【0061】

式 I、式 I a または式 I b の化合物が酸性基および塩基性基を分子内に同時に含有するならば、本発明にはまた、上述の塩形態に加えて、内部塩またはベタイン（双性イオン）が含まれる。

【0062】

本発明では、式 I、式 I a および式 I b の化合物のすべての立体異性形態が包含される。具体的な立体化学が示されている場合を除き、本発明は、これらの化合物のすべてのそのような異性形態を包含することが意図される。式 I、式 I a および式 I b の化合物に存在する非対称中心はすべてが互いに独立して、（R）配置または（S）配置を有することができる。キラルな炭素への結合が本発明の上記構造式において直線として描かれているときには、当該キラルな炭素の（R）立体配置および（S）立体配置の両方が、したがって、両方のエナンチオマーおよびその混合物が当該式の範囲内に含まれることが理解される。特定の立体配置が描かれているときには、そのエナンチオマー（その中心における（R）または（S）のどちらか）が意図される。同様に、化合物名が、キラルな炭素についてのキラル表示を伴うことなく列挙されているときには、当該キラルな炭素の（R）立体配置および（S）立体配置の両方が、したがって、個々のエナンチオマーおよびそれらの混合物がその名称によって含まれることが理解される。具体的な立体異性体またはその混合物の製造が、そのような立体異性体または混合物が得られた実施例において確認される場合があり、しかし、このことは、すべての立体異性体およびその混合物を包含することが本発明の範囲内であることを決して制限しない。

【0063】

本発明は、すべての可能なエナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびに、すべての比率での2つ以上の立体異性体の混合物（例えば、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーの混合物）を含む。したがって、エナンチオマーは、左旋性対掌体として、また、右旋性対掌体としてそれらの両方でのエナンチオマー純粋な形態で、ラセミ体の形態で、および、すべての比率での2つのエナンチオマーの混合物の形態で本発明の主題である。シス／トランス異性の場合において、本発明は、シス形態および変換体（*trans form*）の両方、同様にまた、すべての比率でのこれらの形態の混合物を含む。個々の立体異性体の調製を、所望されるならば、混合物を慣用的方法により分離することによって、例えば、クロマトグラフィーまたは結晶化により分離することによって、あるいは、立体選択的な合成によって行うことができる。必要に応じて、誘導体化を立体異性体の分離の前に行うことができる。立体異性体の混合物の分離を、式 I、式 I a または式 I b の化合物の合成の期間中において中間体段階で行うことができ、あるいは、最終的なラセミ生成物

10

20

30

40

50

に対して行うことができる。絶対的な立体化学が、必要ならば、立体配置が既知であるステレオジェン中心を含む試薬を用いて誘導体化される結晶性生成物または結晶性中間体のX線結晶学によって決定される場合がある。本発明の化合物が互変異性化することが可能である場合、すべての個々の互変異性体、同様にまた、それらの混合物が、本発明の範囲に含まれる。本発明は、すべてのそのような異性体、同様にまた、そのようなラセミ体、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび互変異性体の塩、溶媒和物（水和物を含む）および溶媒和塩、ならびにそれらの混合物を含む。

【0064】

本発明の化合物においては、原子がその天然の同位体存在率を示す場合があり、あるいは、原子の1つまたは複数が、同じ原子番号を有するが、自然界に主に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する特定の同位体において人為的に富化される場合がある。本発明は、具体的に、また、一般的に記載された化合物のすべての好適な同位体変化体を含むことが意図される。例えば、水素（H）の異なる同位体形態には、プロチウム（ ^1H ）および重水素（ ^2H ）が含まれる。プロチウムは、自然界に見出される主たる水素同位体である。重水素について富化することにより、ある種の治療的利点（例えば、インビボ半減期を増大させること、または投薬要件を軽減することなど）がもたらされる場合があり、または、生物学的サンプルを特徴づけるための標準物として有用である化合物が提供される場合がある。同位体富化された化合物を、当業者には広く知られている従来の技術によって、あるいは、適切な同位体富化された試薬および／または中間体を使用する本明細書中の一般的なプロセススキームおよび実施例に記載されるプロセスと類似するプロセスによって、過度な実験を行うことなく調製することができる。

【0065】

どのような変数であれ、変数（例えば、 R^4 など）が、どのような構成成分においてであっても2回以上現れるとき、それぞれの存在に対するその定義はどの他の存在においても独立している。また、様々な置換基および様々な変数の様々な組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合にだけ許容可能である。置換基から環系内に引かれる線は、示されている結合が、置換可能な環原子のどれに対してであってもよいことを表している。環系が二環式であるならば、当該結合が二環式部分のどちらの環であってもその好適な原子のどれに対してもなされることが意図される。

【0066】

1つまたは複数のケイ素（Si）原子が、化学的に安定であり、かつ、容易に入手可能な出発物質からこの技術分野において知られている様々な技術によって容易に合成され得る化合物を提供するために当業者によって1つまたは複数の炭素原子の代わりに本発明の化合物に組み込まれ得ることが理解される。炭素とケイ素とは、それらの共有結合半径が異なり、そのため、C元素およびSi元素の類似する結合を比較したとき、結合距離および立体配置における違いがもたらされる。これらの違いは、炭素と比較したとき、ケイ素含有化合物の大きさおよび形状におけるわずかな変化を引き起こす。当業者は、大きさおよび形状の違いが、効力、溶解性、標的外活性の欠如、および包装特性などにおけるわずかな変化または劇的な変化につながり得ることを理解しているであろう。（Dias, J. O. 他、Organometallics（2006）、5：1188～1198；Shoemaker, G. A. 他、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters（2006）、16：2555～2558）。

【0067】

本発明の化合物における置換基および置換パターンが、化学的に安定であり、かつ、この技術分野において知られている様々な技術によって、同様にまた、下記で示されるそのような方法によって、容易に入手可能な出発物質から容易に合成され得る化合物を提供するために当業者によって選択され得ることが理解される。置換基はそれ自体が2つ以上の基により置換されるならば、安定な構造が生じる限り、これらの複数の基が、同じ炭素に、または異なる炭素に存在してもよいことが理解される。（1つまたは複数の置換基により）「置換されていてよい」という表現は、問題としている基が非置換であるか、ある

いは、1つまたは複数の置換基により置換される場合があるかのどちらかを意味するとして理解されなければならない。

【0068】

さらには、本発明の化合物は非晶質形態ならびに／あるいは1つまたは複数の結晶性形態で存在する場合があります、そのようなすべての非晶質形態および結晶性形態ならびにそれらの混合物として、式I、式I aおよび式I bの化合物は、本発明の範囲に含まれることが意図される。加えて、本発明の化合物のいくつかは、水との溶媒和物（すなわち、水和物）または一般的な有機溶媒との溶媒和物を形成する場合がある。本発明の化合物のそのような溶媒和物および水和物、特に、本発明の化合物の医薬的に許容され得る溶媒和物および水和物は同様に、非溶媒和形態および無水形態と一緒に本発明の範囲に包含される。

10

【0069】

本発明の化合物が、具体的な式または実施形態の化合物、例えば、式I、式I aもしくは式I b、または、どのような構造式であれ他の一般的な構造式の化合物、あるいは、本明細書中において記載される、または特許請求される具体的な化合物として示されることは、当該式または実施形態の範囲に含まれる具体的な化合物（1つまたは複数）を、その塩、特に、そのような化合物の医薬的に許容され得る塩、溶媒和物、および、それらの溶媒和塩形態を含めて包含することが、別途規定されている場合を除いて、そのような形態が可能である場合には意図される。

【0070】

また、カルボン酸基（ $-\text{COOH}$ ）またはアルコール基が本発明の化合物に存在する場合には、カルボン酸誘導体の医薬的に許容され得るエステル（例えば、メチル、エチルまたはピバロイルオキシメチルなど）、またはアルコールの医薬的に許容され得るアシル誘導体（例えば、 $\text{O}-\text{アセチル}$ 、 $\text{O}-\text{ピバロイル}$ 、 $\text{O}-\text{ベンゾイル}$ および $\text{O}-\text{アミノアシル}$ など）を用いることができる。持続放出配合物またはプロドラッグ配合物としての使用のために溶解性特性または加水分解特性を改変するためにこの技術分野で知られているそのようなエステルおよびアシル基が含まれる。

20

【0071】

本発明の範囲内にある化合物へのインビボでの変換をもたらす、本発明の化合物の医薬的に許容され得るどのようなプロドラッグ修飾もまた、本発明の範囲内である。例えば、エステルを、利用可能なカルボン酸基のエステル化によって、または、化合物内の利用可能なヒドロキシ基に対するエステルの形成によって作製することができてよい。同様に、変換しやすいアミドを作製することができる。本発明の化合物の医薬的に許容され得るエステルまたはアミドが、特にインビボでは酸形態（または、変換が起こる体液または組織のpHに応じて $-\text{COO}^-$ 形態）またはヒドロキシ形態に加水分解され得るプロドラッグとして作用するように調製される場合があり、そのようなものとして、本発明の範囲に包含される。医薬的に許容され得るプロドラッグ修飾体の例には、 $-\text{C}_{1\sim6}$ アルキルエステル、および、フェニルエステルにより置換される $-\text{C}_{1\sim6}$ アルキルが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0072】

したがって、一般的な構造式、実施形態に含まれる化合物、および、本明細書中において記載され、また特許請求される具体的な化合物には、塩、すべての可能な立体異性体および互変異性体、物理的形態（例えば、非晶質形態および結晶性形態）、それらの溶媒和物形態および水和物形態、ならびに、どのような組合せであれ、これらの形態の組合せ、同様にまた、それらの塩、それらのプロドラッグ形態、およびそれらのプロドラッグ形態の塩が、別途規定されている場合を除いて、そのような形態が可能である場合には包含される。

40

【0073】

本明細書中で示される場合を除いて、用語「アルキル」および用語「アルキレン」は、特定の数の炭素原子を有する分岐鎖飽和脂肪族炭化水素基および直鎖飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むことが意図される。アルキル基のための一般に使用されている略語が本明

50

細書の全体にわたって使用される。例えば、メチル基が、「Me」または CH_3 、あるいは、末端基としての延長された結合である記号、例えば、

【化 2 4】

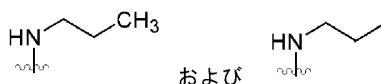


【0 0 7 4】

を含む従来の省略形によって表される場合があり、エチルが「Et」または CH_2CH_3 によって表される場合があり、プロピルが「Pr」または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ によって表される場合があり、ブチルが「Bu」または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ などによって表される場合がある。「 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル」（または「 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキル」）は、例えば、指定された数の炭素原子を有する直鎖アルキル基または分岐鎖アルキル基（すべての異性体を含む）を意味する。例えば、下記の 2 つの構造：

10

【化 2 5】



【0 0 7 5】

は、同等の意味を有する。 $\text{C}_{1\sim 4}$ アルキルには、*n*-ブチル、*i*s*o*-ブチル、*sec*-ブチルおよび*tert*-ブチル、*n*-プロピルおよびイソプロピル、エチル、ならびにメチルが含まれる。数が指定されていないならば、1 個～4 個の炭素原子が、線状アルキル基または分岐アルキル基について意図される。

20

【0 0 7 6】

本明細書中で示される場合を除いて、用語「アルケニレン」は、指定された数の炭素原子を有し、かつ、少なくとも 1 つの炭素-炭素二重結合を含有する分岐鎖不飽和脂肪族炭化水素基および直鎖不飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むことが意図される。

【0 0 7 7】

示される場合を除いて、用語「シクロアルキル」は、指定された数の炭素原子を有する単環式または二環式の飽和脂肪族炭化水素基を意味する。例えば、「シクロアルキル」には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどが含まれる。

30

【0 0 7 8】

示される場合を除いて、用語「ハロゲン」または用語「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0 0 7 9】

示される場合を除いて、用語「ヘテロアリアル」は、本明細書中で使用される場合、少なくとも 1 つの環が芳香族であり、かつ、少なくとも 1 つの環が、O、N および S からなる群から選択される 1 個～4 個のヘテロ原子を含有する、原子がそれぞれの環において 10 個までである安定な単環式または二環式の環系を表す。二環式のヘテロアリアル環系には、2 つの環が 2 つの原子を共有する縮合環系、および、2 つの環が 1 つの原子を共有するスピロ環系が含まれる。この定義の範囲内にあるヘテロアリアル基には、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソオキサゾリン、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロキノリニル、メチレンジオキシベンゼン、ベンゾ

40

50

チアゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、テトラヒドロキノリンおよび3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-N-ベンゾ [b] [1, 4] チアジンが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロアリアルが窒素原子を含有するならば、その対応するN-オキシドもまた、この定義によって包含されることが理解される。

【0080】

示される場合を除いて、用語「複素環」または用語「ヘテロシクリル」は、本明細書中で使用される場合、別途規定される場合を除き、O、N、S、SOまたはSO₂からなる群から選択される1個〜4個のヘテロ原子を含有する、原子がそれぞれの環において10個までである安定な非芳香族の単環式または二環式の環系を意味することが意図される。二環式の複素環式環系には、2つの環が2つの原子を共有する縮合環系、および、2つの環が1つの原子を共有するスピロ環系が含まれる。したがって、「ヘテロシクリル」には、下記の基が含まれるが、それらに限定されない：ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピペリジニルおよびテトラヒドロチオフエニルなど。複素環が窒素を含有するならば、その対応するN-オキシドもまた、この定義によって包含されることが理解される。

10

【0081】

示される場合を除いて、用語「アリアル」は、少なくとも1つの環が芳香族である、原子がそれぞれの環において12個までである安定な単環式または二環式の炭素環を意味することが意図される。そのようなアリアル要素の例には、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチルおよびインダニルが含まれる。

20

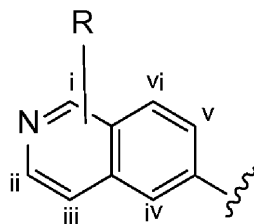
【0082】

「Celite (セライト) (登録商標)」（Fluka）ダイアトマイトは珪藻土であり、「セライト」として示すことができる。

【0083】

本明細書中で示される場合を除いて、どのような二環式環炭素原子であれ、1つの特定の二環式環炭素原子に結合していないとして描かれる置換基変数を含む構造、例えば、下記の変数「R」を含む構造：

【化26】



30

【0084】

などは、当該変数が必要に応じて、どのような二環式環炭素原子に対してであっても結合してもよい構造を表す。例えば、上記構造において示される変数Rは、6個の二環式炭素原子のいずれか1つ (i、ii、iii、iv、vまたはvi) に結合することができる。

40

【0085】

本明細書中で示される場合を除いて、二環式環系には、2つの環が2つの原子を共有する縮合環系、および、2つの環が1つの原子を共有するスピロ環系が含まれる。

【0086】

本発明はまた、式I、式Iaもしくは式Ibの少なくとも1つの化合物、ならびに／あるいは、式I、式Iaもしくは式Ibの化合物の医薬的に許容され得る塩、ならびに／あるいは、式I、式Iaもしくは式Ibの化合物の立体異性形態、または、式I、式Iaもしくは式Ibの化合物の立体異性形態であってもよい医薬的に許容され得る塩を、医薬的に好適であり、かつ、医薬的に許容され得るビヒクル、添加剤ならびに／あるいは他の活性物質および補助剤と一緒に含有する医薬品に関連する。

50

【0087】

抗凝固療法が、様々な血栓性状態の処置および防止のために、特に冠動脈疾患および脳血管疾患の処置および防止のために指示される。経験を有する当業者は、抗凝固療法を必要とする状況を容易に認識している。用語「患者」は、本明細書中で使用される場合、哺乳動物、例えば、霊長類、ヒト、ヒツジ、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、ラットおよびマウスなどを意味するように解釈される。

【0088】

第X I a 因子の阻害または第X I a 因子／血漿カリクレインの二重阻害は、血栓性状態を有する個体の抗凝固療法において有用であるだけでなく、血液凝固の阻害が、例えば、貯蔵された全血の凝固を防止するために、また、試験または貯蔵のための他の生物学的サンプルにおける凝固を防止するために要求されるときはいつでも有用である。したがって、第X I a 因子の阻害剤または第X I a 因子／血漿カリクレインの二重阻害剤を、例えば、哺乳動物の血液を、血管グラフト、ステント、整形外科用プロステシス、心臓プロステシスおよび体外循環系からなる群から選択される材料と接触するときには、どのような媒体であれ、トロンピンを含有する媒体、または含有することが疑われる媒体で、血液凝固が抑制されることが望まれる媒体に加えることができ、ならびに、そのような媒体と接触させることができる。

10

【0089】

本発明の化合物は、静脈血栓塞栓症（例えば、剥離した血栓による静脈の閉塞または閉鎖；剥離した血栓による肺動脈の閉塞または閉鎖）、心原性血栓塞栓症（例えば、剥離した血栓による心臓の閉塞または閉鎖）、動脈血栓症（例えば、動脈によって供給される、組織の梗塞を引き起こし得る動脈内での血栓の形成）、哺乳動物におけるアテローム性動脈硬化（例えば、不規則に分布した脂質沈着物によって特徴づけられる動脈硬化症）を処置するために、または防止するために、また、血液と接触するデバイスが血液を凝固させる傾向を低下させるために有用である場合がある。

20

【0090】

本発明の化合物を用いて処置または防止され得る静脈血栓塞栓症の例には、静脈の閉塞、肺動脈の閉塞（肺塞栓症）、深部静脈血栓症、ガンおよびガン化学療法に伴う血栓症、血栓形成傾向疾患（例えば、プロテインC 欠乏症、プロテインS 欠乏症、アンチトロンビンI I I 欠乏症および第V 因子ライデンなど）とともに遺伝する血栓症、ならびに、後天的な血栓形成傾向障害（例えば、全身性エリテマトーデス（炎症性結合組織疾患）など）から生じる血栓症が含まれる。静脈血栓塞栓症に関してはまた、本発明の化合物は、留置カテーテルの有効性を維持するために有用である場合がある。

30

【0091】

本発明の化合物を用いて処置または防止され得る心原性血栓塞栓症の例には、血栓塞栓性脳卒中（損なわれた脳血液供給に関連づけられる神経学的苦悩を引き起こす剥離した血栓）、心房細動（上部心室の筋原線維の迅速な不規則攣縮）に伴う心原性血栓塞栓症、人工心臓弁（例えば、機械的心臓弁など）に伴う心原性血栓塞栓症、および、心臓疾患に伴う心原性血栓塞栓症が含まれる。

【0092】

動脈血栓症の例には、不安定狭心症（冠状動脈起源の胸部における激しい収縮性痛み）、心筋梗塞（不十分な血液供給から生じる心筋細胞の死）、虚血性心臓疾患（血液供給の妨害（例えば、動脈狭小化などによる妨害）に起因する局所的貧血）、経皮経管冠動脈形成術の期間中またはその後における再閉鎖、経皮経管冠動脈形成術の後における再狭窄、冠動脈バイパスグラフトの閉鎖、および、閉塞性脳血管疾患が含まれる。動脈血栓症に関してはまた、本発明の化合物は、動静脈カニューレにおける有効性を維持するために有用である場合がある。

40

【0093】

アテローム性動脈硬化症の例には、動脈硬化症が含まれる。

【0094】

50

本発明の化合物はカリクレイン阻害剤でもある場合があり、遺伝性血管浮腫の処置のためにとりわけ有用である場合がある。

【0095】

血液と接触するデバイスの例には、血管グラフト、ステント、整形外科用プロステシス、心臓プロステシスおよび体外循環系が含まれる。

【0096】

本発明による医薬品は、経口投与、吸入投与、直腸投与または経皮投与によって、あるいは、皮下注射、関節内注射、腹腔内注射または静脈内注射によって投与することができる。経口投与が好ましい。ステントを式(I)の化合物により被覆すること、また、体内において血液と接触する他の表面を被覆することが可能である。

10

【0097】

本発明はまた、医薬品を製造するためのプロセスであって、式(I)の少なくとも1つの化合物を、医薬的に好適であり、かつ、医薬的に許容され得るキャリアと、任意選択でさらなる好適な活性物質、添加剤または補助剤とを使用して、好適な投与形態物にすることを含むプロセスに関する。

【0098】

好適な固体制剤形態またはガレヌス製剤形態には、例えば、顆粒剤、粉末剤、被覆錠剤、錠剤、(マイクロ)カプセル剤、坐剤、シロップ、液剤、懸濁剤、乳剤、滴剤または注射液、および活性物質の持続放出を有する調製物が挙げられ、この場合、それらの調製では、様々な慣用の賦形剤(例えば、ビヒクル、崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、流動促進剤または滑剤、香味剤、甘味剤および可溶化剤など)が使用される。言及され得る頻繁に使用される補助剤が、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトールおよび他の糖、タルク、ラクトース、ゼラチン、デンプン、セルロースおよびその誘導体、動物油および植物油(例えば、タラ肝油、ヒマワリ油、ピーナッツ油またはゴマ油など)、ポリエチレングリコール、ならびに溶媒(例えば、滅菌水など)および一価アルコールまたは多価アルコール(例えば、グリセロールなど)である。

20

【0099】

第XIa因子の阻害剤または第XIa因子/血漿カリクレインの二重阻害剤を利用する投薬計画が、患者のタイプ、生物種、年齢、体重、性別および医学的状态、処置すべき状態の重篤度、投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに、用いられる特定の化合物またはその塩を含めて様々な要因に従って選択される。通常の技能を有する医師または獣医師は、状態の進行を防止するために、または阻止するために、または停止させるために要求される薬物の効果的な量を容易に決定し、処方することができる。

30

【0100】

第XIa因子の阻害剤または第XIa因子/血漿カリクレインの二重阻害剤の経口投薬量は、示された効果のために使用されるときには、約0.01mg/kg体重/日(mg/kg/日)~約30mg/kg/日の間での範囲、好ましくは0.025mg/kg/日~7.5mg/kg/日の範囲、より好ましくは0.1mg/kg/日~2.5mg/kg/日、最も好ましくは0.1mg/kg/日~0.5mg/kg/日の範囲であろう(別途規定される場合を除き、有効成分の量はフリー型塩基準である)。例えば、80kgの患者であれば、約0.8mg/日~2.4g/日の間、好ましくは2mg/日~600mg/日、より好ましくは8mg/日~200mg/日、最も好ましくは8mg/kg/日~40mg/kg/日が与えられるであろう。したがって、1日あたり1回の投与のための好適に調製された医薬品には、0.8mg~2.4gの間、好ましくは2mg~600mgの間、より好ましくは8mg~200mgの間、最も好ましくは8mg~40mg(例えば、8mg、10mg、20mgおよび40mg)が含有されるであろう。好都合には、第XIa因子阻害剤は、1日に2回、3回または4回の分割された服用量で投与される場合がある。1日あたり2回の投与については、好適に調製された医薬品は、0.4mg~4gの間、好ましくは1mg~300mgの間、より好ましくは4mg~100mgの間、最も好ましくは4mg~20mgの間(例えば、4mg、5mg、10mg

40

50

および20mg)を含有するであろう。

【0101】

静脈内様式では、患者には、0.025mg/kg/日～7.5mg/kg/日の間、好ましくは0.1mg/kg/日～2.5mg/kg/日、より好ましくは0.1mg/kg/日～0.5mg/kg/日を送達するために十分である量での有効成分が与えられるであろう。そのような量が、数多くの好適な方法で投与される場合がある（例えば、1回の長期間の期間中における、または1日に数回での有効成分の低濃度物の大きい容量、短い期間の期間中における、例えば、1日に1回での有効成分の高濃度物の少ない容量）。典型的には、約0.01mg/mL～1.0mg/mLの間（例えば、0.1mg/mL、0.3mg/mLおよび0.6mg/mL）の濃度の有効成分を含有する従来の静脈内配合物が調製される場合があり、これが、0.01mL/kg患者体重～10.0mL/kg患者体重の間（例えば、0.1mL/kg、0.2mL/kg、0.5mL/kg）の1日あたりの量で投与される場合がある。一例において、80kgの患者は、0.5mg/mLの濃度の有効成分を有する静脈内配合物の8mLを1日に2回受ける場合、1日あたり8mgの有効成分を受ける。グルクロン酸、L-乳酸、酢酸、クエン酸、または、どのような酸/共役塩基であれ、静脈内投与のために許容され得るpH範囲における妥当な緩衝能を有する医薬的に許容され得る酸/共役塩基が、緩衝剤として使用される場合がある。配合物の適切な緩衝剤およびpHを選ぶことが、投与すべき薬物の溶解性に依存しているが、当業者によって容易に行われる。

10

【0102】

式I、式Iaおよび式Ibの化合物は、単独療法として、また、抗血栓剤（抗凝固剤および血小板凝集阻害剤）、血栓溶解剤（プラスミノゲン活性化因子）、他の線維素溶解促進活性物質、降圧剤、血糖調節剤、脂質低下剤および抗不整脈剤を含めて他の治療剤との併用で、その両方で投与することができる。

20

【0103】

第XIa因子の阻害剤または第XIa因子/血漿カリクレインの二重阻害剤はまた、相乗効果を様々な血管病変の処置において達成するために、好適な抗凝固剤（これには、他の第XIa因子阻害剤、トロンビン阻害剤、トロンビン受容体アンタゴニスト、第VIIa因子阻害剤、第Xa因子阻害剤、第IXa因子阻害剤、第XIIa因子阻害剤、アデノシン二リン酸系抗血小板剤（例えば、P2Y12アンタゴニスト）、フィブリノーゲン受容体アンタゴニスト（例えば、不安定狭心症を処置または防止するために、あるいは、血管形成術後の再閉鎖、および再狭窄を防止するために）、他の抗凝固剤（例えば、アスピリンなど）が含まれるが、これらに限定されない）と、また、血栓溶解剤（例えば、プラスミノゲン活性化因子またはストレプトキナーゼなど）と共投与することができる。そのような抗凝固剤には、例えば、アピキサバン、ダビガトラン、カングレロル、チカグレロル、ボラパクサル、クロピドグレル、エドキサバン、ミボメルセン、プラスグレル、リバーロキサバンおよびセムロパリン（semuloparin）が含まれる。例えば、冠動脈疾患に罹患している患者、および、血管形成術手技を受けた患者は、フィブリノーゲン受容体アンタゴニストおよびトロンビン阻害剤の共投与から利益を受けるであろう。第XIa因子阻害剤が血栓形成後、最初に投与される場合があり、組織プラスミノゲン活性化因子または他のプラスミノゲン活性化因子がその後で投与される。

30

40

【0104】

代替において、または加えて、1つまたは複数のさらなる薬理的に活性な薬剤が本発明の化合物との組合せで投与される場合がある。前記さらなる活性な薬剤（1つまたは複数）は、投与後において医薬活性な形態に変わるプロドラッグを含めて、体内において活性である医薬活性な薬剤（1つまたは複数）で、本発明の化合物とは異なる薬剤（1つまたは複数）を意味することが意図され、これには、フリー型酸、フリー型塩基、および、前記さらなる活性な薬剤の医薬的に許容され得る塩が、そのような形態が市販されているか、または、そうでない場合には化学的に可能であるときには含まれる。一般には、抗高血圧剤、さらなる利尿剤、抗アテローム硬化性薬剤（例えば、脂質修飾化合物など）、抗

50

糖尿病剤および／または抗肥満剤（これらに限定されない）を含めて、好適なさらなる活性な薬剤（１つまたは複数）はどのようなものであれ、単回投薬配合物（固定用量の薬物組合せ）において本発明の化合物とどのような組合せであっても使用される場合があり、あるいは、活性な薬剤の同時投与または逐次投与（別個の活性な薬剤の共投与）について可能にする１つまたは複数の別個の投薬配合物で患者に投与される場合がある。用いられ得るさらなる活性な薬剤の例には、下記のものが含まれるが、それらに限定されない：
アンギオテンシン変換酵素阻害剤（例えば、アラセプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、セロナプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラート、ホシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モベルチプリル、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカプリルまたはトランドラプリル）；アンギオテンシン受容体遮断剤またはARBとしてもまた知られているアンギオテンシンII受容体アンタゴニスト（これは、フリー型塩基、フリー型酸、塩またはプロドラッグの形態である場合がある）、例えば、アジルサルタン、例えば、アジルサルタンメドキシミルカリウム（EDARBI（登録商標））、カンデサルタン、例えば、カンデサルタンシレキセチル（ATACAND（登録商標））、エプロサルタン、例えば、メシル酸エプロサルタン（TEVETAN（登録商標））、イルベサルタン（AVAPRO（登録商標））、ロサルタン、例えば、ロサルタンカリウム（COZAAR（登録商標））、オルメサルタン、例えば、オルメサルタンメドキシミル（medoximil）（BENICAR（登録商標））、テルミサルタン（MICARDIS（登録商標））、バルサルタン（DIOVAN（登録商標））、および、チアジド様利尿剤（例えば、ヒドロクロロチアジドなど）との組合せで使用されるこれらの薬物のいずれか（例えば、HYZAAR（登録商標）、DIOVAN HCT（登録商標）、ATACAND HCT（登録商標））など；カリウム保持性利尿剤、例えば、アミロライドHCl、スピロノラクトン、エプレラノン、トリウムテレン（それぞれがHCTZの有無を問わない）など；中性エンドペプチダーゼ阻害剤（例えば、チオルファンおよびホスホラミドン）；アルドステロンアンタゴニスト；アルドステロンシンターゼ阻害剤；レニン阻害剤；エナルクレイン（enalakin）；RO42-5892；A65317；CP80794；ES1005；ES8891；SQ34017；アリスキレン（2（S），4（S），5（S），7（S）-N-（2-カルバモイル-2-メチルプロピル）-5-アミノ-4-ヒドロキシ-2，7-ジイソプロピル-8-[4-メトキシ-3-（3-メトキシプロポキシ）-フェニル]-オクタンアミドヘミフマラート）SPP600、SPP630およびSPP635）；エンドセリン受容体アンタゴニスト；血管拡張剤（例えば、ニトロプルシド）；カルシウムチャネル遮断剤（例えば、アムロジピン、ニフェジピン、ベラパミル、ジルチアゼム、フェロジピン、ガロパミル、ニルジピン（niludipine）、ニモジピン、ニカルジピン）；カリウムチャネル活性化剤（例えば、ニコランジル、ピナシジル、クロマカリム、ミノキシジル、アプリルカリム（aprilkalim）、ロプラゾラム）；交感神経抑制剤；ベータアドレナリン作動性遮断薬（例えば、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ピソプロロール、カルベジロール、メトプロロール、酒石酸メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、ソタロール、チモロール）；アルファアドレナリン作動性遮断薬（例えば、ドキサゾシン、プラゾシンまたはアルファメチルドパ）；中枢性アルファアドレナリン作動性アゴニスト；末梢血管拡張剤（例えば、ヒドララジン）；脂質低下剤、例えば、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、例えば、ラクトンプロドラッグ形態でのZOCOR（登録商標）およびMEVACOR（登録商標）として市販され、投与後において阻害剤として機能するシンバスタチンおよびロバスタチンなど、ならびに、ジヒドロキシ開環酸型HMG-CoAレダクターゼ阻害剤の医薬的に許容され得る塩、例えば、アトルバスタチン（具体的には、LIPITOR（登録商標）で販売されるカルシウム塩）、ロスバスタチン（具体的には、CRESTOR（登録商標）で販売されるカルシウム塩）、プラバスタチン（具体的には、PRAVACHOL（登録商標）で販売されるナトリウム塩）およびフルバスタチン（具体的には、LESCOL（登録商標）で販売されるナトリウム塩）など；コレステロール吸収阻害剤、例えば、エゼチミブ（ZETIA（登録商標

10

20

30

40

50

)) など、ならびに、どのような他の脂質低下剤とであってもその組合せでのエゼチミブ、例えば、上記のHMG-C o Aレダクターゼ阻害剤などとの組合せでの、具体的にはシンバスタチンとの組合せでのエゼチミブ(VYTORIN(登録商標))、または、アトルバスタチンカルシウムとの組合せでのエゼチミブ；即時放出形態または制御放出形態でのナイアシン、具体的にはDPアンタゴニスト(例えば、ラロピプラントなど)および／またはHMG-C o Aレダクターゼ阻害剤との組合せでのナイアシン；ナイアシン受容体アゴニスト、例えば、アシピモックスおよびアシフラン(acifran)など、同様にまた、ナイアシン受容体部分アゴニスト；糖尿病を処置するためのインスリン抵抗性改善剤および関連化合物を含む代謝変更剤、例えば、ビグアニド系薬剤(例えば、メトホルミン)、メグリチニド系薬剤(例えば、レパグリニド、ナテグリニド)、スルホニル尿素系薬剤(例えば、クロルプロパミド、グリメピリド、グリピジド、グリブリド、トラザミド、トルブタミド)、グリタゾン系薬剤としてもまた示されるチアゾリジンジオン系薬剤(例えば、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン)、アルファグルコシダーゼ阻害剤(例えば、アカルボース、ミグリトール)、ジペプチルペプチダーゼ阻害剤(例えば、シタグリプチン(JANUVIA(登録商標))、アログリプチン、ビルダグリプチン、サキサグリプチン、リナグリプチン、デュトグリプチン(dutogliptin)、ゲミグリプチン(gemigliptin))、麦角アルカロイド(例えば、プロモクリプチン)、併用薬物療法剤、例えば、JANUMET(登録商標)(メトホルミンを伴うシタグリプチン)など、ならびに、注射用糖尿病薬物療法剤、例えば、エキセナチドおよび酢酸プラムリンチドなど；グルコース取り込みの阻害剤、例えば、ナトリウムグルコース輸送体(SGLT)阻害剤およびその様々なイソ型、例えば、SGLT-1、SGLT-2(例えば、ASP-1941、TS-071、BI-10773、トホグリフロジン、LX-4211、カナグリフロジン、ダパグリフロジン、エルツグリフロジン(ertugliflozin)、イブラグリフロジンおよびレモグリフロジン(remogliflozin))およびSGLT-3など；あるいは、ジアゾキシド(これに限定されない)を含めて、上述疾患の防止または処置のために有益である他の薬物；そして、化学的に可能である場合には、上記薬用薬剤のフリー型酸、フリー型塩基、ならびに、上記薬用薬剤の医薬的に許容され得る塩形態、プロドラッグ形態(例えば、エステル)、および上記薬用薬剤のプロドラッグの医薬的に許容され得る塩が含まれる。上記で示される医薬用薬物の商標名は、(1または複数の)活性な薬剤の市販形態を例示するために提供されている；そのような医薬用薬物は、本発明の化合物との同時投与または逐次投与のために別個の投薬形態物で使用され得るかもしれない、あるいは、それらにおける(1または複数の)活性な薬剤は、本発明の化合物を含む固定用量の薬物組合せにおいて使用され得るかもしれない。

【0105】

他の好適な抗血小板剤、抗凝固剤または血栓溶解剤との組合せでの本発明の第XIa因子阻害剤または第XIa因子／血漿カリクレイン阻害剤の典型的な用量は、患者の治療的必要性に依存して、さらなる抗血小板剤、抗凝固剤または血栓溶解剤の共投与を伴うことなく投与される第XIa因子阻害剤のそのような用量と同じである場合があり、あるいは、さらなる抗血小板剤、抗凝固剤または血栓溶解剤の共投与を伴うことなく投与されるトロンビン阻害剤の用量よりも実質的に少ない場合がある。

【0106】

化合物は、治療効果的な量で哺乳動物に投与される。「治療効果的な量」によって、単独またはさらなる治療剤との組合せで哺乳動物に投与されたとき、血栓塞栓性および／または炎症性の疾患状態を処置する(すなわち、防止する、抑制する、または改善する)ために、あるいは、宿主における当該疾患の進行を処置するために効果的である本発明の化合物の量が意味される。

【0107】

本発明の化合物は好ましくは、治療効果的な量で哺乳動物に単独で投与される。しかしながら、本発明の化合物はまた、下記において規定されるようなさらなる治療剤との組合せで、哺乳動物に治療効果的な量で投与することができる。組合せで投与されるとき、化

10

20

30

40

50

合物の組合せは好ましくは相乗的な組合せであり、しかし、必ずしも相乗的な組合せであるとは限らない。相乗作用が、例えば、ChouおよびTalalay (Adv. Enzyme Regul.、1984、22、27～55) によって記載されるように、組合せで投与されたときの当該化合物の効果（この場合、所望された標的の阻害）が、単一薬剤として個々に投与されたときの当該化合物のそれぞれの相加効果よりも大きいときに生じる。一般には、相乗効果が最も明確には、当該化合物の最適濃度以下の濃度において明らかにされる。相乗作用は、個々の成分と比較して、当該組合せのより低い細胞毒性、増大した抗凝固効果、または何らかの他の有益な効果に関してであることが可能である。

【0108】

「組合せで投与される（された）」または「併用療法」によって、本発明の化合物と、1つまたは複数のさらなる治療剤とが、処置されている哺乳動物に同時に投与されることが意味される。組合せで投与されるとき、それぞれの成分が同時に投与される場合があり、または、異なる時点においてどのような順序であっても逐次的に投与される場合がある。したがって、それぞれの成分が、所望の治療効果をもたらすように別々に、しかし、時間的に十分に接近して投与される場合がある。

【0109】

本発明は、本発明のいくつかの局面を例示するものとして意図される実施例において開示される具体的な実施形態によって範囲が限定されず、機能的に同等であるどのような実施形態も、本発明の範囲内である。実際、本明細書中に示される実施形態および本明細書中に記載される実施形態に加えて、本発明の様々な改変が、当業者には明らかとなるであろうし、また、添付された請求項の範囲に含まれることが意図される。

【0110】

本明細書の目的のために、下記の略語はその示された意味を有する：

A c	アセチル	
A C N	アセトニトリル	
A c O H または H O A c	酢酸	
a q	水性	
B n	ベンジル	
B o c または B O C	t e r t -ブトキシカルボニル	
B u	ブチル	30
B z	ベンゾイル	
c B u	シクロブチル	
C b z	ベンジルオキシカルボニル	
c P r	シクロプロピル	
D A S T	(ジエチルアミノ) イオウトリフルオリド	
d b a	ジベンジリデンアセトン	
D C E	1, 2-ジクロロエタン	
D C M	ジクロロメタン	
D E A	ジエタノールアミン	
D I B A L または D i b a l - H	水素化ジイソブチルアルミニウム	40
D I E A または ヒューニッヒ塩基	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
D M A	1, 2-ジメチルアセトアミド	
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M P	D e s s -M a r t i n ペルヨージンアン (1, 1, 1-トリアセトキシ)	
-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードキソール-3 (1H)-オン		
D M S O	ジメチルスルホキシド	
d p p f	1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	
d t b p f	1, 1'-ビス (ジ-tert-ブチルホスフィノ) フェロセン	
E D C	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド	50

ESI	エレクトロスプレーイオン化	
Et	エチル	
EtOH	エタノール	
EtOAc	酢酸エチル	
g	グラム	
h	時間	
HATU	N, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウラニウムヘキサフルオロホスファート	
HMDS	1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサメチルジシラザン	
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	10
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
IPA	イソプロパノール	
iPr	イソプロピル	
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
LHMDS, LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
mCPBA	m-クロロペルオキシ安息香酸	
Me	メチル	
MeOH	メタノール	
mg	ミリグラム	20
min	分	
μL	マイクロリットル	
mL	ミリリットル	
mmol	ミリモル	
MOM	メトキシメチル	
MS	質量分析	
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル	
NCS	N-クロロスクシンイミド	
NMR	核磁気共鳴分光法	
Ph	フェニル	30
PMB	p-メトキシベンジル	
Pr	プロピル	
ROESY	回転フレイム・オーバーハウザー分光法	
rac	ラセミ混合物	
RTまたはrt	rt (周囲温度、約25℃)	
SEM	2-(トリメチルシリル)エトキシメチル	
SEM-Cl	(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
TBAF	tert-ブチルアンモニウムフルオリド	
TBSまたはTBDS	tert-ブチルジメチルシリル	40
TBSCl	tert-ブチルジメチルシリルクロリド	
TBDPS	tert-ブチルジフェニルシリル	
TBDPSCl	tert-ブチルジフェニルシリルクロリド	
tBu	tert-ブチル	
tBu X-phos	2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル	
TEA	トリエチルアミン (Et ₃ N)	
Tf	トリフルオロメタンスルホン酸無水物	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFAA	トリフルオロ酢酸無水物	50

T H F T H F
 T L C 薄層クロマトグラフィー
 T M S トリメチルシリル
 T r i s トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン
 T s トルエンスルホニル（トリル）
 T S A p-トルエンスルホン酸
 X-PHOS 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソブ
 ロピルビフェニル
 X a n t p h o s 4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキ
 サンテン

10

Z h a n 触媒 1, 3-ビス（2, 4, 6-トリメチルフェニル）-4, 5-ジヒ
 ドロイミダゾール-2-イリデン [2-（i-プロポキシ）-5-（N, N-イメチルア
 ミノスルホニル）フェニル] メチレンルテニウム（I I）二塩化物

また、T L C は薄層クロマトグラフィーであり、T s はトリルであり、U V は紫外であ
 り、W はワットであり、w t . % は重量比百分率であり、x g は倍重力であり、 α_D は 5
 89 nm における偏光の比旋光度であり、 $^{\circ}\text{C}$ はセ氏度であり、% w / v は、後者の薬剤の
 体積に対する前者の薬剤の重量での百分率である。

【0111】

「ヒト F X I a K i (nm)」はヒト第 X I a 因子の K i (nm) である。

【0112】

20

分析用逆相 H P L C 質量分析の条件：

L C 1：カラム：W a t e r s X t e r r a（商標）（W a t e r s T e c h n o
 l o g i e s C o r p o r a t i o n、W i l m i n g t o n、D E）M S C-18
 、3.5 μm 、3.0 $\times$ 50 mm、温度：50 $^{\circ}\text{C}$ ；溶離液：3.75 分かけて 10：90
 （v / v）から 98：2（v / v）へのアセトニトリル / 水 + 0.05 % T F A。流速：
 1.0 mL / 分、注入：10 μL ；検出：P D A、200 nm ~ 600 nm；M S：150
 a m u ~ 750 a m u の範囲；陽イオンエレクトロスプレーイオン化

L C 2：カラム：W a t e r s X t e r r a（商標）（W a t e r s T e c h n o
 l o g i e s C o r p o r a t i o n、W i l m i n g t o n、D E）I S C-18
 、3.5 μm 、2.1 $\times$ 20 mm、温度：50 $^{\circ}\text{C}$ ；溶離液：1.75 分かけて 5：95（
 v / v）から 95：5（v / v）へのアセトニトリル / 水 + 0.05 % T F A。流速：1
 .5 mL / 分、注入：5 μL ；検出：P D A、200 nm ~ 600 nm；M S：150 a
 m u ~ 750 a m u の範囲；陽イオンエレクトロスプレーイオン化

30

L C 3：カラム：W a t e r s X t e r r a（商標）（W a t e r s T e c h n o
 l o g i e s C o r p o r a t i o n、W i l m i n g t o n、D E）I S C-18
 、3.5 μm 、2.1 $\times$ 20 mm、温度：50 $^{\circ}\text{C}$ ；溶離液：3.00 分かけて 5：95（
 v / v）から 95：5（v / v）へのアセトニトリル / 水 + 0.05 % T F A。流速：1
 .5 mL / 分、注入：5 μL ；検出：P D A、200 nm ~ 600 nm；M S：150 a
 m u ~ 750 a m u の範囲；陽イオンエレクトロスプレーイオン化

L C 4：カラム：W a t e r s X t e r r a（商標）（W a t e r s T e c h n o
 l o g i e s C o r p o r a t i o n、W i l m i n g t o n、D E）I S C-18
 、3.5 μm 、3.0 $\times$ 50 mm、温度：50 $^{\circ}\text{C}$ ；溶離液：1.25 分かけて 10：90
 （v / v）から 98：2（v / v）へのアセトニトリル / 水 + 0.05 % T F A。流速：
 1.5 mL / 分、注入：5 μL ；検出：P D A、200 nm ~ 600 nm；M S：150
 a m u ~ 750 a m u の範囲；陽イオンエレクトロスプレーイオン化

40

L C 5：カラム：S u n f i r e（商標）（W a t e r s T e c h n o l o g i e s
 C o r p o r a t i o n、W i l m i n g t o n、D E）C-18、5 μm 、4.6 $\times$
 100 mm、温度：50 $^{\circ}\text{C}$ 、溶離液：1.25 分かけて 10：90（v / v）から 98：
 2（v / v）へのアセトニトリル / 水 + 0.1 % ギ酸、流速：1.5 mL / 分、注入：5
 μL 、検出：P D A、200 nm ~ 600 nm、M S：150 a m u ~ 750 a m u の範

50

囲；陽イオンおよび負イオンのエレクトロスプレーイオン化

LC6：カラム：Agilent ZORBAX（商標）（E. I. Du Pont de Nemours and Company, Wilmington, DE）SB-
YMC-Actus Pro C18、 $3.5\mu\text{m}$ 、 $2.1\times 50\text{mm}$ 、温度： 50°C 、
溶離液：4.00分かけて10：90（v/v）から100：0（v/v）へのアセトニ
トリル／水⁺0.05% TFA、流速：0.8mL／分、注入： $1\mu\text{L}$ 、検出：PDA、
200nm～400nm、MS： 100amu ～ 1000amu の範囲；陽イオンエレクト
ロスプレーイオン化

一般的スキーム

本発明の化合物は、従来の技術を使用して、または、下記の一般的な合成スキームにお
いて概略が記載される方法論に従って調製される場合がある。

10

【0113】

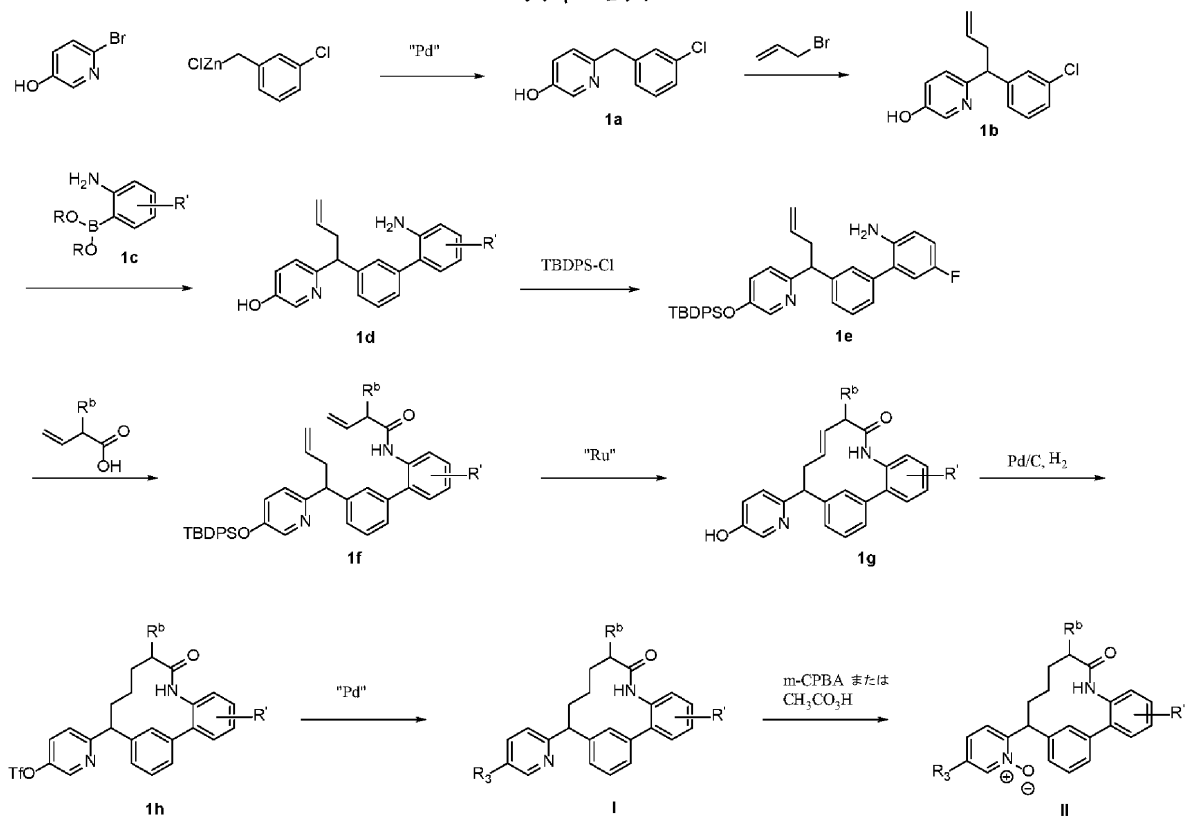
本発明の多数の実施形態が、化合物 I および化合物 II が中間体 1a から調製されるこ
と（この場合、中間体 1a は、触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パ
ラジウム（0）など）の存在下、溶媒（例えば、テトラヒドロフランなど）中における高
温での、2つの容易に入手可能な化合物の Negishi クロスカップリング反応から合
成される）を示すスキーム 1 においてまとめられる。塩基（例えば、リチウムジイソプロ
ピルアミドなど）および臭化アリルによる中間体 1b のアリル化により、中間体 1b が得
られる。中間体 1d が、中間体 1b と、ボロン酸エステルまたはボロン酸 1c との、パラ
ジウム触媒による Suzuki-Miyaura カップリングを、前駆触媒（例えば、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル）1,
1'-ビフェニル）[2-（2-アミノエチル）フェニル] パラジウム（II）メチルー
tert-ブチルエーテル付加物など）および塩基（例えば、リン酸カリウムなど）の存
在下、水および別の溶媒（例えば、THF またはジオキサンなど）の混合物において高温
で行うことによって調製される。中間体 1d のヒドロキシル基を保護基（例えば、tert-
ブチルジフェニルシリル基など）により保護し、続いて、1e を 3-ブテン酸または
置換 3-ブテン酸とアミドカップリングすることにより、中間体 1f がもたらされる。溶
媒（例えば、トルエンまたはジクロロエタンなど）中における周囲温度または高温での、
触媒（例えば、Zhan 触媒-1B など）により媒介される 1f の分子内オレフィンメタ
セシスにより、閉環が生じる；その場での脱保護、または後処理により、中間体 1g が得
られる。フェノールをフェニルトリフラート 1h に変換し、続いて、ボロン酸エステルま
たはボロン酸との別のパラジウム触媒される Suzuki-Miyaura カップリング
を行うことにより、化合物 I が得られる。代替において、化合物 I を、パラジウム触媒の
存在下におけるトリフラート 1h からボロン酸誘導体へのワンポットでの 2 工程変換、続
いて、ハロゲン化アリールまたはアリールトリフラートとのその後の Suzuki-Miyaura
カップリングによって合成することができる。最後に化合物 I を溶媒（例えば
、酢酸またはジクロロメタンなど）中において周囲温度で酸化剤（例えば、mCPBA、
過酢酸またはオキソンなど）によって酸化することにより、ピリジン N-オキシド II が
完成する。

20

30

【化 27】

スキーム 1



10

20

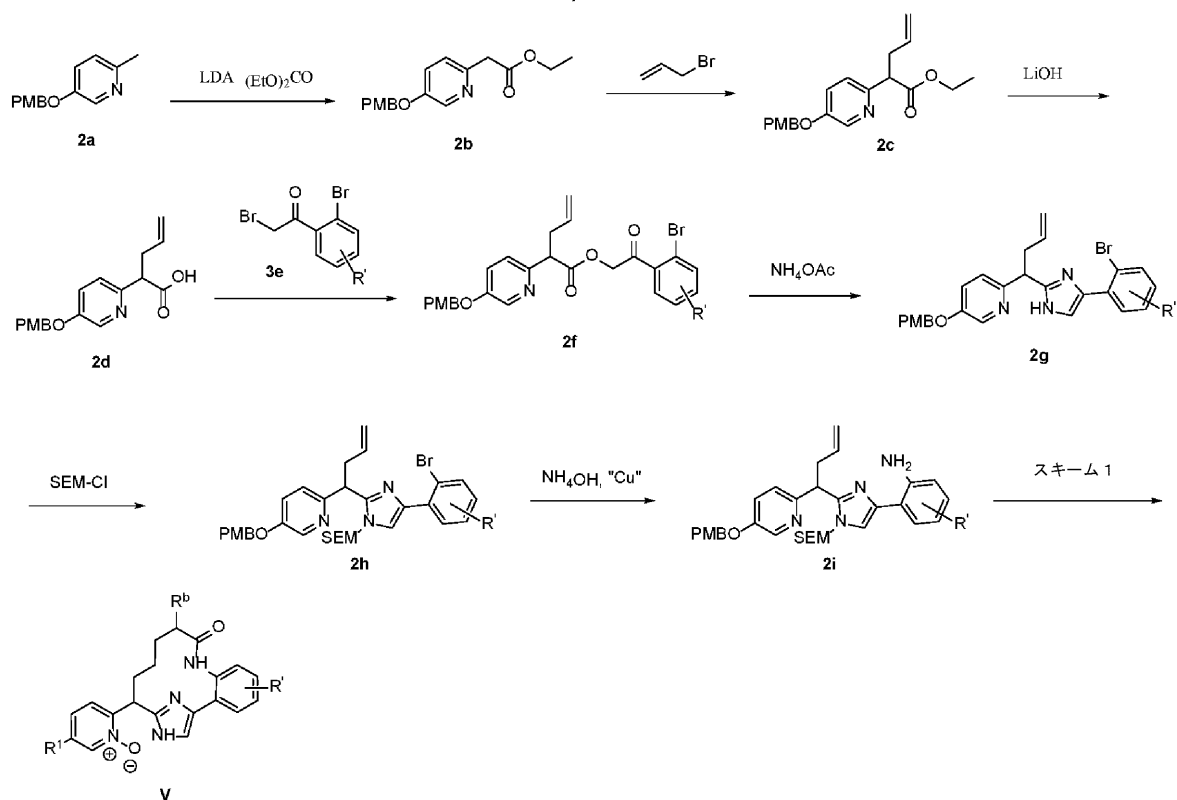
【0114】

イミダゾールB環を有する、本発明の代表的な大環状化合物を、スキーム2に示されるように調製することができる。パラメトキシベンジルにより保護された2-メチル-5-ヒドロキシピリジン 2 a を塩基（例えば、リチウムジイソプロピルアミドなど）により脱プロトン化し、続いて、炭酸ジエチルによる反応停止を行うことにより、エステル 2 b が得られる。2 b を塩基および臭化アリの存在下でアリル化し、続いて、ケン化を塩基（例えば、水酸化リチウムなど）によって行うことにより、カルボン酸 2 d が得られる。溶媒（例えば、DMFなど）中における、塩基（例えば、炭酸セシウムなど）によって媒介される、2 d の、アルファプロモケトン 2 e との反応により、中間体 2 f がもたらされる。2 f を溶媒（例えば、トルエン、または、トルエンおよび酢酸の混合溶媒など）において高温で過剰量の酢酸アンモニウムとともに縮合することにより、イミダゾール 2 g が得られる。イミダゾールNHをSEM基により保護し、ブロモを、銅前駆触媒（例えば、ヨウ化銅（I）など）および配位子（例えば、L-プロリンなど）を用いてアミノ基に変換することにより、中間体 2 i が得られる。I I Iの合成が、スキーム1に記載されるその後の工程に従うことによって達成される。

30

【化 28】

スキーム 2



【0115】

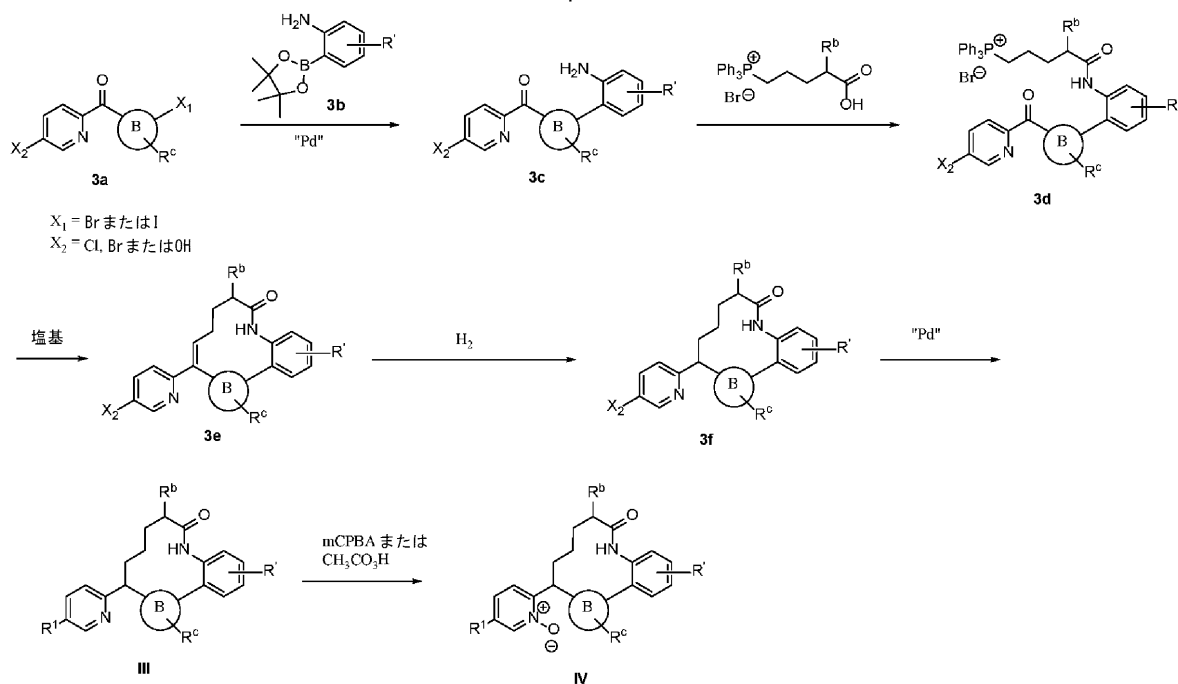
より一般的には、フェニル、置換フェニル、5/6員複素環または置換5/6員複素環であるB環を含有する代表的な大環状化合物を、スキーム3に示されるように調製することができる。パラジウム前駆触媒（例えば、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ など）および塩基（例えば、リン酸カリウムなど）の存在下、水およびジオキサンまたはTHFの混合溶媒における高温での、中間体ケトン3aの、ボロン酸またはボロン酸エステル3bとのSuzuki-Miyauraカップリングにより、3cがもたらされる。ペプチドカップリング試薬（例えば、HATUなど）によって媒介される、3cと（4-カルボキシブチル）トリフェニルホスホニウムブロミドとの間でのアミド結合形成により、3dが得られる。3dは、溶媒（例えば、THFなど）中、約0.02M以下の濃度でrtにおいて過剰当量の塩基（例えば、LHMDSなど）により処理されると、3eを与える。ラネーニッケルまたはバナジウム混入白金担持炭素のいずれかによって触媒されるクロロピリジン部分の存在下におけるアルケンの選択的水素化により、3fが得られる。化合物IIIの合成が、3fの、ボロン酸またはボロン酸エステルとのその後のSuzuki-Miyauraカップリングによって達成される。代替において、3fはボロン酸またはボロン酸エステルに変換することができ、これはハロゲン化アリールまたはアリールトリフレートと触媒の存在下で反応して、化合物IIIを与える。X₂がアルコキシル基である場合、3fは、Suzuki-Miyauraカップリングの前に、対応するトリフレートに変換される。IVをN-オキシドVに酸化することがスキーム3に記載される。

30

40

【化 2 9】

スキーム 3



10

20

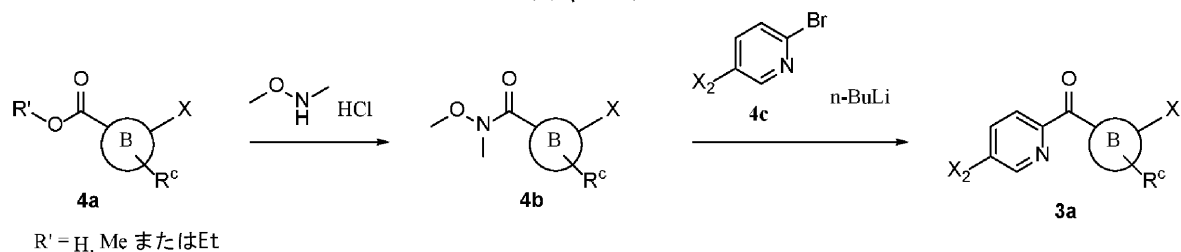
【0116】

中間体ケトン 3a を、スキーム 4 に示されるように調製することができる。カルボン酸 (4a) (これは商業的に入手可能であり、または、市販の材料から合成される) をペプチドカップリング試薬の存在下、対応するワインレブアミドに変換して、4b を得る。代替において、4b を、エステル (4a) を N, O-ジメチルヒドロキシルアミンおよび好適な有機マグネシウム試薬またはリチウムアミド塩基と反応することから合成することができる。(Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5461~5464)。ワインレブアミド 4b を、置換 2-ブロモピリジン (4c) および強塩基 (例えば、n-BuLi など) の金属-ハロゲン交換から生じるアニオンにより処理し、対応するケトン 3a を得た。

30

【化 30】

スキーム 4

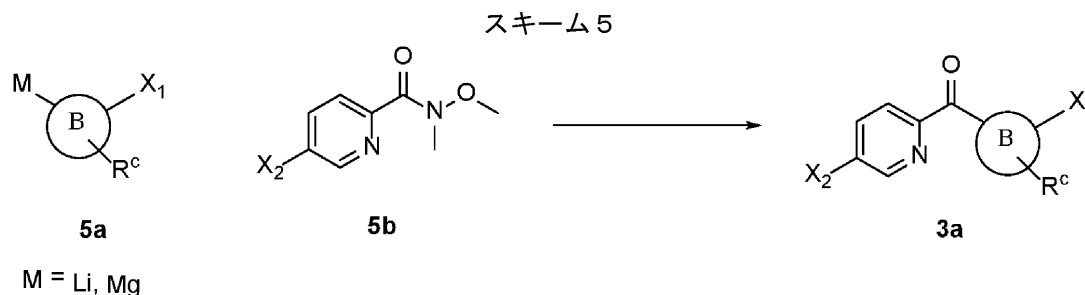


【0117】

代替において、ケトン 3a を、4-置換ピコリン酸 (5b) のワインレブアミドを、有機金属塩基 (例えば、n-BuLi など) による対応するアレーンまたはヘテロアレーンの脱プロトン化または金属-ハロゲン交換によって生じる有機金属求核剤 (5a) と反応することから作製することができる (スキーム 5)。

40

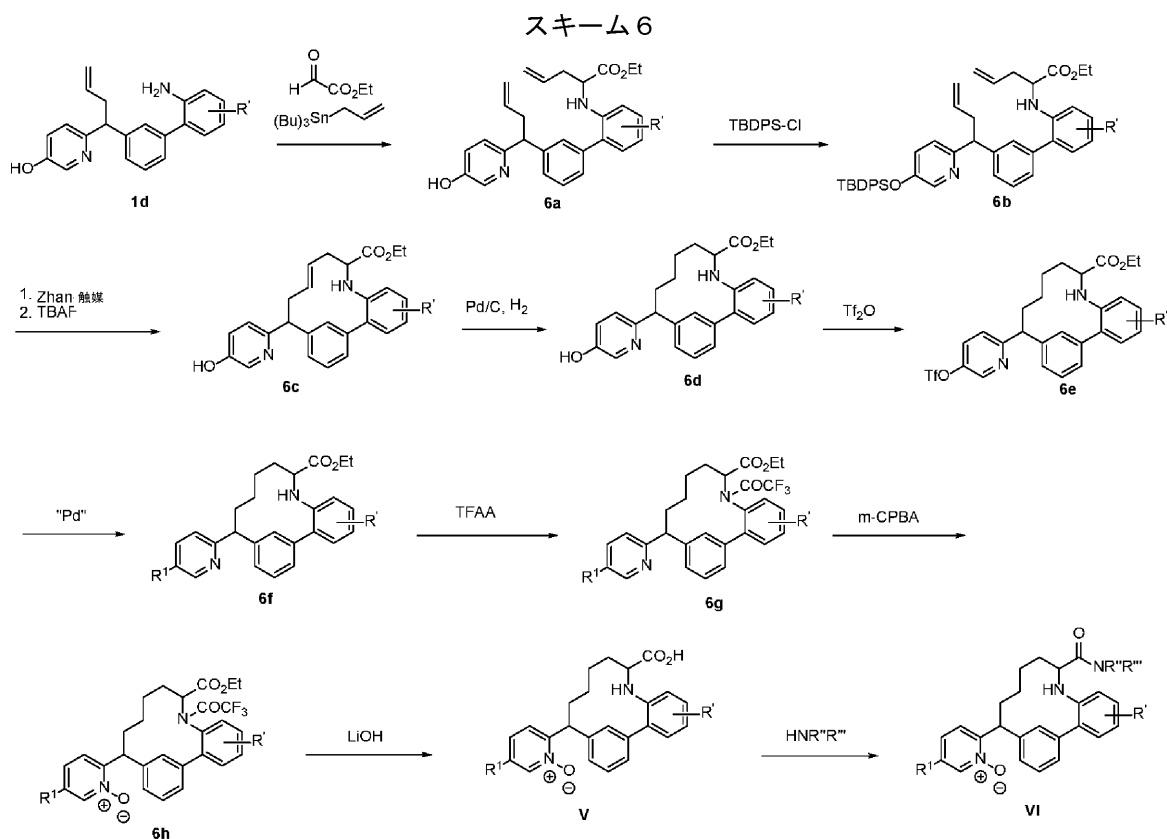
【化 3 1】



【0118】

本発明の別の実施形態において、一般構造 V および一般構造 VI を有する大環状化合物を、スキーム 6 に示されるように中間体 1d から調製することができる。アニリン 1d を穏和な酸（例えば、マレイン酸など）の存在下で 2-オキシ酢酸エチルおよびアリルトリブチルスズと反応すること（Zha o 他、Synthesis、2006、19、3189）により、6a が得られる。ヒドロキシル基を TB D P S により保護し、続いて、ルテニウム触媒（例えば、Zha n 触媒など）によって触媒される閉環メタセシス反応を行い、TB D P S 保護を除くことにより、6c がもたらされる。6c を水素化し、ヒドロキシル基をトリフラートに変換することにより、6e が得られる。6e をボロン酸またはボロン酸エステルと Suzuki-Miyaura カップリングすることにより、中間体 6f が得られる。アニリンをトリフルオロアセチル基により保護し、続いて、ピリジンを酸化剤（例えば、mCPBA または過酢酸など）によって酸化することにより、ピリジン N-オキシド 6h が得られる。6h を、水、メタノールおよび THF の混合溶媒において高温で塩基（例えば、水酸化リチウムなど）により処理することにより、エチルエステルの加水分解、および、アニリンに対するトリフルオロアセチル保護の除去が引き起こされて、アミノ酸 V が得られる。化合物 VI を、V をペプチドカップリング試薬（例えば、HATU など）の存在下でアミンとカップリングすることによって調製することができる。

【化 3 2】



【0119】

ジアステレオマーの分離を所望の最終化合物の調製における様々な段階で行うことができる。しかしながら、ジアステレオマーの分離は典型的には、超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）を使用して最終生成物に対して行われる。エナンチオマーの分離が、種々のキラルカラムを用いてSFCによって達成される。絶対配置が、X線共結晶構造によって直接的に、または、ある特定の立体配置を有する化合物がそれらの対応するエナンチオマーよりも強力であるという仮定に基づいて、FXIaの*K_i*値を1対のエナンチオマーの間で比較することによってそのどちらかで帰属される。

【0120】

分取薄層クロマトグラフィー（PTLC）を20×20cmのプレート（500μm～1500μmの厚さのシリカゲル）で行った。フラッシュカラムクロマトグラフィーを、
10
別途示される場合を除き、ヘキサン（hexanes）／酢酸エチルまたはDCM／MeOHのグラジエントにより溶出する、シリカゲルがプレ充填されたカラムを使用するISC OFラッシュクロマトグラフィーシステムで行った。

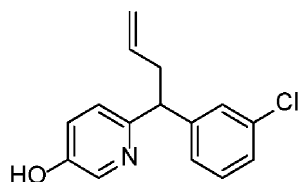
【0121】

中間体

中間体1

6-（1-（3-クロロフェニル）ブター-3-エン-1-イル）ピリジン-3-オール

【化33】



【0122】

工程A：6-（3-クロロベンジル）ピリジン-3-オール：磁石攪拌子を備えた清浄な乾燥した500mL丸底フラスコに、2-ブロモ-5-ヒドロキシピリジン（4.2g、24.14mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（2.79g、2.414mmol）を加えた。フラスコをゴム製セプタムによって密封し、窒素パージを3回行った。フラスコに、カニューレを介してTHF（脱気、100mL）を移し、THFを攪拌して、溶液を形成させた。この溶液に、3-クロロベンジル亜鉛クロリド（THFにおいて0.5M、100mL、50.0mmol）を、カニューレを介して移した。フラスコを65℃での事前に加熱された油浴の中に入れ、4時間攪拌した。フラスコをrtに冷却し、一晩放置した。反応を塩化アンモニウム（50mL）およびブライン（50mL）により停止させた。混合物を酢酸エチル（100mL）により抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をDCM（50mL）中で粉碎し、ろ過し、DCMによりゆすいで（2回、10mL）、表題化合物を得た。MS（ES⁺）*m/z*：220（M+H）。

【0123】

工程B：5-（2-クロロ-5-ニトロフェニル）ジヒドロフラン-2（3H）-オン：6-（3-クロロベンジル）ピリジン-3-オール（1.4g、6.37mmol）のTHF（40mL）における-78℃での溶液に、LDAの溶液（THFにおいて2M、8.60mL、17.21mmol）を加えた。反応液を10分間攪拌し、臭化アリル（0.56mL、6.47mmol）のTHF（5mL）における溶液を滴下して加えた。得られた混合物を30分間攪拌し、3時間にわたって攪拌しながらrtに加温した。反応を塩化アンモニウム飽和水溶液により停止させ、混合物を酢酸エチルにより抽出した（3回、30mL）。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0%～50%の酢酸エチル／ヘキサンによる溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）*m/z*：260（M+H）。

10

20

30

40

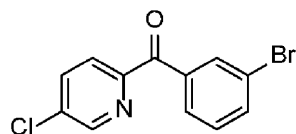
50

【0124】

中間体2

(3-ブロモフェニル) (5-クロロピリジン-2-イル) メタノン

【化34】



【0125】

工程A：3-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド：3-ブロモ安息香酸（40 g、199 mmol）、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（23.29 g、239 mmol）およびトリエチルアミン（83 mL、597 mmol）のジクロロメタン（398 mL）における0℃での混合物に、EDC（49.6 g、259 mmol）を加えた。混合物を5分間攪拌し、2時間にわたって攪拌しながらrtに加温した。混合物を、塩酸（1 M、100 mL）、重炭酸ナトリウム水溶液（飽和、100 mL）およびブラインにより順次洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：246、248（M+H）。

10

【0126】

工程B：(3-ブロモフェニル) (5-クロロピリジン-2-イル) メタノン：2-ブロモ-5-クロロピリジン（21.68 g、113 mmol）の無水トルエン（512 mL）における-78℃での攪拌溶液に、n-ブチルリチウム（ヘキサンにおいて2.5 M）（49.0 mL、123 mmol）をシリンジポンプによって1時間かけて滴下して加えた。混合物を-78℃で90分間攪拌した。3-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド（25 g、102 mmol）の無水トルエン（80 mL）における溶液をシリンジポンプによって30分の期間にわたって混合物に加えた。得られた混合物を-78℃でさらに2時間攪拌し、0℃に加温した。塩酸の溶液（1 M、100 mL）を反応液に加え、20分間攪拌した。混合物のpHを重炭酸ナトリウム水溶液（飽和）の添加によって約9に調節した。混合物を酢酸エチルにより抽出した（2回、200 mL）。一緒にした有機層をブライン（100 mL）により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（EtOAc/ヘキサン=9：1（v/v）による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：296、298（M+H）。

20

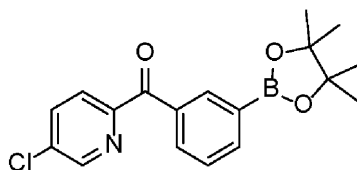
30

【0127】

中間体3

(5-クロロピリジン-2-イル) (3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル) メタノン

【化35】



40

【0128】

(3-クロロフェニル) (5-クロロピリジン-2-イル) メタノン（4.00 g、13.48 mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（4.10 g、16.20 mmol）、酢酸カリウム（2.00 g、20.00 mmol）およびPd（dppf）Cl₂（1.00 g、1.35 mmol）のジオキサン（60 mL）における混合物を85℃で4.5時間攪拌した。混合物を塩化アンモニウム水溶液（飽和、50 mL）により反応停止させ、EtOAcにより抽出した（50 mL、3回）。有機層をブライン（100 mL）に

50

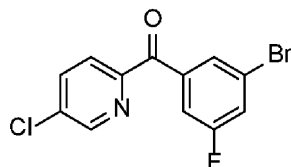
より洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝50：1～10：1による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ）： δ 8.61（s, 1H），8.33（s, 1H），8.06～7.95（m, 3H），7.82（d, $J=8.4$ Hz, 1H），7.44（t, $J=7.2$ Hz, 1H），1.28（s, 12H）。

【0129】

中間体4

（3-ブロモ-5-フルオロフェニル）（5-クロロピリジン-2-イル）メタノン
【化36】

10



【0130】

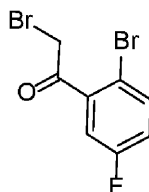
表題化合物を、中間体2の合成において記載される手順によって3-ブロモ-5-フルオロ安息香酸から調製した。MS（ ES^+ ） m/z ：314、316（ $\text{M}+\text{H}$ ）； ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ）： δ 8.69（d, $J=1.8$ Hz, 1H），8.02～8.14（m, 2H），7.92（dd, $J=2.2, 8.4$ Hz, 1H），7.81（d, $J=8.6$ Hz, 1H），7.49（d, $J=7.7$ Hz, 1H）。

20

【0131】

中間体5

2-ブロモ-1-（2-ブロモ-5-フルオロフェニル）エタン-1-オン
【化37】



30

【0132】

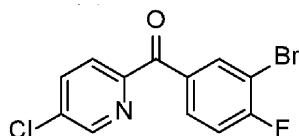
1-（2-ブロモ-5-フルオロフェニル）エタノン（5 g、23.04 mmol）およびHBr（48%（w/w）水溶液、0.2 mL、1.768 mmol）のジエチルエーテル（50 mL）における0℃での攪拌溶液に、臭素（1.2 mL、23.29 mmol）を滴下して加えた。混合物をrtで2時間攪拌した。混合物を分液ロートに移し、水（50 mL）により洗浄した。水層をジエチルエーテル（100 mL）により抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0%～20%の酢酸エチル／ヘキサンによる溶出）によって精製して、表題化合物を得た。

40

【0133】

中間体6

（3-ブロモ-4-フルオロフェニル）（5-クロロピリジン-2-イル）メタノン
【化38】



【0134】

表題化合物を、中間体2の合成において記載される手順によって3-ブロモ-4-フル

50

オロ安息香酸から調製した。MS (ES⁺) m/z : 314、316 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 1.6, 7.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 8.6 Hz, 1H)。

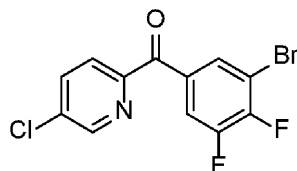
【0135】

中間体7

(3-ブロモ-4, 5-ジフルオロフェニル) (5-クロロピリジン-2-イル) メタノール

【化39】

10



【0136】

中間体7を、中間体2の合成において記載される手順によって3-ブロモ-4, 5-ジフルオロ安息香酸から調製した。MS (ES⁺) m/z : 332、334 (M+H)。

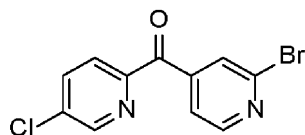
【0137】

中間体8

(2-ブロモピリジン-4-イル) (5-クロロピリジン-2-イル) メタン

【化40】

20



【0138】

工程A : (2-ブロモピリジン-4-イル) (5-クロロピリジン-2-イル) メタノール : 10 mLの無水THFにおける2-ブロモ-5-クロロピリジン (3.41 g、17.74 mmol) の-78℃での窒素下の溶液を、n-ブチルリチウム (ヘキサンにおいて2.5 M、7.10 mL、17.74 mmol) の無水THF (50 mL) における溶液に滴下して加えた。反応混合物を15分間攪拌し、20 mLのTHFにおける2-ブロモピリジン-4-カルボキサルデヒド (3.0 g、16.13 mmol) の溶液を一度に加えた。反応混合物を10分間攪拌し、ドライアイス-アセトン浴を氷水浴で置き換えた。反応液を0℃で30分間攪拌し、その後、反応を塩化アンモニウム飽和水溶液により停止させた。混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~100%の酢酸エチル/ヘキサンによる溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 299、301 (M+H)。

30

【0139】

工程B : (2-ブロモピリジン-4-イル) (5-クロロピリジン-2-イル) メタノール : (2-ブロモピリジン-4-イル) (5-クロロピリジン-2-イル) メタノール (1.3 g、4.34 mmol) のDCM (40 mL) における溶液を二酸化マンガン (3.77 g、43.4 mmol) とともにrtで1時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドでろ過し、固体ケーキを10%のメタノール/DCM (100 mL) によりゆすいだ。ろ液を濃縮して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 297、299 (M+H)。

40

【0140】

代替において、中間体8を、中間体2の合成において記載される手順によって2-ブロモイソニコチン酸から調製した。MS (ES⁺) m/z : 297、299 (M+H) ; ¹

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.68 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)。

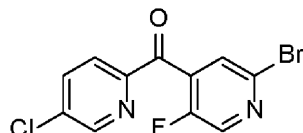
【0141】

中間体9

(2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-イル) (5-クロロピリジン-2-イル)

メタノン

【化41】



10

【0142】

工程A: (2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-イル) (5-クロロピリジン-2-イル) メタノール: 100 mL のトルエンにおける 2, 4-ジブロモ-5-フルオロピリジン (7.53 g, 29.5 mmol) の -78°C での溶液に、 n -ブチルリチウムの溶液 (2.5 M, 7 mL, 17.50 mmol) を滴下して加えた。反応液を15分間攪拌し、この溶液に、30 mL のトルエンにおける 5-クロロピコリンアルデヒド (3.8 g, 26.8 mmol) の溶液をシリンジによって加えた。混合物を1時間攪拌し、 0°C に加温し、その後、混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液により反応停止させた。混合物を酢酸エチルにより抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題化合物を (所望の異性体が優勢である 9:1 の比率での2つの位置異性体の混合物として) 得た。これを、精製することなく使用した。MS (ES^+) m/z : 317, 319 ($\text{M}+\text{H}$)。

20

【0143】

工程B: (2-ブロモ-5-フルオロピリジン-4-イル) (5-クロロピリジン-2-イル) メタノン: 上記生成物 (3.8 g, 10.77 mmol) の DCM (50 mL) における溶液を二酸化マンガン (9.36 g, 108 mmol) とともに rt で2時間攪拌した。固体をセライトのパッドでのろ過によって除き、DCM における 10% のアンモニア/MeOH (7N) によりゆすいだ (3回、50 mL)。ろ液を濃縮し、残渣を DCM における 20% のアンモニア/MeOH (7N) に溶解し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM における 0%~2% のアンモニア/MeOH (7N) による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES^+) m/z : 315, 317 ($\text{M}+\text{H}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.80 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (dd, $J=2.0, 8.5$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=4.5$ Hz, 1H)。

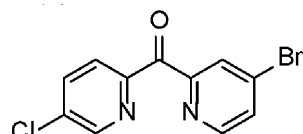
30

【0144】

中間体10

(4-ブロモピリジン-2-イル) (5-クロロピリジン-2-イル) メタノン

【化42】



40

【0145】

表題化合物を、中間体9の合成において記載される手順によって2, 4-ジブロモピリジンから調製した。生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM における 0%~5% の NH_3 /メタノール (7N) による溶出) によって精製して、表

50

題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 297, 299 (M+H)。

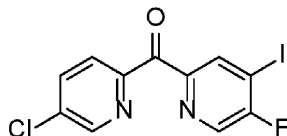
【0146】

中間体11

(5-クロロピリジン-2-イル) (5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)

メタノン

【化43】



10

【0147】

工程A: (5-クロロピリジン-2-イル) (5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル) メタノン: 表題化合物を、中間体9の合成において記載される手順によって2-ブロモ-5-フルオロピリジンから調製した。MS (ES⁺) m/z : 237.0 [M+H]。

【0148】

工程B: (5-クロロピリジン-2-イル) (5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル) メタノール: (5-クロロピリジン-2-イル) (5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル) メタノン (3.00 g, 12.68 mmol) のTHF (30 mL) における-78℃での溶液に、LDAの溶液 (THFにおいて2M, 8.24 mL, 16.48 mmol) を加えた。

20

【0149】

混合物を30分間攪拌し、ヨウ素 (3.86 g, 15.21 mmol) を一度に加えた。混合物を-78℃で2時間攪拌し、塩化アンモニウム飽和水溶液 (20 mL) により反応停止させた。混合物を酢酸エチルにより抽出した (100 mL, 3回)。一緒にした有機層をブライン (200 mL) により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc:石油エーテル=1:8 (v/v) ~ 1:5 (v/v) による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 365.0 [M+H]。

【0150】

工程C: (5-クロロピリジン-2-イル) (5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル) メタノン: (5-クロロピリジン-2-イル) (5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル) メタノール (580 mg, 1.591 mmol) のDCM (6 mL) における溶液に、酸化マンガン (IV) (1383 mg, 15.91 mmol) を加えた。混合物をrtで12時間攪拌した。固体をセライトのパッドでのろ過によって除き、DCM (30 mL) によりゆすいだ。ろ液を真空濃縮して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 363.0 [M+H]。

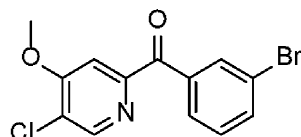
30

【0151】

中間体12

(3-ブロモフェニル) (5-クロロ-4-メトキシピリジン-2-イル) メタノン

【化44】



40

【0152】

工程A: 2-ブロモ-5-クロロ-4-メトキシピリジン: 2-ブロモ-5-クロロピリジン-4-オール (7.80 g, 37.40 mmol) のDCM (30 mL) およびMeOH (3 mL) における溶液に、TMS-ジアゾメタン (94 mL, 187 mmol, ヘキサンにおいて2M) を0℃で加えた。反応混合物を25℃で12時間攪拌した。固体沈殿物をセライトのパッドでのろ過によって除いた。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をフラ

50

ッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：EtOAc = 1 : 0 ~ 3 : 1) によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.19 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.94 (s, 3H)。

【0153】

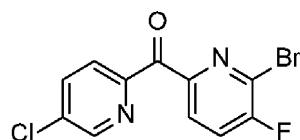
工程B：(3-ブロモフェニル) (5-クロロ-4-メトキシピリジン-2-イル) メタノン：2-ブロモ-5-クロロ-4-メトキシピリジン (5.50 g、24.72 mmol) のトルエン (200 mL) における -78 °C での攪拌溶液に、n-BuLi の溶液 (10.88 mL、27.20 mmol、ヘキサンにおいて 2.5 M) を加えた。得られた混合物を -78 °C で 1 時間攪拌し、その後、3-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド (7.24 g、29.70 mmol) を加えた。混合物を、温度を r t に上昇させながら 16 時間攪拌した。混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (100 mL) により反応停止させ、EtOAc により抽出した (100 mL、3 回)。一緒にした有機層をブライン (200 mL) により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：EtOAc = 50 : 1 ~ 5 : 1) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 325.9、327.9 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.53 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H)。

【0154】

中間体 13

(6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル) (5-クロロピリジン-2-イル) メタノン

【化45】



【0155】

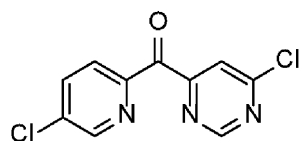
表題化合物を、中間体 2 の合成において記載される手順によって 6-ブロモ-5-フルオロピコリン酸から調製した。MS (ES⁺) m/z : 315、317 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.79 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 1.6, 7.0 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 8.6 Hz, 1H)。

【0156】

中間体 14

(5-クロロピリジン-2-イル) (6-クロロピリミジン-4-イル) メタノン

【化46】



【0157】

工程A：6-クロロピリミジン-4-カルボニルクロリド：6-ヒドロキシピリミジン-4-カルボン酸 (2.00 g、14.28 mmol) および二塩化オキサリル (1.81 g、14.28 mmol) の EtOAc (30 mL) における 0 °C での溶液に、数滴の DMF (0.5 mL、6.46 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。混合物を r t に冷却し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。

【0158】

工程B：6-クロロ-N-メトキシ-N-メチルピリミジン-4-カルボキサミド：6-クロロピリミジン-4-カルボニルクロリド（26.60g、150mmol）およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（17.59g、180mmol）のDCM（300mL）における0℃での溶液に、DIEA（52.50mL、301mmol）を加えた。反応混合物をrtに加温し、16時間攪拌した。反応混合物を水（200mL）により希釈し、DCMにより抽出した（300mL、4回）。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル：EtOAc=5：1）によって精製して、表題化合物を油状物として得た。MS（ESI）m/z 202.1（M+H）；¹H NMR（400MHz，CDCl₃）：δ 9.03（s，1H），7.58（br s，1H），3.74（s，3H），3.37（s，3H）。

10

【0159】

工程C：（5-クロロピリジン-2-イル）（6-クロロピリミジン-4-イル）メタノン：n-BuLiの溶液（39.9mL、100mmol、ヘキサンにおいて2.5M）を、2-ブロモ-5-クロロピリジン（19.18g、100mmol）のトルエン（150mL）における-78℃での攪拌溶液に加えた。混合物を0.5時間攪拌し、その後、5-クロロ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミド（10g、49.8mmol）のトルエン（50mL）における溶液を加えた。混合物を-78℃で1時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム（200mL）により反応停止させ、EtOAcにより抽出した（100mL、3回）。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル：EtOAc=12：1～10：1）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ESI）m/z 254.0（M+H）、¹H NMR（400MHz，CDCl₃）：δ 9.16（s，1H），8.68（d，J=1.6Hz，1H），8.18（d，J=8.6Hz，1H），7.89-7.99（m，2H）。

20

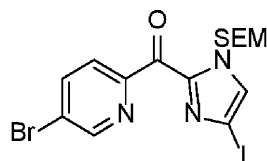
【0160】

中間体15

（5-ブロモピリジン-2-イル）（4-ヨード-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-2-イル）メタノン

【化47】

30



【0161】

工程A：4-ヨード-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール：NaH（4.21g、105mmol、60重量%）のDMF（200mL）における0℃での懸濁物に、4-ヨード-1H-イミダゾール（17g、88mmol）を少量ずつ加えた。反応液を1時間攪拌し、SEM-Cl（16.07g、96mmol）を反応液に加えた。混合物をrtで12時間攪拌し、氷水（200mL）に注いだ。混合物をEtOAcにより抽出した（100mL、3回）。一緒にした有機層を水により洗浄し（3回、50mL）、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc=10：1（v/v）～3：1（v/v）による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：325（M+H）。

40

【0162】

工程B：5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミド：5-ブロモピコリン酸（15g、74.3mmol）のDCM（200mL）における0℃での溶液に、EDC（21.35g、111mmol）、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（1

50

0.86 g、111 mmol) およびピリジン (15.01 mL、186 mmol) を加えた。混合物を rt で16時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc (250 mL) により希釈し、1 Nの HCl (50 mL) により洗浄し、次いでブラインにより洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。これを、さらに精製することなく次の工程において使用した。MS (ES⁺) m/z : 245、247 (M+H)。

【0163】

工程C: (5-ブロモピリジン-2-イル) (4-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メタノン: 4-ヨード-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール (15.8 g、49.0 mmol) の THF (100 mL) における -78 °C での溶液に、LDA の溶液 (26.5 mL、53.0 mmol、THF において 2 M) を滴下して加えた。反応液を1時間攪拌し、5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミド (10 g、40.8 mmol) の THF (20 mL) における溶液を滴下して加えた。得られた混合物を -78 °C で1時間攪拌し、反応を塩化アンモニウム飽和水溶液 (10 mL) により停止させた。混合物を EtOAc (150 mL) により抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 10:1 (v/v) による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (s, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 0.96 (m, 2H), -0.01 (s, 9H)。

【0164】

中間体16

(5-クロロピリジン-2-イル) (4-ヨード-5-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メタノン

【化48】



【0165】

工程A: 4-ヨード-5-メチル-1H-イミダゾール: 4-メチル-1H-イミダゾール (5.4 g、65.8 mmol) およびヨウ素 (16.69 g、65.8 mmol) のジオキサン (51 mL) における溶液を NaOH (132 mL、132 mmol) により1時間処理した。ほとんどの有機溶媒を減圧下で除いた。反応液を飽和塩化アンモニウムによって中和し、酢酸エチルにより抽出した (2回、100 mL)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を50 mL のジエチルエーテルにおいて粉碎し、10分間放置した。白色固体をろ過によって集め、真空下で乾燥して、表題化合物を得た。

【0166】

工程B: 4-ヨード-5-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール: 5-ヨード-4-メチル-1H-イミダゾール (4.42 g、21.25 mmol) の DMF (24 mL) における 0 °C での溶液に、NaH (60 重量%, 1.020 g、25.5 mmol) を加えた。混合物を15分間攪拌し、SEM-Cl (4.52 mL、25.5 mmol) を加えた。混合物を30分間攪拌し、さらに30分間攪拌しながら rt に加温した。反応を塩化アンモニウム飽和水溶液 (50 mL) により停止させ、反応液を酢酸エチルにより抽出した (2回、100 mL)。一緒にした有機層を水により洗浄し (3回、100 mL)、次いでブライン (100 mL) により洗浄

し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCMにおける0%～5%の7N NH₃/MeOHによる溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ESI）m/z 338.9；¹H NMR（CDCl₃，500MHz）：δ 7.47（s，1H），5.20（s，2H），3.45（t，J=8.0Hz，2H），2.24（s，3H），0.88（t，J=8.0Hz，2H），-0.03（s，9H）。構造をROESYによって確認した。5-ヨード-4-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾールを副生成物として単離した。

【0167】

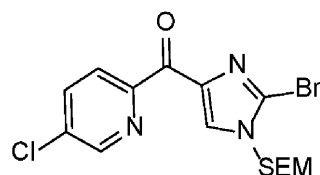
工程C：（5-クロロピリジン-2-イル）（4-ヨード-5-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-2-イル）メタノン：10 mLの無水THFにおける4-ヨード-5-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール（1g、2.96mmol）の78℃での溶液に、LDAの溶液（THF/ヘプタン/エチルベンゼンにおいて2M）（1.8mL、3.60mmol）を加えた。混合物を10分間攪拌し、5mLのTHFにおける5-クロロ-N-メトキシ-N-メチルピコリンアミド（0.712g、3.55mmol）の溶液を加えた。混合物を30分間攪拌し、30分間にわたって攪拌しながら0℃に加温した。混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液により反応停止させ、酢酸エチルにより抽出した（2回、50mL）。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0%～4%のメタノール/DCM（グラジエント）による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ESI）m/z 477.8。

【0168】

中間体17

（2-ブロモ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-4-イル）（5-クロロピリジン-2-イル）メタノン

【化49】



【0169】

工程A：2-ブロモ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール：2-ブロモ-1H-イミダゾール（1g、6.80mmol）のDMF（15mL）における攪拌溶液に、NaH（0.272g、6.80mmol、60重量%）を窒素下において0℃で加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。得られた混合物に、SEM-Cl（1.207mL、6.80mmol）を加え、混合物を20℃でさらに1時間攪拌した。反応を0℃で水（15mL）により注意深く停止させ、混合物をEtOAcにより抽出した（20mL、4回）。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル=3：1（v/v）による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ESI⁺）m/z：277、279（M+H）

工程B：（2-ブロモ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-5-イル）（5-クロロピリジン-2-イル）メタノール：2-ブロモ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール（15.53g、56.0mmol）の、ドライアイス-アセトン浴によって冷却される-78℃でのTHF（100mL）における攪拌溶液に、LDAの溶液（30.2mL、60.3mmol、THFにおいて2M）を窒素下で加えた。混合物を-78℃で1時間攪拌し、その後、5-クロロピコリンアルデヒド（6.1g、43.1mmol）を反応溶液に滴

下して加えた。添加後、浴を除き、反応液を r t に加温し、さらに 2 時間攪拌した。反応を塩化アンモニウム飽和水溶液 (100 mL) により停止させ、混合物を E t O A c により抽出した (100 mL、4 回)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : E t O A c = 1 : 1 (v/v) による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (E S⁺) m/z : 418、420 (M+H)。

【0170】

工程 C : (2-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)(5-クロロピリジン-2-イル)メタノン : 二塩化オキサリル (5.71 g、45.0 mmol) の D C M (150 mL) における攪拌溶液に、D M S O (6.76 g、87 mmol) を窒素下において -78℃ で加えた。混合物を 1 時間攪拌し、その後、(2-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)(5-クロロピリジン-2-イル)メタノール (14.5 g、34.6 mmol) を、シリンジを介して加えた。混合物を -78℃ で 1 時間攪拌し、T E A (19.30 mL、138 mmol) を加えた。反応混合物を r t に加温し、12 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (100 mL) により反応停止させ、E t O A c により抽出した (100 mL、4 回)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : E t O A c = 3 : 1 (v/v) による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (E S⁺) m/z : 416、418 (M+H)。

【0171】

工程 D : (2-ブロモ-1H-イミダゾール-5-イル)(5-クロロピリジン-2-イル)メタノン : (2-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)(5-クロロピリジン-2-イル)メタノン (15 g、36.0 mmol) の D C M (150 mL) における 0℃ での脱気溶液に、T F A (30 mL、389 mmol) を窒素下で加えた。得られた混合物を r t で 2 時間攪拌した。混合物を真空濃縮して、表題化合物を得た。これを、さらに精製することなく次の工程のために使用した。MS (E S⁺) m/z : 286、288 (M+H)。

【0172】

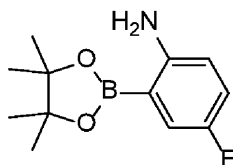
工程 E : (2-ブロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)(5-クロロピリジン-2-イル)メタノン : (2-ブロモ-1H-イミダゾール-5-イル)(5-クロロピリジン-2-イル)メタノン (10.3 g、35.9 mmol) および S E M - C l (8.3 mL、46.7 mmol) の D C M (150 mL) における脱気溶液に、D I E A (18.8 mL、108 mmol) を窒素下において 0℃ で加えた。得られた混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) により希釈し、E t O A c により抽出した (200 mL、4 回)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : E t O A c = 3 : 1 (v/v) による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (E S⁺) m/z : 416、418 (M+H)。

【0173】

中間体 18

4-フルオロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン

【化50】



10

20

30

40

50

【0174】

表題化合物を、文献 (Org. Lett.、2014、16、2916～2919) に報告される改変された手順によって調製した。2-ブロモ-4-フルオロアニリン (20 g、105 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (7.39 g、10.53 mmol)、4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (40.4 g、316 mmol) および Et₃N (58.7 mL、421 mmol) のジオキサン (400 mL) における混合物を窒素雰囲気下、110℃で16時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、塩化アンモニウムの飽和水溶液 (300 mL) に注いだ。混合物をDCM (300 mL) により抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/石油エーテル=10:90 (v/v) による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.25 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 4.42 (brs, 2H), 1.34 (s, 12H)。

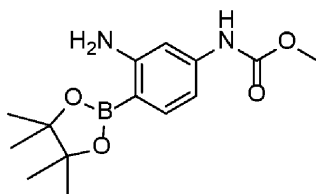
10

【0175】

中間体19

(3-アミノ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル)フェニル)カルバミン酸メチル

【化51】



20

【0176】

工程A: (4-ブロモ-3-ニトロフェニル)カルバミン酸メチル: 4-ブロモ-3-ニトロアニリン (11 g、50.7 mmol) の、氷水浴によって冷却される無水THF (230 mL) における攪拌された混合物に、NaH (鉱油において60重量%、2.43 g、60.8 mmol) を少量ずつ加えた。混合物を10分間攪拌し、クロロギ酸メチル (4.49 mL、65.9 mmol) を滴下し加えた。反応混合物を、浴温度をrtに加温しながら一晩攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、反応を水 (8 mL) により注意深く停止させた。混合物をブライン (100 mL) により希釈し、酢酸エチルにより抽出した (2回、100 mL)。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.05 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.84 (s, 3H)。

30

【0177】

工程B: (3-アミノ-4-ブロモフェニル)カルバミン酸メチル: (4-ブロモ-3-ニトロフェニル)カルバミン酸メチル (14.3 g、52.0 mmol) および塩化アンモニウム (8.34 g、156 mmol) のエタノール (195 mL)-水 (65.0 mL) における攪拌された混合物に、鉄粉 (8.71 g、156 mmol) を加えた。混合物を80℃で3時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、ジクロロメタン (300 mL) により希釈した。混合物をセライトのパッドでろ過した。ろ液を分液ロートに移し、ジクロロメタンにより抽出した (2回、80 mL)。一緒にした有機層をブライン (150 mL) により洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン=1/1 (v/v) による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 245、247 (M+H)。

40

【0178】

工程C: (3-アミノ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサ

50

ボロラン-2-イル)フェニル)カルバミン酸メチル：磁石攪拌子を備える丸底フラスコにおける、ビス(ピナコラト)ジボロン(4.14g、16.32mmol)、(3-アミノ-4-ブロモフェニル)カルバミン酸メチル(2.00g、8.16mmol)、酢酸カリウム(2.403g、24.48mmol)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)二塩化物ジクロロメタン錯体(0.666g、0.816mmol)の混合物を、排気および窒素による再充填に3回供した。続いて、脱気ジオキサン(40.8mL)を加え、得られた混合物を窒素下において100℃で4時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、酢酸エチル(100mL)により希釈した。混合物を水(50mL)により洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン=30%(v/v)による溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS(ES⁺)m/z:293(M+H)。

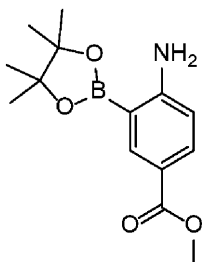
10

【0179】

中間体20

4-アミノ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル

【化52】



20

【0180】

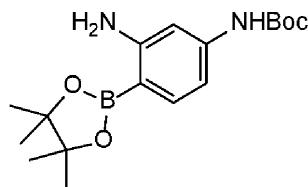
表題化合物を、中間体19の合成において記載される手順(工程C)によって4-アミノ-3-ブロモ安息香酸メチルから調製した。MS(ES⁺)m/z:278(M+H)。

【0181】

中間体21

(3-アミノ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル

【化53】



40

【0182】

工程A：(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)カルバミン酸tert-ブチル：4-ブロモ-3-ニトロアニリン(20g、92mmol)、DMAP(5.63g、46.1mmol)およびBoc₂O(24.14g、111mmol)のTHF(300mL)における0℃での攪拌された混合物に、DIEA(23.82g、184mmol)を加えた。混合物をrtで16時間攪拌した。塩酸(1M、200mL)を反応液に加え、混合物を酢酸エチルにより抽出した(3回、200mL)。一緒にした有機画分を重炭酸ナトリウム水溶液(飽和)により洗浄し(2回、200mL)、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：EtOAc=10：1(v/v)による溶出)によって精製し

50

て、表題化合物を得た。

【0183】

工程B：(3-アミノ-4-ブロモフェニル)カルバミン酸tert-ブチル：丸底フラスコに、(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)カルバミン酸tert-ブチル(10g、31.5mmol)、EtOH(200mL)、水(40mL)、アンモニウム塩酸塩(16.87g、315mmol)および鉄粉(17.61g、315mmol)を加えた。反応混合物を80℃で2時間攪拌し、rtに冷却した。混合物をセライトのパッドでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を水(100mL)により希釈し、酢酸エチルにより抽出した(200mL、3回)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。これを、さらに精製することなく使用した。

10

【0184】

工程C：(3-アミノ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル：(3-ニトロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)カルバミン酸tert-ブチル(28.50g、78.00mmol)およびPd-C(2.50g、2.35mmol)のMeOH(300mL)における混合物をH₂雰囲気下、25℃で2時間攪拌した。混合物をろ過し、フィルターケーキをメタノール(500mL)により洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。MS(ESI)m/z：335[M+H]。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：δ 7.48(d, J=8.0Hz, 1H), 6.92(brs, 1H), 6.41(dd, J=2.0, 8.0Hz, 2H), 4.78(brs, 2H), 1.50(s, 9H), 1.32(s, 12H)。

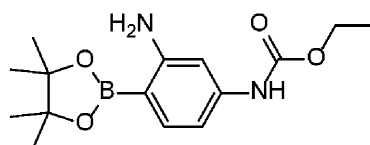
20

【0185】

中間体22

(3-アミノ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)カルバミン酸エチル

【化54】



30

【0186】

表題化合物を、中間体19の合成において記載される手順によって調製した。生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：EtOAc=15：1～5：1による溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS(ESI)m/z：307.1(M+H)；¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：δ 7.52(d, J=8.2Hz, 1H), 6.92(brs, 1H), 6.58-6.41(m, 2H), 4.79(brs, 2H), 4.21(q, J=7.0Hz, 2H), 1.33(s, 12H), 1.25(t, J=7.0Hz, 3H)。

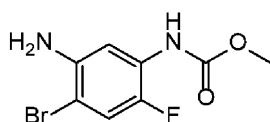
40

【0187】

中間体23

(5-アミノ-4-ブロモ-2-フルオロフェニル)カルバミン酸メチル

【化55】



【0188】

工程A：(4-ブロモ-2-フルオロ-5-ニトロフェニル)カルバミン酸メチル：4

50

ーブロモー2-フルオロ-5-ニトロアニリン (4.40 g、18.72 mmol) の THF (100 mL) における溶液に、DIEA (9.81 mL、56.20 mmol) およびクロロギ酸メチル (5.31 g、56.20 mmol) を加えた。混合物を 25℃で 15 時間攪拌した。ほとんどの溶媒を除き、残渣に EtOAc (100 mL) を加え、ブラインにより洗浄し (50 mL、2 回)、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 20:1 ~ 10:1 による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.80 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.99 (brs, 1H), 3.84 (s, 3H)。

【0189】

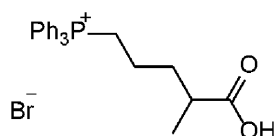
工程 B: (5-アミノ-4-ブロモ-2-フルオロフェニル) カルバミン酸メチル: (4-ブロモ-2-フルオロ-5-ニトロフェニル) カルバミン酸メチル (3.70 g、12.63 mmol) の EtOH (60 mL) および水 (20 mL) における溶液に、鉄 (1.41 g、25.30 mmol) および塩化アンモニウム (2.70 g、50.50 mmol) を加えた。混合物を 30℃で 16 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣に EtOAc (100 mL) を加え、ブラインにより洗浄し (50 mL、2 回)、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 15:1 による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 263、265 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (brs, 1H), 7.14 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.77 (brs, 1H), 3.97 (brs, 2H), 3.78 (s, 3H)。

【0190】

中間体 24

(4-カルボキシペンチル) トリフェニルホスホニウムブロミド

【化56】



【0191】

工程 A: 2-(3-ブロモプロピル)-2-メチルマロン酸ジエチル: 水素化ナトリウム (12.63 g、316 mmol、60 重量%) の THF (200 mL) における窒素下での攪拌された懸濁物に、2-メチルマロン酸ジエチル (50 g、287 mmol) の THF (50 mL) における溶液を 0℃で加えた。反応液を 0.5 時間攪拌し、1,3-ジブロモプロパン (87 g、431 mmol) を加えた。反応液を 70℃に加熱し、さらに 3 時間攪拌した。反応液を 0℃に冷却し、反応を水により注意深く停止させた。反応液を EtOAc により抽出した (100 mL、3 回)。一緒にした有機層をブライン (100 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 100:1 ~ 30:1 による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS: (ESI) m/z 295.2、297.2 (M+H)。

【0192】

工程 B: 5-ブロモ-2-メチルペンタン酸: 2-(3-ブロモプロピル)-2-メチルマロン酸ジエチル (48 g、163 mmol) の酢酸 (55 mL) における攪拌溶液に、臭化水素 (52.60 g、650 mmol) を加えた。混合物を 120℃で 15 時間攪拌した。混合物を rt に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣に水 (50 mL) を加え、DCM により抽出し (70 mL、3 回)、有機層をブライン (30 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮して、表題化合物を得た。

【0193】

10

20

30

40

50

工程C：（４－カルボキシペンチル）トリフェニルホスホニウムブロミド：５－ブロモ－２－メチルペンタン酸（２９ｇ、１４９ｍｍｏｌ）のトルエン（２６０ｍＬ）における攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン（４６．８０ｇ、１７８ｍｍｏｌ）を加えた。その後、混合物を N_2 下において１２０℃で１６時間攪拌した。混合物を rt に冷却し、分液ロートに移した。トルエン層を分離させて除き、生成物層を熱トルエンにより洗浄した（３０ｍＬ、５回）。生成物層を分離し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。ＭＳ：（ＥＳＩ） m/z ３７７．１（ $M+H$ ）。 ^1H NMR（４００ＭＨｚ， $CDCl_3$ ）： δ ７．８１－７．７６（ m ，９Ｈ），７．７２－７．６９（ m ，６Ｈ），４．０７－３．９８（ m ，１Ｈ），３．３２－３．１６（ m ，２Ｈ），２．０３－１．９８（ m ，１Ｈ），１．７５－１．６４（ m ，３Ｈ），１．０９（ d ， $J=6.4$ Ｈｚ，３Ｈ）。

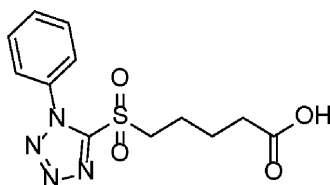
10

【０１９４】

中間体２５

５－（（１－フェニル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）スルホニル）ペンタン酸

【化５７】



20

【０１９５】

工程A：５－（（１－フェニル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）チオ）ペンタン酸エチル：１－フェニル－１Ｈ－テトラゾール－５－チオール（３８ｇ、２１３ｍｍｏｌ）および５－ブロモペンタン酸エチル（４９．００ｇ、２３５ｍｍｏｌ）のアセトン（４０ｍＬ）における溶液に、 K_2CO_3 （２９．５０ｇ、２１３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を３時間攪拌し、セライトのパッドでろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル、１００：１～１０：１）によって精製して、表題化合物を得た。ＭＳ：（ＥＳＩ） m/z ３０７．０（ $M+H$ ）。

30

【０１９６】

工程B：５－（（１－フェニル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）チオ）ペンタン酸：５－（（１－フェニル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）チオ）ペンタン酸エチル（６５ｇ、２１２ｍｍｏｌ）のTHF（２００ｍＬ）および水（１６０ｍＬ）における攪拌溶液に、 $LiOH$ （２０．３２ｇ、８４９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を rt で１６時間攪拌した。 HCl 水溶液（１ N ）を加えて、 pH を５に調節した。混合物を酢酸エチルにより抽出した（５００ｍＬ、２回）。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を濃縮して、表題化合物を得た。ＭＳ：（ＥＳＩ） m/z ２７９．０（ $M+H$ ）。

【０１９７】

工程C：５－（（１－フェニル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）スルホニル）ペンタン酸：５－（（１－フェニル－１Ｈ－テトラゾール－５－イル）チオ）ペンタン酸（２６ｇ、９３ｍｍｏｌ）の $EtOH$ （１００ｍＬ）における攪拌溶液に、モリブデン酸アンモニウム四水和物（１１．５５ｇ、９．３４ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を５分間攪拌し、その後、過酸化水素（６３５ｇ、５６０５ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。混合物を４０℃で１６時間攪拌した。混合物をDCMにより抽出した（２００ｍＬ、２回）。一緒にした有機層を Na_2SO_3 水溶液（０．５ M 、２００ｍＬ）により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮して、表題化合物を得た。ＭＳ：（ＥＳＩ） m/z ３１１．０（ $M+H$ ）。 ^1H NMR（４００ＭＨｚ， $CDCl_3$ ）： δ ７．５１－７．６８（ m ，５Ｈ），３．６７－３．７５（ m ，２Ｈ），２．３９（ t ， $J=7.2$ Ｈｚ，２Ｈ），１．９３－２．０４（ m ，２Ｈ），１．７９（ q ， $J=7.4$ Ｈｚ，２Ｈ）。

40

50

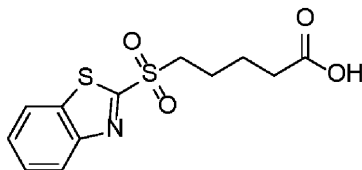
。

【0198】

中間体26

5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルスルホニル)ペンタン酸

【化58】



10

【0199】

表題化合物を、中間体25の合成において記載される手順によってベンゾ[d]チアゾール-2-チオールから調製した。MS：(ESI) m/z 300.0 (M+H)⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 8.20 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.55–7.66 (m, 2H), 3.48–3.58 (m, 2H), 2.38 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.89–2.00 (m, 2H), 1.75–1.84 (m, 2H)。

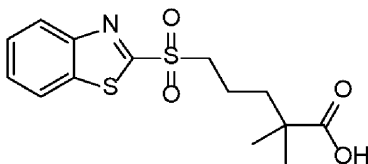
【0200】

中間体27

5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルスルホニル)-2,2-ジメチルペンタン酸

【化59】

20



【0201】

工程A：5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-2-メチルペンタン酸メチル：THF (1500 mL)における5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)ペンタン酸メチル (120 g、426 mmol) の-78℃での溶液に、LDAの溶液 (299 mL、597 mmol、THFにおいて2 M) を滴下して加えた。反応液を0.5時間攪拌し、その後、ヨードメタン (78 mL、1258 mmol) を加えた。反応液をさらに2時間攪拌し、反応を塩化アンモニウム飽和水溶液 (500 mL) により停止させた。混合物をrtに加温し、EtOAcにより抽出した (800 mL、2回)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：EtOAcを20：1から10：1に、グラジエント) によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (dd, J=1.1, 8.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=1.2, 7.2, 8.2 Hz, 1H), 7.23–7.28 (m, 1H), 3.59–3.66 (m, 3H), 3.26–3.34 (m, 2H), 2.46–2.50 (m, 1H), 1.77–1.84 (m, 3H), 1.56–1.61 (m, 1H), 1.14 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

30

40

【0202】

工程B：5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-2,2-ジメチルペンタン酸メチル：5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-2-メチルペンタン酸メチル (3 g、10.16 mmol) のTHF (45 mL) における-78℃での溶液に、LDAの溶液 (6.60 mL、13.20 mmol、THFにおいて2 M) を滴下して加えた。反応液を0.5時間攪拌し、その後、ヨードメタン (2.51 mL、40.30 mmol) を加えた。反応液を0.5時間攪拌し、反応を塩化アンモニウム飽和水溶液 (30 mL) により停止させた。混合物をrtに加温し、EtOAcにより抽出した (50 mL

50

、2回)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。

【0203】

工程C：5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-2,2-ジメチルペンタン酸：5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-2,2-ジメチルペンタン酸メチル(5.50g、17.77mmol)のTHF(55mL)および水(55mL)における溶液に、LiOH(3.41g、142mmol)を20℃で加えた。混合物を72時間攪拌し、HCl(1M)を加えて、pHを5に調節した。混合物をEtOAcにより抽出した(50mL、2回)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮して、表題化合物を得た。これを、さらに精製することなくそのまま次の工程に対して使用した。MS(ESI)m/z 296.2(M+H)。

10

【0204】

工程D：5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルスルホニル)-2,2-ジメチルペンタン酸：5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-2,2-ジメチルペンタン酸(4.90g、16.59mmol)のEtOH(5mL)における0℃での溶液に、モリブデン酸アンモニウム四水和物(2.05g、1.66mmol)を加えた。混合物を5分間攪拌し、過酸化水素(113g、995mmol)をゆっくり加えた。混合物を15℃で12時間攪拌した。水(80mL)を加え、混合物をEtOAcにより抽出した(50mL、3回)。一緒にした有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム(80mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。MS(ESI)m/z 328.0(M+H)；¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.24-8.19(m, 1H), 8.02(d, J=7.3Hz, 1H), 7.67-7.58(m, 2H), 3.55-3.47(m, 2H), 2.04-1.80(m, 2H), 1.79-1.62(m, 2H), 1.25-1.15(m, 6H)。

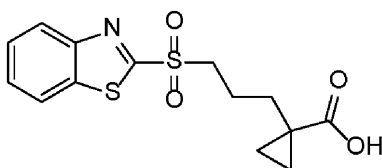
20

【0205】

中間体28

1-(3-(ベンゾ[D]チアゾール-2-イルスルホニル)プロピル)シクロプロパン-1-カルボン酸

【化60】



30

【0206】

工程A：1-(3-ブロモプロピル)シクロプロパンカルボン酸tert-ブチル：ジイソプロピルアミン(12.52g、124mmol)のTHF(300mL)における溶液に、n-BuLi(49.5mL、124mmol、ヘキサンにおいて2.5M)を-10℃でゆっくり加えた。添加完了後、混合物を-10℃で0.5時間攪拌し、-70℃に冷却した。反応混合物に、シクロプロパンカルボン酸tert-ブチル(16g、113mmol)、続いて1,3-ジブロモプロパン(45.4g、225mmol)を滴下し加えた。添加後、反応混合物を3時間にわたって25℃に徐々に加温した。反応混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液(150mL)により反応停止させ、EtOAcにより抽出した(150mL、3回)。一緒にした有機画分をブライン(20mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を蒸発させた。粗化合物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=100：1)によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：δ 3.40(t, J=6.7Hz, 2H), 2.25(d, J=6.7Hz, 2H), 1.55-1.60(m, 2H), 1.42(s, 9H), 0.73-0.76(m, 2H), 0.62(dd, J=1.8, 2.7Hz, 2H)。

40

50

【0207】

工程B：1-（3-（ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ）プロピル）シクロプロパンカルボン酸tert-ブチル：ベンゾ[d]チアゾール-2-チオール（2.67g、15.96mmol）および1-（3-ブロモプロピル）シクロプロパンカルボン酸tert-ブチル（4g、6.08mmol、40%の純度）のアセトン（30mL）における溶液に、 K_2CO_3 （4.20g、30.4mmol）を25℃で加えた。添加後、混合物を2時間攪拌した。固体をセライトのパッドでのろ過によって除いた。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAcを20：1から10：1に）によって表題化合物に精製した。MS（ESI）m/z 350.0（M+H）。

10

【0208】

工程C：1-（3-（ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ）プロピル）シクロプロパンカルボン酸：1-（3-（ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ）プロピル）シクロプロパンカルボン酸tert-ブチル（5.5g、15.74mmol）のEtOAc（40mL）における攪拌溶液に、HClの酢酸エチルにおける溶液（4M、40mL、40mmol）を加えた。混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を80mLの石油エーテルとともに粉碎した。固体をろ過し、石油エーテルによりゆすぎ（20mL、2回）、表題化合物を得た。これを、さらに精製することなく次の工程に使用した。MS（ESI）m/z 294.0（M+H）。

【0209】

20

工程D：1-（3-（ベンゾ[d]チアゾール-2-イルスルホニル）プロピル）シクロプロパンカルボン酸：1-（3-（ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ）プロピル）シクロプロパンカルボン酸（4g、13.63mmol）のTHF（60mL）における0℃での溶液に、モリブデン酸アンモニウム四水和物（1.685g、1.363mmol）を加えた。混合物を5分間攪拌し、その後、過酸化水素（15.46g、136mmol）を混合物にゆっくり加えた。混合物を25℃で16時間攪拌し、反応をチオ硫酸ナトリウム水溶液（100mL、50%溶液）により停止させた。混合物をEtOAcにより抽出した（70mL、3回）。一緒にした有機層をブライン（40mL）により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。これを、さらに精製することなく次の工程に対して使用した。MS（ESI）m/z 348.1（M+Na）； ^1H NMR（400MHz, $CDCl_3$ ）： δ 8.17-8.23（m, 1H），7.97-8.04（m, 1H），7.53-7.66（m, 2H），3.40-3.57（m, 2H），2.01-2.15（m, 2H），1.61-1.73（m, 2H），1.24-1.32（m, 2H），0.74-0.81（m, 1H），0.74-0.81（m, 1H）。

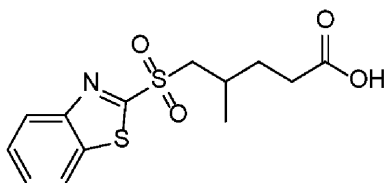
30

【0210】

中間体29

5-（ベンゾ[D]チアゾール-2-イルスルホニル）-4-メチルペンタン酸

【化61】



40

【0211】

工程A：1, 3-ジブロモ-2-メチルプロパン：2-メチルプロパン-1, 3-ジオール（10g、111mmol）をトリブロモホスフィン（21.08mL、222mmol）に0℃でゆっくり加えた。添加後、混合物を80℃で18時間攪拌した。反応混合物をrtに冷却し、炭酸ナトリウムの0℃での冷却された水溶液（2.0L）に注いだ。混合物をDCMにより抽出した（500mL、3回）。一緒にした有機層をブライン（5

50

00 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテルによる溶出）によって精製して、表題化合物を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3.56–3.49 (m, 2H), 3.49–3.42 (m, 2H), 2.24–2.12 (m, 1H), 1.15 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

【0212】

工程B: 4-ブロモ-3-メチルブタン-1, 1, 1-トリカルボン酸トリエチル: メタトリカルボン酸トリエチル (12 g、51.7 mmol)、1, 3-ジブロモ-2-メチルプロパン (13.39 g、62.0 mmol) および K_2CO_3 (7.86 g、56.8 mmol) のDMF (130 mL) における混合物を80℃で18時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、水 (300 mL) により反応停止させた。混合物をEtOAcにより抽出した (150 mL、2回)。一緒にした有機層をブライン (150 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテルにおけるEtOAc=0%~2%、グラジエント）によって精製して、表題化合物を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4.25 (q, $J=7.1$ Hz, 6H), 3.51–3.42 (m, 1H), 3.41–3.32 (m, 1H), 2.42–2.31 (m, 1H), 2.22–2.07 (m, 2H), 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 9H), 1.08 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

【0213】

工程C: 5-ブロモ-4-メチルペンタン酸: 4-ブロモ-3-メチルブタン-1, 1, 1-トリカルボン酸トリエチル (8.5 g、23.15 mmol) のAcOH (60 mL) における溶液に、HBr (18.73 g、93 mmol) を加えた。混合物を窒素下において120℃で18時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、減圧下で濃縮した。残渣にEtOAc (150 mL) を加え、ブラインにより洗浄した (100 mL、3回)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。

【0214】

工程D: 5-ブロモ-4-メチルペンタン酸メチル: 5-ブロモ-4-メチルペンタン酸 (4.7 g、24.10 mmol) のMeOH (50 mL) における溶液に、濃 H_2SO_4 (0.642 mL、12.05 mmol) をゆっくり加えた。混合物を18時間、窒素下において加熱還流した。混合物をrtに冷却し、水 (50 mL) により希釈した。溶液のpHを重炭酸ナトリウム水溶液の添加によって7~8に調節した。混合物をEtOAcにより抽出した (30 mL、3回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し (50 mL、2回)、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。

【0215】

工程E: 5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-4-メチルペンタン酸メチル: 5-ブロモ-4-メチルペンタン酸メチル (4.2 g、20.09 mmol)、ベンゾ[d]チアゾール-2-チオール (5.04 g、30.1 mmol) および K_2CO_3 (4.16 g、30.1 mmol) のアセトニトリル (100 mL) における混合物を25℃で18時間攪拌した。混合物を水 (300 mL) により反応停止させ、EtOAcにより抽出した (100 mL、3回)。一緒にした有機層をブライン (150 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテルにおけるEtOAc=0%~6%、グラジエント）によって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z: 296.1 (M+H);

工程F: 5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-4-メチルペンタン酸: 5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-4-メチルペンタン酸メチル (5.28 g、17.87 mmol) のTHF (80 mL) における溶液に、LiOHの水溶液 (2N、13.40 mL、26.8 mmol) を加えた。溶液を3時間攪拌し、水 (200 mL) により希釈した。溶液のpHをHCl水溶液 (1N) の添加によって4~5に調節し

た。混合物をEtOAcにより抽出した(80 mL、3回)。一緒にした有機層をブライン(120 mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題化合物を得た。

【0216】

工程G：5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルスルホニル)-4-メチルペンタン酸：5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルチオ)-4-メチルペンタン酸(5.03 g、17.88 mmol)のTHF(50 mL)および水(25 mL)における0℃での攪拌された混合物に、オキシソ(29.1 g、47.4 mmol)を加えた。混合物をrtで一晩攪拌した。混合物を氷水(100 mL)により希釈し、チオ硫酸ナトリウム飽和水溶液により反応停止させた。混合物をDCMにより抽出した(150 mL、3回)。一緒にした有機層をブライン(200 mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。MS(ESI)m/z：314.0(M+H)；¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz)：δ 8.21(dd, J=1.3, 7.6 Hz, 1H), 8.05-7.99(m, 1H), 7.68-7.56(m, 2H), 3.57(dd, J=5.0, 14.3 Hz, 1H), 3.40(dd, J=7.6, 14.4 Hz, 1H), 2.44-2.30(m, 3H), 1.96-1.84(m, 1H), 1.75-1.61(m, 1H), 1.17(d, J=4.0 Hz, 3H)。

10

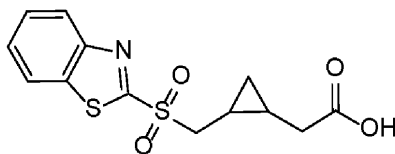
【0217】

中間体30

cis-2-(2-((ベンゾ[D]チアゾール-2-イルスルホニル)メチル)シクロプロピル)酢酸

20

【化62】



【0218】

工程A：2-ジアゾ酢酸ベンジル：2-アミノ酢酸ベンジル塩酸塩(10 g、49.6 mmol)の、1：1の水/DCM(166 mL)における窒素下の0℃での攪拌された二相混合物に、亜硝酸ナトリウム(6.84 g、99 mmol)の水(6 mL)における溶液を滴下して加えた。得られた混合物を0℃で1.5時間攪拌し、その後、rtに一晩加温した。混合物を重炭酸ナトリウム(飽和、100 mL)により希釈し、ジクロロメタンにより抽出した(100 mL、3回)。一緒にした有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(3：1のEtOAc/EtOHと、ヘキサンとを用いて溶出、0%~30%、グラジエント)によって精製して、表題化合物を得た。MS(ES⁺)m/z：208.1(M+32)。

30

【0219】

工程B：cis-2-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキシエチル)シクロプロパン-1-カルボン酸ベンジルおよびtrans-2-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキシエチル)シクロプロパン-1-カルボン酸ベンジル：ブター3-エン酸tert-ブチル(3.5 g、24.61 mmol)および酢酸ロジウム(II)(1.088 g、4.92 mmol)のDCM(35.2 mL)における窒素下の攪拌溶液に、2-ジアゾ酢酸ベンジル(4.77 g、27.1 mmol)を滴下して加え、一晩攪拌し続けた。得られた溶液をセライトのパッドでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(3：1のEtOAc/EtOHと、ヘキサンとを用いて溶出、0%~20%、グラジエント)によって精製して、表題化合物を得た。異性体A(cis、速く溶出する方)MS(ES⁺)m/z：313.1(M+Na)。異性体B(trans、遅く溶出する方)MS(ES⁺)m/z：313.1(M+N

40

50

a)。

【0220】

工程C：c i s - 2 - (2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸：c i s - 2 - (2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸ベンジル (1 . 2 2 g、4 . 2 0 m m o l) およびパラジウム担持炭素触媒 (0 . 4 4 7 g、0 . 4 2 0 m m o l) のMeOH (2 1 m l) における混合物を大気圧の水素のもとで7時間攪拌し、7時間後、混合物をセライトのベッドでろ過した。ろ液を減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た。MS (E S ⁺) m / z : 2 0 1 . 1 (M + H) 。

【0221】

工程D：c i s - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) 酢酸 t e r t - ブチル：c i s - 2 - (2 - (t e r t - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) シクロプロパン - 1 - カルボン酸 (7 0 4 m g、3 . 5 2 m m o l) のTHF (3 5 . 2 m l) における溶液に、窒素雰囲気下で攪拌を行いながら、ボラン (THF において 1 M、8 . 7 9 m l、8 . 7 9 m m o l) をゆっくり加えた。反応を6時間にわたって進行させ、6時間後、溶液を0℃に冷却し、水 (2 5 0 μ L) を加え、その後、MeOH (5 m L) を、泡立ちが止むまで加えた。溶液を減圧下で蒸発させた。残渣を順相クロマトグラフィー (3 : 1 の E t O A c / E t O H およびヘキサン (0 % ~ 4 0 %、グラジエント) によるグラジエント溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (E S ⁺) m / z : 1 8 7 . 1 (M + H) 。

【0222】

工程E：c i s - 2 - (2 - (ブロモメチル) シクロプロピル) 酢酸ブチル：c i s - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) 酢酸 t e r t - ブチル (3 2 2 m g、1 . 7 2 9 m m o l) のDCM (1 4 . 4 0 m l) における攪拌された混合物に、トリフェニルホスフィン (6 8 0 m g、2 . 5 9 m m o l) を加え、続いて四臭化炭素 (8 6 0 m g、2 . 5 9 m m o l) を加えた。混合物を24時間攪拌し、24時間後、混合物を減圧下で蒸発させた。アセトン (5 0 m L) を加えた後、個体をろ別し、ろ液を減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た。これを、精製することなく使用した。MS (E S ⁺) m / z : 1 9 3 . 0 (M - 5 6) 。

【0223】

工程F：c i s - 2 - (2 - ((ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルチオ) メチル) シクロプロピル) 酢酸 t e r t - ブチル：ベンゾ [d] チアゾール - 2 - チオール (4 3 4 m g、2 . 5 9 m m o l) および炭酸カリウム (3 5 9 m g、2 . 5 9 m m o l) の混合物をアセトン (6 . 9 2 m L) 中で窒素下において10分間攪拌した。c i s - 2 - (2 - (ブロモメチル) シクロプロピル) 酢酸ブチル (4 3 1 m g、1 . 7 3 0 m m o l) のアセトン (6 . 9 m l) における溶液を加え、反応を一晩進行させた。固体をろ別し、ろ液を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (3 : 1 の E t O A c / E t O H と、ヘキサンとを用いて溶出、0 % ~ 5 %、グラジエント) によって精製して、表題化合物を得た。MS (E S ⁺) m / z : 3 3 6 . 1 (M + H) 。

【0224】

工程G：c i s - 2 - (2 - ((ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルチオ) メチル) シクロプロピル) 酢酸：1 : 1 のDCM / T F A (1 7 . 8 8 m L) におけるc i s - 2 - (2 - ((ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) メチル) シクロプロピル) 酢酸 t e r t - ブチル (3 0 0 m g、0 . 8 9 4 m m o l) の溶液を1時間攪拌した。ほとんどの溶媒を減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た。これを、精製することなく使用した。MS (E S ⁺) m / z : 2 8 0 . 0 (M + H) 。

【0225】

工程H：c i s - 2 - (2 - ((ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イルスルホニル) メチル) シクロプロピル) 酢酸：c i s - 2 - (2 - ((ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル

10

20

30

40

50

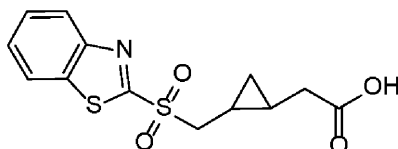
チオ)メチル)シクロプロピル)酢酸(215mg、0.770mmol)のTHF(14.7mL)における攪拌溶液に、オキソソ(1419mg、2.309mmol)の水(7.3mL)における溶液を加え、一晚にわたって継続した。混合物を亜硫酸ナトリウム(飽和、125mL)により反応停止させ、その後、EtOAc(100mL)により抽出した。水溶液を3:1のクロロホルム/IPAにより再び抽出した(100mL、2回)。一緒にした有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をさらに真空下で6時間乾燥して、表題化合物を得た。MS(ES⁺)m/z: 311.9(M+H)。

【0226】

中間体31

trans-2-(2-(ベンゾ[D]チアゾール-2-イルスルホニル)メチル)
シクロプロピル)酢酸

【化63】



【0227】

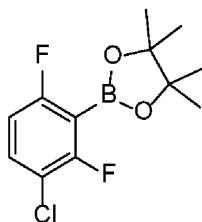
中間体30を、中間体29の合成において記載される手順によってtrans-2-(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)cyclopropan-1-carboxylic acidから調製した。MS(ES⁺)m/z: 311.9(M+H)。

【0228】

中間体32

2-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-
1,3,2-ジオキサボロラン

【化64】



【0229】

1-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼン(10g、67.3mmol)の無水THF(150mL)における溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサンにおいて2.5M、26.9mL、67.3mmol)を-78℃で滴下して加えた。この期間において、温度を-65℃未満で制御した。添加後、混合物を-78℃でさらに1.5時間攪拌した。混合物に、2-イソプロポキシビスピナコラトジボロン(25.05g、135mmol)を滴下して加えた。得られた反応混合物をrt(25℃)に加熱し、16時間攪拌した。混合物を水(50mL)により反応停止させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をEtOAcにより抽出した(150mL、2回)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル(100mL)中で1時間粉碎した。固体をろ過によって集めて、表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 7.02-6.93(m, 1H), 6.53(t, J=8.0Hz, 1H), 1.09(s, 12H)。

【0230】

中間体33

4-クロロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-

10

20

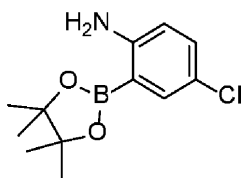
30

40

50

2-イル) アニリン

【化 6 5】



【0 2 3 1】

表題化合物を、中間体 1 8 の合成において記載される手順によって 2-ブロモ-4-クロロアニリンから調製した。MS (ESI) m/z : 254 [M+H]。

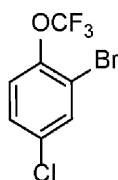
10

【0 2 3 2】

中間体 3 4

2-ブロモ-4-クロロ-1-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン

【化 6 6】



【0 2 3 3】

5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン (1.00 g、4.73 mmol) のアセトニトリル (60 mL) および水 (6 mL) における攪拌溶液に、臭化銅 (II) (1.48 g、6.62 mmol) を加えた。次いで、亜硝酸イソペンチル (0.95 g、8.13 mmol) を加えた。混合物を 70 °C で 1 時間攪拌した。混合物を r t に冷却し、水 (200 mL) により反応停止させた。混合物を DCM により抽出した (60 mL、2 回)。一緒にした有機層をブライン (60 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテルによる溶出) によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.29–7.22 (m, 1H), 7.19 (s, 1H)。

20

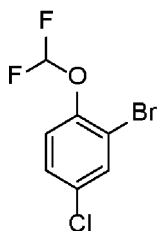
30

【0 2 3 4】

中間体 3 5

2-ブロモ-4-クロロ-1-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン

【化 6 7】



40

【0 2 3 5】

2-ブロモ-4-クロロフェノール (500 mg、2.41 mmol) および KOH (2.71 g、48.2 mmol) のアセトニトリル (15 mL) および水 (15 mL) における窒素下の -78 °C で攪拌された混合物に、(ブロモジフルオロメチル)ホスホン酸ジエチル (1.29 g、4.82 mmol) を加えた。混合物を r t に加温し、30 分間攪拌した。水 (20 mL) を加え、混合物を石油エーテル (100 mL) により抽出した。有機画分をブライン (100 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H)

50

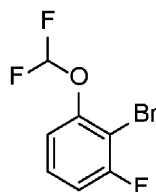
, 7.15 (b r d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.49 (t, $J = 73.2 \text{ Hz}$, 1H)。

【0236】

中間体36

2-ブロモ-1-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロベンゼン

【化68】



10

【0237】

2-ブロモ-3-フルオロフェノール (6.00 g, 31.40 mmol) の DMF (30 mL) における攪拌された混合物に、 K_2CO_3 (5.21 g, 37.70 mmol) および 2-クロロ-2, 2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (5.75 g, 37.70 mmol) を一度に加え、混合物を N_2 下において 70°C で 15 時間攪拌した。水 (100 mL) を加え、混合物を石油エーテルにより抽出した (100 mL、2 回)。一緒にした有機画分をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た。これをそのまま使用した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34–7.23 (m, 1H), 7.07–6.94 (m, 2H), 6.54 (t, $J = 73.0 \text{ Hz}$, 1H)。

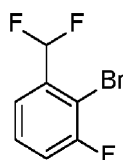
20

【0238】

中間体37

2-ブロモ-1-(ジフルオロメチル)-3-フルオロベンゼン

【化69】



30

【0239】

2-ブロモ-3-フルオロベンズアルデヒド (2.00 g, 9.85 mmol) の DCM (70 mL) における N_2 雰囲気下の攪拌された混合物に、DAST (1.65 mL, 12.31 mmol) を 0°C で加えた。混合物を 1 時間攪拌し、その後、 25°C に加温し、さらに 1 時間攪拌した。 NaHCO_3 飽和水溶液 (50 mL) を加え、混合物を DCM により抽出した (100 mL、2 回)。一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~5% の EtOAc / 石油エーテルにより溶出されての溶出) によって精製して、表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50–7.36 (m, 2H), 7.25 (t, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.92 (t, $J = 60.0 \text{ Hz}$, 1H)。

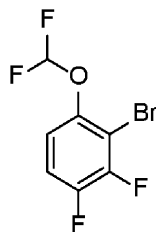
40

【0240】

中間体38

2-ブロモ-1-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロベンゼン

【化 70】



【0241】

工程A：1, 2-ジフルオロ-4-(メトキシメトキシ)ベンゼン：3, 4-ジフルオロフェノール (5.00 g, 38.40 mmol) のDCM (80 mL) における-10℃での攪拌された混合物に、DIEA (13.43 mL, 77 mmol)、次いでMOM-Cl (5.84 mL, 77.00 mmol) を滴下して加えた。混合物を20℃に加温し、16時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液 (飽和、100 mL) を加え、混合物をDCMにより抽出した (150 mL、2回)。一緒にした有機画分をHCl水溶液 (1M、100 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテルから、石油エーテル：EtOAc = 20：1にすることによる溶出) によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.10-7.01 (m, 1H), 6.89 (ddd, J = 2.9, 6.7, 11.9 Hz, 1H), 6.74 (dtd, J = 1.8, 3.2, 9.1 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.49 (s, 3H)。

【0242】

工程B：2-ブロモ-3, 4-ジフルオロ-1-(メトキシメトキシ)ベンゼン：1, 2-ジフルオロ-4-(メトキシメトキシ)ベンゼン (5.20 g, 29.90 mmol) のTHF (80 mL) における攪拌された混合物に、n-BuLi (14.33 mL, 35.80 mmol、ヘキサンにおいて2.5M) を-78℃で滴下して加えた。混合物を-78℃で60分間攪拌し、続いて、Br₂ (1.85 mL, 35.80 mmol) を加えた。混合物をさらに1時間攪拌し、塩化アンモニウム水溶液 (飽和、100 mL) を加えた。混合物をDCMにより抽出した (200 mL、2回)。一緒にした有機画分をブラインにより洗浄し (200 mL、2回)、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た。

【0243】

工程C：2-ブロモ-3, 4-ジフルオロフェノール：2-ブロモ-3, 4-ジフルオロ-1-(メトキシメトキシ)ベンゼン (7.00 g, 27.70 mmol) のTHF (40 mL) における攪拌された混合物に、HCl水溶液 (46.10 mL, 277 mmol、6M) を加えた。混合物を25℃で16時間攪拌し、水 (100 mL) により反応停止させた。混合物をジエチルエーテルにより抽出した (200 mL、2回)。一緒にした有機画分をブラインにより洗浄し (200 mL、2回)、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た。

【0244】

工程D：2-ブロモ-1-(ジフルオロメトキシ)-3, 4-ジフルオロベンゼン：2-ブロモ-3, 4-ジフルオロフェノール (6.30 g, 25.60 mmol) および水酸化カリウム (28.80 g, 512 mmol) のアセトニトリル (100 mL) および水 (100 mL) における攪拌された混合物に、(プロモジフルオロメチル)ホスホン酸ジエチル (13.68 g, 51.20 mmol) を加えた。混合物を25℃で30分間攪拌し、水 (200 mL) により反応停止させた。混合物をジエチルエーテルにより抽出した (500 mL、2回)。一緒にした有機画分をブラインにより洗浄し (500 mL、2回)、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテルによる溶出) によって精製して

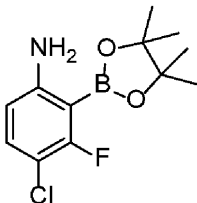
、表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.17 (dt, $J=8.3, 9.2$ Hz, 1H), 7.07–7.00 (m, 1H), 6.51 (t, $J=72.0$ Hz, 1H)。

【0245】

中間体 39

4-クロロ-3-フルオロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン

【化71】



10

【0246】

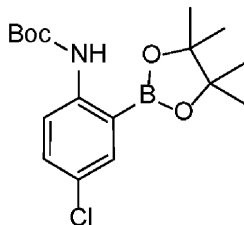
表題化合物を、中間体 19 の合成において記載される手順 (工程 C) によって 2-ブromo-4-クロロ-3-フルオロアニリンから調製した。MS (ES^+) m/z : 272 ($\text{M}+\text{H}$)。

【0247】

中間体 40

(5-クロロピリジン-2-イル) (5-フルオロ-4-ヨードピリジン-2-イル)メタノン

【化72】



30

【0248】

中間体 33 (6.00 g, 23.67 mmol) のトルエン (80 mL) における溶液に、 Boc_2O (16.48 mL, 71.0 mmol) および TEA (16.49 mL, 118 mmol) を加えた。混合物を窒素下において 80 °C で 13 時間攪拌した。混合物を rt に冷却し、水 (80 mL) により反応停止させた。混合物を EtOAc により抽出した (3 回、80 mL)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を真空濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% の EtOAc / 石油エーテル (グラジエント) による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.36 (s, 12H)。

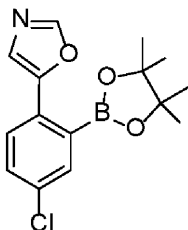
40

【0249】

中間体 41

5-(4-クロロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)フェニル)オキサゾール

【化 7 3】



【0250】

工程A：2-ブロモ-4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド：丸底フラスコに、2-ブロモ-4-クロロ安息香酸（10 g、42.5 mmol）、DCM（150 mL）、HATU（19.38 g、51.0 mmol）、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（12.43 g、127 mmol）およびトリエチルアミン（29.6 mL、212 mmol）を加えた。反応混合物をrtで18時間攪拌した。混合物を水（200 mL）により反応停止させ、DCMにより抽出した（100 mL、3回）。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を真空濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc = 10 : 1（v/v）による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：278、280 [M+H]。

10

【0251】

工程B：2-ブロモ-4-クロロベンズアルデヒド：2-ブロモ-4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド（11 g、39.5 mmol）の無水THF（150 mL）における溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（トルエンにおいて1 M、71.1 mL、71.1 mmol）を-78℃で滴下して加えた。反応混合物を1時間攪拌し、酒石酸ナトリウムカリウム飽和溶液（300 mL）により反応停止させた。混合物を20分間攪拌し、セライトのパッドでろ過した。ろ液を酢酸エチルにより抽出した（200 mL、3回）。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を表題化合物にまで真空濃縮した。これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。

20

【0252】

工程C：5-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）オキサゾール：丸底フラスコに、2-ブロモ-4-クロロベンズアルデヒド（8.00 g、36.5 mmol）、MeOH（200 mL）、1-（（イソシアノメチル）スルホニル）-4-メチルベンゼン（10.68 g、54.7 mmol）およびK₂CO₃（15.11 g、109 mmol）を加えた。混合物を70℃で3時間攪拌した。混合物を真空濃縮し、水（200 mL）を加えた。混合物を酢酸エチルにより抽出した（150 mL、3回）。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0%～10%の酢酸エチル／石油エーテルによる溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：258、260 [M+H]。

30

【0253】

工程D：5-（4-クロロ-2-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）オキサゾール：表題化合物を、中間体19の合成において記載される手順によって5-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）オキサゾールから調製した。MS（ES⁺）m/z：306 [M+H]。

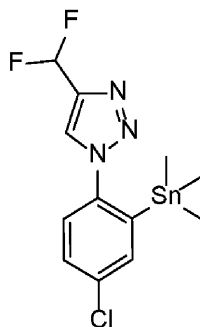
40

【0254】

中間体42

1-（4-クロロ-2-（トリメチルスタンニル）フェニル）-4-（ジフルオロメチル）-1H-1,2,3-トリアゾール

【化 7 4】



10

【0 2 5 5】

工程 A：1-アジド-2-ブロモ-4-クロロベンゼン：2-ブロモ-4-クロロアニリン（5 g、24.22 mmol）の HCl（36.5 重量％、30 mL、365 mmol）および水（100 mL）における -5℃での懸濁液に、亜硝酸ナトリウム（1.838 g、26.6 mmol）の水（10 mL）における溶液を滴下して加えた。混合物を -5℃で 1 時間攪拌した。懸濁液が透明な溶液になる。アジ化ナトリウム（1.732 g、26.6 mmol）の水（10 mL）における溶液をこの反応液に滴下して加えた。固体が添加期間中に溶液から析出した。混合物を -5℃で 0.5 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルにより抽出した（70 mL、3 回）。一緒にした有機層を、重炭酸ナトリウム飽和水溶液（20 mL）、水（40 mL）およびブライン（50 mL）により順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。

20

【0 2 5 6】

工程 B：（1-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）メタノール：丸底フラスコに、1-アジド-2-ブロモ-4-クロロベンゼン（5 g、21.51 mmol）、プロパー-2-イン-1-オール（2.412 g、43.0 mmol）、ナトリウム（R）-2-（（S）-1,2-ジヒドロキシエチル）-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-オラート（2.130 g、10.75 mmol）、硫酸銅（II）（1.716 g、10.75 mmol）、THF（60 mL）および水（60 mL）を加えた。反応混合物を窒素下において 100℃で 6 時間攪拌した。反応混合物を rt に冷却し、セライトのパッドでろ過した。ろ液を真空濃縮した。水（100 mL）を残渣に加え、混合物を酢酸エチルにより抽出した（3 回、50 mL）。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0%～40%の EtOAc／石油エーテルによる溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ESI）m/z：288、290 [M+H]。

30

【0 2 5 7】

工程 C：1-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボアルデヒド：丸底フラスコに、（1-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）メタノール（5 g、12.48 mmol）、DCM（100 mL）および酸化マンガン（IV）（10.85 g、125 mmol）を加えた。反応混合物を 25℃で 18 時間攪拌した。混合物をろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0%～20%の EtOAc／石油エーテルによる溶出、40 分、乾式負荷）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ESI）m/z：286、288 [M+H]。

40

【0 2 5 8】

工程 D：1-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）-4-（ジフルオロメチル）-1H-1,2,3-トリアゾール：1-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボアルデヒド（1.6 g、5.58 mmol）の DCM（20 mL）における溶液に、DAST（1.476 mL、11.17 mmol）を加えた。得られた混合物を 20℃で 2 時間攪拌し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液（20 mL）お

50

よび水（50 mL）により反応停止させた。混合物をDCMにより抽出した（3回、20 mL）。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。MS（ESI） m/z ：308、310 [M+H]。

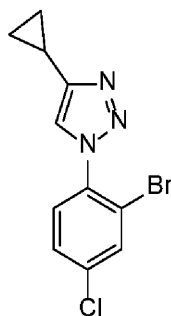
【0259】

工程E：1-（4-クロロ-2-（トリメチルスタンニル）フェニル）-4-（ジフルオロメチル）-1H-1,2,3-トリアゾール：1-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）-4-（ジフルオロメチル）-1H-1,2,3-トリアゾール（1.8 g、4.38 mmol）および1,1,1,2,2,2-ヘキサメチルジスタンナン（4.30 g、13.13 mmol）のトルエン（30 mL）における溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（1.011 g、0.875 mmol）を加えた。混合物を窒素下において120℃で18時間撹拌した。混合物をrtに冷却し、セライトのパッドでろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0%～10%のEtOAc／石油エーテルによる溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ESI） m/z ：394 [M+H]。

【0260】

中間体43

1-（2-ブロモ-4-クロロフェニル）-4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール
【化75】



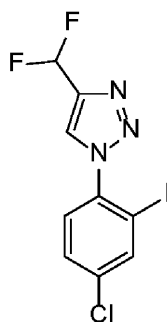
【0261】

1-アジド-2-ブロモ-4-クロロベンゼン（660 mg、2.84 mmol）のトルエン（12 mL）における撹拌された混合物に、シクロプロピルアセチレン（0.360 mL、4.26 mmol）を加えた。混合物を110℃で一晩にわたって撹拌した。反応混合物をrtに冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（20%～50%のEtOAc／ヘキサンによる溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺） m/z ：298、300（M+H）。

【0262】

中間体44

1-（4-クロロ-2-ヨードフェニル）-4-（ジフルオロメチル）-1H-1,2,3-トリアゾール
【化76】



【0263】

工程A：1-アジド-4-クロロ-2-ヨードベンゼン：氷水浴における、4-クロロ-2-ヨードアニリン（10 g、39.5 mmol）の酢酸エチル（80 mL）および水（10 mL）における溶液に、HCl（37%、22.03 mL、268 mmol）を滴下して加えた。得られた混合物を10分間攪拌した。この溶液に、亜硝酸ナトリウム（2.132 mL、67.1 mmol）の水（15 mL）における溶液を10分かけて加えた。混合物を30分間攪拌し、アジ化ナトリウム（4.36 g、67.1 mmol）の水（16 mL）における溶液をゆっくり加えた。混合物を氷水浴において攪拌し、rtに一晩加温した。混合物を水（100 mL）により希釈し、酢酸エチルにより抽出した（2回、200 mL）。一緒にした有機層を、水（150 mL）、重炭酸ナトリウム水溶液（飽和、150 mL）およびブライン（100 mL）により順次洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、ろ過した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0%～5%の酢酸エチル／ヘキサンによる溶出）によって精製して、表題化合物を得た。

10

【0264】

工程B：（1-（4-クロロ-2-ヨードフェニル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）メタノール：1-アジド-4-クロロ-2-ヨードベンゼン（5.0 g、17.9 mmol）、プロパギルアルコール（1.003 g、17.89 mmol）のDMF（44.7 mL）における混合物に、硫酸銅（1M）（3.58 mL、3.58 mmol）およびアスコルビン酸ナトリウム（1M）（3.58 mL、3.58 mmol）を順次加えた。反応混合物を50℃で一晩攪拌した。反応混合物をrtに冷却し、水（50 mL）により希釈し、酢酸エチルにより抽出した（2回、100 mL）。一緒にした有機層を水（2回、50 mL）および重炭酸ナトリウム水溶液（40 mL）により洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸発させた。残渣を10%のMeOH／DCMにおいて粉碎し、30分間放置した。固体をろ過によって集め、風乾して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：336（M+H）。

20

【0265】

工程C：1-（4-クロロ-2-ヨードフェニル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボアルデヒド：Desse-Martinペルヨージナン（6.92 g、16.31 mmol）を、（1-（4-クロロ-2-ヨードフェニル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）メタノール（4.56 g、13.59 mmol）のジクロロメタン（68.0 mL）における攪拌された混合物にrtで加えた。混合物を90分間攪拌し、チオ硫酸ナトリウム水溶液（飽和、50 mL）および重炭酸ナトリウム水溶液（飽和、50 mL）の混合物により反応停止させた。混合物をジクロロメタンにより抽出した（2回、50 mL）。一緒にした有機層をブライン（飽和、100 mL）により洗浄し、乾燥し（Na₂SO₄）、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0%～25%の酢酸エチル／ヘキサンによる溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：333（M+H）。

30

【0266】

工程D：1-（4-クロロ-2-ヨードフェニル）-4-（ジフルオロメチル）-1H-1,2,3-トリアゾール：1-（4-クロロ-2-ヨードフェニル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボアルデヒド（1.5 g、4.50 mmol）のジクロロメタン（30.0 mL）における0℃での溶液に、ジエチルアミノイオウトリフルオリド（2.90 g、17.99 mmol）を加えた。反応混合物をrtに加温し、2時間攪拌した。混合物をジクロロメタン（30 mL）により希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液（飽和、30 mL）により反応停止させた。有機層を分離し、ブライン（30 mL）により洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（1：3の酢酸エチル／ヘキサンによる溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：356（M+H）。

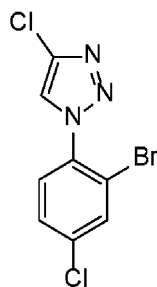
40

【0267】

50

中間体 4 5

1 - (2 - ブロモ - 4 - クロロフェニル) - 4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール
ール
 【化 7 7】



10

【0 2 6 8】

工程 A : 1 - (2 - ブロモ - 4 - クロロフェニル) - 4 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール : 1 - アジド - 2 - ブロモ - 4 - クロロベンゼン (6 6 0 m g、2 . 8 4 m m o l) のトルエン (1 2 m L) における攪拌溶液に、トリブチルスタンニルアセチレン (1 0 7 3 m g、3 . 4 1 m m o l) を加え、混合物を 1 1 0 °C で一晩にわたって攪拌した。反応混合物を r t に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (5 % ~ 2 0 % の酢酸エチル / ヘキサンによる溶出) によって精製して、表題化合物を得た。

20

【0 2 6 9】

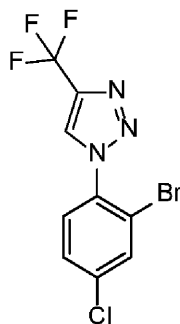
工程 B : 1 - (2 - ブロモ - 4 - クロロフェニル) - 4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール : 1 - (2 - ブロモ - 4 - クロロフェニル) - 4 - (トリブチルスタンニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール (1 . 0 g、1 . 8 2 6 m m o l) のアセトニトリル (1 5 m L) における攪拌溶液に、N C S (0 . 3 6 6 g、2 . 7 4 m m o l) を加えた。反応混合物を 6 0 °C で一晩にわたって攪拌した。混合物を r t に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (2 0 % の酢酸エチル / ヘキサンによる溶出) によって精製して、表題化合物を得た。M S (E S ⁺) m / z : 2 9 2、2 9 4 (M + H)。

【0 2 7 0】

30

中間体 4 6

1 - (2 - ブロモ - 4 - クロロフェニル) - 4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1,
2, 3 - トリアゾール
 【化 7 8】



40

【0 2 7 1】

過剰量の 3, 3, 3 - トリフルオロプロピンを、1 - アジド - 2 - ブロモ - 4 - クロロベンゼン (4 . 0 g、1 7 . 2 1 m m o l) および酸化銅 (I) (0 . 2 4 6 g、1 . 7 2 1 m m o l) のアセトニトリル (4 3 . 0 m L) における攪拌された混合物に r t で 3 0 分間吹き込んだ。混合物を一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (2 0 % の酢酸エチル / ヘキサンによる溶出) によって精製して、表題化合物を得た。M S (E S ⁺) m / z : 3 2 6、3 2 8 (M + H)。

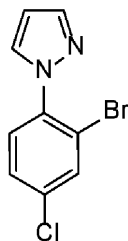
50

【0272】

中間体47

1-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール

【化79】



10

【0273】

2-ブロモ-4-クロロ-1-フルオロベンゼン (6.00 g、28.60 mmol) のDMF (30 mL) における攪拌された混合物に、1H-ピラゾール (2.15 g、31.50 mmol) および Cs_2CO_3 (23.33 g、71.60 mmol) をrtで加えた。混合物を100℃で15時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、塩化アンモニウム水溶液 (飽和、30 mL) により反応停止させた。混合物をEtOAcにより抽出した (20 mL、3回)。一緒にした有機画分をブライン (飽和、20 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 10:1 による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.77–7.65 (m, 2H), 7.54–7.38 (m, 2H), 6.55–6.45 (m, 1H)。

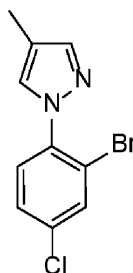
20

【0274】

中間体48

1-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾール

【化80】



30

【0275】

表題化合物を、中間体47の合成において記載される手順によって4-メチル-1H-ピラゾールから調製した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46–7.41 (m, 1H), 7.40–7.35 (m, 1H), 2.17 (s, 3H)。

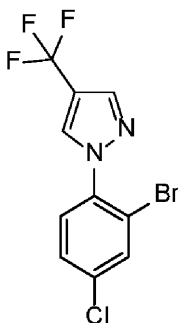
40

【0276】

中間体49

1-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール

【化 8 1】



10

【0 2 7 7】

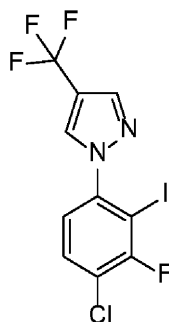
表題化合物を、中間体 4 7 の合成において記載される手順によって 4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールから調製した。MS (ESI) m/z : 325、327 (M+H)。

【0 2 7 8】

中間体 5 0

1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-ヨードフェニル)-4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール

【化 8 2】



20

【0 2 7 9】

表題化合物を、中間体 4 7 の合成において記載される手順によって 4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾールおよび 1-クロロ-2, 4-ジフルオロ-3-ヨードベンゼンから調製した。MS (ESI) m/z : 391. 1 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96-8.03 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45-7.57 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 1H)。

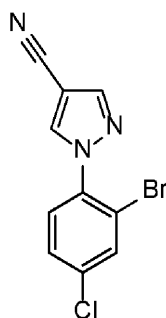
30

【0 2 8 0】

中間体 5 1

1-(2-ブロモ-4-クロロフェニル)-4-カルボニトリル-1H-ピラゾール

【化 8 3】



40

【0 2 8 1】

表題化合物を、中間体 4 7 の合成において記載される手順によって 1H-ピラゾール-4-カルボニトリルから調製した。MS (ESI) m/z : 282、284 (M+H)。

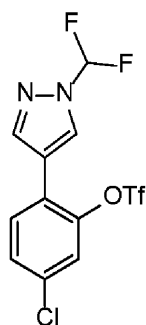
50

【0282】

中間体52

5-クロロ-2-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニ
ルトリフルオロメタンスルホナート

【化84】



10

【0283】

工程A：5-クロロ-2-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)
フェノール：1-(ジフルオロメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,
3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (282 mg、1.157 mmol)、2-ブロモ-5-クロロフェノール (200 mg、0.964 mmol) およ
び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)二塩化物ジ
クロロメタン錯体 (79 mg、0.096 mmol) を圧力解放バイアルにおいて混合し
、脱気および窒素による再充填を行った(3回)。続いて、ジオキサン(6 mL)および
リン酸カリウム(三塩基性)(3 M水溶液)(1 mL)を加えた。反応混合物を80℃で
3時間攪拌した。反応混合物をrtに冷却し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマト
グラフィー(50%の酢酸エチル/ヘキサンによる溶出)によって精製して、表題化合物
を得た。MS(ES⁺) m/z：245 (M+H)。

20

【0284】

工程B：5-クロロ-2-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)
フェニルトリフルオロメタンスルホナート：5-クロロ-2-(1-(ジフルオロメチ
ル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェノール (90 mg、0.368 mmol) およ
びヒューニッヒ塩基 (0.193 mL、1.104 mmol) のジクロロメタン (2 mL)
における0℃での混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(DCMにおいて1
M) (0.552 mL、0.552 mmol) を滴下して加えた。混合物をrtで3時間
攪拌した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%の酢酸エ
チル/ヘキサンによる溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS(ES⁺) m/
z：377 (M+H)。

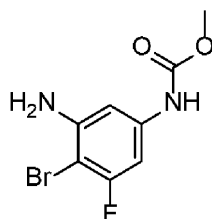
30

【0285】

中間体53

(3-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロフェニル)カルバミン酸メチル

【化85】



40

【0286】

工程A：2-フルオロ-4,6-ジニトロフェノール：2-フルオロフェノール (10
g、89 mmol) のDCM (100 mL) における0℃での攪拌溶液に、硝酸 (10.

50

48 mL、223 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を 25℃で2時間攪拌した。混合物を NaOH 水溶液 (2 M) により反応停止させて、pH を 5 に調節した。混合物を水 (100 mL) により希釈し、EtOAc により抽出した (100 mL、5 回)。一緒にした有機層をブライン (200 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。

【0287】

工程 B: 2-ブロモ-1-フルオロ-3, 5-ジニトロベンゼン: 2-フルオロ-4, 6-ジニトロフェノール (16 g、79 mmol) の DMF (40 mL) およびトルエン (300 mL) における攪拌溶液に、PBr₃ (11.20 mL、119 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を 110℃で1時間攪拌した。混合物を rt に冷却し、EtOAc (200 mL) により希釈し、分液ロートに移した。混合物を水により洗浄し (100 mL、3 回)、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題化合物を得た。

10

【0288】

工程 C: 4-ブロモ-3-フルオロ-5-ニトロアニリン: 2-ブロモ-1-フルオロ-3, 5-ジニトロベンゼン (18 g、67.90 mmol) の AcOH (400 mL、6987 mmol) における攪拌溶液に、鉄 (11.38 g、204 mmol) を少量ずつ加えた。混合物を rt で1時間攪拌し、NaOH 水溶液 (2 M) により反応停止させて、pH を 8 に調節した。混合物を水 (200 mL) により希釈し、EtOAc により抽出し (500 mL、3 回)、ブライン (500 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油: EtOAc = 100:1~3:1) によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.93 (s, 1H), 6.62 (dd, J = 2.7, 9.8 Hz, 1H), 4.15 (brs, 2H)。

20

【0289】

工程 D: (4-ブロモ-3-フルオロ-5-ニトロフェニル) カルバミン酸メチル: 4-ブロモ-3-フルオロ-5-ニトロアニリン (12 g、35.70 mmol) および DIEA (18.73 mL、107 mmol) の DCM (250 mL) における 0℃での攪拌溶液に、クロロギ酸メチル (8.44 mL、107 mmol) を滴下して加えた。混合物を 25℃で15時間攪拌した。水 (30 mL) を加え、混合物を EtOAc により抽出した (200 mL、3 回)。一緒にした有機画分をブライン (200 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 100:1~3:1) によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.02 (brs, 1H), 3.82 (s, 3H)。

30

【0290】

工程 E: (3-アミノ-4-ブロモ-5-フルオロフェニル) カルバミン酸メチル: (4-ブロモ-3-フルオロ-5-ニトロフェニル) カルバミン酸メチル (9.50 g、29.20 mmol) の EtOH (90 mL) および水 (30 mL) における溶液に、鉄 (3.26 g、58.4 mmol)、塩化アンモニウム (6.24 g、117 mmol) を加え、混合物を 90℃で2時間攪拌した。混合物を rt に冷却し、セライトのパッドでろ過した。固体を EtOH (20 mL、2 回) および水 (50 mL) により洗浄した。ろ液を EtOAc により抽出した (100 mL、3 回)。一緒にした有機画分をブライン (100 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.74 (brs, 1H), 6.57 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.25 (brs, 2H), 3.76 (s, 3H)。

40

【0291】

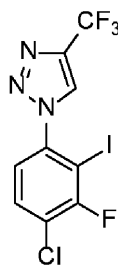
中間体 54

1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-ヨードフェニル)-4-(トリフルオロメチル)

50

)-1H-1, 2, 3-トリアゾール

【化86】



10

【0292】

工程A：1-アジド-4-クロロ-3-フルオロ-2-ヨードベンゼン：4-クロロ-3-フルオロ-2-ヨードアニリン（300mg、1.105mmol）のEtOAc（6.9mL）における溶液に、HCl溶液（37重量%、2.3mL、27.8mmol）／水（6.9mL）を0℃で加えた。得られた混合物を10分間攪拌した。この懸濁物に、亜硝酸ナトリウム（84mg、1.216mmol）の水（0.5mL）における溶液を3分かけて加えた。反応液を30分間攪拌した。0.5mLの水におけるアジ化ナトリウム（79mg、1.216mmol）の溶液を上記反応混合物にゆっくり加えた。その後、混合物を窒素下、氷水浴において攪拌し、rtに一晩加温した。混合物を酢酸エチルにより抽出した（2回、30mL）。一緒にした有機画分をブライン（30mL）により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た。

20

【0293】

工程B：1-（4-クロロ-3-フルオロ-2-ヨードフェニル）-4-（トリフルオロメチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール：3, 3, 3-トリフルオロプロピン（104mg、1.105mmol）を、1-アジド-4-クロロ-3-フルオロ-2-ヨードベンゼン（329mg、1.105mmol）および酸化銅（I）（15.81mg、0.111mmol）のアセトニトリル（2.8mL）における攪拌された混合物に10分間吹き込んだ。その後、反応容器に蓋をし、反応容器を密封した。反応混合物をrtで一晩攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0%～10%の酢酸エチル／ヘキサンによる溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：391.6（M+H）。

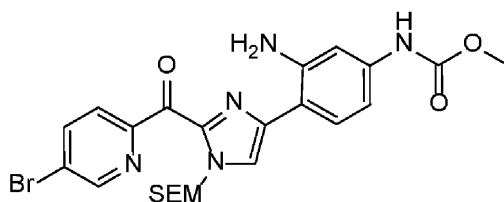
30

【0294】

中間体55

（3-アミノ-4-（2-（5-ブロモピコリノイル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-イミダゾール-4-イル）フェニル）カルバミン酸メチル

【化87】



40

【0295】

中間体15（40g、79mmol）、中間体19（25.3g、87mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（4.55g、3.94mmol）、DMF（354mL）およびリン酸カリウム（三塩基性）（50.1g、236mmol）の混合物を60℃で3.5時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、ほとんどの溶媒を減圧下で除いた。残渣を酢酸エチル（200mL）により希釈し、水により洗浄し（3

50

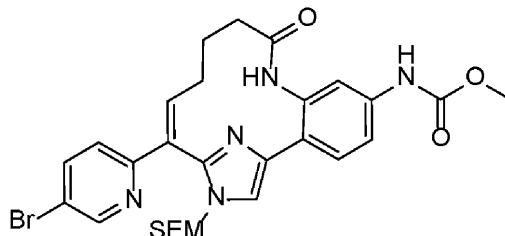
回、100 mL)、次いでブライン(100 mL)により洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~60%のEtOAc/ヘキサン(グラジエント)による溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS(ES⁺) m/z: 546、548 [M+H]
。

【0296】

中間体56

(3-アミノ-4-(2-(5-ブロモピコリノイル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)カルバミン酸メチル

【化88】



【0297】

工程A: (5-((2-(2-(5-ブロモピコリノイル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(メトキシカルボニル)アミノ)フェニル)アミノ)-5-オキソペンチル)トリフェニルホスホニウムブロミド: 中間体55(36.5 g、66.8 mmol)、(4-カルボキシブチル)トリフェニルホスホニウムブロミド(32.6 g、73.5 mmol)のDCM(230 mL)における混合物に、DIEA(35.0 mL、200 mmol)およびHATU(30.5 g、80 mmol)を加えた。混合物をrtで2時間攪拌し、反応混合物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~6%のMeOH/DCM(グラジエント)による溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS(ES⁺) m/z: 890、892 [M+H]。

【0298】

工程B: ((12Z, 8Z)-9-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4-オキソ-11-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-11H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-8-エン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル: (5-((2-(2-(5-ブロモピコリノイル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(メトキシカルボニル)アミノ)フェニル)アミノ)-5-オキソペンチル)トリフェニルホスホニウムブロミドの脱気THF(3000 mL)における0℃での溶液に、炭酸セシウム(50 g、153 mmol)を加えた。混合物をrtで16時間攪拌した。固体をろ過によって除き、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣スラリーに100 mLのジエチルエーテルおよび20 mLの水を加え、1時間放置した。固体をろ過によって集め、ジエチルエーテルによりゆすぎ(2回、50 mL)、表題化合物を得た。MS(ES⁺) m/z: 612、614 [M+H]。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 8.65(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.84(dd, J=2.1, 8.2 Hz, 1H), 7.49(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.33(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 6.93-6.84(m, 1H), 5.31(s, 1H), 3.82-3.71(m, 5H), 3.32-3.23(m, 2H), 1.62(m, 4H), 0.95-0.83(m, 2H), 0.77(t, J=8.2 Hz, 2H), -0.06(s, 9H)。

【0299】

中間体57

10

20

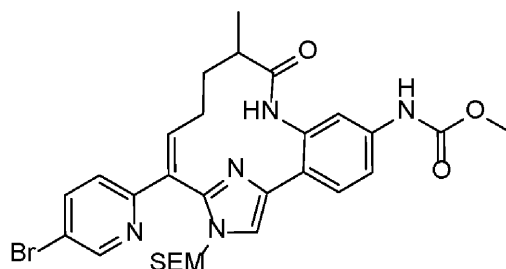
30

40

50

((1² Z, 8 Z) - 9 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキ
ソ - 1¹ - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1¹ H - 3 - アザ - 1 (4,
2) - イミダゾール - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 8 - エン - 2⁴ - イ
ル) カルバミン酸メチル

【化 8 9】



10

【 0 3 0 0 】

工程 A : (5 - ((2 - (2 - (5 - ブロモピコリノイル) - 1 - ((2 - (トリメチ
ルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 5 - ((メトキシカ
ルボニル) アミノ) フェニル) アミノ) - 4 - メチル - 5 - オキソペンチル) トリフェ
ニルホスホニウムブロミド : 中間体 5 5 (5. 0 0 g、9. 1 5 mmol)、(4 - カルボ
キシペンチル) トリフェニルホスホニウムブロミド (4. 1 8 g、9. 1 5 mmol) お
よび D I E A (1 5. 9 8 mL、9 1 mmol) の DCM (5 0 mL) における攪拌され
た混合物に、2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホス
フィナン 2, 4, 6 - トリオキシド (1 1. 6 4 g、1 8. 3 0 mmol) を 3 0 °C で加
えた。混合物を 3 0 °C で 1 6 時間攪拌した。混合物を水により希釈し、E t O A c により
抽出した (1 0 0 mL、2 回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し (5 0 mL、
2 回)、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカで
のフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM : C H₃ O H = 5 0 : 1) によって精製
して、表題化合物を得た。MS (E S I) m/z 9 0 4. 2、9 0 6. 2 (M - B r)

20

。

【 0 3 0 1 】

工程 B : ((1² Z, 8 Z) - 9 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル -
4 - オキソ - 1¹ - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1¹ H - 3 - ア
ザ - 1 (4, 2) - イミダゾール - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 8 - エン -
2⁴ - イル) カルバミン酸メチル : 表題化合物を、中間体 5 6 の合成において記載される
手順 (工程 B) によって調製した。生成物をシリカでのフラッシュカラムクロマトグラ
フィー (石油エーテル : E t O A c = 1 0 : 1 ~ 2 : 1、グラジエント) によって精製して
、表題化合物を得た。MS (E S I) m/z 6 2 6. 2、6 2 8. 2 (M + H)。

30

【 0 3 0 2 】

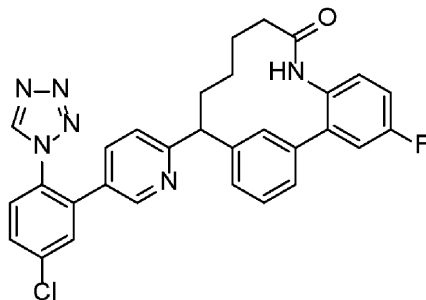
[実施例]

[実施例 1 (ラセミ体)、1 - a および 1 - b]

9 - (5 - (5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル) ピリジン
- 2 - イル) - 2⁵ - フルオロ - 3 - アザ - 1 (1, 3), 2 (1, 2) - ジベンゼナシ
クロノナファン - 4 - オン

40

【化 90】



【0303】

1A: 6-(1-(2'-amino-5'-fluorophenyl)-3-ethylpyridin-3-yl)butan-3-yl 1-(4-chlorophenyl)-1H-tetrazol-5-yl pyridin-3-yl ether (5.00 g, 19.25 mmol), (3-amino-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)phenyl) carbamic acid methyl ester (5.48 g, 23.10 mmol), Pd-Xphos 前駆触媒 (0.796 g, 0.963 mmol) および脱気ジオキサン (77 mL) を、磁石攪拌子を備える 500 mL 丸底フラスコに加えた。この混合物に、リン酸カリウムの脱気水溶液 (3 M, 19.3 mL, 57.8 mmol) を加えた。混合物を油浴において 80 °C で 4 時間攪拌し、rt に冷却した。混合物を酢酸エチルにより抽出した (2 回、100 mL)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~100% の酢酸エチル/ヘキサンによる溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 335 (M+H)。

【0304】

1B: 3'-(1-(5-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)pyridin-2-yl)butan-3-yl 1-(5-fluorophenyl)-2-aminopyridin-3-yl ether (550 mg, 1.645 mmol) および TEA (0.48 mL, 3.44 mmol) の DCM (5 mL) における溶液に、TBSPS-Cl (0.5 mL, 1.946 mmol) を rt で加えた。反応混合物を 1 時間攪拌し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~50% の酢酸エチル/ヘキサンによる溶出) によって直接に精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 573 (M+H)。

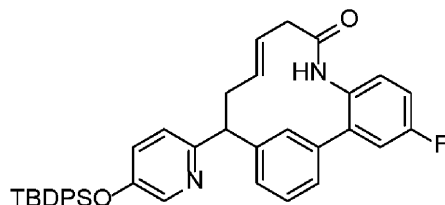
【0305】

1C: N-(3'-(1-(5-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)pyridin-2-yl)butan-3-yl)-2-aminopyridin-3-yl 1-(5-fluorophenyl)-2-aminopyridin-3-yl ether (3.3 g, 5.76 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (10.06 mL, 57.6 mmol) のジクロロメタン (28.8 mL) における攪拌された混合物に、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド (酢酸エチルにおいて 50%, 7.33 g, 11.52 mmol) を加えた。混合物を rt で 1 時間攪拌した。混合物を DCM (20 mL) により希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液 (飽和、15 mL) により洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン=30% (v/v) による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 641 (M+H)。

【0306】

1D: (E)-9-(5-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)pyridin-2-yl)-2⁵-fluoro-3-azabenzonaphthalene-6-yl ether:

【化 9 1】



【0307】

脱気トルエン（281 mL）を、500 mL 丸底フラスコにおける窒素下の 1C（3.6 g、5.62 mmol）、Zhan 触媒-1B（0.824 g、1.123 mmol）および p-トルエンスルホン酸一水和物（0.855 g、4.49 mmol）の混合物に加えた。混合物を 50 °C で一晩撹拌した。混合物を r t に冷却し、ジクロロメタン（400 mL）により希釈した。溶液を重炭酸ナトリウム水溶液（飽和、100 mL）により洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（0%～40%の酢酸エチル／ヘキサンによる溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：613（M+H）。

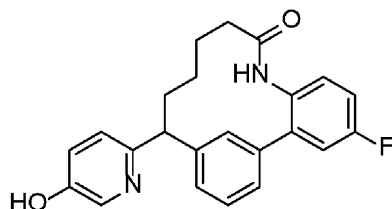
10

【0308】

1E：2⁵-フルオロ-9-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）-3-アザ-1（1,3）, 2（1,2）-ジベンゼナシクロノナファン-4-オン：

【化 9 2】

20



【0309】

1D（600 mg、0.979 mmol）、Pd（OH）₂（20 wt%担持炭素、68.7 mg、0.098 mmol）およびメタノール（9.8 mL）の混合物を水素バルーンのもと、r t で16時間撹拌した。混合物をセライトのパッドでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。THF（9.4 mL）に溶解した粗生成物をTBAF（THFにおいて1 M、1.9 mL、1.9 mmol）により処理した。混合物を r t で1時間撹拌し、その後、塩化アンモニウム（10 mL）により反応停止させ、酢酸エチルにより抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（EtOH-EtOH（3:1）／ヘキサンによる溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：377（M+H）。

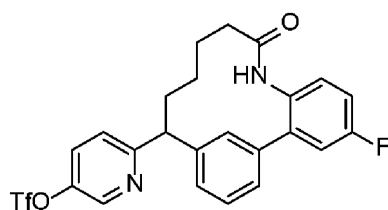
30

【0310】

1F：6-（2⁵-フルオロ-4-オキソ-3-アザ-1（1,3）, 2（1,2）-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル）ピリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホナート：

40

【化 9 3】



【0311】

1E（350 mg、0.930 mmol）およびヒューニッヒ塩基（487 μL、2.79 mmol）のDCM（9.3 mL）における撹拌された混合物に、Tf₂O（DCM

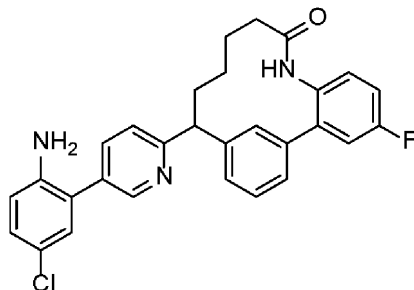
50

において1 M、1.4 mL、1.4 mmol)を加えた。混合物をrtで2時間攪拌した。混合物をジクロロメタン(10 mL)により希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液(飽和、10 mL)により洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサンによる溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 509 (M+H)。

【0312】

1 G: 9-(5-(2-アミノ-5-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-2⁵-フルオロ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-4-オン:

【化94】



【0313】

磁石攪拌子を備えるマイクロ波用バイアルに、1 F(100 mg、0.197 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(32.1 mg、0.039 mmol)、4-クロロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(59.8 mg、0.236 mmol)、CsF(90.0 mg、0.590 mmol)および脱気ジオキサン(2.4 mL)を加えた。バイアルを密封し、混合物を油浴において100℃で2時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc-EtOH(3:1)/ヘキサンによる溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 486 (M+H)。

【0314】

実施例1: 9-(5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-2⁵-フルオロ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-4-オン

実施例1-a: (S)-9-(5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-2⁵-フルオロ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-4-オン

実施例1-b: (R)-9-(5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-2⁵-フルオロ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-4-オン

1 G(95 mg、0.195 mmol)、アジ化ナトリウム(38.1 mg、0.586 mmol)およびオルトギ酸トリメチル(65 μl、0.586 mmol)の酢酸(1 mL)における溶液を90℃で2時間攪拌し、rtに冷却した。溶液を酢酸エチル(20 mL)により希釈し、重炭酸ナトリウムにより洗浄し、次いでブラインにより洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc-EtOH(3:1)/ヘキサンによる溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 539 (M+H)。

【0315】

ラセミ体をキラル逆相SFC(OJ、21×250 mm、40% MeOH-MeCN(2:1)/CO₂、60 mL/分、100 バール、35℃)によって分離して、実施例1

10

20

30

40

50

－a（速く溶出する方）および実施例1－b（遅く溶出する方）を得た。絶対配置を生物学的データおよび近縁アナログのX線構造に基づいて帰属した。MS（ES⁺）m/z：539（M+H）；¹H NMR（500MHz，CDCl₃）：δ 8.40（s，1H）；8.32（s，1H）；7.55－7.63（m，3H）；7.46－7.50（m，2H）；7.42（t，J=7.7Hz，1H）；7.17－7.23（m，3H）；7.07－7.12（m，3H）；6.71（s，1H）；4.15（t，J=7.7Hz，1H）；2.25－2.29（m，2H）；2.14（t，J=6.9Hz，2H）；1.72－1.78（m，1H）；1.44－1.47（m，2H）；0.99（d，J=6.4Hz，1H）。

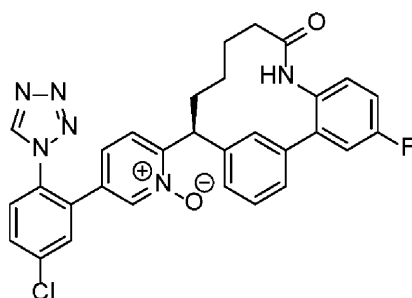
【0316】

10

〔実施例2－a〕

(S) 5－(5－クロロ－2－(1H－テトラゾール－1－イル)フェニル)－2－(2⁵－フルオロ－4－オキソ－3－アザ－1(1,3)，2(1,2)－ジベンゼナシクロノナファン－9－イル)ピリジン1－オキシド

【化95】



20

【0317】

実施例1－a（35mg、0.065mmol）のDCM（1mL）における溶液に、m-CPBA（22.4mg、0.13mmol）を加えた。反応混合物をrtで3時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（EtOAc－EtOH（3：1）／ヘキサンによる溶出）によって直接に精製して、所望の生成物を得た。MS（ES⁺）m/z：555（M+H）；¹H NMR（500MHz，DMSO-d₆）：δ 9.68（s，1H）；9.53（s，1H）；8.20（s，1H）；7.89（s，1H）；7.83（s，2H）；7.60（s，1H）；7.50（d，J=8.3Hz，1H）；7.32－7.37（m，2H）；7.21－7.28（m，3H）；6.95（d，J=8.3Hz，1H）；6.88（d，J=7.6Hz，1H）；4.56（d，J=12.8Hz，1H）；2.27（t，J=9.6Hz，1H）；1.82－2.04（m，4H）；1.47（m，1H）；1.20（m，1H）；1.05（t，J=7.2Hz，1H）。

30

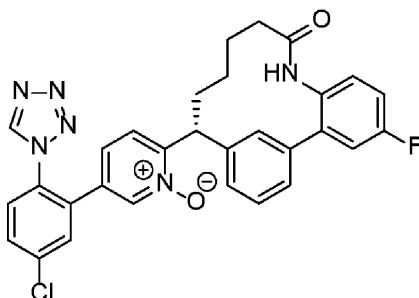
【0318】

〔実施例2－b〕

(R) 5－(5－クロロ－2－(1H－テトラゾール－1－イル)フェニル)－2－(2⁵－フルオロ－4－オキソ－3－アザ－1(1,3)，2(1,2)－ジベンゼナシクロノナファン－9－イル)ピリジン1－オキシド

40

【化96】



50

【0319】

実施例2-bを、実施例2-aに記載される手順によって実施例1-bから調製した。
 MS (ES⁺) m/z: 555 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.68 (s, 1H); 9.53 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.83 (s, 2H); 7.60 (s, 1H); 7.50 (d, J=8.3 Hz, 1H); 7.32-7.37 (m, 2H); 7.21-7.28 (m, 3H); 6.95 (d, J=8.3 Hz, 1H); 6.88 (d, J=7.6 Hz, 1H); 4.56 (d, J=12.8 Hz, 1H); 2.27 (t, J=9.6 Hz, 1H); 1.82-2.04 (m, 4H); 1.47 (m, 1H); 1.20 (m, 1H); 1.05 (t, J=7.2 Hz, 1H)。

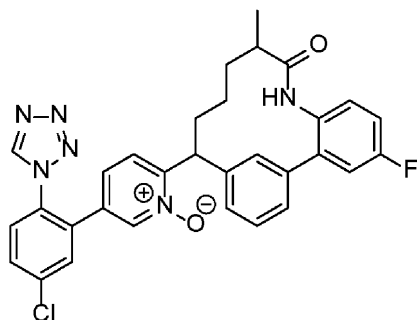
10

【0320】

[実施例3 (ラセミ体)、3-a、3-b、3-cおよび3-d]

5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁵-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化97】



20

【0321】

実施例3を、ブター3-エン酸を1Cの合成において2-メチルブター3-エン酸で置き換えることによって実施例1および実施例2に記載手順によって調製した。

【0322】

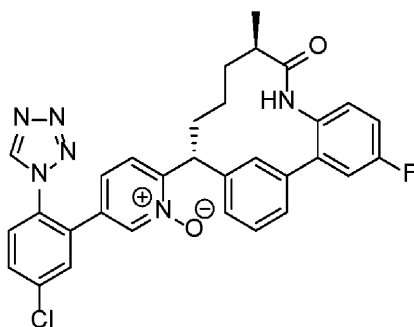
4つのジアステレオマーをキラル逆相HPLC(IC-H、4.6×250 mm、50%のMeOH/CO₂、2.4 mL/分、100バール、40℃)によって分離した。絶対配置をX線分光データおよび¹H NMR分光データに基づいて帰属した。

30

【0323】

実施例3-a: 5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-((5R,9R)-2⁵-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド
:

【化98】



40

【0324】

実施例3-aをピーク1として単離した。MS (ES⁺) m/z: 569 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.67 (s, 1H), 9.40 (s,

50

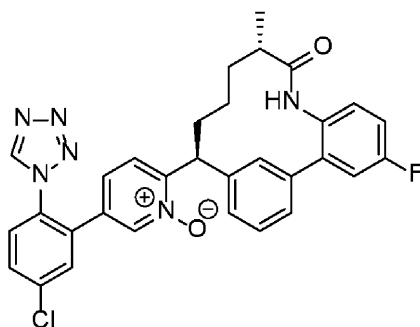
1 H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82–7.84 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31–7.39 (m, 2H), 7.19–7.26 (m, 3H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.49 (dd, J=13.0, 3.6 Hz, 1H), 2.29 (d, J=9.3 Hz, 1H), 1.94 (m, 1H); 1.70 (t, J=11.7 Hz, 2H), 1.25 (m, 3H); 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

【0325】

実施例 3-b: 5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-((5S, 9S)-2⁵-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1, 3), 2(1, 2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

10

【化99】



20

【0326】

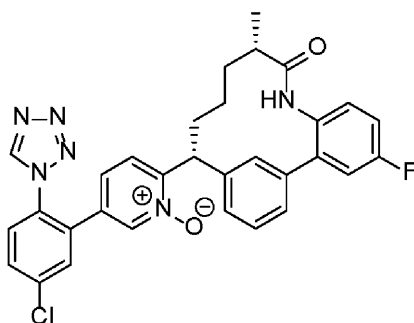
実施例 3-b をピーク 2 として単離した。MS (ES⁺) m/z: 569 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.67 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82–7.84 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31–7.39 (m, 2H), 7.19–7.26 (m, 3H), 6.97 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.49 (dd, J=13.0, 3.6 Hz, 1H), 2.29 (d, J=9.3 Hz, 1H), 1.95 (m, 1H); 1.70 (t, J=11.7 Hz, 2H), 1.25 (m, 3H); 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

30

【0327】

実施例 3-c: 5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-((5S, 9R)-2⁵-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1, 3), 2(1, 2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化100】



40

【0328】

実施例 3-c をピーク 3 として単離した。MS (ES⁺) m/z: 569 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.65 (s, 1H), 9.51 (s,

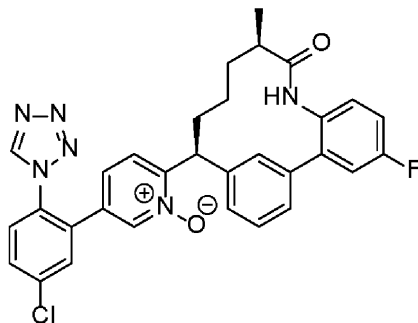
50

1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79–7.83 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.29–7.37 (m, 3H), 7.21 (d, J=6.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 1.85 (br s, 4H), 1.18–1.36 (m, 3H), 0.92 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

【0329】

実施例3-d: 5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(⁵R, ⁹S)-2⁵-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1, 3), 2(1, 2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド
:
【化101】

10



20

【0330】

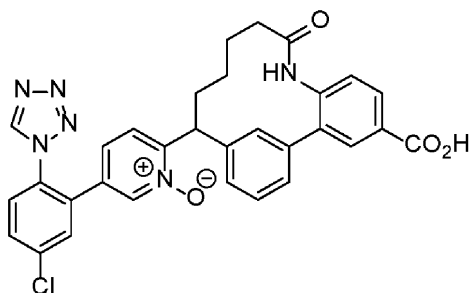
実施例3-dをピーク4として単離した。MS (ES⁺) m/z: 569 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, DMSO): δ 9.65 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79–7.83 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.29–7.37 (m, 3H), 7.21 (d, J=6.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 1.85 (br s, 4H), 1.18–1.36 (m, 3H), 0.92 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

【0331】

[実施例4 (ラセミ体)、4-aおよび4-b]

30

2-(2⁵-カルボキシ-4-オキソ-3-アザ-1(1, 3), 2(1, 2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)-5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン1-オキシド
【化102】

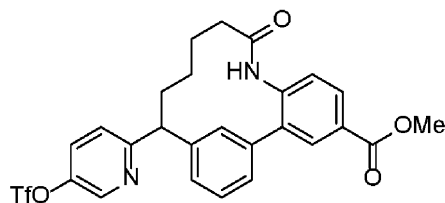


40

【0332】

4A: 4-オキソ-9-(5-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ピリジン-2-イル)-3-アザ-1(1, 3), 2(1, 2)-ジベンゼナシクロノナファン-2⁵-カルボン酸メチル:

【化 103】



【0333】

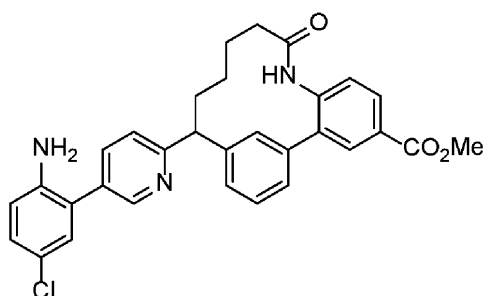
4 Aを、中間体 1 および中間体 20を出発物質として用いて 1 Fの合成と同じ合成経路によって調製した。MS (ES⁺) m/z: 549 (M+H)。

10

【0334】

4 B: 9-(5-(2-アミノ-5-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-2⁵-カルボン酸メチル:

【化 104】



20

【0335】

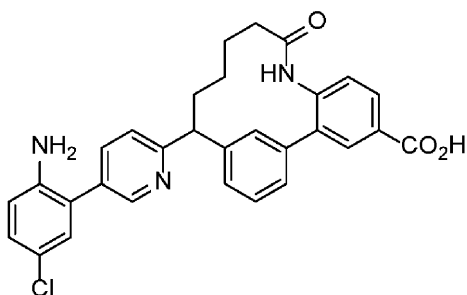
4 Bを、1 Gの合成において記載される手順によって 4 Aから調製した。MS (ES⁺) m/z: 526 (M+H)。

【0336】

4 C: 9-(5-(2-アミノ-5-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-2⁵-カルボン酸:

30

【化 105】



【0337】

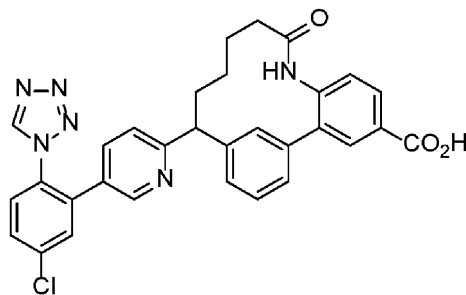
4 B (80 mg、0.152 mmol) の MeOH (760 μl) および THF (760 μl) における溶液に、水酸化ナトリウムの水溶液 (3 M、152 μl、0.456 mmol) を加えた。混合物を rt で一晩攪拌し、HCl (1 M) により中和して pH 5 にした。混合物を減圧下で濃縮し、真空乾燥した。残渣を、さらに精製することなく使用した。MS (ES⁺) m/z: 512 (M+H)。

40

【0338】

4 D: 9-(5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-2⁵-カルボン酸:

【化 106】



【0339】

10

4Dを、1Hの合成において記載される手順によって4Cから調製した。MS (ES⁺) m/z: 565 (M+H)。

【0340】

実施例4:

4D (73 mg, 0.129 mmol) のDCM (1 mL) における溶液に、m-CPPA (96 mg, 0.388 mmol) を加えた。得られた溶液をrtで2時間攪拌した。固体が析出した。溶液をろ過し、固体をDCM (5 mL) により洗浄して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 565 (M+H)。

【0341】

実施例4のラセミ体サンプルをキラル分離に供した (Whelek 30×250 mm、60%のMeOH (0.2% NH₄OH) / CO₂、70 mL/分、100 バール、35 °C)。両方のエナンチオマーの分画物を別々に集め、減圧下で濃縮した。遅く溶出する方の溶離液からの残渣を濃縮し、1滴の5%クエン酸溶液および2滴のKH₂PO₄によって中和し、その後、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~20%のメタノール/DCMによる溶出) によって精製して、実施例4-aを得た。MS (ES⁺) m/z: 581 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): 13.05 (br s, 1H), 9.73-9.75 (m, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88-7.93 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.28-7.39 (m, 3H), 6.94 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 2.32 (t, 1H), 1.91-1.99 (m, 2H), 1.80 (br s, 1H), 1.47 (br s, 1H), 1.23 (br s, 1H), 1.02 (m, 1H)。

20

30

【0342】

速く溶出する方の溶離液からの残渣を2 mLの50%DCM/メタノールに溶解し、2滴の1M KH₂PO₄および1滴の5%クエン酸溶液を加えた。混合物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~20%のメタノール/DCMによる溶出) によって精製して、実施例4-bを得た。MS (ES⁺) m/z: 581 (M+H)。

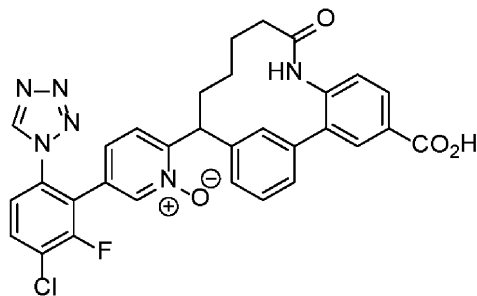
【0343】

[実施例5 (ラセミ体)、5-aおよび5-b]

40

2-(2⁵-カルボキシ-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)-5-(3-クロロ-2-フルオロ-6-1H-テトラゾール-1-イル)フェニルピリジン1-オキシド

【化 1 0 7】



【0 3 4 4】

10

実施例 5 を、実施例 4 の合成において記載される手順によって調製した。MS (ES⁺) m/z : 599 (M+H)。

【0 3 4 5】

実施例 5 のラセミ体サンプルを SFC によるキラル分離 (OD-H、2 × 25 cm、30 % の MeOH (NH₄OH) / CO₂、100 バール、60 mL / 分、35 °C) に供して、実施例 5-a (速く溶出する方) および実施例 5-b (遅く溶出する方) を得た。MS (ES⁺) m/z : 599 (M+H)。

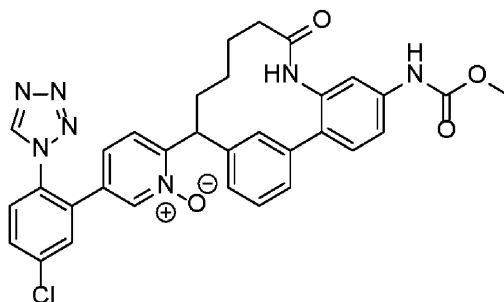
【0 3 4 6】

[実施例 6 (ラセミ体)、6-a および 6-b]

5 - (5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

20

【化 1 0 8】

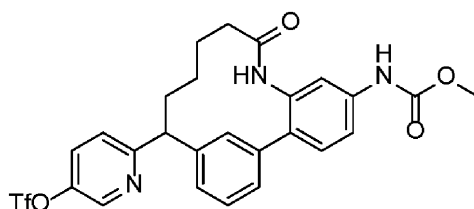


30

【0 3 4 7】

6A : 6-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホナート :

【化 1 0 9】



40

【0 3 4 8】

6A を、中間体 1 および中間体 19 を出発物質として用いて 1F の合成と同じ合成経路によって調製した。MS (ES⁺) m/z : 564 (M+H)。

【0 3 4 9】

実施例 6 :

実施例 6 を、実施例 1 および実施例 2 の合成において記載される合成経路に従って 6A から調製した。MS (ES⁺) m/z : 610 (M+H)。

【0 3 5 0】

50

実施例 6 のラセミ体サンプルを SFC によるキラル分離 (IC、30×250mm、80%の2:1 MeOH:MeCN/CO₂、70mL/分、100パール、35℃) に供して、実施例 6-a (遅く溶出する方) および実施例 6-b (速く溶出する方) を得た。MS (ES⁺) m/z: 610 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.81 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79–7.83 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.02 (m, 1H)。

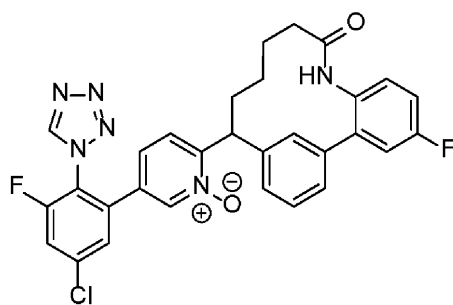
10

【0351】

[実施例 7-a および実施例 7-b]

5-(5-クロロ-3-フルオロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁵-フルオロ-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化110】

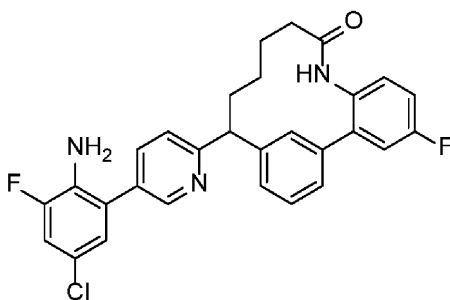


20

【0352】

7A: 9-(5-(2-アミノ-5-クロロ-3-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2⁵-フルオロ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-4-オン:

【化111】



30

【0353】

バイアルに、1F (110mg、0.216mmol)、酢酸カリウム (42.5mg、0.433mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (71.4mg、0.281mmol) およびクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム (II) (15.98mg、0.022mmol) の混合物を加えた。バイアルを、脱気および窒素による再充填に3回供した。続いて、脱気ジオキサン (2.4mL) を加え、得られた混合物を100℃で1時間攪拌した。混合物をrtに冷却した。2-ブロモ-4-クロロ-6-フルオロアニリン (72.8mg、0.324mmol) およびクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル) [2-(2-アミノエチル)フェニル]パラジウム (II) (15.98mg、0.022mmol) の脱気ジオキサン (1mL) における溶液を加え、続いて、リン酸カ

40

50

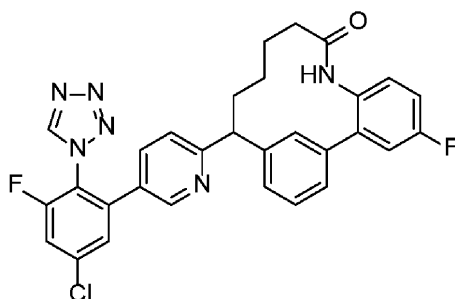
リウム（三塩基性）水溶液（3 M、0.22 mL、0.66 mmol）を加えた。反応混合物を100℃で1時間撹拌した。反応混合物をrtに冷却し、高速フラッシュカラムクロマトグラフィー（EtOAc-EtOH（3：1）／ヘキサン＝40%（v／v）による溶出）によって直接に精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：504（M+H）。

【0354】

7B：9-（5-（5-クロロ-3-フルオロ-2-（1H-テトラゾール-1-イル）フェニル）ピリジン-2-イル）-2⁵-フルオロ-3-アザ-1（1，3），2（1，2）-ジベンゼナシクロノナファン-4-オン：

【化112】

10



【0355】

7A（36 mg、0.071 mmol）およびオルトギ酸トリメチル（7.58 mg、0.071 mmol）の酢酸（1 mL）における撹拌された混合物に、アジ化ナトリウム（4.64 mg、0.071 mmol）を加えた。混合物を90℃で2時間撹拌した。混合物をrtに冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（EtOAc-EtOH（3：1）／ヘキサン＝30%（v／v）～70%（v／v）による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：557（M+H）。

20

【0356】

実施例7：

m-CPBA（11.15 mg、0.065 mmol）を、7B（18 mg、0.032 mmol）のジクロロメタン（1 mL）における撹拌された混合物に加えた。混合物をrtで一晩撹拌し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（EtOAc-EtOH（3：1）／ヘキサン＝30（v／v）～100%（v／v）による溶出）によって直接に精製して、ラセミ化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：573（M+H）。

30

【0357】

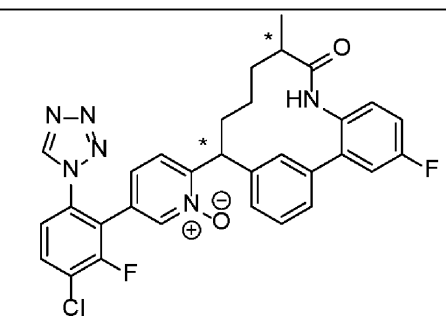
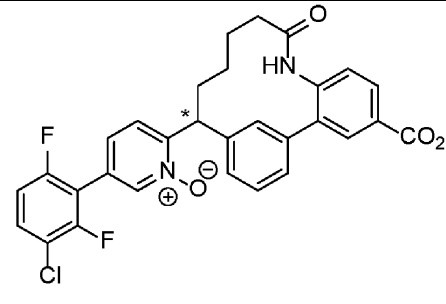
実施例7のラセミ体サンプルをSFCによるキラル分離（IC、21×250 mm、50%のMeOH：MeCN（2：1）／CO₂、60 mL／分、100 バール、35℃）に供して、実施例7-a（速く溶出する方）および実施例7-b（遅く溶出する方）を得た。MS（ES⁺）m/z：573（M+H）；¹H NMR（500 MHz，CH₃OH-d₄）：δ 9.46（s，1H），8.25（s，1H），7.79（d，1H），7.68（s，1H），7.64（s，1H），7.58（d，1H），7.37（t，1H），7.21-7.30（m，4H），7.14（m，1H），6.89（d，1H），4.68（t，1H），2.38（t，1H），2.11（t，1H），1.98（m，2H），1.91（d，1H），1.56（m，1H），1.38（m，1H），1.23（m，1H）。

40

【0358】

上記で記載される手順と、適切な出発物質とを使用することによって、下記の化合物を合成し、LC／MSによって特徴づけした。

【表 1】

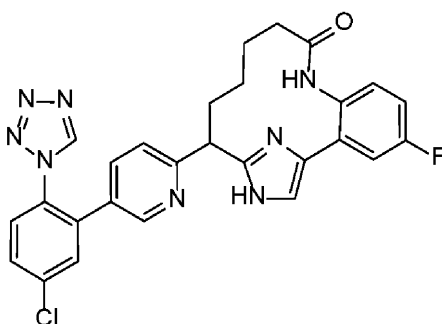
実施例	構造	名称	MS (M+1)
8		5,5-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2 ⁵ -フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド	587
9		2-(2 ⁵ -カルボキシ-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン 1-オキシド	565

【0359】

[実施例 10 (ラセミ体)、10 a および 10 b]

(Z)-9-(5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-2⁵-フルオロ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-4-オン

【化 113】



【0360】

10A: 5-(4-メトキシベンジル)オキシ)-2-メチルピリジン: 6-メチルピリジン-3-オール (10 g、92 mmol) の DMF (150 mL) における 0℃での攪拌された混合物に、NaH (5.50 g、137 mmol、60 重量%) を少量ずつ加えた。添加後、混合物を窒素下において 0℃で 30 分間攪拌した。PMB-Cl (14.86 mL、110 mmol) を反応液に滴下して加え、反応液を、2 時間にわたって攪拌しながら rt に加温した。反応を塩化アンモニウム飽和水溶液 (200 mL) により停止させ、反応液を EtOAc により抽出した (3 回、100 mL)。一緒にした有機層を水により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 4:1 (v/v) による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 230 (M+H)。

【0361】

10B: 2-(5-(4-メトキシベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)酢酸エチル: 10A (7 g、30.5 mmol) の無水 THF (140 mL) における -78℃

での攪拌された混合物に、LDAの溶液（30.5 mL、61.1 mmol、THFにおいて2 M）を加えた。反応混合物を45分間攪拌し、炭酸ジエチル（5.52 mL、45.8 mmol）を反応混合物に滴下して加えた。反応混合物をさらに1時間攪拌した。反応を塩化アンモニウム飽和水溶液（20 mL）により停止させ、反応液をEtOAcにより抽出した（3回、30 mL）。一緒にした有機層をブライン（20 mL）により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc = 10 : 1（v/v）～3 : 1（v/v）による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR（CDCl₃, 400 MHz）：δ 8.36–8.22（m, 1H）, 7.35（d, J = 8.6 Hz, 2H）, 7.25–7.17（m, 2H）, 6.92（d, J = 8.6 Hz, 2H）, 5.09–4.96（m, 2H）, 4.18（q, J = 7.1 Hz, 2H）, 3.82（s, 3H）, 3.80–3.73（m, 2H）, 1.26（t, J = 7.1 Hz, 3H）。

【0362】

10C：2-（5-（（4-メトキシベンジル）オキシ）ピリジン-2-イル）ペンタ-4-エン酸エチル：10B（6 g、19.91 mmol）のTHF（100 mL）における-78℃での攪拌された混合物に、LDAの溶液（11.45 mL、22.90 mmol、THFにおいて2 M）を加えた。反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、臭化アリル（1.9 mL、21.90 mmol）を反応混合物に滴下して加えた。反応液を20℃に加温し、さらに1時間攪拌し、その後、反応を塩化アンモニウム飽和水溶液（60 mL）により停止させた。混合物を分液ロートに移し、EtOAcにより抽出した（3回、60 mL）。一緒にした有機層をブライン（飽和、60 mL）により洗浄し、乾燥し（硫酸ナトリウム）、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc = 10 : 1（v/v）による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：342.1（M+H）。

【0363】

10D：2-（5-（（4-メトキシベンジル）オキシ）ピリジン-2-イル）ペンタ-4-エン酸：MeOH（25 mL）／THF（25 mL）／水（25 mL）の共溶媒における10C（8.6 g、25.2 mmol）、水酸化リチウム一水和物（5.29 g、126 mmol）の混合物を、20℃で1時間攪拌した。混合物をHCl（1 M水溶液）によりpH5に酸性化し、EtOAcにより抽出した（3回、50 mL）。一緒にした有機層をブライン（飽和、60 mL）により洗浄し、乾燥し（硫酸ナトリウム）、ろ過し、濃縮して、表題化合物を得た。これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。MS（ES⁺）m/z：314（M+H）。

【0364】

10E：2-（2-ブロモ-5-フルオロフェニル）-2-オキシエチル-2-（5-（（4-メトキシベンジル）オキシ）ピリジン-2-イル）ペンタ-4-エノアート：10D（2.0 g、6.38 mmol）、2-ブロモ-1-（2-ブロモ-5-フルオロフェニル）エタン-1-オン（2.267 g、7.66 mmol）およびDIEA（2.2 mL、12.5 mmol）のアセトニトリル（20 mL）における溶液を、20℃で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc = 10 : 1（v/v）～3 : 1（v/v）による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：528、530（M+H）；

10F：2-（1-（4-（2-ブロモ-5-フルオロフェニル）-1H-イミダゾール-2-イル）ブター-3-エン-1-イル）-5-（（4-メトキシベンジル）オキシ）ピリジン：10E（2.2 g、4.16 mmol）、酢酸アンモニウム（2.74 mL、41.6 mmol）、およびトルエン（25 mL）／HOAc（5 mL）の共溶媒の、密封されたマイクロ波用バイアルにおける混合物をマイクロ波リアクターにおいて140℃で30分間加熱した。混合物をEtOAcにより抽出した（3回、50 mL）。一緒にし

10

20

30

40

50

た有機層を水（50 mL）およびブライン（飽和、50 mL）により洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc = 20 : 1 ~ 5 : 1 による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 508、510 (M+H)。

【0365】

10G : 2 - (1 - (4 - (2 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) - 5 - (4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン : 10F (1.7 g、3.34 mmol) の DMF (15 mL) における懸濁物に、DIEA (0.7 mL、4.0 mmol) の DMF (3 mL) における 0℃での溶液を加え、混合物を 30 分間攪拌した。SEM-Cl (0.65 mL、3.68 mmol) の DMF (3 mL) における溶液を反応溶液に加えた。反応溶液を 0℃でさらに 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc (200 mL) により希釈し、水 (100 mL) により洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc = 30 : 1 (v/v) ~ 5 : 1 (v/v) による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 638、640 (M+H)。

10

【0366】

10H : 4 - フルオロ - 2 - (2 - (1 - (5 - (4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) - 1 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アニリン : 10G (1.7 g、2.66 mmol)、DMSO (17 mL)、炭酸カリウム (1.104 g、7.99 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.051 g、0.266 mmol) および L-プロリン (0.092 g、0.799 mmol) を、乾燥したシールチューブに加えた。窒素流を混合物に 2 分間吹き込み、その後、水酸化アンモニウム (0.414 g、2.95 mmol) を加えた。チューブを密封し、油浴において 90℃で 20 時間攪拌した。チューブを rt に冷却し、反応を水 (20 mL) により停止させた。混合物を EtOAc により抽出した (3 回、50 mL)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し (2 回、30 mL)、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc = 10 : 1 (v/v) ~ 3 : 1 (v/v) による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 575 (M+H)。

20

30

【0367】

10I : N - (4 - フルオロ - 2 - (2 - (1 - (5 - (4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) - 1 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル) ブター - 3 - エンアミド : 10H (600 mg、1.044 mmol)、ブター - 3 - エン酸 (108 mg、1.253 mmol) の DMF (10 mL) における溶液に、DIEA (0.547 mL、3.13 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃に冷却し、2, 4, 6 - トリプロピル - 1, 3, 5, 2, 4, 6 - トリオキサトリホスホリナン - 2, 4, 6 - トリオキシド (1329 mg、2.088 mmol) (酢酸エチルにおいて 50 重量%) を滴下して加えた。反応液を 5 分間攪拌し、30℃に 1.5 時間加温した。混合物を 0℃に冷却し、重炭酸ナトリウム水溶液（飽和、20 mL）を加えた。混合物を EtOAc により抽出した (2 回、30 mL)。一緒にした有機層をブライン（飽和、20 mL）により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0% ~ 30% の酢酸エチル / 石油エーテル（グラジエント）による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 643 (M+H)。

40

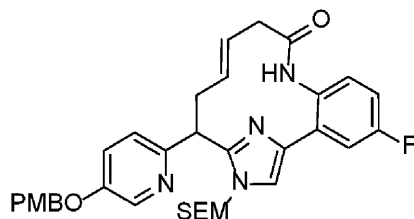
【0368】

10J : (1² Z, 6 E) - 2⁵ - フルオロ - 9 - (5 - (4 - メトキシベンジル)

50

オキシ) ピリジン-2-イル) -1¹ - ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1¹ H-3-アザ-1 (4, 2) -イミダゾラ-2 (1, 2) -ベンゼナシクロノナファン-6-エン-4-オン:

【化114】



10

【0369】

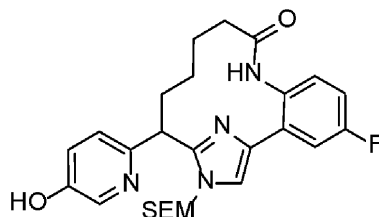
10I (825 mg, 1.283 mmol) のDCE (45 mL) における溶液 (3つのチューブに分割した) に、Grubbs II ((1, 3-ビス (2, 4, 6-トリメチルフェニル) -2-イミダゾリジニリデン) ジクロ (フェニルメチレン) (トリシクロヘキシルホスフィン) ルテニウム) (109 mg を3回, 0.385 mmol) を加えた。窒素下の得られた混合物をマイクロ波リアクターにおいて120℃で30分間攪拌した。一緒にした粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 10:1 (v/v) ~ 2:1 (v/v) による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 615 (M+H)。

20

【0370】

10K: (Z) -2⁵ -フルオロ-9- (5-ヒドロキシピリジン-2-イル) -1¹ - ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1¹ H-3-アザ-1 (4, 2) -イミダゾラ-2 (1, 2) -ベンゼナシクロノナファン-4-オン:

【化115】



30

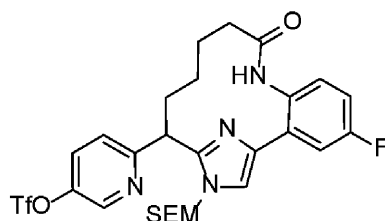
【0371】

10J (500 mg, 0.813 mmol)、10% Pd/C (173 mg, 0.163 mmol) およびMeOH (20 mL) の混合物をH₂ (1 atm) 下において30℃で20時間攪拌した。混合物をセライトのパッドでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。MS (ES⁺) m/z: 497 (M+H)

10L: (Z) -6- (2⁵ -フルオロ-4-オキソ-1¹ - ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1¹ H-3-アザ-1 (4, 2) -イミダゾラ-2 (1, 2) -ベンゼナシクロノナファン-9-イル) ピリジン-3-イルトリフルオロメタンスルホナート:

40

【化116】



【0372】

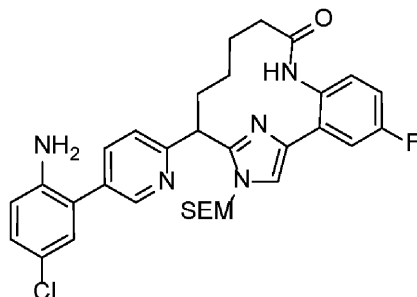
50

10 K (500 mg、1.007 mmol) および Et₃N (0.421 mL、3.02 mmol) の DCM (8 mL) における 0 °C での溶液に、トリフル酸無水物 (1.510 mL、1.510 mmol) を窒素下に加えた。混合物を 20 分間攪拌し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 5 : 1 (v/v) ~ 1 : 1 (v/v) による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 12.02 (m, 1H), 8.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 5.4, 8.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.8, 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.9, 9.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (dt, J = 2.8, 8.5 Hz, 1H), 5.10 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 3.6, 11.7 Hz, 1H), 3.32 (dt, J = 6.7, 10.0 Hz, 2H), 2.71–2.58 (m, 1H), 2.56–2.44 (m, 1H), 2.43–2.31 (m, 1H), 2.18 (dd, J = 3.9, 8.2 Hz, 1H), 2.08–1.94 (m, 1H), 1.84–1.62 (m, 2H), 1.36–1.19 (m, 1H), 0.83–0.61 (m, 2H), –0.05 (s, 9H)。

【0373】

10 M : (Z) – 9 – (5 – (2 – アミノ – 5 – クロロフェニル) ピリジン – 2 – イル) – 2⁵ – フルオロ – 1¹ – ((2 – (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) – 1¹ H – 3 – アザ – 1 (4, 2) – イミダゾラ – 2 (1, 2) – ベンゼナシクロノナファン – 4 – オン :

【化117】



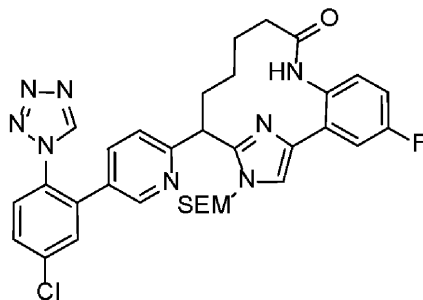
【0374】

密封されたチューブでの、10 L (400 mg、0.636 mmol) の DMF (10 mL) における溶液に、4 – クロロ – 2 – (4, 4, 5, 5 – テトラメチル – 1, 3, 2 – ジオキサボロラン – 2 – イル) アニリン (323 mg、1.272 mmol)、K₃PO₄ (405 mg、1.909 mmol) および PdCl₂(dppf) (46.6 mg、0.064 mmol) を加えた。チューブに蓋をし、窒素パージを 3 回行った。混合物を窒素下において 90 °C で 1 時間攪拌した。混合物を r t に冷却し、H₂O (30 mL) により希釈した。混合物を EtOAc により抽出した (3 回、30 mL)。一緒にした有機層をブライン (20 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 5 : 1 (v/v) ~ 1 : 1 (v/v) による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 606 (M+H)。

【0375】

10 N : (Z) – 9 – (5 – (5 – クロロ – 2 – (1H – テトラゾール – 1 – イル) フェニル) ピリジン – 2 – イル) – 2⁵ – フルオロ – 1¹ – ((2 – (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) – 1¹ H – 3 – アザ – 1 (4, 2) – イミダゾラ – 2 (1, 2) – ベンゼナシクロノナファン – 4 – オン :

【化 1 1 8】



【0 3 7 6】

10

10 M (390 mg、0.643 mmol) の HOAc (10 mL) における溶液に、オルトギ酸トリメチル (1365 mg、12.87 mmol) およびアジ化ナトリウム (836 mg、12.87 mmol) を加えた。混合物を 30℃ で 13 時間攪拌した。混合物を飽和 NaNO₂ (30 mL) により反応停止させ、重炭酸ナトリウム飽和水溶液により pH を 7 に調節し、EtOAc により抽出した (3 回、20 mL)。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 3:1 (v/v) ~ 1:1 による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 659 (M+H)

【0 3 7 7】

20

実施例 10:

10 N (250 mg、0.265 mmol) の DCM (8 mL) および TFA (4 mL、51.9 mmol) における溶液に、(R)-2-アミノ-3-メルカプトプロパン酸 (161 mg、1.327 mmol) を 25℃ で加えた。混合物を 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を HPLC によって精製して、ラセミ化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 529 (M+H)。

【0 3 7 8】

ラセミ体実施例 10 のサンプルを SFC によるキラル分離 (AS、250 mm × 30 mm、5 μm、40% の MeOH/CO₂、60 mL/分) に供して、実施例 10-a (遅く溶出する方) および実施例 10-b (速く溶出する方) を得た。MS (ES⁺) m/z: 529 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 9.28 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.56 (m, 1H), 7.50-7.30 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.30-1.90 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.05 (m, 1H)。

30

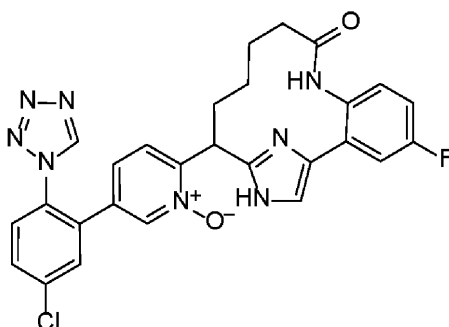
【0 3 7 9】

[実施例 11 (ラセミ体)、11a および 11b]

(Z)-5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁵-フルオロ-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナフェン-9-イル)ピリジン1-オキシド

40

【化 1 1 9】

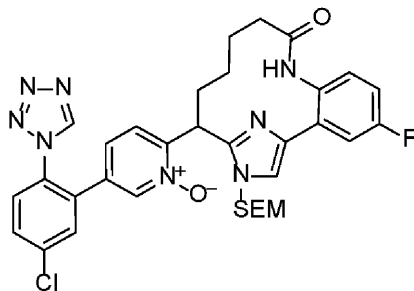


50

【0380】

11A: (Z)-5-(5-chloro-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl)-2-(2-(2-fluoro-4-oxo-1H-(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-3-aza-1(4,2)-imidazole-2(1,2)-benzenesulfonyl)pyridine 1-oxide:

【化120】



10

【0381】

10N (350 mg, 0.531 mmol) の過酢酸 (酢酸において10%、20 mL、0.531 mmol) における混合物を25℃で13時間攪拌した。反応をNa₂SO₃ (飽和、40 mL) により停止させ、反応液をEtOAcにより抽出した (3回、30 mL)。一緒にした有機層を飽和重炭酸ナトリウム (30 mL) およびブライン (30 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。これを、さらに精製することなく次の工程のために使用した。MS (ES⁺) m/z: 675 (M+H)

20

実施例11:

11A (25 mg, 0.037 mmol) および (R)-2-アミノ-3-メルカプトプロパン酸 (22.43 mg, 0.185 mmol) のDCM (0.5 mL) およびTFA (0.5 mL, 6.49 mmol) における溶液を25℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、逆相HPLCによって精製して、ラセミ生成物を得た。MS (ES⁺) m/z: 545 (M+H)。

【0382】

実施例11のサンプルをSFCによるキラル分離 (OJ、4.6×50 mm、3 μm、メタノール (0.05% ジエチルアミン) /CO₂、4 mL/分、40℃) に供して、実施例11-a (遅く溶出する方) および実施例11-b (速く溶出する方) を得た。MS (ES⁺) m/z: 545 (M+H); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 9.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 2.55 (d, J=11.7 Hz, 1H), 2.38-2.10 (m, 3H), 1.85 (d, J=11.3 Hz, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 1.09 (m, 1H)。

30

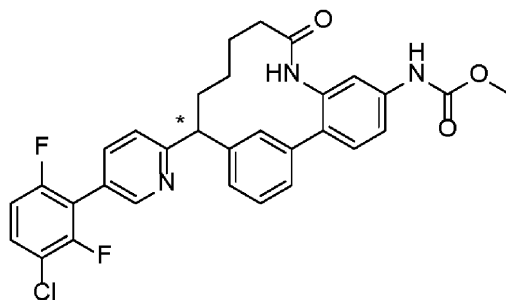
【0383】

[実施例12]

(9-(5-(3-chloro-2,6-difluorophenyl)pyridin-2-yl)-4-oxo-3-aza-1(1,3),2(1,2)-dibenzene sulfonyl)carbamate methyl

40

【化 1 2 1】



【0 3 8 4】

1 2 A : (2 - アミノ - 3 ' - (5 - クロロピコリノイル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) カルバミン酸メチル : 丸底フラスコに、磁石攪拌子、中間体 1 9 (2 . 4 8 3 g 、 8 . 5 0 m m o l) 、中間体 2 (2 . 1 g 、 7 . 0 8 m m o l) および 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (I I) 二塩化物ジクロロメタン錯体 (0 . 5 7 8 g 、 0 . 7 0 8 m m o l) を仕込んだ。バイアルを、脱気および窒素による再充填に 3 回供した。続いて、脱気 T H F (2 8 . 3 m L) およびリン酸カリウム (三塩基性) 水溶液 (3 M 、 7 . 0 8 m L) を加えた。混合物を 7 0 ° C で 3 時間攪拌し、r t に冷却した。混合物を酢酸エチル (6 0 m L) により希釈し、水 (3 0 m L) により洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン = 2 5 % ~ 8 0 % による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。M S (E S ⁺) m / z : 3 8 2 (M + H) 。

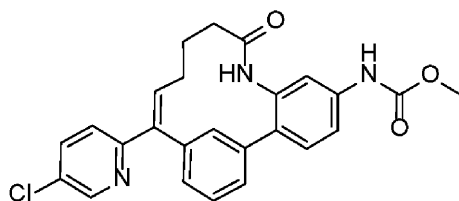
【0 3 8 5】

1 2 B : (5 - ((3 ' - (5 - クロロピコリノイル) - 4 - ((メトキシカルボニル) アミノ) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 2 - イル) アミノ) - 5 - オキソペンチル) トリフェニルホスホニウムブロミド : (4 - カルボキシブチル) トリフェニルホスホニウムブロミド (6 . 9 4 g 、 1 5 . 6 6 m m o l) 、 1 2 A (4 . 6 g 、 1 2 . 0 5 m m o l) およびヒューニツヒ塩基 (6 . 3 1 m L 、 3 6 . 1 m m o l) の D M F (5 8 . 9 m L) における攪拌溶液に、H A T U (5 . 9 6 g 、 1 5 . 6 6 m m o l) を加えた。混合物を r t で一晩攪拌した。ほとんどの溶媒を減圧下で除き、残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (M e O H / C H ₂ C l ₂ = 6 % による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。M S (E S ⁺) m / z : 7 2 6 (M) 。

【0 3 8 6】

1 2 C : (E) - (9 - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 3 - アザ - 1 (1 , 3) , 2 (1 , 2) - ジベンゼナシクロノナファン - 8 - エン - 2 ⁴ - イル) カルバミン酸メチル

【化 1 2 2】



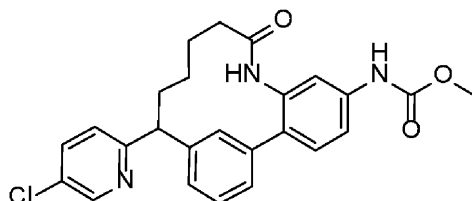
【0 3 8 7】

L i H M D S の溶液 (T H F において 1 M 、 6 8 . 1 m L 、 6 8 . 1 m m o l) を、 1 2 B (1 1 g 、 1 3 . 6 3 m m o l) の無水 T H F (6 8 1 m L) における 0 ° C での攪拌された混合物にシリンジポンプによって 1 時間の期間にわたって加えた。得られた混合物を r t で一晩攪拌し、混合物を塩化アンモニウム水溶液 (飽和、 1 0 0 m L) および水 (1 0 0 m L) により反応停止させた。混合物を酢酸エチルにより抽出した (2 回、 2 0 0 m L) 。一緒にした有機層をブライン (1 5 0 m L) により洗浄し、無水硫酸マグネシウム

ムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン（20 mL）およびメタノール（5 mL）の混合物においてスラリーとし、固体をろ過によって集めて、表題化合物を得た。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（MeOH/CH₂Cl₂ = 5%による溶出）によって精製して、別のバッチの表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：448（M+H）。

【0388】

12D：（9-（5-クロロピリジン-2-イル）-4-オキソ-3-アザ-1（1,3）, 2（1,2）-ジベンゼナシクロノナフェン-2⁴-イル）カルバミン酸メチル：
【化123】



10

【0389】

12C（3.0 g、6.70 mmol）、均一Rh触媒（0.2 g）および2,2,2-トリフルオロエタノール（80 mL）の混合物をオートクレーブにおいて水素（200 psi）下、50℃で4時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（MeOH/CH₂Cl₂ = 7%による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：450（M+H）。

20

【0390】

実施例12：

磁石攪拌子を備えたバイアルに、ビス（ピナコラト）ジボロン（183 mg、0.720 mmol）、12D（270 mg、0.600 mmol）、酢酸カリウム（177 mg、1.800 mmol）および第2世代Xphos前駆触媒（47.2 mg、0.060 mmol）を加えた。バイアルを、脱気および窒素による再充填に3回供した。バイアルに脱気ジオキサン（6 mL）を加え、混合物を85℃で1時間攪拌した。混合物をrtに冷却した。混合物に、1-ブロモ-3-クロロ-2,6-ジフルオロベンゼンおよび1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウム（II）二塩化物ジクロロメタン錯体（49.1 mg、0.060 mmol）のジオキサン（6 mL）における溶液を加え、続いて、リン酸カリウム（三塩基性）水溶液（3M、0.600 mL、1.80 mmol）を加えた。得られた混合物を、脱気および窒素による再充填に3回供し、85℃で1時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、ほとんどの溶媒を減圧下で除いた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（EtOAc-EtOH（3：1）/ヘキサン=45%による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：562（M+H）。

30

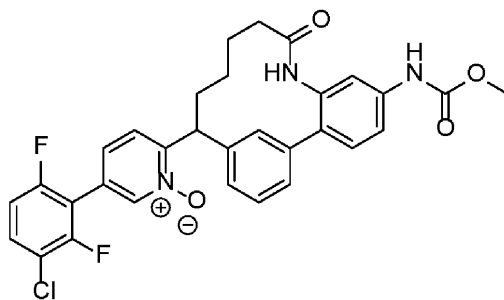
【0391】

[実施例13（ラセミ体）、13-aおよび13-b]

40

5-（3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル）-2-（2⁴-（（メトキシカルボニル）アミノ）-4-オキソ-3-アザ-1（1,3）, 2（1,2）-ジベンゼナシクロノナフェン-9-イル）ピリジン1-オキシド

【化 1 2 4】



【0 3 9 2】

10

実施例 1 2 (198 mg、0.352 mmol) のジクロロメタン (4 mL) における攪拌された混合物に、m-CPBA (237 mg、1.057 mmol) を加えた。混合物を rt で 3 時間攪拌した。混合物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc-EtOH (3:1) / ヘキサン = 55% による溶出) によって精製して、ラセミ生成物を得た。MS (ES⁺) m/z: 578 (M+H)。

【0 3 9 3】

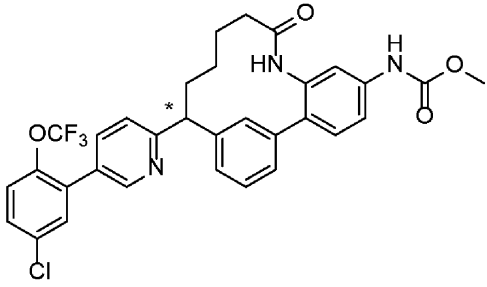
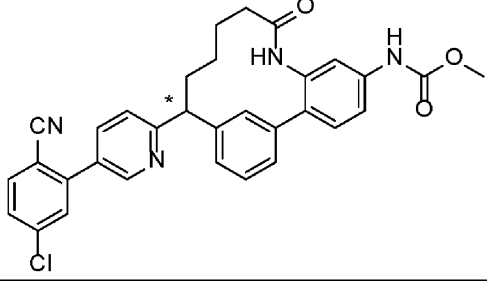
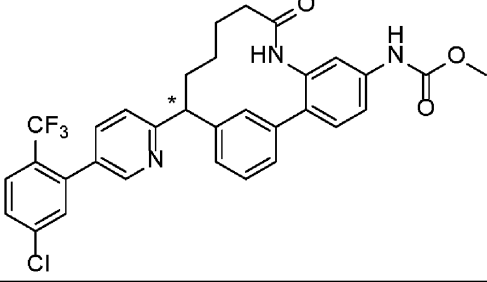
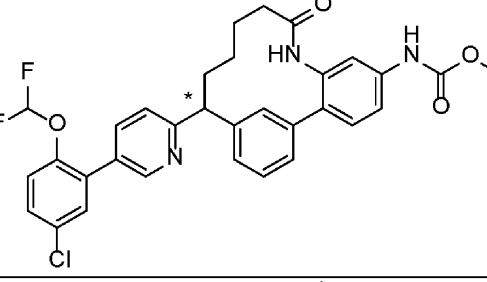
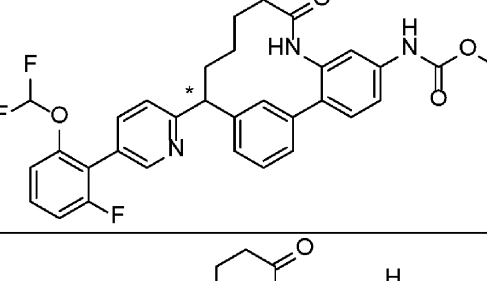
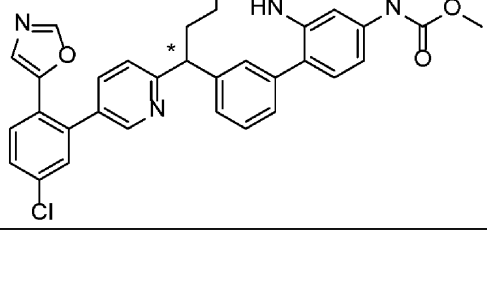
ラセミ体実施例 1 3 のサンプルを SFC によるキラル分離 (IC、21 × 250 mm、70% のメタノール-MeCN (2:1) / CO₂、100 バール、70 mL/分、35 °C) に供して、実施例 1 3-a (速く溶出する方) および実施例 1 3-b (遅く溶出する方) を得た。MS (ES⁺) m/z: 597 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, CH₃OH-d₄): δ 8.50 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.62-7.65 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.42 (t, 1H), 2.07-2.15 (m, 3H), 1.98 (d, 1H), 1.60-1.64 (m, 1H), 1.40-1.45 (m, 1H), 1.28-1.30 (m, 1H)。

20

【0 3 9 4】

実施例 1 2 に記載される手順と、適切な出発物質とを使用することによって、下記の化合物を合成し、LC/MS によって特徴づけした。

【表 2】

実施例	構造	名称	MS (M+H)
14		(9-(5-(5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)カルバミン酸メチル	609
15		(9-(5-(5-クロロ-2-シアノフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)カルバミン酸メチル	550
16		(9-(5-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)カルバミン酸メチル	593
17		(9-(5-(5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)カルバミン酸メチル	591
18		(9-(5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)カルバミン酸メチル	575
19		(9-(5-(5-クロロ-2-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)カルバミン酸メチル	592

10

20

30

40

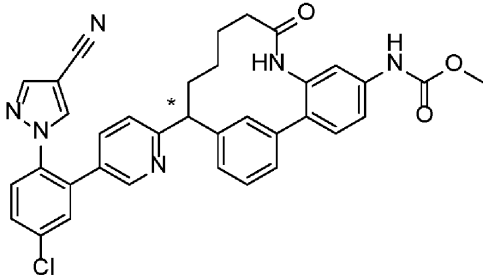
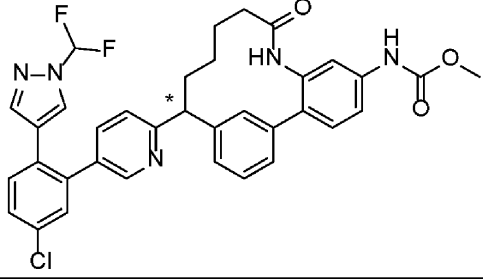
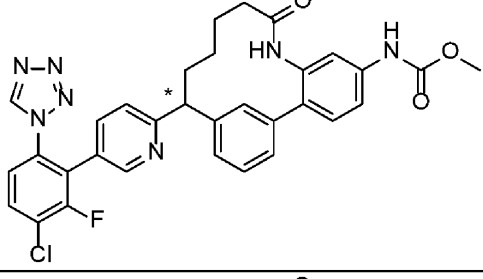
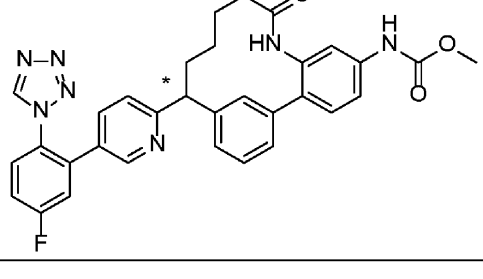
20		(9-(5-(5-クロロ-2-(4-(ジフルオロメチル)-1h-1,2,3-トリゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)カルバミン酸メチル	642
21		(9-(5-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1h-1,2,3-トリゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)カルバミン酸メチル	626
22		(9-(5-(5-クロロ-2-(4-シクロプロピル-1h-1,2,3-トリゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)カルバミン酸メチル	632
23		(9-(5-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1h-1,2,3-トリゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)カルバミン酸メチル	660
24		(9-(5-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1h-1,2,3-トリゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)カルバミン酸メチル	678
25		(9-(5-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1h-ピラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)カルバミン酸メチル	659

10

20

30

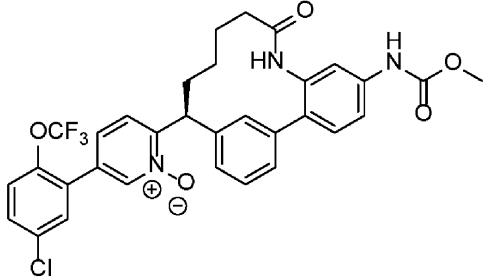
40

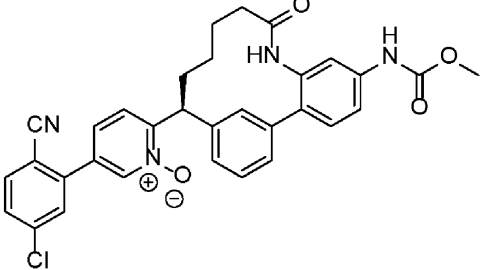
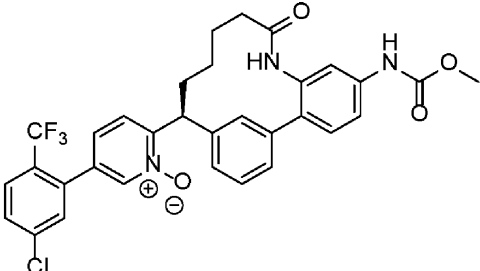
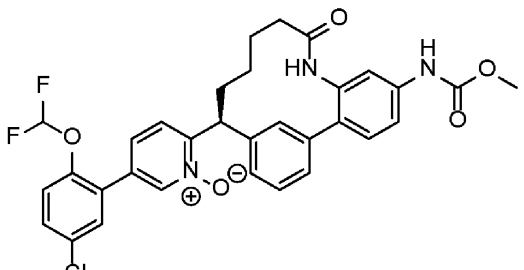
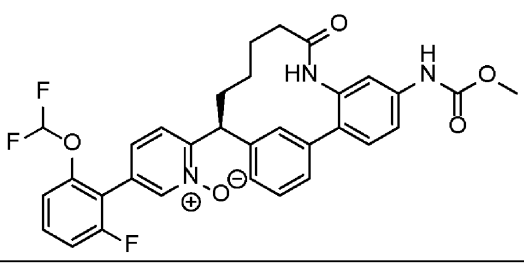
26		(9-(5-(5-クロロ-2-(4-シアノ-1h-ピラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)カルバミン酸メチル	616
27		(9-(5-(5-クロロ-2-(1-(ジフルオロメチル)-1h-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)カルバミン酸メチル	641
28		(9-(5-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(1h-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)カルバミン酸メチル	611
29		(9-(5-(5-フルオロ-2-(1h-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)カルバミン酸メチル	577

【0395】

実施例13に記載される手順と、適切な出発物質とを使用することによって、下記の化合物を合成し、LC/MSによって特徴づけした。

【表3】

実施例	構造および名称	キラル分離SFC条件	V
30	(S)-5-(5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(24-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC、30×200mm、55%IPA(0.2%ジエチルアミン)/CO ₂ 、100 パール、70mL/分、35℃ 速く溶出する方	626.3

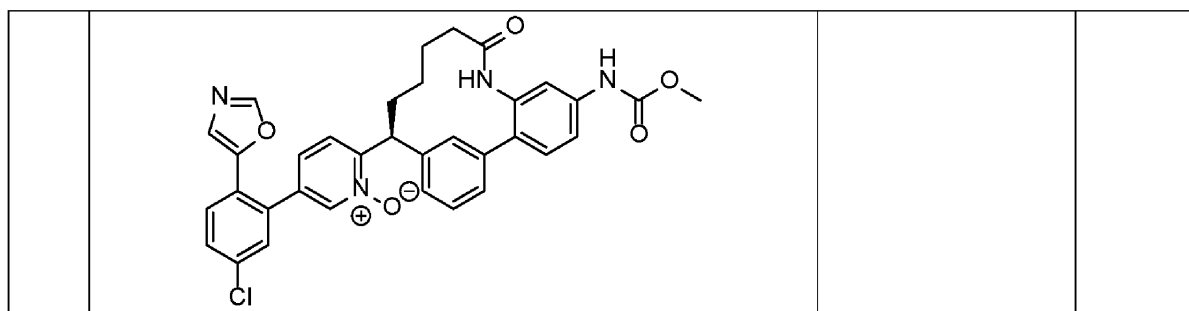
31	(S)-5-(5-クロロ-2-シアノフェニル)-2-(24-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OJ、21×250mm、 18%MeOH(0.2%ジ エチルアミ ン)/CO₂、100 バ ール、55mL/分、35℃ 遅く溶出する方	567.1
32	(S)-5-(5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(24-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC、30×200mm、 55%MeOH(0.2%ジ エチルアミ ン)/CO₂、100 バ ール、70mL/分、35℃ 速く溶出する方	610.3
33	(S)-5-(5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(24-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC、20×200mm、 55%MeOH/CO₂、 100 バール、65mL/ 分、35℃ 速く溶出する方	608.2
34	(S)-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)-2-(24-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AS-H、20× 250mm、20%エタ ノール (DEA)/CO₂、100 バール、70mL/分、 35℃ 遅く溶出する方	592.2
35	(S)-5-(5-クロロ-2-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(24-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OD、21×200mm、 40%MeOH/CO₂、 100 バール、55mL/ 分、35℃ 遅く溶出する方	609.3

10

20

30

40



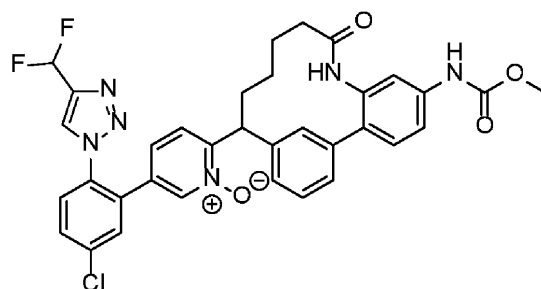
【0396】

10

[実施例36(ラセミ体)、36-a、36-b]

5-(5-クロロ-2-(4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化125】

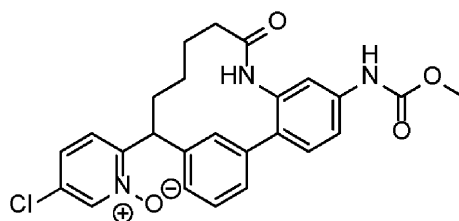


20

【0397】

36: 5-(5-クロロ-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド:

【化126】



30

【0398】

m-CPBA(345mg、2.000mmol)を、12D(300mg、0.667mmol)のジクロロメタン(6.668mL)における攪拌された混合物に加え、混合物をrtで4時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM=7%による溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS(ES⁺)m/z:466(M+H)。

40

【0399】

36B: 5-(5-クロロ-2-(4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド:ビス(ピナコラト)ジボロン(65.4mg、0.258mmol)、36A(100mg、0.215mmol)、酢酸カリウム(63.2mg、0.644mmol)および第2世代XPHOS前駆触媒(16.89mg、0.021mmol)ならびにジオキサン(1.1mL)を圧力解放バイアルにおいて混合し、脱気および窒素による再充填を行った(3回)。混合物を80℃で30分間攪拌した。混

50

化合物を r t に冷却した。1-(4-クロロ-2-ヨードフェニル)-4-(ジフルオロメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール (99 mg、0.279 mmol) および 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-フェロセン-パラジウム(II) 二塩化物ジクロロメタン錯体 (17.57 mg、0.021 mmol) を反応混合物に素早く加え、その後、リン酸カリウム(三塩基性) (3M水溶液) (6.67 mL、20.01 mmol) を加えた。混合物を、脱気および N₂ による再充填に供し (3回)、80℃で1時間攪拌した。混合物を r t に冷却し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH/DCM=7%による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 659 (M+H)。

【0400】

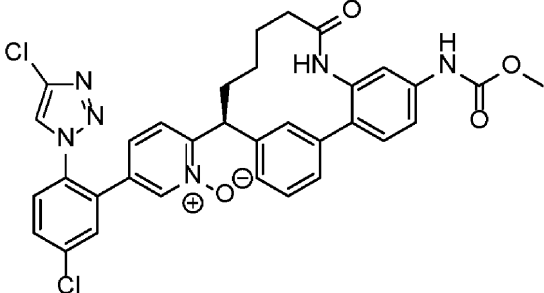
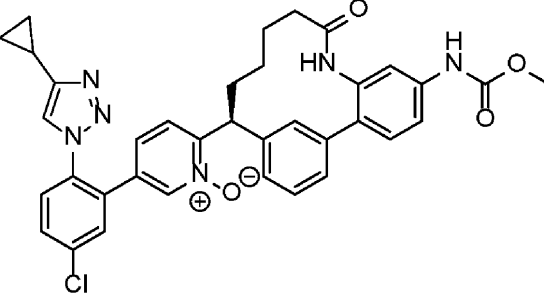
10

ラセミ体実施例36のサンプルをSFCによるキラル分離 (OD、21×200 mm、45%のMeOH/CO₂、100バール、60 mL/分、35℃) に供して、実施例36-a (速く溶出する方) および実施例36-b (遅く溶出する方) を得た。MS (ES⁺) m/z: 659 (M+H)。

【0401】

実施例36に記載される手順と、適切な出発物質とを使用することによって、下記の化合物を合成し、LC/MSによって特徴づけした。

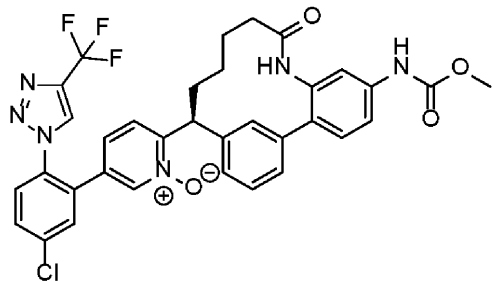
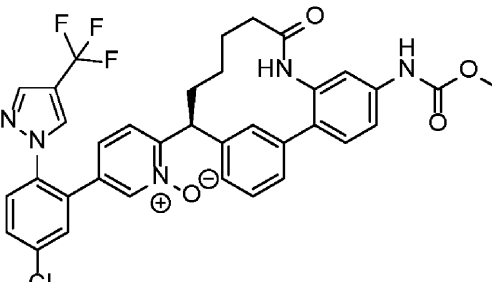
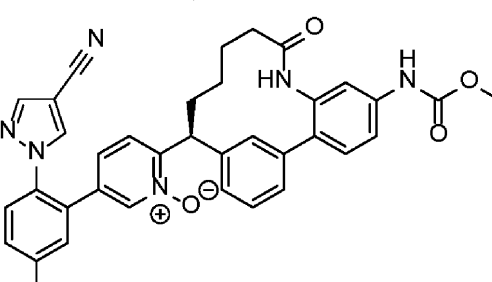
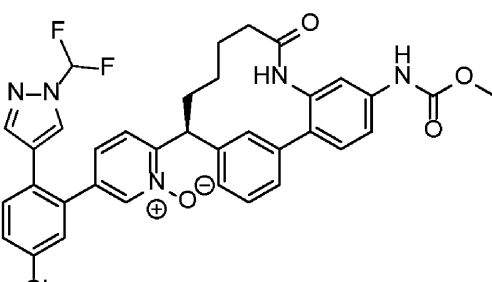
【表4】

実施例	構造および名称	キラル分離 SFC条件	MS (M+H)
37	(S)-5-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1h-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2'-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナフエン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OJ、30×250mm、 57%MeOH/CO₂、100 バール、55mL/分、 35℃ 速く溶出する方	643.1
38	(S)-5-(5-クロロ-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2'-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナフエン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OD、21×200mm、 45%MeOH/CO₂、100 バール、55mL/分、 35℃ 遅く溶出する方	649.1

20

30

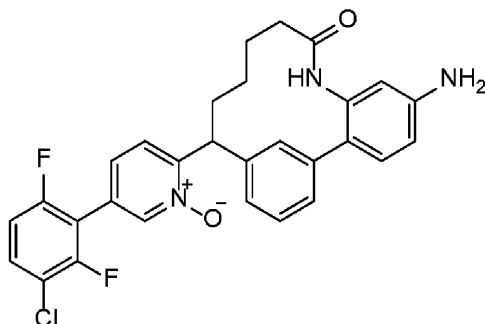
40

39	(S)-5-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	(R,R)Whelk, 30×250mm、60%の 2:1 MeOH:MeCN/CO₂、100 パール、70mL/分、35℃	677.0	10
40	(S)-5-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC、21×200mm、50%MeOH/CO₂、100 パール、55mL/分、35℃ 速く溶出する方	676.1	20
41	(S)-5-(5-クロロ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OD、30×250mm、55%MeOH/CO₂、100 パール、70mL/分、35℃ 遅く溶出する方	633.2	30
42	(S)-5-(5-クロロ-2-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2-(2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	(R,R)Whelk, 30×250mm、60%の 2:1 MeOH:MeCN/CO₂、100 パール、70mL/分、35℃ 速く溶出する方	658.2	40

[実施例 43 (ラセミ体)、43-a、43-b]

2-(2⁴-アミノ-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン1-オキシド

【化127】

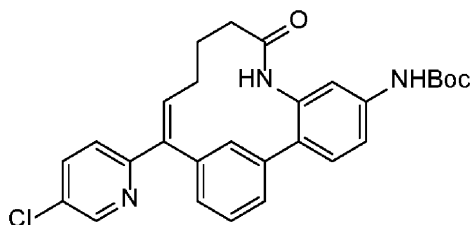


10

【0403】

43A: (E)-(9-(5-chloropyridin-2-yl)-4-oxo-3-aza-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-8-エン-2⁴-イル)カルバミン酸tert-ブチル:

【化128】



20

【0404】

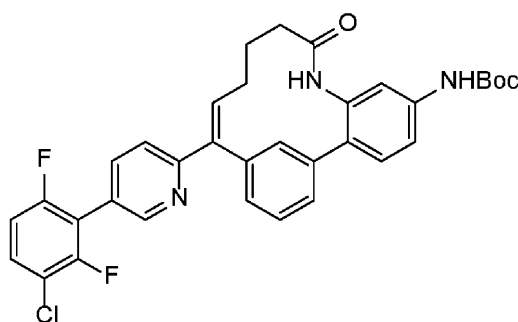
表題化合物を、12Cの合成において記載される手順によって中間体2および中間体21から調製した。表題化合物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル: EtOAc = 3:1 (v/v) による溶出)によって精製した。MS (ES⁺) m/z: 490 (M+H)。

30

【0405】

43B: (E)-(9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-8-エン-2⁴-イル)カルバミン酸tert-ブチル:

【化129】



40

【0406】

43A (266 mg, 0.543 mmol)、第2世代Xphos前駆触媒(42.7 mg, 0.054 mmol)、酢酸カリウム(107 mg, 1.086 mmol)およびビス(ピナコラト)ジボロン(207 mg, 0.814 mmol)のジオキサン(15 mL)における混合物を窒素下において100℃で30分間攪拌し、マイクロ波リアクター

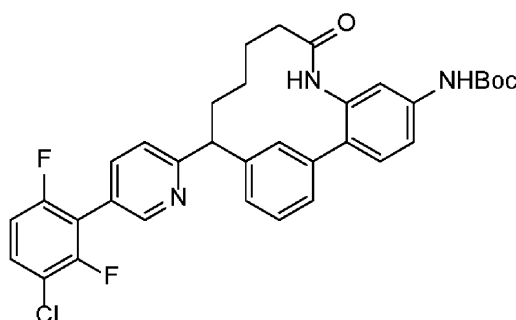
50

において加熱した。混合物を rt に冷却し、第2世代 Xp h o s 前駆触媒 (42.7 mg、0.054 mmol)、2-ブロモ-4-クロロ-1,3-ジフルオロベンゼン (185 mg、0.814 mmol) のジオキサン (1 mL) における溶液を加え、その後、リン酸カリウム (三塩基性) 水溶液 (1 M、1.086 mL、1.086 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc (200 mL) により希釈し、ブラインにより洗浄した (2 回、100 mL)。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 3 : 1 (v/v) による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 602 (M+H)。

【0407】

43C : (9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナフェン-2⁴-イル)カルバミン酸 tert-ブチル :

【化130】



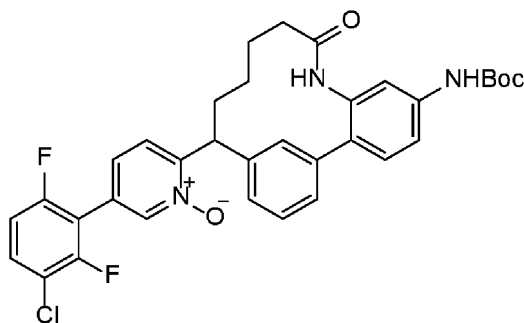
【0408】

43B (20 mg、0.033 mmol) およびラネーニッケル (7.80 mg、0.133 mmol) の THF (2 mL) における混合物を H₂ (1 atm) 下において 25 °C で 10 分間攪拌した。混合物をセライトのパッドでろ過し、フィルターケーキを MeOH (20 mL) により洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 604 (M+H)。

【0409】

43D : 2-(2⁴-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナフェン-9-イル)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン1-オキシド :

【化131】



【0410】

43C (100 mg、0.166 mmol) の CHCl₃ (5 mL) における混合物に、m-CPBA (55.6 mg、0.248 mmol) を加え、混合物を 25 °C で 2 時間攪拌した。反応を Na₂SO₃ 水溶液 (飽和、5 mL) により停止させ、混合物をジクロロメタンにより抽出した (2 回、50 mL)。一緒にした有機画分を炭酸ナトリウム水溶液 (飽和) により洗浄し (2 回、20 mL)、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 620 (M+H)。粗物質を、

さらに精製することなく次の工程のために使用した。

【0411】

実施例43：

43D (100mg、0.161mmol) のDCM (5mL) における25℃での混合物にTFA (0.5mL、6.49mmol) を加え、混合物を25℃で1時間撹拌した。ほとんどの溶媒を除き、残渣を逆相HPLCによって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 520 (M+H)。

【0412】

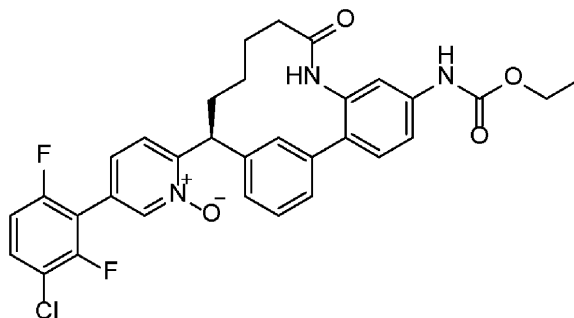
ラセミ生成物のサンプルをSFCによるキラル分離 (OJ、250×30mm I.D、5μm; エタノール (0.05% ジエチルアミン) / CO₂、グラジエント、60mL / 分、40℃) に供して、実施例43-a (遅い方の異性体) および実施例43-b (速い方の異性体) を得た。MS (ES⁺) m/z : 520 (M+H) ; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 8.49 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.57-7.69 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.31 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.26 (dd, J=2.0, 8.2Hz, 1H), 7.11-7.23 (m, 2H), 7.00 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.05-2.19 (m, 3H), 1.95 (d, J=7.3Hz, 1H), 1.43-1.62 (m, 2H), 1.30 (d, J=9.5Hz, 1H)。

【0413】

[実施例44]

(S)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(2⁴-(エトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

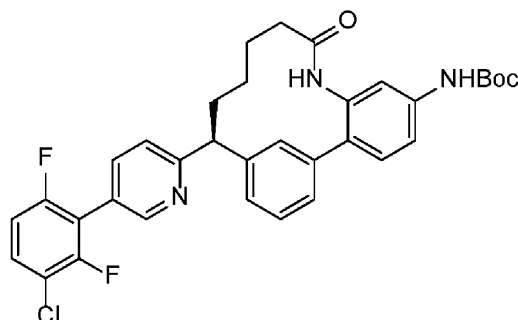
【化132】



【0414】

44A : (S)-9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル)カルバミン酸tert-ブチル :

【化133】



【0415】

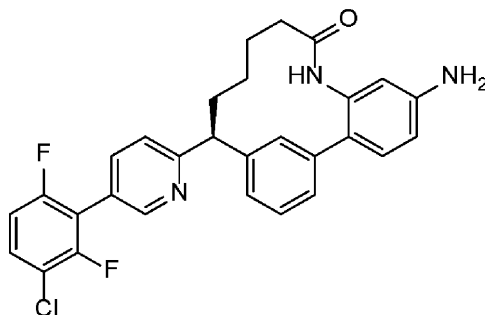
43CのサンプルをSFCによるキラル分離 (カラム: Chiralpak AD 2 50

50×30mm ID、10μm；移動相：A：CO₂、B：エタノール（0.05% DEA）；グラジエント：5%を0.5分間保持し、その後、3.5分でBの5%から50%に、そして50%を保持する、流速：80mL/分、カラム温度：40℃）に供して、所望のエナンチオマー（速く溶出する方）を得た。MS（ESI）m/z 604.1（M+H）。

【0416】

44B：(S)-2⁴-アミノ-9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-4-オン

【化134】



10

【0417】

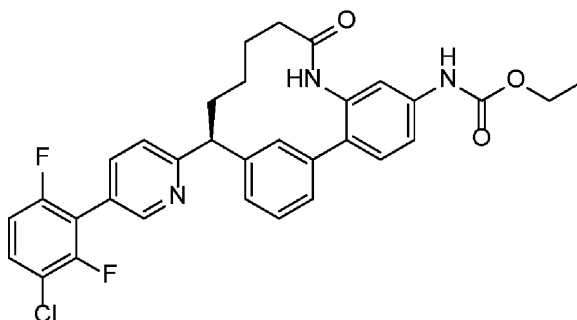
44A（100mg、0.166mmol）のDCM（0.5mL）における攪拌溶液に、TFA（0.5mL、6.49mmol）を25℃で加えた。混合物を2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。MS（ESI）m/z 504.1（M+H）。

20

【0418】

44C：(S)-(9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル)カルバミン酸エチル：

【化135】



30

【0419】

44B（85mg、0.169mmol）およびDIEA（0.236mL、1.349mmol）のDCM（3mL）における攪拌溶液に、クロロギ酸エチル（27.5mg、0.253mmol）を25℃で加えた。混合物を16時間攪拌した。HCl水溶液（1M、20mL）を加え、混合物をジクロロメタンにより抽出した（2回、50mL）。一緒にした有機層をNaHCO₃飽和水溶液により洗浄し（2回、50mL）、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た。MS（ESI）m/z 576.1（M+H）。

40

【0420】

実施例44：

44C（85mg、0.125mmol）のCHCl₃（3mL）における攪拌溶液に、m-CPPA（42.2mg、0.188mmol、77%の純度）を25℃で加えた

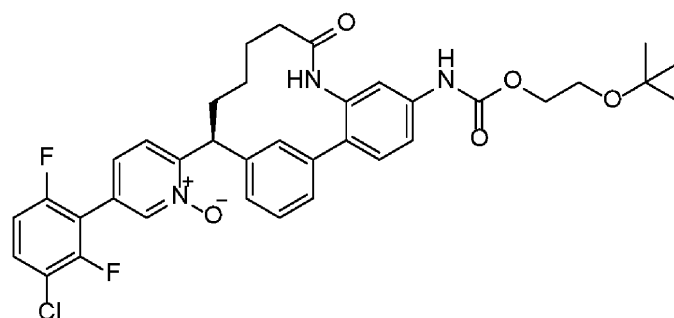
50

。混合物を25℃で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相分取HPLCによって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.50 (s, 1H), 7.84–7.78 (m, 1H), 7.72–7.58 (m, 3H), 7.50–7.45 (m, 3H), 7.43–7.29 (m, 2H), 7.19 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.82–4.78 (m, 1H), 4.21–4.12 (m, 2H), 2.49–2.35 (m, 1H), 2.19–2.04 (m, 3H), 2.01–1.98 (m, 1H), 1.69–1.37 (m, 3H), 1.29 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0421】

[実施例45]

(S)-2-(2⁴-(2-(tert-butoxy) carbonyl) amino)-4-oxo-3-aza-1(1,3),2(1,2)-dibenzonaphthalen-9-yl)-5-(3-chloro-2,6-difluorophenyl) pyridine 1-oxide
【化136】



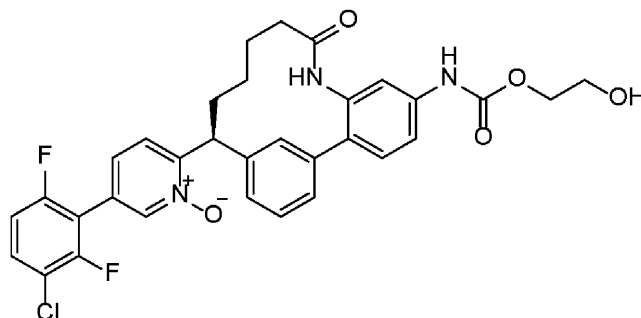
【0422】

表題化合物を、実施例44の合成において記載される手順によって44Bから調製した。表題化合物を逆相HPLCによって精製した。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.50 (s, 1H), 7.82–7.59 (m, 4H), 7.51–7.33 (m, 4H), 7.31–7.25 (m, 1H), 7.19 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.83–4.76 (m, 1H), 4.19 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.45–2.32 (m, 1H), 2.18–1.95 (m, 4H), 1.59–1.29 (m, 3H), 1.28 (s, 9H)。

【0423】

[実施例46]

(S)-5-(3-chloro-2,6-difluorophenyl)-2-(2⁴-(2-hydroxyethyl carbonyl) amino)-4-oxo-3-aza-1(1,3),2(1,2)-dibenzonaphthalen-9-yl) pyridine 1-oxide
【化137】



【0424】

実施例45 (20 mg, 0.030 mmol) の CH₂Cl₂ (5 mL) における溶液に、TFA (1 mL, 12.97 mmol) を加えた。混合物を26℃で2時間攪拌した

10

20

30

40

50

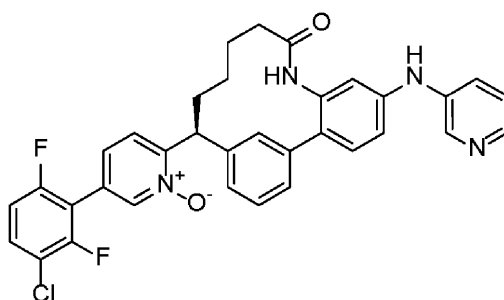
。溶媒を減圧下で除き、残渣を逆相HPLCによって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.47 (s, 1H), 7.80–7.75 (m, 1H), 7.72–7.65 (m, 2H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.47–7.41 (m, 3H), 7.38–7.33 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.6Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.4Hz, 1H), 4.79–4.77 (m, 1H), 4.19 (t, J = 4.5Hz, 2H), 3.76 (t, J = 4.7Hz, 2H), 2.45–2.32 (m, 1H), 2.18–1.78 (m, 4H), 1.59–1.49 (m, 1H), 1.47–1.29 (m, 1H), 1.27–1.13 (m, 1H)。

【0425】

[実施例47]

5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(4-オキソ-2,4-ピリジン-3-イルアミノ)-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化138】



【0426】

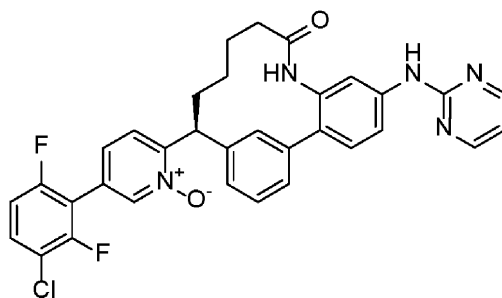
実施例43 (50mg、0.096mmol)、Pd₂(dba)₃ (1.761mg、1.923μmol)、Xantphos (2.226mg、3.85μmol)、3-ブロモピリジン (22.79mg、0.144mmol) およびナトリウム2-メチルプロパン-2-オレート (9.24mg、0.096mmol) のジオキサン (5mL) における混合物を窒素下、密封されたチューブにおいて80℃で16時間攪拌した。混合物をろ過し、フィルターケーキをジクロロメタン (50mL) により洗浄した。一緒にした有機層を濃縮し、残渣を逆相HPLCによって精製し、さらにSFC (Chiralpak AS、250x30mm、移動相：A：CO₂；B：エタノール (0.05%のDEA)；グラジエント：5%を0.5分間保持し、その後、3.5分でBの5%から40%に、そして40%を保持する、流速：45mL/分、カラム温度：40℃) により分離して、表題化合物 (遅く溶出する方) を得た。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.48 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18–8.03 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.74–7.69 (m, 1H), 7.67–7.59 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.37–7.25 (m, 2H), 7.21–7.15 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.4Hz, 1H), 4.78–4.71 (m, 1H), 2.45–2.33 (m, 1H), 2.19–2.04 (m, 3H), 1.99–1.90 (m, 1H), 1.68–1.40 (m, 2H), 1.35–1.27 (m, 1H)。

【0427】

[実施例48]

(S)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(4-オキソ-2,4-ピリミジン-2-イルアミノ)-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化 1 3 9】



【0 4 2 8】

10

シールチューブに、実施例 43-a (100 mg、0.135 mmol)、t-BuOH (1 mL)、2-クロロピリミジン (77 mg、0.673 mmol) および HCl/ジオキサン (0.4 mL、1.600 mmol、4 M) を仕込んだ。混合物を窒素下において 85℃ で 16 時間加熱した。混合物を r.t. に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相 HPLC によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.50 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.83–7.78 (m, 1H), 7.74–7.58 (m, 5H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40–7.34 (m, 1H), 7.33–7.28 (m, 1H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.81–4.77 (m, 1H), 2.49–2.37 (m, 1H), 2.21–2.05 (m, 3H), 2.02–1.89 (m, 1H), 1.67–1.54 (m, 1H), 1.52–1.39 (m, 1H), 1.32–1.21 (m, 1H)。

20

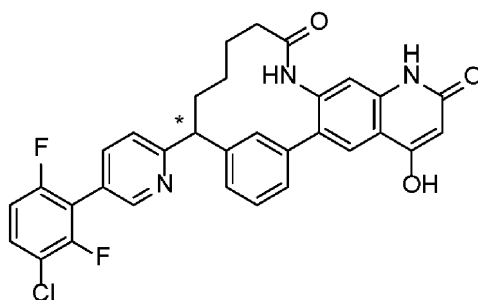
【0 4 2 9】

[実施例 49]

3-((5-((3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1^H-ヒドロキシ-1^H)-1^H-2-ジヒドロ-9-アザ-1(6,7)-キノリナ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-1^H)-8-ジオン

【化 1 4 0】

30

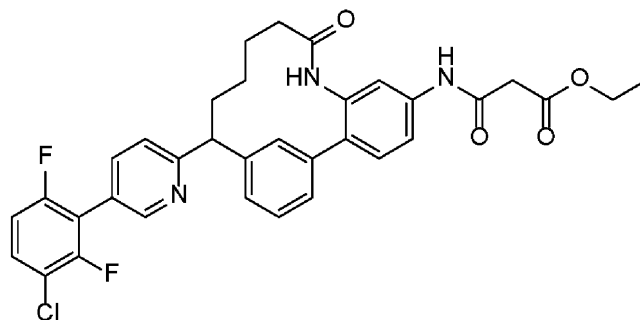


【0 4 3 0】

49A: 3-((9-((5-((3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-2^H-イル)アミノ)-3-オキソプロパン酸エチル:

40

【化 1 4 1】



10

【0 4 3 1】

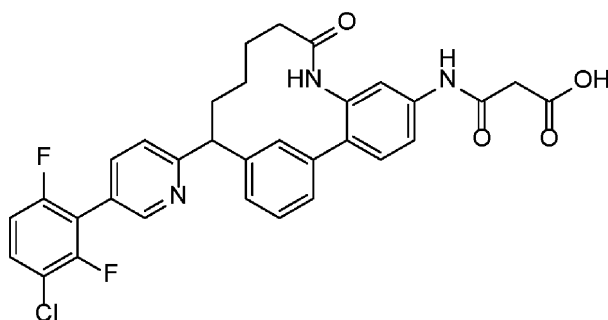
4 4 B (40 mg、0.079 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (41.0 mg、0.317 mmol) の DCM (2 mL) における攪拌された混合物に、3-クロロ-3-オキソプロパン酸エチル (23.90 mg、0.159 mmol) を加えた。混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。混合物を DCM (50 mL) により希釈し、HCl (1 M、20 mL) および NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を分取 TLC (石油エーテル：EtOAc = 1：2) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 618.2 (M+H)。

【0 4 3 2】

4 9 B：3-((9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-24-イル)アミノ)-3-オキソプロパン酸：

20

【化 1 4 2】



30

【0 4 3 3】

4 9 A (30 mg、0.049 mmol) の THF (2 mL) および MeOH (0.5 mL) における攪拌された混合物に、水酸化リチウム水溶液 (0.097 mL、0.194 mmol、2 M) を加え、混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。HCl (1 M) を加えて pH = 3 に調節し、混合物を EtOAc により抽出した (20 mL、2 回)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 590.2 (M+H)。

40

【0 4 3 4】

実施例 4 9：

4 9 B (200 mg、0.339 mmol) のイートン試薬 (1 mL、0.339 mmol) における混合物をシールチューブにおいて 90℃ で 16 時間攪拌した。LCMS により、反応が完了したことが示された。混合物を水 (10 mL) に注いだ。NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) を加え、混合物を EtOAc により抽出した (30 mL、2 回)。一緒にした有機画分を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を逆相 HPLC (TFA) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z

572.2 (M+H)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)：δ 11.41 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.88 (d, J =

50

7. 9 Hz, 1H), 7. 83 (s, 1H), 7. 77–7. 68 (m, 1H), 7. 58–7. 53 (m, 2H), 7. 42–7. 30 (m, 3H), 7. 28 (d, J=7. 5 Hz, 1H), 7. 18 (d, J=7. 5 Hz, 1H), 7. 11 (s, 1H), 5. 76 (s, 1H), 4. 22 (d, J=9. 5 Hz, 1H), 2. 39–2. 17 (m, 2H), 2. 13–1. 90 (m, 2H), 1. 88–1. 73 (m, 1H), 1. 54–1. 49 (m, 1H), 1. 31–1. 08 (m, 2H)。

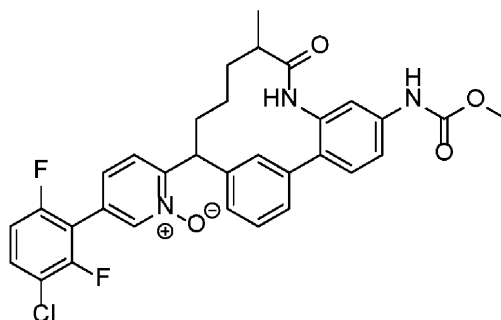
【0435】

[実施例50 (ラセミ体)、50-a、50-b、50-c、50-d]

5-(3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1, 3), 2(1, 2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

10

【化143】



20

【0436】

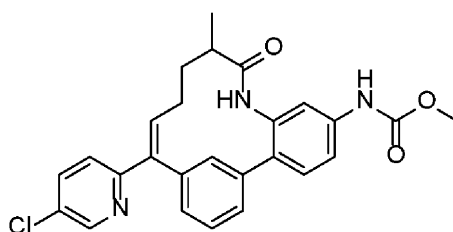
50A: (5-(3'-(5-クロロピコリノイル)-4-(メトキシカルボニル)アミノ)-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)アミノ)-4-メチル-5-オキソペンチル)トリフェニルホスホニウムブロミド: 12A (6. 9 g、18. 07 mmol)、(4-カルボキシペンチル)トリフェニルホスホニウムブロミド (10. 74 g、23. 49 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (31. 6 mL、181 mmol) のCH₂Cl₂ (90 mL) におけるrtでの攪拌された混合物に、2, 4, 6-トリプロピル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリホスホリナン-2, 4, 6-トリオキシド (EtOAcにおいて50%) (23. 00 g、36. 1 mmol) を加えた。混合物をrtで一晩攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH/CH₂Cl₂=5%による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 741 (M)。

30

【0437】

50B: (E)-(9-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1, 3), 2(1, 2)-ジベンゼナシクロノナファン-8-エン-2-4-イル)カルバミン酸メチル:

【化144】



40

【0438】

LiHMDSの溶液 (THFにおいて1M) (67. 0 mL、67. 0 mmol) を、50A (10. 0 g、12. 2 mmol) のテトラヒドロフラン (609 mL) における0℃での攪拌溶液に加えた。混合物をrtで一晩攪拌した。混合物を酢酸エチル (500 mL) により希釈し、塩化アンモニウム水溶液 (飽和、150 mL)、水 (150 mL)

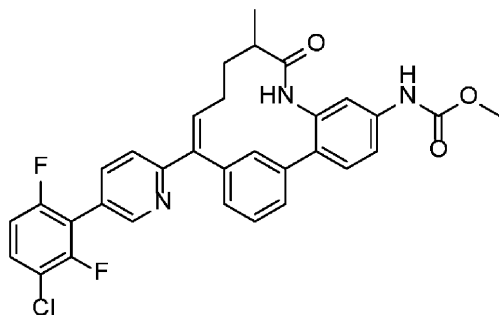
50

により洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をジクロロメタン (10 mL) - メタノール (5 mL) において粉碎した。沈殿物をろ過し、乾燥して、表題化合物を得た。MS (ES^+) m/z : 462 ($\text{M}+\text{H}$)。

【0439】

50C: (E) - (9 - (5 - (3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 - アザ - 1 (1, 3), 2 (1, 2) - ジベンゼナシクロノナファン - 8 - エン - 2⁴ - イル) カルバミン酸メチル:

【化145】



10

【0440】

ビス (ピナコラト) ジボロン (198 mg、0.779 mmol)、50B (300 mg、0.649 mmol)、酢酸カリウム (191 mg、1.948 mmol)、第2世代XPHOS前駆触媒 (51.1 mg、0.065 mmol) およびジオキサン (3.2 mL) の圧力解放バイアルにおける混合物を、脱気および窒素による再充填に供した (3回)。混合物を80℃で30分間加熱した。混合物をrtに冷却し、続いて、1 - ブロモ - 3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロベンゼン (192 mg、0.844 mmol)、1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - フェロセン - パラジウム (II) 二塩化物ジクロロメタン錯体 (53.2 mg、0.065 mmol) およびリン酸カリウム (三塩基性) 水溶液 (3M、0.649 mL、1.948 mmol) を加えた。混合物を、脱気および窒素による再充填に供した (3回)。混合物を80℃で1時間攪拌し、rtに冷却し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5\% \sim 8\%$ による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES^+) m/z : 574 ($\text{M}+\text{H}$)。

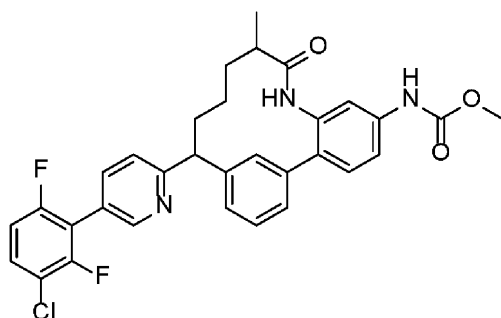
20

30

【0441】

50D: (9 - (5 - (3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 - アザ - 1 (1, 3), 2 (1, 2) - ジベンゼナシクロノナファン - 2⁴ - イル) カルバミン酸メチル:

【化146】



40

【0442】

ラネーニッケル (552 mg、9.41 mmol) および50C (270 mg、0.470 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) における混合物を水素 ($P = 40 \text{ Psi}$) 下において15分間、Parrシェーカーで振とうした。触媒を (慎重に) セライトでのろ過によって除いた。ろ液を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。MS (ES^+)

50

m/z : 576 (M+H)。

【0443】

実施例50、50-a、50-b、50-c、50-d：

ジクロロメタン (2.9 mL) における50D (165 mg、0.286 mmol) を m-CPBA (128 mg、0.573 mmol) とともに rt で2時間攪拌した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH/CH₂Cl₂ = 4% による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 592 (M+H)。

【0444】

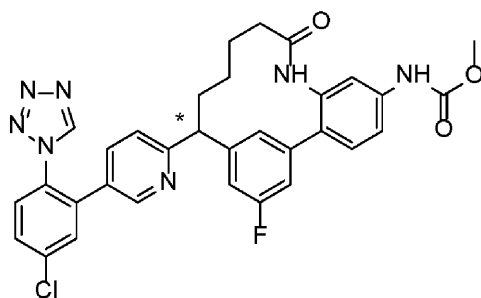
ラセミ体実施例50のサンプルをSFCによるキラル分離 (IC、21×200 mm、48%のMeOH/CO₂、100バール、58 mL/分、35℃) に供して、実施例50-a (ピーク1)、実施例50-b (ピーク2)、実施例50-c (ピーク3) および実施例50-d (ピーク4) を得た。MS (ES⁺) m/z : 592 (M+H)。

【0445】

[実施例51]

(9-(5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-1⁵-フルオロ-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル

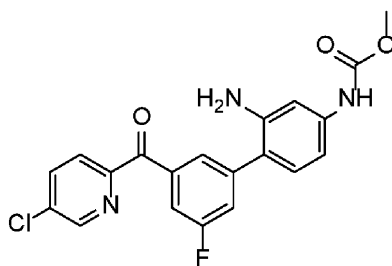
【化147】



【0446】

51A : (2-アミノ-3'-(5-クロロピコリノイル)-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバミン酸メチル：

【化148】



【0447】

51Aを、12Aに記載される手順によって中間体19および中間体4のSuzukiカップリングから調製した。MS (ES⁺) m/z : 400 (M+H)。

【0448】

51B : (5-(3'-(5-クロロピコリノイル)-5'-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)アミノ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)アミノ)-5-オキソペンチル)トリフェニルホスホニウムブロミド : 51A (6.0 g、15.01 mmol) のDMF (50 mL) における溶液に、(4-カルボキシブチル)トリフェニルホスホニウムブロミド (7.98 g、18.01 mmol)、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスフィナン2,4,6-トリオキシド (酢酸エチルにおいて50重量%、19.10 g、30.0 mmol) およびDIEA (7.86 mL、45.0 mmol) を20℃で加えた。混合物を20℃で2時間攪拌し、反応を

10

20

30

40

50

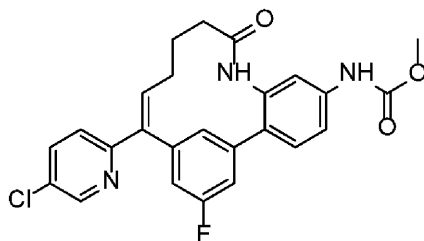
塩化アンモニウム飽和水溶液（500 mL）により停止させた。混合物を EtOAc により抽出した（300 mL、3 回）。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し（300 mL、5 回）、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝30：1（v/v）による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：744（M）。

【0449】

51C：（E）－（9－（5－クロロピリジン－2－イル）－1⁵－フルオロ－4－オキソ－3－アザ－1（1，3），2（1，2）－ジベンゼナシクロノナファン－8－エン－2⁴－イル）カルバミン酸メチル：

【化149】

10



【0450】

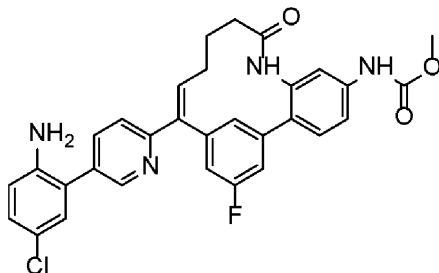
51Cを、12Cの合成において記載される手順によって51Bから調製した。MS（ES⁺）m/z：466（M+H）。

20

【0451】

51D：（E）－（9－（5－（2－アミノ－5－クロロフェニル）ピリジン－2－イル）－1⁵－フルオロ－4－オキソ－3－アザ－1（1，3），2（1，2）－ジベンゼナシクロノナファン－8－エン－2⁴－イル）カルバミン酸メチル：

【化150】



30

【0452】

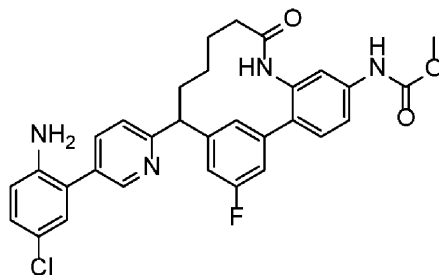
51C（230 mg、0.494 mmol）、中間体33（250 mg、0.987 mmol）、K₂CO₃（205 mg、1.481 mmol）、1,1'-ビス（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウム二塩化物（32.2 mg、0.049 mmol）、THF（3 mL）および水（1 mL）の混合物をマイクロ波リアクターにおいて、窒素下、120℃で40分間攪拌した。混合物をrtに冷却し、反応を水（20 mL）により停止させた。混合物をEtOAcにより抽出した（10 mL、3 回）。一緒にした有機層をブライン（10 mL）により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：557（M+H）。

40

【0453】

51E：（9－（5－（2－アミノ－5－クロロフェニル）ピリジン－2－イル）－1⁵－フルオロ－4－オキソ－3－アザ－1（1，3），2（1，2）－ジベンゼナシクロノナファン－2⁴－イル）カルバミン酸メチル：

【化 1 5 1】



【0 4 5 4】

10

51D (200 mg、0.359 mmol) およびラネーニッケル (42.1 mg、0.718 mmol) の THF (100 mL) における混合物を水素バルーンのもと、25℃で10分間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮して、表題化合物を得た。これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。MS (ES⁺) m/z: 559 (M+H)。

【0 4 5 5】

実施例 51:

51E (66 mg、0.118 mmol) の HOAc (5.0 mL) における混合物に、オルトギ酸トリメチル (251 mg、2.361 mmol) および NaN₃ (46.1 mg、0.708 mmol) を加えた。混合物を 30℃で18時間攪拌した。反応を飽和 NaNO₂ (7 mL) により停止させ、pHを重炭酸ナトリウム (飽和) により8に調節した。混合物を EtOAc により抽出した (20 mL、3回)。一緒にした有機層をブライン (20 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相 HPLC によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 612 (M+H); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 9.29 (s, 1H), 8.36 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.64–7.82 (m, 4H), 7.53 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.39–7.50 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.02 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.21–4.33 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.35–2.47 (m, 1H), 1.96–2.23 (m, 3H), 1.81–1.95 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.08–1.25 (m, 1H)。

20

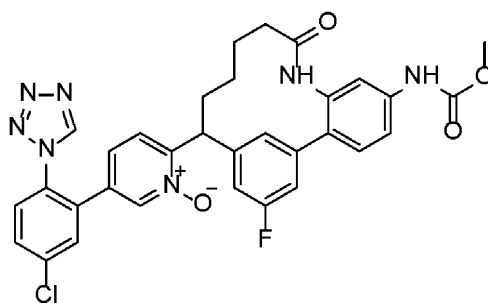
30

【0 4 5 6】

[実施例 52]

5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(1⁵-フルオロ-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化 1 5 2】



40

【0 4 5 7】

実施例 52 を、実施例 13 に記載される手順によって実施例 51 から調製した。MS (ES⁺) m/z: 628 (M+H); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.86 (m, 1H), 9.65–9.71 (m, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.56 (d,

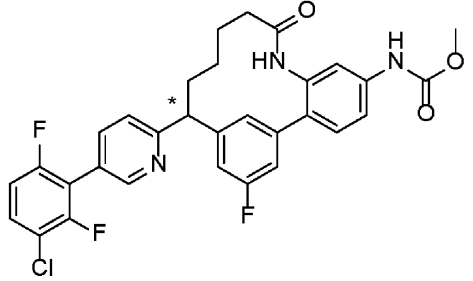
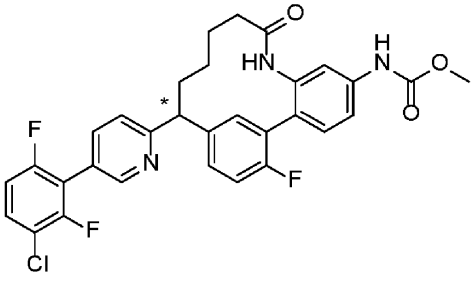
50

$J = 8.2 \text{ Hz}$, 1 H), $7.27 - 7.51 \text{ (m, 4 H)}$, $7.03 \text{ (d, } J = 9.4 \text{ Hz, 1 H)}$, $6.97 \text{ (d, } J = 9.0 \text{ Hz, 1 H)}$, $6.60 \text{ (d, } J = 9.8 \text{ Hz, 1 H)}$, $4.56 \text{ (d, } J = 10.6 \text{ Hz, 1 H)}$, 3.69 (s, 3 H) , 2.33 (m, 1 H) , $1.67 - 2.06 \text{ (m, 4 H)}$, $1.32 - 1.56 \text{ (m, 1 H)}$, $1.11 - 1.30 \text{ (m, 1 H)}$, 0.97 (m, 1 H) 。

【0458】

下記の化合物を、適切な出発物質を用いて実施例51に記載される手順によって合成した。化合物はLC/MSによって特徴づけられる。

【表5】

実施例	構造	名称	MS (M+H)
53		(9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1 ⁵ -フルオロ-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-2 ⁴ -イル)カルバミン酸メチル	580
54		(9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1 ⁶ -フルオロ-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-2 ⁴ -イル)カルバミン酸メチル	580

10

20

55		(9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1 ⁵ ,1 ⁶ -ジフルオロ-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-2 ⁴ -イル)カルバミン酸メチル	598
56		9-(5-(5-クロロ-2-(1h-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-2 ⁵ -フルオロ-3-アザ-1(2,4)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-4-オン	540
57		(9-(5-(5-クロロ-2-(1h-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-1 ⁵ -フルオロ-4-オキソ-3-アザ-1(2,4)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-2 ⁴ -イル)カルバミン酸メチル	613
58		(9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1 ⁵ -フルオロ-4-オキソ-3-アザ-1(2,4)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-2 ⁴ -イル)カルバミン酸メチル	581
59		9-(5-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(1h-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-1 ⁵ ,2 ⁵ -ジフルオロ-3-アザ-1(2,4)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-4-オン	576

10

20

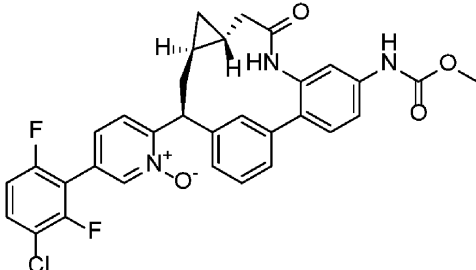
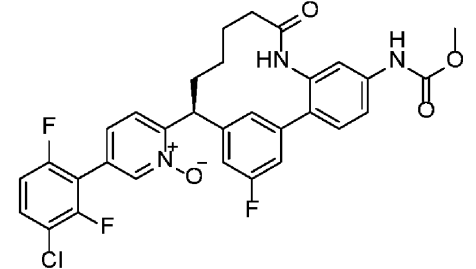
30

40

60		(9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1 ⁵ -フルオロ-4-オキソ-3-アザ-1(4,2)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-2 ⁴ -イル)カルバミン酸メチル	581
61		(9-(5-(5-クロロ-2-(1h-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-1 ⁵ -フルオロ-4-オキソ-3-アザ-1(4,2)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-2 ⁴ -イル)カルバミン酸メチル	613
62		(9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(4,2)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-2 ⁴ -イル)カルバミン酸メチル	563
63		(9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1 ³ -フルオロ-4-オキソ-3-アザ-1(2,6)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-2 ⁴ -イル)カルバミン酸メチル	581
64		(9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(4,6)-ピリミジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-2 ⁴ -イル)カルバミン酸メチル	564
65		(9-(5-(5-クロロ-2-(1h-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(4,6)-ピリミジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-2 ⁴ -イル)カルバミン酸メチル	596

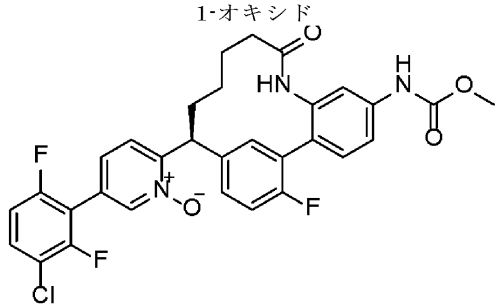
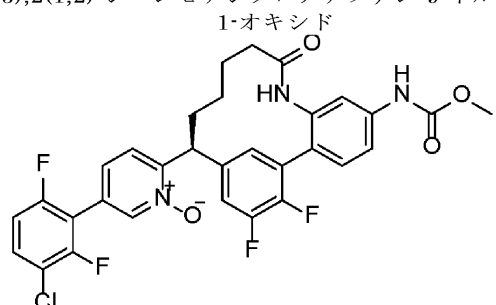
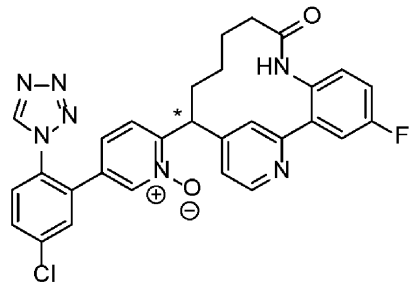
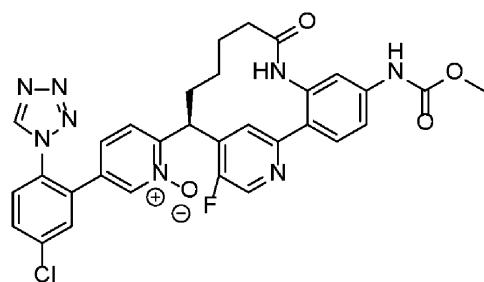
実施例 13 に記載される手順と、適切な出発物質とを使用することによって、下記の化合物を合成し、LC/MSによって特徴づけした。

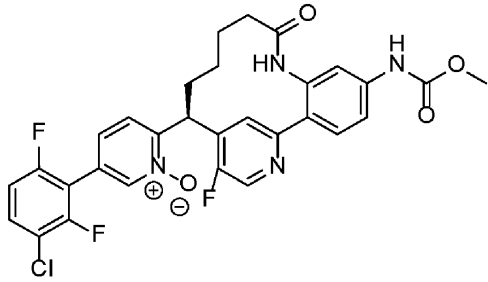
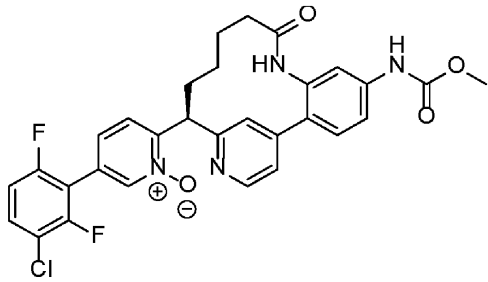
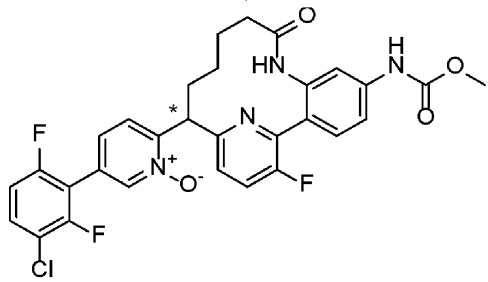
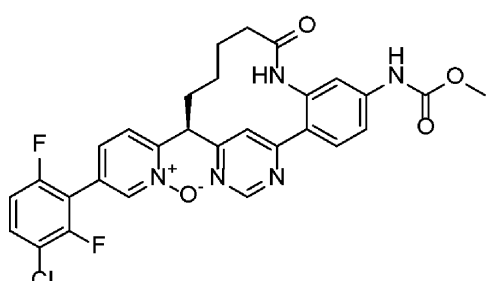
【表 6】

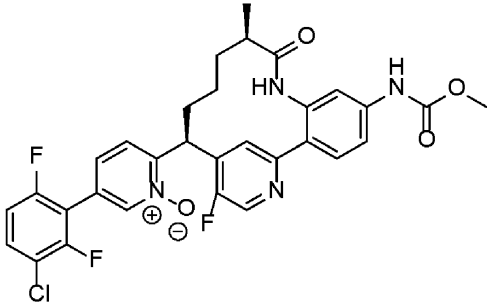
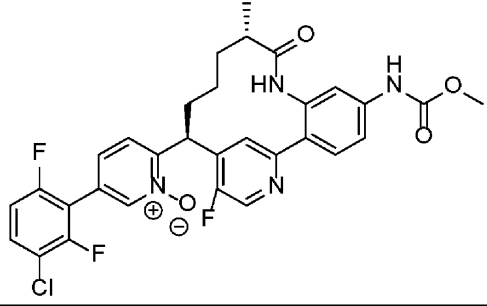
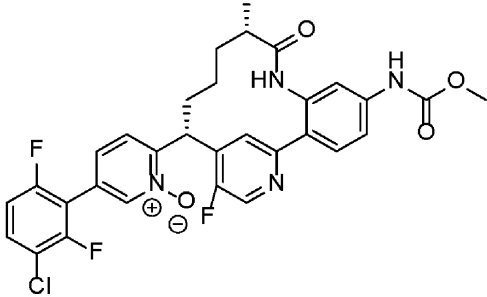
実施例	構造および名称	キラル分離 SFC条件	MS (M+H)
66	5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-((5¹R,5²R,3S)-1⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-7-オキソ-8-アザ-1(1,2),2(1,3)-ジベンゼナ-5(1,2)-シクロプロパナシクロオクタファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC、250×21mm、 55%MeOH/CO₂、 55ml/分 遅く溶出する方	590.0
67	(S)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(1⁵-フルオロ-2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD、250×30mm; 40%イソプロ パノール(0.05% ジエチルアミン)/ CO₂:60mL/分; 遅く溶出する方	596.1

10

20

68	(S)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(1⁶-フルオロ-2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	カラム AD; 250×30mm、 EtOH(0.1%NH₃H₂O) /CO₂、80mL/分 速く溶出する方	596.2	10
69	(S)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(1⁵,1⁶-ジフルオロ-2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD;250×30mm、 50%IPA(NH₄OH)/ CO₂;55mL/分 速く溶出する方	614.0	20
70	5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁵-フルオロ-4-オキソ-3-アザ-1(2,4)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 		556.1	30
71	(S)-5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(1⁵-フルオロ-2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(2,4)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OJ-H、2×25cm、 18%メタノール (0.1%DEA)/CO₂、 65mL/分 遅く溶出する方	629.1	40

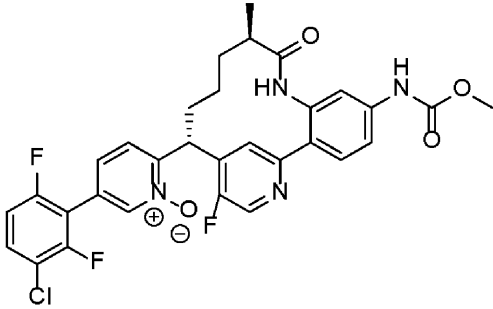
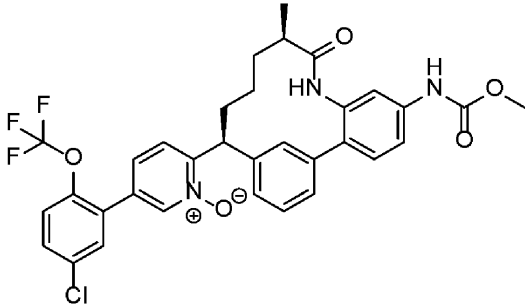
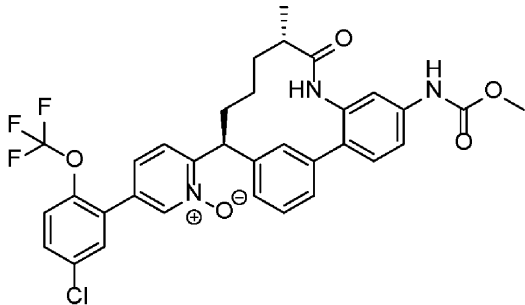
72	(S)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(15-フルオロ-24-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(2,4)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	IA、30×250mm、 70%メタノール (0.2%アンモニア)/CO₂、70mL/分 速く溶出する方	597.1	10
73	(S)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(24-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(4,2)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AS、250×30mm、 45%MeOH/CO₂、 80mL/分 速く溶出する方	579.2	20
74	5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(13-フルオロ-24-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(2,6)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 		597.1	30
75	(S)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(24-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(4,6)-ピリミジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD、250mm× 30mm、 55%IPA/CO₂、 80mL/分 速く溶出する方	580.2	40

76-a	5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-((5R,9S)-1⁵-フルオロ-2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(2,4)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD、250mm×30mm、 40%EtOH/CO₂、 80mL/分) 最初に溶出	611.1
76-b	5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-((5S,9S)-1⁵-フルオロ-2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(2,4)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD、250mm×30mm、 40%EtOH/CO₂、 80mL/分) 2 番目に溶出	611.1
76-c	5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-((5S,9R)-1⁵-フルオロ-2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(2,4)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD、250mm×30mm、 40%EtOH/CO₂、 80mL/分) 3 番目に溶出	611.1

10

20

30

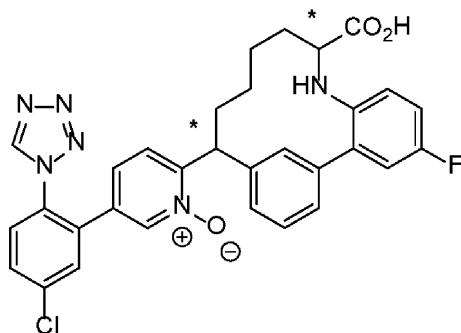
76-d	5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-((5R,9R)-1⁵-フルオロ-2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(2,4)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD、250mm×30mm、 40%EtOH/CO₂、 80mL/分) 4 番目に溶出	611.1	10
77-a	5-(5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-((5R,9S)-2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC、200×21mm、 45%MeOH/CO₂、 55mL/分 最初に溶出	640.4	20
77-b	5-(5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-((5S,9S)-2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC、200×21mm、 45%MeOH/CO₂、 55mL/分 2 番目に溶出	640.4	30

【0460】

[実施例78]

2-((3S, 8S)-8-カルボキシ-1⁵-フルオロ-1(1, 2), 2(1, 3)-ジベンゼナシクロノナファン-3-イル)-5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン 1-オキシド

【化 1 5 3】



10

【0 4 6 1】

78A: 2-((5-フルオロ-3'-(1-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)アミノ)ペンター-4-エン酸エチル: 1A (5.92 g, 17.70 mmol) およびフマル酸 (2.3 g, 19.83 mmol) のアセトニトリル (89 mL) における溶液に、2-オキソ酢酸エチル (5.42 g, 26.6 mmol) およびアリルトリブチルスタンナン (9.88 mL, 31.9 mmol) を加えた。混合物を rt で 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (200 mL) により希釈し、NaOH (0.1 M) により洗浄し (2 回、50 mL)、次いでブラインにより洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~70%の酢酸エチル/ヘキサンによる溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 461 (M+H)。

20

【0 4 6 2】

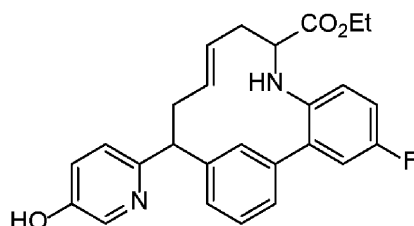
78B: 2-((3'-(1-(5-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)-5-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル)アミノ)ペンター-4-エン酸エチル: 78A (6.17 g, 13.40 mmol) および TEA (3.73 mL, 26.8 mmol) の DCM (67.0 mL) における溶液に、TBDPS-Cl (4.13 mL, 16.08 mmol) を加えた。混合物を rt で一晩攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~30%の酢酸エチル/ヘキサンによる溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 700 (M+H)。

30

【0 4 6 3】

78C: (E)-2⁵-フルオロ-9-(5-ヒドロキシピリジン-2-イル)-3-アザー-1(1, 3), 2(1, 2)-ジベンゼナシクロノナファン-6-エン-4-カルボン酸エチル:

【化 1 5 4】



40

【0 4 6 4】

78B (9.36 g, 13.39 mmol)、Zhan 触媒-1B (2.95 g, 4.02 mmol) および p-トルエンスルホン酸一水和物 (2.1 g, 10.71 mmol) のトルエン (700 mL) における混合物を、窒素を 15 分間吹き込むことによって脱気した。混合物を 16 時間にわたって 50℃ とした。ほとんどの溶媒を減圧下で除いた。残渣を DCM に溶解し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (30 mL) およびブラインにより

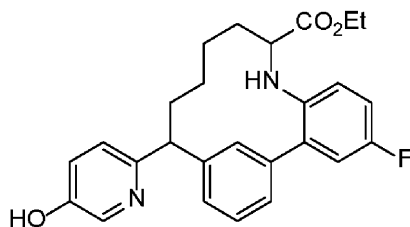
50

洗浄した。水層をDCMにより抽出した（2回、200 mL）。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0%～6%のMeOH/DCMによる溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：433（M+H）。

【0465】

78D：2⁵-フルオロ-9-（5-ヒドロキシピリジン-2-イル）-3-アザ-1（1,3）, 2（1,2）-ジベンゼナシクロノナファン-4-カルボン酸エチル：

【化155】



10

【0466】

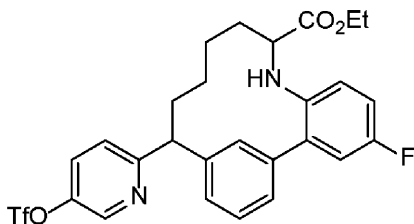
78C（1.25 g、2.89 mmol）およびPd-C（10重量%、0.615 g、0.578 mmol）のMeOH（15 mL）における混合物を水素（45 psi）下においてrtで16時間振とうした。触媒をセライトのパッドでのろ過によって除いた。ろ液を濃縮して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：435（M+H）。

20

【0467】

78E：2⁵-フルオロ-9-（5-（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）ピリジン-2-イル）-3-アザ-1（1,3）, 2（1,2）-ジベンゼナシクロノナファン-4-カルボン酸エチル：

【化156】



30

【0468】

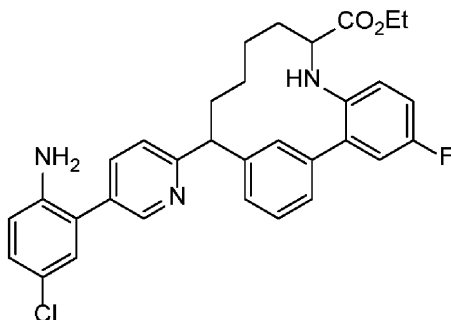
78D（1.16 g、2.67 mmol）のDCM（12 mL）における溶液に、TEA（1.2 mL、8.01 mmol）およびTf₂O（3.2 mL、3.20 mmol）を0℃で加えた。混合物を0.5時間攪拌した。混合物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（0%～40%の酢酸エチル/ヘキサンによる溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：567（M+H）。

【0469】

78F：9-（5-（2-アミノ-5-クロロフェニル）ピリジン-2-イル）-2⁵-フルオロ-3-アザ-1（1,3）, 2（1,2）-ジベンゼナシクロノナファン-4-カルボン酸エチル：

40

【化 1 5 7】



10

【0 4 7 0】

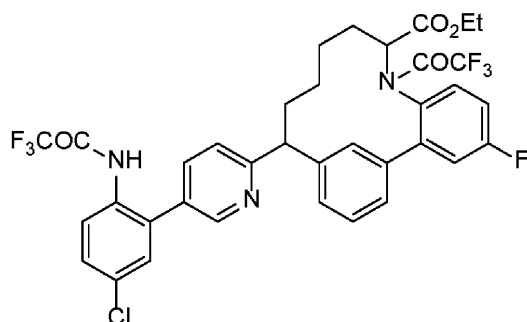
78E (1.92 g, 3.39 mmol)、中間体33 (1.117 g, 4.41 mmol)、Pd-Xphos 前駆触媒 (0.280 g, 0.339 mmol) および脱気ジオキサン (13.6 mL) を、磁石攪拌子を備えたフラスコに加えた。リン酸カリウムの脱気した水溶液 (3M, 3.4 mL, 10.2 mmol) を混合物に加えた。フラスコを窒素下において80℃で3時間攪拌した。混合物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~3%のMeOH/DCMによる溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 544 (M+H)。

【0 4 7 1】

78G: 9-(5-(5-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)フェニル)ピリジン-2-イル)-2⁵-フルオロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-4-カルボン酸エチル:

20

【化 1 5 8】



30

【0 4 7 2】

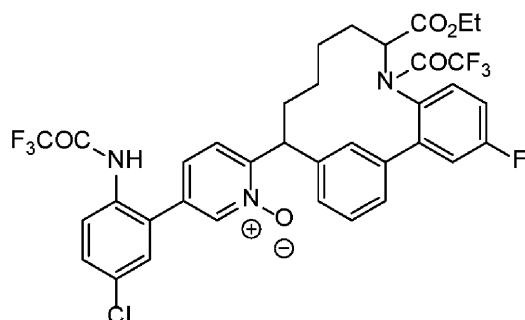
78F (1.79 g, 3.29 mmol) のDCM (16.45 mL) およびピリジン (1.8 g, 23.03 mmol) における溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸無水物 (2.3 mL, 16.45 mmol) を0℃で加えた。溶液をrtに加温し、一晩攪拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液およびブラインにより洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~70%の酢酸エチル/ヘキサンによる溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 736 (M+H)。

40

【0 4 7 3】

78H: 5-(5-(5-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)フェニル)-2-(4-エトキシカルボニル)-2⁵-フルオロ-3-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド:

【化 1 5 9】



10

【0 4 7 4】

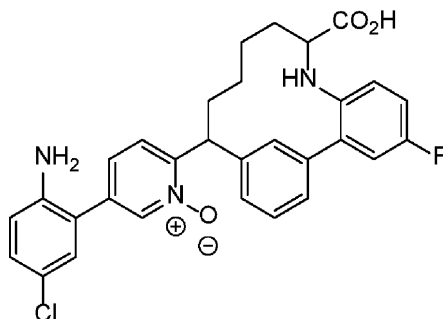
78 G (1.69 g, 2.296 mmol) の DCM (20 mL) における溶液に、m-CPBA (1.03 g, 4.59 mmol) を加えた。混合物を rt で 2 時間攪拌した。混合物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~7% のメタノール / DCM による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 752 (M+H)。

【0 4 7 5】

78 I : 5-((2-アミノ-5-クロロフェニル)-2-(4-カルボキシ-2⁵-フルオロ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド) :

20

【化 1 6 0】



30

【0 4 7 6】

78 H (1.7 g, 2.260 mmol) の MeOH (7.5 mL) および THF (7.5 mL) における溶液に、LiOH の水溶液 (1M, 7.5 mL, 37.5 mmol) を加えた。得られた混合物をシールチューブにおいて 80 °C で 3 時間加熱した。混合物を 4M の HCl により pH = 5 に酸性化した。混合物を CHCl₃ / IPA (4 : 1) により 2 回抽出した。一緒にした有機層を水により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を 10% の MeOH / DCM (5 mL) において粉碎し、ろ過して、表題化合物を固体として得た (2 つのジアステレオマーの 9 : 1 の比率)。MS (ES⁺) m/z : 532 (M+H)。

【0 4 7 7】

40

実施例 78 :

78 I (70 mg, 0.132 mmol) およびアジ化ナトリウム (51.3 mg, 0.789 mmol) の酢酸 (1.3 mL) における溶液に、オルトギ酸トリメチル (54 μl, 0.49 mmol) を加えた。混合物を 80 °C で 5 時間攪拌し、rt に一晩冷却した。混合物を 3 mL の MeCN により希釈し、逆相 HPLC による精製 (Shimadzu, Sunfire 30 × 100 mm, 0.05% の TFA を含む水における 40%~50% の MeCN, 50 mL/分, 10 分のグラジエント) に供した。所望の生成物の画分を集め、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~10% のメタノール / DCM による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 585 (M+H)。

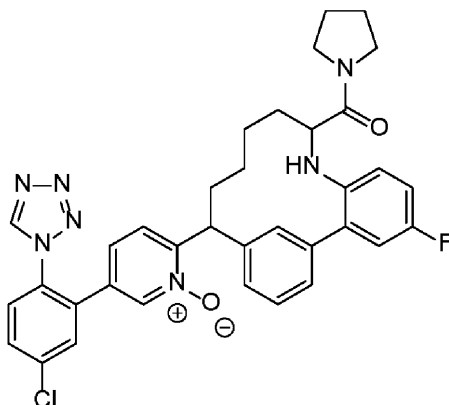
50

【0478】

[実施例79]

5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁵-フルオロ-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化161】



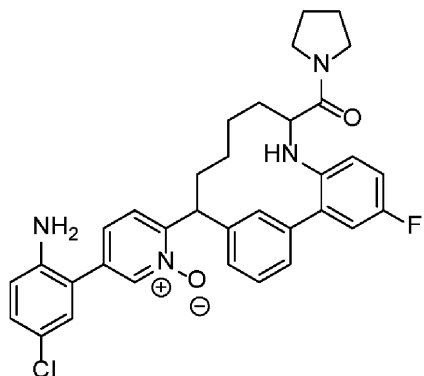
10

【0479】

79A: 5-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-2-(2⁵-フルオロ-4-(ピロリジン-1-カルボニル)-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド:

20

【化162】



30

【0480】

78I (250 mg, 0.470 mmol) およびピロリジン (0.12 mL, 1.451 mmol) およびDIEA (0.16 mL, 0.916 mmol) のDMF (4 mL) における溶液に、HATU (214 mg, 0.564 mmol) を加えた。溶液をrtで4時間攪拌した。ほとんどのDMFを減圧下で除いた。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~5%のMeOH/DCMによる溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 585 (M+H)。

【0481】

40

実施例79/79-a/79-b/79-c/79-d:

79A (208 mg, 0.355 mmol)、アジ化ナトリウム (116 mg, 1.777 mmol) の酢酸 (3.5 mL) における混合物に、TFA (83 μL, 1.077 mmol) およびオルトギ酸トリメチル (0.23 mL, 2.102 mmol) を加えた。混合物をrtで一晩攪拌した。LC-MSにより、完全な反応であることが示された。TEA (1 mL) を加え、シリカゲルサンプラーに負荷し、真空乾燥し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~5%のメタノール/DCMによる溶出) によって精製して、所望の生成物を得た。MS (ES⁺) m/z: 638 (M+H)。

【0482】

ラセミ生成物のサンプルをSFCによるキラル分離 (OJ、30×250 mm、35%

50

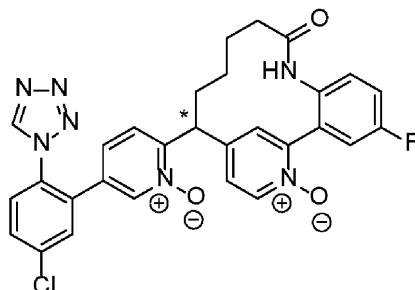
の MeOH (0.2 NH₄OH) / CO₂、70 mL / 分、100 バール、35℃) に供して、実施例 79-a (ピーク 1)、実施例 79-b (ピーク 2)、実施例 79-c (ピーク 3) および実施例 79-d (ピーク 4) を得た。

【0483】

[実施例 80]

9-(5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-1-オキシドピリジン-2-イル)-2⁵-フルオロ-4-オキソ-3-アザ-1(2,4)-ピリジン-1-イウマ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン1¹-オキシド

【化163】



10

【0484】

実施例 80 を逆相 HPLC によって実施例 70 から単離した。表題化合物を含有する分画物を濃縮し、残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM における 0%~10% の 7N アンモニア / メタノールによる溶出) によって再精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 572 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.67 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 6.96 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.79-2.00 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.25 (m, 1H)。

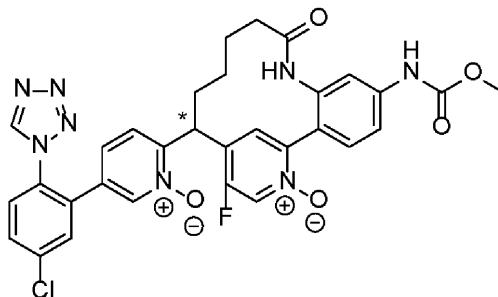
20

【0485】

[実施例 81 (ラセミ体)、81-a および 81-b]

9-(5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-1-オキシドピリジン-2-イル)-1⁵-フルオロ-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(2,4)-ピリジン-1-イウマ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン1¹-オキシド

【化164】



40

【0486】

実施例 81 を逆相 HPLC (Sunfire 30×100 mm、0.05% の TFA を含む水における 20%~50% の MeCN、50 mL / 分、10 分) によって実施例 71 からとして単離した。MS (ES⁺) m/z: 645 (M+H)。

【0487】

ラセミ体実施例 81 のサンプルを SFC によるキラル分離 (AD-H、2×25 cm、35% のエタノール / CO₂、100 バール、60 mL / 分、35℃) に供して、実施例

50

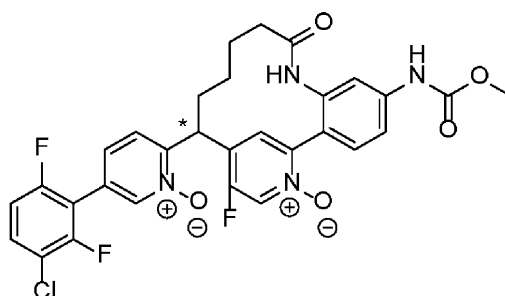
81-a (遅く溶出する方) および実施例 81-b (速く溶出する方) を得た。MS (ESI) m/z : 645 (M+H); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.94 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (t, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.35–7.43 (m, 4H), 6.91 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.31 (m, 2H)。

【0488】

[実施例 82]

9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-オキシドピリジン-2-イル)-1⁵-フルオロ-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ-4-オキソ-3-アザ-1(2,4)-ピリジン-1-イウマー-2(1,2)-ベンゼナシクロナフエン1¹-オキシド

【化165】



【0489】

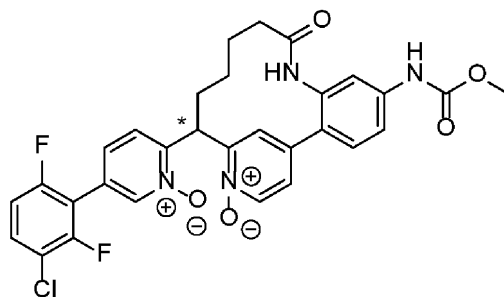
実施例 82 を逆相 HPLC (Sunfire 30×100 mm、0.05% の TFA を含む水における 20%～50% の MeCN、50 mL/分、10 分間) によって実施例 72 から単離した。MS (ESI) m/z : 613 (M+H)。

【0490】

[実施例 83]

9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-オキシドピリジン-2-イル)-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ-4-オキソ-3-アザ-1(4,2)-ピリジン-1-イウマー-2(1,2)-ベンゼナシクロナフエン1¹-オキシド

【化166】



【0491】

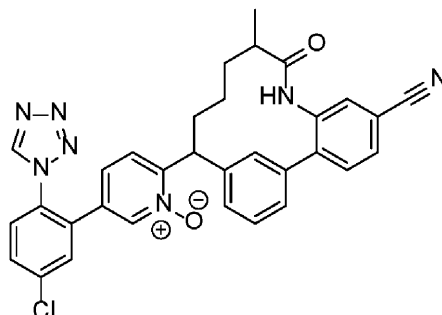
実施例 83 を逆相 HPLC (YMC-Actus Pro C18、150×30 mm、0.5% の TFA を含む水における 20%～50% の MeCN、40 mL/分) によって実施例 73 から単離した。MS (ESI) m/z : 595.2 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.94 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.82–7.70 (m, 2H), 7.60–7.48 (m, 2H), 7.47–7.22 (m, 5H), 4.84 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.35–2.06 (m, 4H), 1.93–1.78 (m, 1H), 1.59–1.45 (m, 1H), 1.28–1.19 (m, 2H)。

【0492】

[実施例84]

5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2'-シアノ-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化167】



10

【0493】

84A: 3'-(5-クロロピコリノイル)-2-ニトロ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル: (5-クロロピリジン-2-イル)(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノン(中間体3)(5.00g、14.55mmol)、4-ブロモ-3-ニトロベンゾニトリル(3.63g、16.01mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(0.95g、1.46mmol)、K₃PO₄水溶液(29.10mL、29.10mmol、1M)およびトルエン(100mL)の窒素下での混合物を80℃で12時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、水(80mL)により希釈した。混合物をEtOAcにより抽出した(150mL、3回)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc=10:1~2:1)によって精製して、表題化合物を得た。MS(ESI)m/z 364.0(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.69(d, J=1.8Hz, 1H), 8.18-8.25(m, 2H), 8.08-8.12(m, 2H), 7.88-7.97(m, 2H), 7.67(d, J=7.9Hz, 1H), 7.62(d, J=7.7Hz, 1H), 7.54-7.59(m, 1H)。

20

30

【0494】

84B: 2-アミノ-3'-(5-クロロピコリノイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル: 84A(1.00g、2.75mmol)、鉄(1.54g、27.50mmol)および塩化アンモニウム(1.47g、27.50mmol)の、EtOH:H₂O=3:1(20mL)における混合物を窒素下において80℃で1時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を水(20mL)により希釈し、DCM/MeOH(10/1)の混合物により抽出した(30mL、4回)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=3:1)によって精製して、表題化合物を得た。MS(ESI)m/z 334.1(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.66(d, J=2.0Hz, 1H), 8.06-8.18(m, 3H), 7.92(dd, J=8.2, 2.4Hz, 1H), 7.58-7.72(m, 2H), 7.22(d, J=7.8Hz, 1H), 7.10(dd, J=7.8, 0.8Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 4.04(brs, 2H)。

40

【0495】

実施例84:

実施例84を、実施例51および実施例52の合成において記載される手順によって84Bから調製した。残渣を逆相分取HPLCによって精製して、表題化合物を得た。MS(ESI)m/z 576.2(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD)

50

: δ 9.35–9.41 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.58–7.83 (m, 7H), 7.27–7.47 (m, 3H), 7.12–7.25 (m, 1H), 7.05 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.62–4.75 (m, 1H), 2.55 (br s., 1H), 1.77–2.10 (m, 3H), 1.27–1.53 (m, 3H), 1.05–1.22 (m, 2H)。

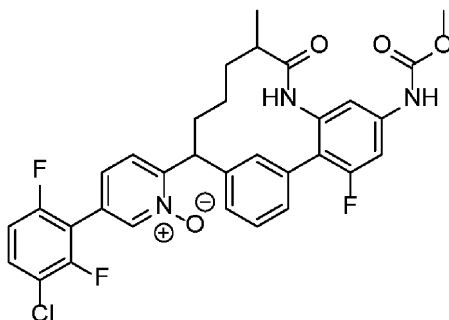
【0496】

[実施例 85-a、85-b、85-c、85-d]

5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(2⁶-フルオロ-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

10

【化168】

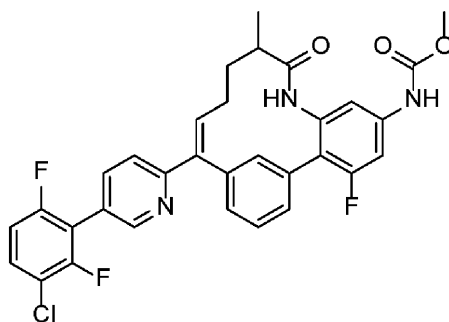


20

【0497】

85A: (E)-9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2⁶-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-8-エン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル

【化169】



30

【0498】

85Aを、実施例50Cの合成において記載される手順と同様な手順によって中間体3および中間体53から調製した。MS(ESI) m/z 592.2 (M+H)。

【0499】

ラセミ体85AのサンプルをSFCによるキラル分離(OD、30×250mm、50%のEtOH/CO₂、100バル、80mL/分、35℃)に供して、85A-a(速く溶出する方)および85A-b(遅く溶出する方)を得た。MS(ES⁺) m/z : 592.2 (M+H)。

40

【0500】

85B-a/85B-b: (9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2⁶-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル: 85A-a(710mg、1.20mmol)およびラネーニッケル(352mg、6.00mmol)のTHF(30mL)における混合物を加え、混合物をH₂(1気圧)下において40℃で4時間攪拌した。反応混合物をろ過し、THFにより洗浄した(10m

50

L、3回) (注意! 触媒を空气中に曝してはならない)。ろ液を濃縮して、2つのジアステレオマーの混合物を得た。MS (ESI) m/z 594.2 (M+H)。

【0501】

2つのジアステレオマーの混合物をSFC (カラムC2 250mm×30mm、35%のMeOH/CO₂、流速80mL/分) によって分離して、85B-a (速く溶出する方) および85B-b (溶出を遅くする) を得た。MS (ESI) m/z 594.2 (M+H)。

【0502】

85B-c/85B-d: (9-(5-(3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2⁶-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1, 3), 2(1, 2)-ジベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル: 85A-b (340mg、0.554mmol) およびラネーニッケル (169mg、2.87mmol) のTHF (30mL) における混合物をH₂ (1気圧) 下において30℃で4時間攪拌した。反応混合物をろ過し、EtOAcにより洗浄した (10mL、3回)。ろ液を濃縮し、残渣をHPLC (YMC-Actus Pro C18、150mm×30mm、50%~70%のMeCN/水 (0.1%のTFA)、グラジエント、25mL/分) によって精製して、2つのジアステレオマーの混合物を得た。MS (ESI) m/z 594.2 (M+H)。

【0503】

2つのジアステレオマーの混合物をSFC (AD、30×250mm、40%のMeOH (0.05%のDEA)/CO₂、100バー、80mL/分、40℃) によって分離して、85B-c (速く溶出する方) および85B-d (遅く溶出する方) を得た。MS (ESI) m/z 594.2 (M+H)。

【0504】

実施例85-a/85-b/85-c/85-d:

実施例85-a/85-b/85-c/85-dを、実施例50の合成において記載される手順によって85B-a/85B-b/85B-c/85B-dからそれぞれ調製した。

【0505】

実施例85-a: MS (ESI) m/z 610.1 (M+H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.01 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71-7.82 (m, 1H), 7.40-7.58 (m, 4H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.27 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.03-7.18 (m, 2H), 4.58-4.70 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 1H), 1.26-1.43 (m, 1H), 0.97-1.25 (m, 2H), 0.92 (d, J=6.6Hz, 3H)。

【0506】

実施例85-b: MS (ESI) m/z 610.1 (M+H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.01 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.72-7.84 (m, 1H), 7.59 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.46 (d, J=12.1Hz, 1H), 7.27-7.40 (m, 3H), 7.08-7.24 (m, 2H), 6.86 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.52 (d, J=10.6Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.61-1.86 (m, 2H), 1.47-1.29 (m, 1H), 1.13-1.26 (m, 1H), 1.07 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.02-0.91 (m, 1H)。

【0507】

実施例85-c: MS (ESI) m/z 610.1 (M+H); ¹H NMR (400

10

20

30

40

50

0 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.01 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.72–7.84 (m, 1H), 7.59 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 7.27–7.40 (m, 3H), 7.08–7.24 (m, 2H), 6.86 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.31–2.19 (m, 1H), 2.01–1.89 (m, 1H), 1.61–1.86 (m, 2H), 1.47–1.29 (m, 1H), 1.13–1.26 (m, 1H), 1.07 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.02–0.91 (m, 1H)。

【0508】

10

実施例85-d : MS (ESI) m/z 610.1 (M+H) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.01 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.71–7.82 (m, 1H), 7.40–7.58 (m, 4H), 7.31–7.39 (m, 2H), 7.27 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.03–7.18 (m, 2H), 4.58–4.70 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.40–2.48 (m, 1H), 2.01–1.91 (m, 2H), 1.81–1.66 (m, 1H), 1.26–1.43 (m, 1H), 0.97–1.25 (m, 2H), 0.92 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

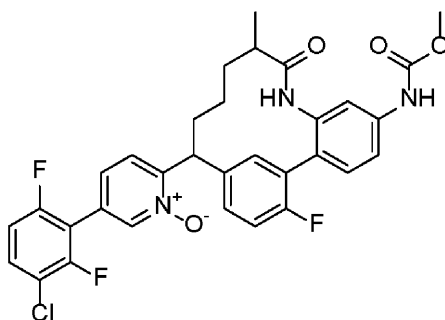
【0509】

20

[実施例86 (ラセミ体)、86-a、86-b、86-c、86-d]

5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(1⁶-フルオロ-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化170】

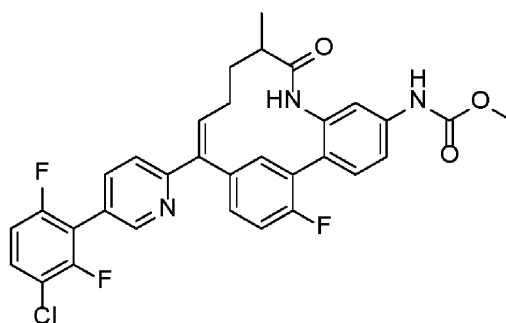


30

【0510】

86A : (E)-9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1⁶-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-8-エン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル

【化171】



40

【0511】

86Aを、実施例50Cの合成において記載される手順と同様の手順によって中間体6

50

および中間体 19 から調製した。MS (ESI) m/z 592.1 (M+H)。

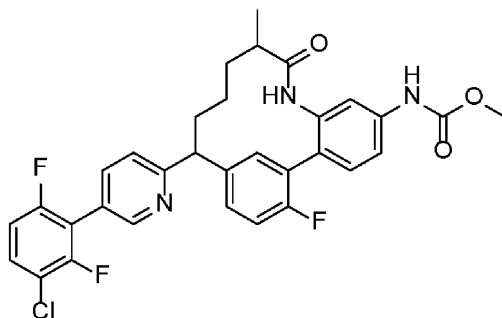
【0512】

ラセミ体 86A のサンプルを SFC によるキラル分離 (カラム AD、250 mm×30 mm、55% のイソプロパノール/CO₂、70 mL/分) に供して、86A-a (速く溶出する方) (MS (ESI) m/z 665.3 (M+71)) および 86A-b (遅く溶出する方) を得た。

【0513】

86B: (9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1⁶-フルオロ-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル:

【化172】



【0514】

86A-a (210 mg、0.355 mmol) およびニッケル (100 mg、1.704 mmol) の THF (100 mL) における混合物を H₂ バルーン下、30℃で2時間攪拌した。反応混合物をセライトのパッドでろ過し、ろ液を濃縮して、表題化合物を2つのジアステレオマーの混合物として得た。MS (ESI) m/z 616.1 (M+N a)。

【0515】

実施例 86-a/86-b:

86B (100 mg、0.168 mmol) の DCM (4 mL) における溶液に、m-CPBA (83 mg、0.337 mmol、70% の純度) を丸底フラスコにおいて 25℃で加えた。混合物を 25℃で4時間攪拌した。混合物を濃縮し、逆相 HPLC (YMC-Actus Pro C18、150×30 mm、40%~70% の MeCN/水 (0.1% の TFA)、グラジエント) によって精製して、2つのジアステレオマーの混合物を得た。MS (ESI) m/z 610.2 (M+H)。

【0516】

ジアステレオマーの混合物のサンプルを SFC (カラム AD、250 mm×30 mm、50% の IPA/CO₂、70 mL/分) によって分離して、固体としての実施例 86-a (速く溶出する方) と、実施例 86-b (遅く溶出する方) とを得た。

【0517】

実施例 86-a: MS (ESI) m/z 610.1 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.49 (s, 1H), 7.51-7.65 (m, 4H), 7.39-7.50 (m, 3H), 7.07-7.20 (m, 3H), 4.75 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.44 (brs, 1H), 2.12-2.25 (m, 1H), 2.02 (brs, 1H), 1.76 (brs, 1H), 1.44 (brs, 2H), 1.19-1.26 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

【0518】

実施例 86-b: MS (ESI) m/z 610.1 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.48 (brs, 1H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 2H)

, 7.44–7.52 (m, 3H), 7.17–7.23 (m, 1H), 7.07–7.13 (m, 1H), 6.89 (brs, 1H), 4.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.36 (brs, 1H), 1.98–2.03 (m, 3H), 1.78–1.82 (m, 2H), 1.52 (brs, 1H), 1.20 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

【0519】

実施例86-c / 58-d :

実施例86-c / 86-d (2つのジアステレオマーの混合物)を、実施例86-a / 86-bの合成としての手順によって86A-bから調製した。実施例86-c / 86-dを逆相HPLC (YMC-Actus Pro C18、150x30mm、40%～70%のMeCN / 水 (0.1%のTFA)、グラジエント) によって精製した。MS (ESI) m/z 610.2 (M+H)。

10

【0520】

ジアステレオマーの混合物のサンプルをSFC (カラムAD、250mm×30mm、50%のIPA / CO₂、70mL / 分) によって分離して、固体としての実施例86-c (速く溶出する方) と、実施例86-d (遅く溶出する方) とを得た。

【0521】

実施例86-c : MS (ESI) m/z 610.1 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.48 (brs, 1H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.62–7.66 (m, 2H), 7.44–7.52 (m, 3H), 7.17–7.23 (m, 1H), 7.07–7.13 (m, 1H), 6.89 (brs, 1H), 4.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.36 (brs, 1H), 1.98–2.03 (m, 3H), 1.78–1.82 (m, 2H), 1.52 (brs, 1H), 1.20 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

20

【0522】

実施例86-b : MS (ESI) m/z 610.1 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.49 (s, 1H), 7.51–7.65 (m, 4H), 7.39–7.50 (m, 3H), 7.07–7.20 (m, 3H), 4.75 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.44 (brs, 1H), 2.12–2.25 (m, 1H), 2.02 (brs, 1H), 1.76 (brs, 1H), 1.44 (brs, 2H), 1.19–1.26 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

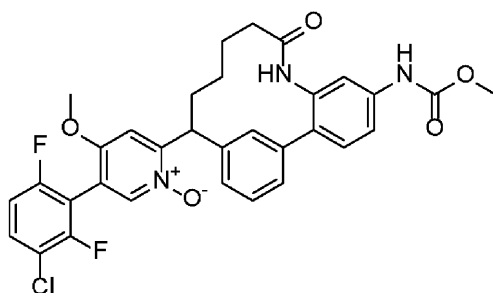
30

【0523】

[実施例87 (ラセミ体)、87-a、87-b]

5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-メトキシ-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化173】



40

【0524】

87A : (2-アミノ-3'-(5-クロロ-4-メトキシピコリノイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバミン酸メチル : 87Aを、12Aの合成において記

50

載されるような手順によって中間体 19 および中間体 12 から調製した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM : EtOAc = 50 : 1 ~ 1 : 1) によって精製した。MS (ESI) m/z 412.1 (M+H)。

【0525】

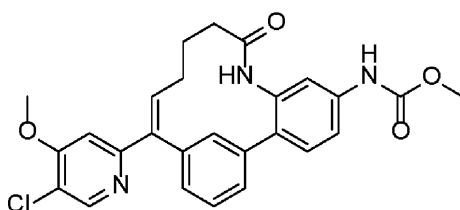
87B : (2-(5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルスルホニル)ペンタンアミド)-3'-(5-クロロ-4-メトキシピコリノイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)カルバミン酸メチル : 87A (100mg、0.24mmol) および中間体 26 (104mg、0.24mmol、70%の純度) のピリジン (2mL) における溶液に、POCl₃ (0.045mL、0.49mmol) を 0℃ で加えた。反応液を 0℃ で 30 分間攪拌し、その後、反応を水 (10mL) により停止させた。混合物を DCM により抽出した (10mL、3 回)。一緒にした有機層をブライン (20mL) により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (SiO₂、石油エーテル : EtOAc = 1 : 1) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 693.1 (M+H)。

10

【0526】

87C : (E)-(9-(5-クロロ-4-メトキシピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-8-エン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル :

【化174】



20

【0527】

87B (1.00g、1.44mmol) の THF (50mL) における -78℃ での溶液に、LiHMDS の溶液 (8.66mL、8.66mmol、THF において 1M) を加えた。反応液を -78℃ で 2 時間攪拌し、25℃ に加温した。反応を塩化アンモニウム飽和水溶液 (20mL) により停止させ、反応液を EtOAc により抽出した (30mL、3 回)。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を EtOAc (100mL) において 0.5 時間粉碎した。固体をろ過によって集めて、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 478.0 (M+H)。

30

【0528】

実施例 87 / 87-a / 87-b :

実施例 87 を、実施例 50 の合成において記載される手順によって 87C から調製した。生成物を逆相 HPLC (YMC-Actus Pro C18、150x30mm、29% ~ 59% の MeCN / 水 (0.1% の MeCN)、40mL / 分) によって精製した。MS (ESI) m/z 608.2 (M+H) ; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67-7.68 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 4.78-4.82 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.35-2.47 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 2H), 1.55-1.65 (m, 2H), 0.86-0.88 (m, 2H)。

40

【0529】

実施例 87 のラセミ体サンプルを SFC によるキラル分離 (カラム : OD、250mm x 30mm、50% の EtOH / CO₂、70mL / 分) に供して、実施例 87-a (遅く溶出する方) および実施例 87-b (速く溶出する方) を得た。

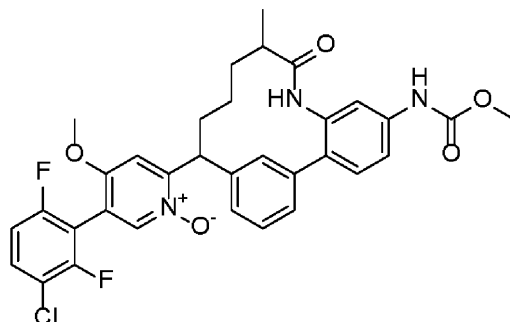
50

【0530】

[実施例88 (ラセミ体)、88-a、88-b、88-c、88-d]

5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-メトキシ-2-(2⁴-(
(メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2
(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化175】

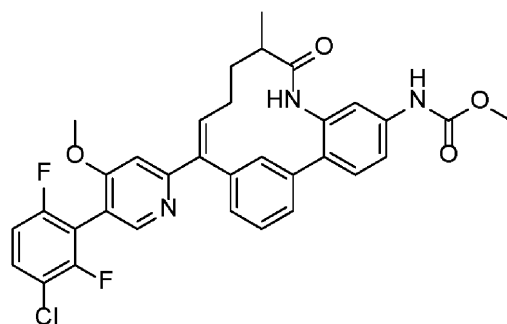


10

【0531】

88A: (E)-9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4-メ
トキシピリジン-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2
(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-8-エン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル:

【化176】



20

【0532】

88Aを、50℃の合成において記載される手順によって59Aから調製した。MS (ESI) m/z 604.2 (M+H)。

【0533】

88Aのラセミ体サンプルをSFCによるキラル分離(カラムAD、250mm×30mm、50%のイソプロパノール/CO₂、80mL/分)に供して、固体としての88A-a(速く溶出する方)と、88A-b(遅く溶出する方)とを得た。

【0534】

実施例88-a/88-b:

ジアステレオマーの実施例88-aおよび実施例88-bの混合物を、実施例50の合成において記載される手順によって88A-aから調製した。生成物を逆相HPLC(YMC-Actus Pro C18、150×30mm、30%~60%のMeCN/水(0.1%のTFA)、40mL/分)によって精製した。MS (ESI) m/z 622.3 (M+H)。

40

【0535】

前記2つのジアステレオマーのサンプルをSFCによるキラル分離(カラムAS、250mm×30mm、50%のMeOH/CO₂、80mL/分)に供して、固体としての実施例88-a(速く溶出する方)と、実施例88-b(遅く溶出する方)とを得た。

【0536】

実施例88-a: MS (ESI) m/z 622.1 (M+H); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.33 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59

50

−7.64 (m, 1H), 7.38−7.47 (m, 4H), 7.33−7.35 (m, 1H), 7.07−7.19 (m, 3H), 4.78−4.83 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.54 (brs, 1H), 2.13−2.15 (m, 2H), 1.85−1.91 (m, 1H), 1.47−1.50 (m, 1H), 1.34−1.37 (m, 2H), 1.10 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

【0537】

実施例88-b: MS (ESI) m/z 622.1 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.30 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62−7.64 (m, 1H), 7.36−7.47 (m, 5H), 7.28−7.30 (m, 1H), 7.14−7.17 (m, 1H), 6.96−6.99 (m, 1H), 4.77−4.79 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.37−2.39 (m, 1H), 1.88−2.05 (m, 3H), 1.39−1.51 (m, 2H), 1.24 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.16−1.18 (m, 1H)。

10

【0538】

実施例88-c / 88-d:

ジアステレオマーの実施例88-cおよび実施例88-dの混合物を、実施例50の合成において記載される手順によって88A-bから調製した。生成物を逆相HPLC (YMC-Actus Pro C18、150x30mm、30%~60%のMeCN/水 (0.1%のTFA)、40mL/分) によって精製した。MS (ESI) m/z 622.3 (M+H)。

20

【0539】

前記2つのジアステレオマーのサンプルをSFCによるキラル分離 (カラムAS、250mmx30mm、50%のMeOH/CO₂、80mL/分) に供して、固体としての実施例88-c (速く溶出する方) と、実施例88-d (遅く溶出する方) とを得た。

【0540】

実施例88-c: MS (ESI) m/z 622.3 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.30 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60−7.64 (m, 1H), 7.36−7.48 (m, 5H), 7.27−7.29 (m, 1H), 7.13−7.16 (m, 1H), 6.96−6.99 (m, 1H), 4.79−4.82 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.35−2.38 (m, 1H), 1.95−2.11 (m, 3H), 1.39−1.41 (m, 2H), 1.26 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.18−1.21 (m, 1H)。

30

【0541】

実施例88-d: MS (ESI) m/z 622.2 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.41 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58−7.66 (m, 1H), 7.39−7.49 (m, 4H), 7.31−7.37 (m, 1H), 7.08−7.20 (m, 3H), 4.81−4.87 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.49−2.58 (m, 1H), 2.13−2.17 (m, 2H), 1.84−1.94 (m, 1H), 1.51−1.54 (m, 1H), 1.36 (brs, 2H), 1.10 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

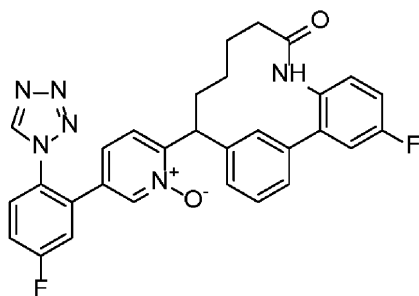
40

【0542】

[実施例89、89-a、89-b]

5-(5-フルオロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁵-フルオロ-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化 1 7 7】



【0 5 4 3】

89A: (2'-アミノ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) (5-クロロピリジン-2-イル) メタノン: 中間体 2 (9.00 g、30.30 mmol) の DMF (150 mL) および水 (20 mL) における溶液に、中間体 18 (7.91 g、33.40 mmol)、 K_3PO_4 (19.33 g、91.00 mmol) および $Pd(Ph_3P)_4$ (3.51 g、3.03 mmol) を加えた。混合物を窒素下において 60℃で3時間攪拌した。混合物を rt に冷却し、セライトのパッドでろ過した。固体ケーキを EtOAc により洗浄した (30 mL、2 回)。ろ液を水 (100 mL) により希釈し、EtOAc により抽出した (100 mL、3 回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 20:1~5:1) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 326.8 (M+H)。

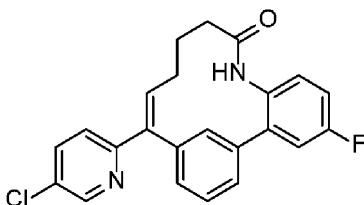
【0 5 4 4】

89B: N-(3'-(5-クロロピコリノイル)-5-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-5-((1-フェニル-1H-テトラゾール-5-イル)スルホニル)ペンタンアミド: 89A (11.40 g、34.90 mmol)、中間体 25 (11.91 g、38.40 mmol) および EDC (13.38 g、69.80 mmol) のピリジン (150 mL) における溶液を 20℃で16時間攪拌した。溶液を EtOAc (200 mL) により希釈し、ブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を EtOAc (30 mL) とともに粉碎した。固体をろ過によって集め、酢酸エチルによりゆすいで、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 619.0 (M+H)。

【0 5 4 5】

89C: (E)-9-(5-クロロピリジン-2-イル)-2⁵-フルオロ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-8-エン-4-オン:

【化 1 7 8】



【0 5 4 6】

89B (5.00 g、8.08 mmol) の THF (100 mL) における -78℃での溶液に、LiHMDS の溶液 (40.40 mL、40.40 mmol、THF において 1 M) を加え、2 時間攪拌した。溶液を 20℃に加温し、16 時間攪拌した。反応を塩化アンモニウム水溶液 (飽和、30 mL) により停止させ、反応液を EtOAc により抽出した (100 mL、3 回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を (石油エーテル: EtOAc = 3:1) とともに粉碎して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 393.1 (M+H)。

【0 5 4 7】

10

20

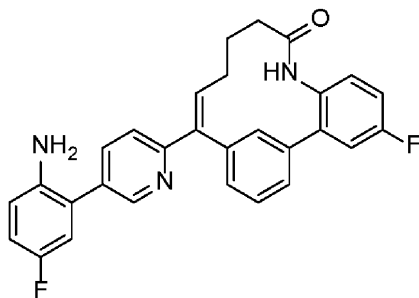
30

40

50

89D: (E)-9-(5-(2-amino-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl)-2⁵-fluoro-3-azabenzocycloheptan-8-en-4-one:

【化179】



10

【0548】

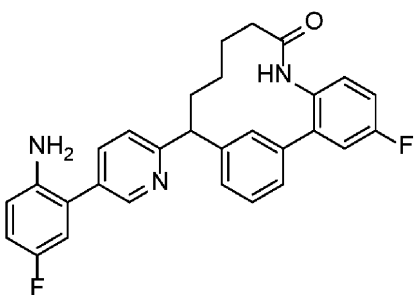
89C (2.10 g, 4.28 mmol) の THF (40 mL) における溶液に、中間体18 (1.83 g, 7.70 mmol)、第2世代 Xphos 前駆触媒 (0.34 g, 0.43 mmol) およびリン酸カリウム (12.83 mL, 12.83 mmol、水において 1 M) を 25 °C で加えた。混合物を N₂ 下において 90 °C で 16 時間攪拌した。混合物を rt に冷却し、H₂O (30 mL) により反応停止させた。混合物を EtOAc により抽出し (50 mL, 3 回)、ブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 5:1 ~ 1:1) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 468.2 (M+H)。

20

【0549】

89E: 9-(5-(2-amino-5-fluorophenyl)pyridin-2-yl)-2,5-difluoro-3-azabenzocycloheptan-8-en-4-one:

【化180】



30

【0550】

89D (1.40 g, 2.99 mmol) およびラネーニッケル (3.00 g, 51.10 mmol) の THF (30 mL) における混合物を H₂ (1 atm) 下において 25 °C で 4 時間攪拌した。触媒をセライトのパッドでのろ過によって除いた。(注意! 触媒を空气中に曝してはならない)。ろ液を濃縮して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 470.2 (M+H)。

40

【0551】

実施例 89 を、実施例 51 の合成において記載される手順によって 89E から調製した。生成物を逆相 HPLC (YMC-Actus Pro C18、150 x 30 mm、27% ~ 57% の MeCN/水 (0.1% の TFA)、40 mL/分) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 539.2 (M+H)。

【0552】

実施例 89 のラセミ体サンプルを SFC によるキラル分離 (カラム: AS、250 mm x 30 mm、条件: 40% の MeOH (0.1% の NH₃) / CO₂) に供して、実施例 89-a (遅く溶出する方) および実施例 89-b (速く溶出する方) を得た。

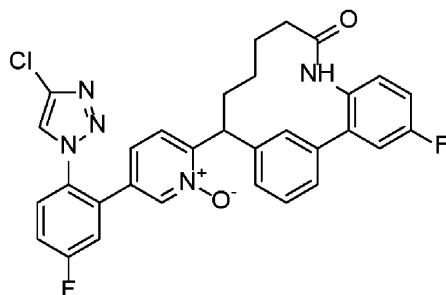
50

【0553】

[実施例90 (ラセミ体)、90-a、90-b]

5-(2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-フルオロフェニル)-2-(2⁵-フルオロ-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化181】

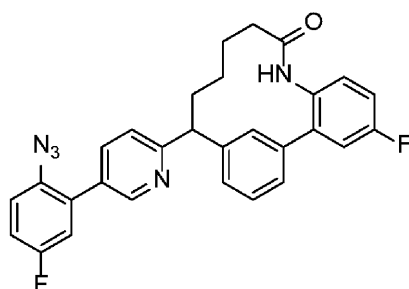


10

【0554】

90A: 9-(5-(2-アジド-5-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2⁵-フルオロ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-4-オン:

【化182】



20

【0555】

60D (350 mg、0.75 mmol) の塩化水素 (5 mL) における -5℃での溶液に、亜硝酸ナトリウム (103 mg、1.49 mmol) の H₂O (15 mL) における溶液を加えた。溶液を -5℃で1時間攪拌し、その後、アジ化ナトリウム (97 mg、1.49 mmol) の H₂O (15 mL) における溶液を加えた。混合物を 25℃で16時間攪拌した。NaHCO₃ 水溶液 (飽和) を加えて、pHを8に調節した。混合物を EtOAc により抽出した (50 mL、3回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 496.2 (M+H)。

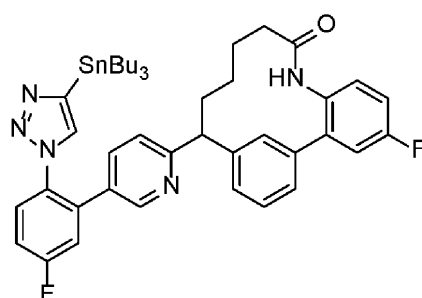
30

【0556】

90B: 2⁵-フルオロ-9-(5-(5-フルオロ-2-(4-(トリブチルスタンニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-4-オン:

40

【化183】



【0557】

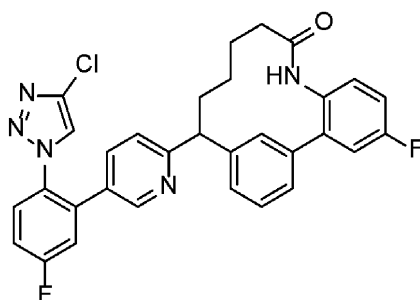
50

90A (200 mg、0.40 mmol) のトルエン (5 mL) における溶液に、トリブチル (エチニル) スタンナン (254 mg、0.81 mmol) を加え、混合物を N_2 下において 110 °C で 48 時間攪拌した。混合物を r t に冷却し、KF 水溶液 (飽和、20 mL) により反応停止させた。混合物を 1 時間攪拌し、その後、EtOAc により抽出した (20 mL、3 回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : EtOAc = 10 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 812.4 (M+H)。

【0558】

90C : 9 - (5 - (2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2⁵ - フルオロ - 3 - アザ - 1 (1, 3), 2 (1, 2) - ジベンゼナシクロノナフェン - 4 - オン :

【化184】



【0559】

90B (200 mg、0.247 mmol) のアセトニトリル (5 mL) における溶液に、NCS (65.90 mg、0.493 mmol) を加え、混合物を N_2 下において 90 °C で 48 時間攪拌した。混合物を r t に冷却し、ほとんどの溶媒を減圧下で除いた。残渣に水 (10 mL) を加え、残渣を EtOAc により抽出した (10 mL、3 回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 556.2 (M+H)。

【0560】

実施例 90 / 90 - a / 90 - b :

90C (160 mg、0.288 mmol) の AcOH (2 mL) における溶液に、m-CPBA (93 mg、0.432 mmol、85%) を加え、混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。混合物を Na_2SO_3 水溶液 (飽和、15 mL) により反応停止させた。炭酸ナトリウム水溶液 (飽和) を加えて、pH を 8 に調節した。混合物を EtOAc により抽出した (20 mL、3 回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相 HPLC (YMC - Actus Pro C18、150 x 30 mm、33% ~ 63% の MeCN / 水 (0.1% の TFA)、グラジエント、40 mL / 分) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 572.2 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.53 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 2.8, 9.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 3H), 6.96 - 6.85 (m, 2H), 4.61 - 4.52 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.04 - 1.74 (m, 4H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.28 - 1.15 (m, 1H), 1.10 - 0.95 (m, 1H)。

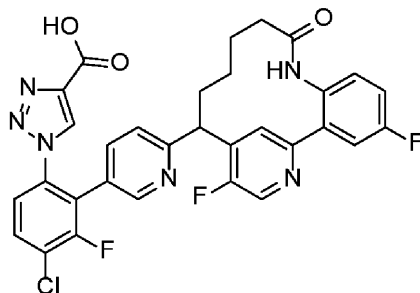
【0561】

実施例 90 のラセミ体サンプルを SFC によるキラル分離 (カラム : OD、250 mm x 30 mm、40% の EtOH (0.1% の NH_3)、40 mL / 分) に供して、実施例 90 - a (速く溶出する方) および実施例 90 - b (遅く溶出する方) を得た。

【0562】

[実施例91 (ラセミ体)、91-a、91-b]

1-(4-クロロ-2-(6-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸
【化185】



10

【0563】

91A. (2-(2-アミノ-5-フルオロフェニル)-5-フルオロピリジン-4-イル)(5-クロロピリジン-2-イル)メタノン: フラスコに、中間体9(2.5g、7.92mmol)、中間体18(2.104g、8.87mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)二塩化物ジクロロメタン錯体(0.582g、0.713mmol)および脱気THF(39.6mL)を仕込んだ。得られた混合物を、脱気およびN₂による再充填に3回供した。脱気したリン酸カリウム(三塩基性)(7.92mL、23.77mmol)を加えた。反応混合物をN₂下において60℃で1時間加熱した。混合物をrtに冷却し、セライトのパッドでろ過した。固体を酢酸エチル(50mL)により洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~40%の酢酸エチル/ヘキサンによる溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS(ES⁺)m/z: 346.0(M+H)。

20

【0564】

91B. 5-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イルスルホニル)-N-(2-(4-(5-クロロピコリノイル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-4-フルオロフェニル)ペンタンアミド: 91Aおよび中間体26(2.390g、7.98mmol)のDMF(66.5mL)における混合物に、HATU(3.04g、7.98mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.48mL、19.96mmol)を加えた。反応混合物をN₂下においてrtで8時間攪拌した。反応混合物を水(50mL)により希釈し、酢酸エチルにより抽出した(3回、75mL)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~40%の酢酸エチル/ヘキサンによる溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS(ES⁺)m/z: 626.7(M)。

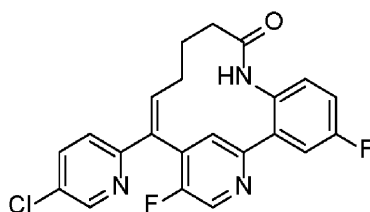
30

【0565】

91C. (E)-9-(5-クロロピリジン-2-イル)-1⁵,2⁵-ジフルオロ-3-アザ-1(2,4)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-8-エン-4-オン:

40

【化186】



50

【0566】

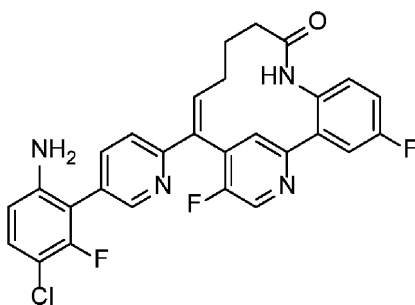
91B (780 mg、1.244 mmol) の THF (25 mL) における -78°C の溶液に、LHMDS の溶液 (THF において 1.0 M、8.7 mL、8.71 mmol) を N_2 雰囲気下において加えた。反応液を -78°C で 1 時間攪拌した。反応を 0°C で塩化アンモニウム飽和水溶液 (15 mL) および水 (30 mL) により停止させた。水層を酢酸エチルにより抽出した (3 回、30 mL)。一緒にした有機層をブライン (30 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~100% の酢酸エチル/ヘキサンによる溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES^+) m/z : 412.2 ($\text{M}+\text{H}$)。

10

【0567】

91D. (E)-9-(5-(6-アミノ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1⁵, 2⁵-ジフルオロ-3-アザ-1(2, 4)-ピリジナ-2(1, 2)-ベンゼナシクロノナファン-8-エン-4-オン:

【化187】



20

【0568】

91C (230 mg、0.560 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (171 mg、0.672 mmol)、Xphosパラジウム(II)錯体 (41.4 mg、0.056 mmol) および酢酸カリウム (165 mg、1.679 mmol) ならびにジオキサン (5.6 mL) の混合物を窒素下において 80°C で 1.5 時間攪拌した。混合物を $r t$ に冷却し、4-クロロ-3-フルオロ-2-ヨードアニリン (152 mg、0.560 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)二塩化物ジクロロメタン錯体 (45.7 mg、0.056 mmol) およびリン酸カリウム (三塩基性) (3 M 水溶液、0.56 mL、1.679 mmol) を加えた。得られた混合物を、脱気および N_2 による再充填に 3 回供した。混合物を 80°C で 2 時間攪拌し、 $r t$ に冷却し、セライトのパッドでろ過した。固体を酢酸エチル (50 mL) により洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 TLC (80% の酢酸エチル/ヘキサンによる展開) によって精製して、表題生成物を得た。MS (ES^+) m/z : 520.9 ($\text{M}+\text{H}$)。

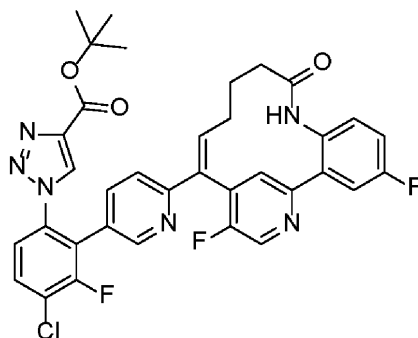
30

【0569】

91E. (E)-1-(4-クロロ-2-(6-(1⁵, 2⁵-ジフルオロ-4-オキソ-3-アザ-1(2, 4)-ピリジナ-2(1, 2)-ベンゼナシクロノナファン-8-エン-9-イル)ピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル:

40

【化 1 8 8】



10

【0 5 7 0】

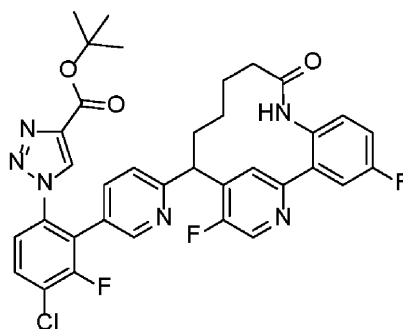
91D (30 mg、0.058 mmol) のアセトニトリル (0.83 mL) における 0℃での攪拌溶液に、亜硝酸イソプロピル (24.47 μL、0.239 mmol) のアセトニトリル (0.2 mL) における溶液を加え、その後、アセトニトリル (0.2 mL) におけるアジドトリメチルシラン (31.7 μL、0.239 mmol) を加えた。混合物を 0℃で 10 分間攪拌し、rt に加温し、1 時間攪拌した。プロピオン酸 tert-ブチル (36.3 mg、0.288 mmol) のアセトニトリル (0.2 mL) における溶液と、酸化銅 (I) (0.412 mg、2.88 μmol) とを加えた。混合物を 3 時間攪拌し、その後、混合物を DCM により希釈し、飽和塩化アンモニウムおよびブラインにより洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~100%の酢酸エチル/ヘキサンによる溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 673.1 (M+H)。

20

【0 5 7 1】

91F. 1-(4-クロロ-2-(6-(1⁵, 2⁵-ジフルオロ-4-オキソ-3-アザ-1(2,4)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナフェン-9-イル)ピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 tert-ブチル:

【化 1 8 9】



30

【0 5 7 2】

91E (23 mg、0.034 mmol) および触媒の白金 (1%) / バナジウム (2%) 担持活性炭 (219 mg、0.034 mmol) の酢酸エチル: エタノール (3:1 (v/v)、1%の AcOH を含む、7.7 mL) における混合物を水素 (45 psi) 下において 22 時間振とうした。混合物を 10%の MeOH/DCM (20 mL) により希釈し、セライトのパッドでろ過した。固体に、MeOH/DCM (30% (v/v)、30 mL) およびアンモニア/MeOH (7N、1 mL) を加え、超音波処理を数分間行った。混合物をセライトのパッドでろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 675.4 (M+H)。

40

【0 5 7 3】

実施例 91:

91F (88 mg、0.130 mmol) を DCM (10 mL) / TFA (5 mL) に

50

において rt で 1 時間攪拌した。ほとんどの溶媒を減圧下で濃縮した。粗物質を分取 TLC (15%の MeOH/DCM (1%の AcOH を含む) による展開) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 618.9 (M+H)。

【0574】

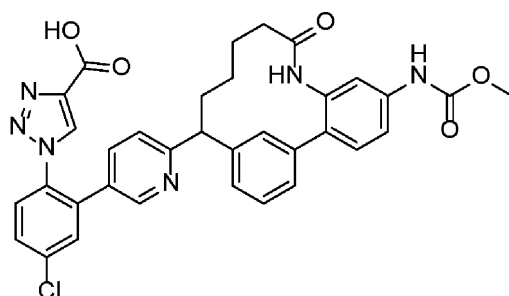
実施例 91 のラセミ体サンプルを SFC によるキラル分離 (AS、21×250 mm、18%の MeOH/CO₂、60 mL/分、35℃) に供して、実施例 91-a (遅く溶出する方) および実施例 91-b (速く溶出する方) を得た。

【0575】

[実施例 92、92-a、92-b]

1-(4-クロロ-2-(6-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(1,3),2(1,2)-ジベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸

【化190】



【0576】

実施例 92 を、実施例 91 の合成において記載されるのと同様の手順に従って 12C から調製した。MS (ES⁺) m/z : 637 (M+H)。

【0577】

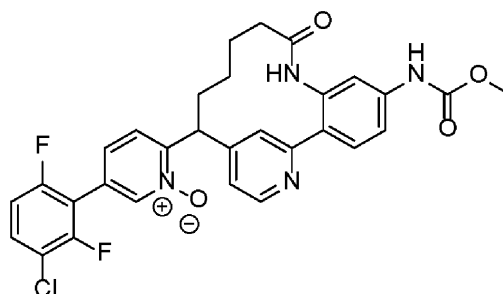
実施例 92 のラセミ体サンプルを SFC によるキラル分離 (IC、21×200 mm、50%の MeOH/CO₂、60 mL/分、35℃) に供して、実施例 92-a (遅く溶出する方) および実施例 92-b (速く溶出する方) を得た。

【0578】

[実施例 93、93-a、93-b]

5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(2,4)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド

【化191】



【0579】

93A: (3-アミノ-4-(4-(5-クロロピコリノイル)ピリジン-2-イル)フェニル)カルバミン酸メチル: 表題化合物を、12A の合成において記載されるのと同様の手順に従って中間体 8 から調製した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM: EtOAc = 100:1~5:1) によって精製した。MS (ESI) m/z : 383.0 (M+H)。

【0580】

93B: (3-(5-プロモペンタンアミド)-4-(4-(5-クロロピコリノイル

10

20

30

40

50

）ピリジン-2-イル）フェニル）カルバミン酸メチル：93A（4.00g、10.45mmol）および5-ブロモペンタノイルクロリド（2.29g、11.49mmol）のDCM（100mL）における0℃での混合物に、Et₃N（4.37mL、31.30mmol）を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を水（50mL）により希釈し、DCMにより抽出した（50mL、3回）。一緒にした有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル：EtOAc=5：1～1：1）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ESI）m/z 545.7、546.7（M+H）。

【0581】

93C：（3-（5-ブロモペンタンアミド）-4-（4-（（5-クロロピリジン-2-イル）（ヒドロキシ）メチル）ピリジン-2-イル）フェニル）カルバミン酸メチル：93B（4.00g、7.33mmol）のDCM/MeOH（3：1、100mL）における0℃での溶液に、NaBH₄（1.39g、36.60mmol）を加えた。得られた混合物を25℃で1時間攪拌し、その後、反応を塩化アンモニウム飽和水溶液（50mL）により停止させた。混合物をDCMにより抽出した（50mL、3回）。一緒にした有機層を水（50mL）およびブライン（50mL）により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題化合物を得た。MS（ESI）m/z 547.1、549.1（M+H）。

【0582】

93D：S-（5-（（2-（4-（（5-クロロピリジン-2-イル）（ヒドロキシ）メチル）ピリジン-2-イル）-5-（（メトキシカルボニル）アミノ）フェニル）アミノ）-5-オキソペンチル）エタンチオアート：93C（5.00g、9.13mmol）およびDIEA（4.78mL、27.40mmol）のDMF（100mL）における0℃での溶液に、チオ酢酸（1.957mL、27.40mmol）を加えた。得られた混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を水（300mL）により希釈し、DCMにより抽出した（200mL、3回）。一緒にした有機層を水（200mL）およびブライン（200mL）により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル：EtOAc=5：1～1：1）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ESI）m/z 543.2（M+H）。

【0583】

93E：S-（5-（（2-（4-（（5-クロロピリジン-2-イル）（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）ピリジン-2-イル）-5-（（メトキシカルボニル）アミノ）フェニル）アミノ）-5-オキソペンチル）エタンチオアート：93D（4.70g、8.66mmol）およびTEA（3.62mL、26.00mmol）のDCM（120mL）における0℃での溶液に、メタンスルホニルクロリド（1.38mL、17.31mmol）を加えた。得られた混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物を水（100mL）により希釈し、DCMにより抽出した（100mL、3回）。一緒にした有機層を水（100mL）およびブライン（100mL）により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。MS（ESI）m/z 621.1（M+H）。

【0584】

93F：（10-（5-クロロピリジン-2-イル）-4-オキソ-9-チア-3-アザ-1（2，4）-ピリジナ-2（1，2）-ベンゼナシクロデカファン-2⁴-イル）カルバミン酸メチル：

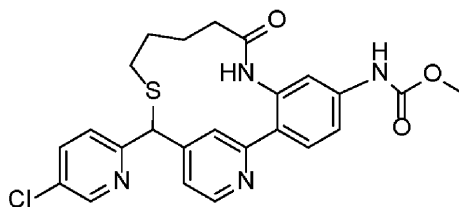
10

20

30

40

【化 1 9 2】



【0 5 8 5】

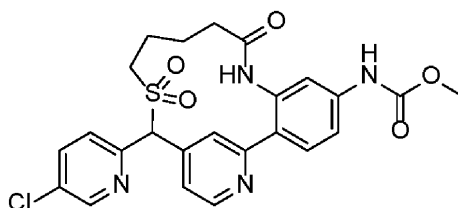
KOH (0.542 g、9.66 mmol) の EtOH (300 mL) における 0℃での混合物に、93E (4.00 g、6.44 mmol) の DCM (10 mL) における溶液を加えた。得られた混合物を 25℃で 3 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) により希釈し、DCM により抽出した (100 mL、3 回)。一緒にした有機層をブライン (100 mL) により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 483.1 (M+H)。

10

【0 5 8 6】

93G: (10-(5-クロロピリジン-2-イル)-9,9-ジオキシド-4-オキソ-9-チア-3-アザ-1(2,4)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロデカファン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル:

【化 1 9 3】



20

【0 5 8 7】

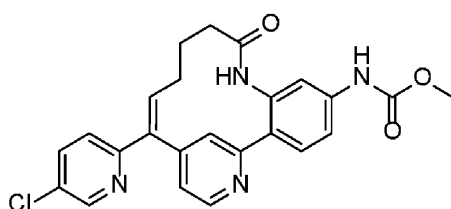
ペルオキシ-硫酸カリウム (4.84 g、7.87 mmol) の水 (75 mL) における 0℃の溶液に、93F (3.80 g、7.87 mmol) の MeOH (75 mL) における溶液を加えた。混合物を 20℃で 13 時間攪拌した。混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液 (200 mL) により希釈し、DCM により抽出した (200 mL、3 回)。一緒にした有機層を水 (200 mL) およびブライン (200 mL) により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 515.1 (M+H)。

30

【0 5 8 8】

93H: (E)-(9-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-オキソ-3-アザ-1(2,4)-ピリジナ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-8-エン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル:

【化 1 9 4】



40

【0 5 8 9】

KOH (5.88 g、105 mmol) および 93G (2.70 g、5.24 mmol) の DCM (10 mL) および t-BuOH (30 mL) における懸濁液に、CCl₄ (2.024 mL、20.97 mmol) を 40℃で加えた。混合物を 40℃で 4 時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) により希釈し、DCM により抽出した (100 mL、3 回)。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュ

50

ュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル：EtOAc = 3 : 1 ~ 1 : 3) によって精製して、表題化合物を固体として得た。MS (ESI) m/z 449.1 (M+H)。

【0590】

実施例 93：

実施例 93 を、実施例 50 の合成として記載されるのと同様の手順に従って 93H から調製した。生成物を逆相 HPLC (YMC-Actus Pro C18、150 x 30 mm、MeCN/水 (0.1% の TFA)、40 mL/分) によって精製して、表題化合物を固体として得た。MS (ESI) m/z 579.2 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.51 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 12.1, 4.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.46-2.56 (m, 1H), 1.98-2.19 (m, 4H), 1.68-1.72 (m, 1H), 1.50 (brs, 1H), 1.10-1.18 (m, 1H)。

【0591】

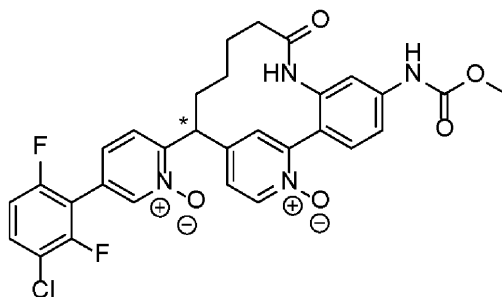
実施例 93 のラセミ体サンプルを SFC によるキラル分離 (カラム AD、250 mm x 30 mm、55% の EtOH、80 mL/分) に供して、実施例 93-a (速く溶出する方) および実施例 93-b (遅く溶出する方) を得た。

【0592】

[実施例 94]

9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-1-オキシドピリジン-2-イル)-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-3-アザ-1(4,2)-ピリジン-1-イウマー-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン1¹-オキシド

【化195】



【0593】

実施例 94 を逆相 HPLC (YMC-Actus Pro C18、150 x 30 mm、0.5% の TFA を含む水における 20% ~ 50% の MeCN、40 mL/分) によって実施例 93 から単離した。MS (ES⁺) m/z : 595 (M+H) ; ¹H NMR : (CD₃OD, 400 MHz) : δ 9.60 (br. s., 1H), 8.59-8.71 (m, 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.36 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69-7.83 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 4.67-4.75 (m, 1H), 3.69-3.81 (m, 3H), 2.31-2.43 (m, 1H), 2.03-2.24 (m, 3H), 1.80 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 2H), 1.35 (br. s., 1H)。

【0594】

[実施例 95-a、95-b、95-c、95-d]

(9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1(4,2)-ピリジン-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル

10

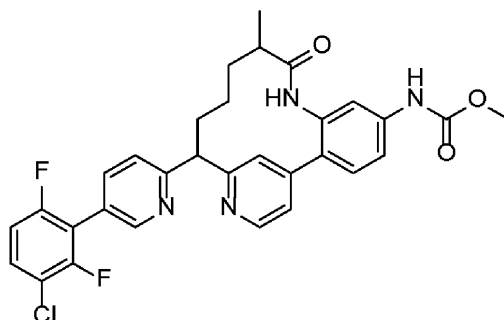
20

30

40

50

【化 1 9 6】

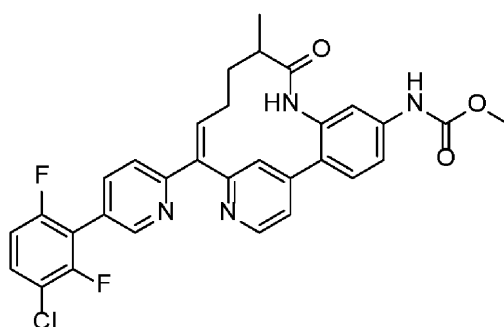


10

【0 5 9 5】

9 5 A : (Z) - (9 - (5 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 - アザ - 1 (4 , 2) - ピリジナ - 2 (1 , 2) - ベンゼナシクロノナファン - 8 - エン - 2 ⁴ - イル) カルバミン酸メチル :

【化 1 9 7】



20

【0 5 9 6】

表題化合物を、50℃の合成において記載される同様の手順に従って中間体10から調製した。生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc = 1 : 1 による溶出）によって精製した。MS (ESI) m/z 575.1 (M+H)。

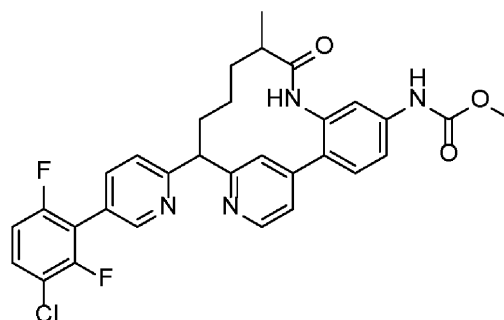
【0 5 9 7】

9 5 A のラセミ体サンプルを SFC によるキラル分離 (Chiralpak AD、250 × 30 mm、50% の EtOH (0.05% DEA) / CO₂、80 mL / 分) に供して、9 5 A - a (速く溶出する方) および 9 5 A - b (遅く溶出する方) を得た。

【0 5 9 8】

9 5 B - a / 9 5 B - b : (9 - (5 - (3 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 - アザ - 1 (4 , 2) - ピリジナ - 2 (1 , 2) - ベンゼナシクロノナファン - 2 ⁴ - イル) カルバミン酸メチル :

【化 1 9 8】



40

【0 5 9 9】

9 5 A - a (120 mg、0.209 mmol) および ラネー ニッケル (12.25 mg、0.209 mmol) の THF (2 mL) における混合物を水素 (1 atm) 下にお

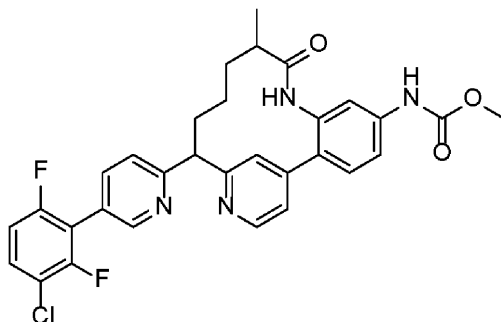
50

いて25℃で10分間攪拌した。混合物をセライトのパッドでろ過し（注意、引火性）、フィルターケーキをメタノール（50 mL）により洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を逆相HPLC（YMC-Actus Pro C18、150 x 30 mm、MeCN／水（0.1%のTFA）、40 mL／分）によって精製して、95B-a（MS（ESI）m/z 577.2（M+H））および95B-b（MS（ESI）m/z 577.2（M+H））を得た。

【0600】

95B-c／95B-d：（9-（5-（3-クロロ-2，6-ジフルオロフェニル）ピリジン-2-イル）-5-メチル-4-オキソ-3-アザ-1（4，2）-ピリジン-2（1，2）-ベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル）カルバミン酸メチル：

【化199】



【0601】

2つのジアステレオマー（95B-c／95B-d）の混合物を、95B-a／95B-dの合成において記載される手順によって95A-bから調製した。生成物を逆相HPLC（YMC-Actus Pro C18、150 x 30 mm、MeCN／水（0.1%のTFA）、40 mL／分）によって精製して、95B-c（速く溶出する方）（MS（ESI）m/z 577.2（M+H））および95B-d（遅く溶出する方）（MS（ESI）m/z 577.2（M+H））を得た。

【0602】

実施例95-a／95-b／95-c／95-d：

実施例95-a／95-b／95-c／95-dを、実施例13の合成において記載される手順によって95B-a／95B-b／95B-c／95B-dからそれぞれ調製した。生成物を逆相HPLC（YMC-Actus Pro C18、100 x 21 mm、MeCN／水（0.1%のTFA）、25 mL／分）によって精製した。

【0603】

実施例95-a：MS（ESI）m/z 593.2（M+H）；¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）：δ 8.61（d，J=5.9 Hz，1H），8.54（s，1H），8.01（d，J=8.2 Hz，1H），7.97（s，1H），7.81（d，J=8.2 Hz，1H），7.71（d，J=5.5 Hz，1H），7.69-7.60（m，2H），7.56（d，J=2.7 Hz，2H），7.21（t，J=9.2 Hz，1H），5.12-5.02（m，1H），3.76（s，3H），2.55-2.47（m，1H），2.40-2.27（m，1H），2.25-2.13（m，1H），1.82（q，J=10.7 Hz，1H），1.65-1.51（m，1H），1.27（d，J=6.7 Hz，4H），1.15-1.03（m，1H）。

【0604】

実施例95-b：MS（ESI）m/z 593.2（M+H）；¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）：δ 8.61-8.54（m，2H），8.11（s，1H），7.98（d，J=8.2 Hz，1H），7.82（d，J=8.2 Hz，1H），7.71-7.64（m，2H），7.60-7.56（m，2H），7.52-7.47（m，1H），7.22（t，J=8.6 Hz，1H），4.99-4.95（m，1H），3.77（s，3H），2.91-2.75（m，1H），2.44（t，J=12

. 7 Hz, 1H), 2.11 (t, J=11.2 Hz, 2H), 1.71-1.54 (m, 2H), 0.99 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.63-0.47 (m, 1H)。

【0605】

実施例95-c: MS (ESI) m/z 593.2 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.61 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.56 (d, J=2.7 Hz, 2H), 7.21 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.12-5.02 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.55-2.47 (m, 1H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 1H), 1.82 (q, J=10.7 Hz, 1H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.7 Hz, 4H), 1.15-1.03 (m, 1H)。

10

【0606】

実施例95-d: MS (ESI) m/z 593.2 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.61-8.54 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.22 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.91-2.75 (m, 1H), 2.44 (t, J=12.7 Hz, 1H), 2.11 (t, J=11.2 Hz, 2H), 1.71-1.54 (m, 2H), 0.99 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.63-0.47 (m, 1H)。

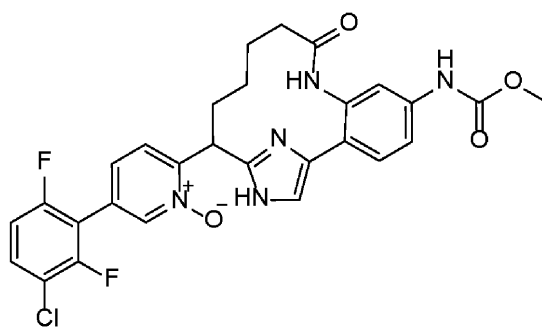
20

【0607】

[実施例96 (ラセミ体)、96-aおよび96-b]

(Z)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化200】



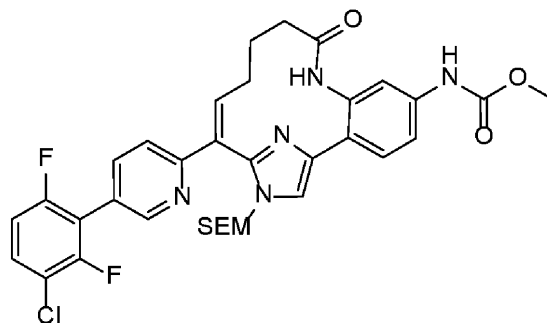
30

【0608】

96A: ((1²Z, 8Z)-9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-1¹-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-8-エン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル:

40

【化 2 0 1】



10

【0 6 0 9】

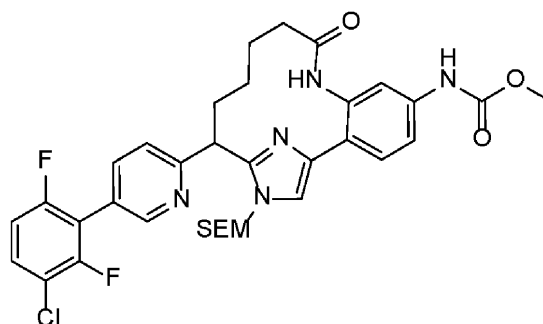
表題化合物を、50℃に記載される手順によって中間体56から調製した。生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc＝1：1（v/v）による溶出）によって精製した。MS（ES⁺）m/z：680（M+H）。

【0 6 1 0】

96B：（Z）-（9-（5-（3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル）ピリジン-2-イル）-4-オキソ-1¹-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1¹H-3-アザ-1（4,2）-イミダゾラ-2（1,2）-ベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル）カルバミン酸メチル：

【化 2 0 2】

20



【0 6 1 1】

30

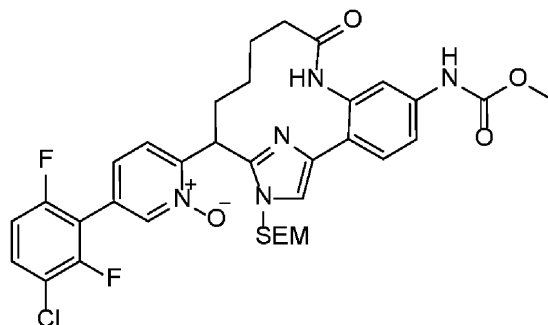
96A（1.1g、1.455mmol）のTHF（40ml）における曇った溶液に、大過剰量のラネーニッケルを加えた。混合物を水素（40psi）下においてrtで1時間振とうした。反応容器に、200mLの10%メタノール/DCMを加え、超音波処理を10分間行った。触媒をセライトのパッドでのろ過によって除き、200mLの10%MeOH/DCMにより洗浄し、その後、50mLのメタノールにより洗浄した（注意！触媒を空气中に曝してはならない）。触媒を水（10mL）で覆い、水で覆われた容器に入れた。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をメタノール（50mL）に懸濁し、ろ過した。固体をメタノールによりゆすぎ、その後、ジエチルエーテルによりゆすいだ。固体を一晩風乾して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：683（M+H）。

【0 6 1 2】

40

96C：（Z）-5-（3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル）-2-（2⁴-（（メトキシカルボニル）アミノ）-4-オキソ-1¹-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1¹H-3-アザ-1（4,2）-イミダゾラ-2（1,2）-ベンゼナシクロノナファン-9-イル）ピリジン1-オキシド：

【化 203】



10

【0613】

100 ml の丸底フラスコに、磁石攪拌子、96 B (7 g、10.26 mmol) および酢酸 (35.0 ml) を仕込んだ。丸底フラスコを rt の水浴に入れ、攪拌されたスラリー混合物に、冷却した過酢酸 (酢酸において 39 重量%、51.1 ml、308 mmol) を加えた。混合物を 5 時間攪拌した。反応混合物を分液ロートに移し、大きいビーカーにおける氷 (1000 g)、チオ硫酸ナトリウム (81 g、513 mmol) および炭酸ナトリウム (98 g、923 mmol) の攪拌された混合物にゆっくり滴下した。滴下後、混合物を 30 分間、すべての氷が溶けるまで攪拌した。沈殿物をろ過によって集めた。固形ケーキを水によりゆすぎ、風乾した。粗生成物を DCM/MeOH (5:1) に再溶解し、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (0%~85% の EtOAc/DCM、および 0%~6% の MeOH/DCM によりそれぞれ溶出する) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 698 (M+H)。

20

【0614】

実施例 96:

96 C (2.4 g、3.44 mmol) および DCM (12.00 ml) を仕込んだフラスコに、TFA (13.24 ml、172 mmol) を加えた。混合物を rt で 6 時間攪拌した。混合物を分液ロートに移し、氷 (200 g) および炭酸ナトリウム (25.5 g、241 mmol) の攪拌された混合物にゆっくり滴下した。混合物を DCM により抽出した (150 ml、3 回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~6% の MeOH/DCM による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 568 (M+H)。

30

【0615】

ラセミ体実施例 96 のサンプルを SFC によるキラル分離 (AS-H、250×30 mm; 50% のメタノール (0.05% ジエチルアミン) /CO₂、80 mL/分) に供して、実施例 96-a (遅く溶出する方) および実施例 96-b (速く溶出する方) を得た。MS (ES⁺) m/z: 568 (M+H); ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.57 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.68 (dt, J=5.7, 8.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 1H), 4.97 (dd, J=6.9, 10.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.57 (d, J=12.8 Hz, 1H), 2.44-2.28 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.76-1.51 (m, 2H), 1.12 (m, 1H)。

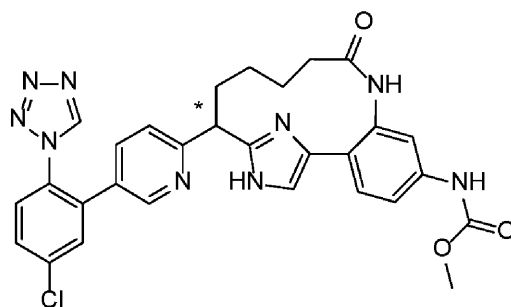
40

【0616】

[実施例 97]

(Z) - (9 - (5 - (5 - クロロ - 2 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1^H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾール - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 2⁴ - イル) カルバミン酸メチル

【化 2 0 4】

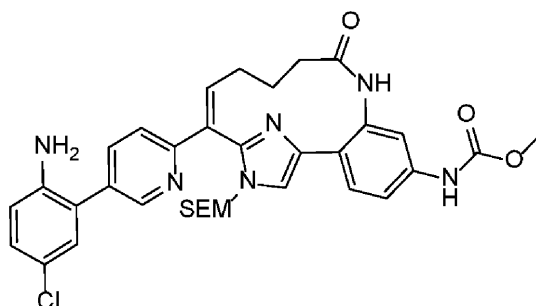


10

【0 6 1 7】

97A: ((1² Z, 8 Z) - 9 - (5 - (2 - アミノ - 5 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1¹ - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1¹ H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾラ - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 8 - エン - 2⁴ - イル) カルバミン酸メチル:

【化 2 0 5】



20

【0 6 1 8】

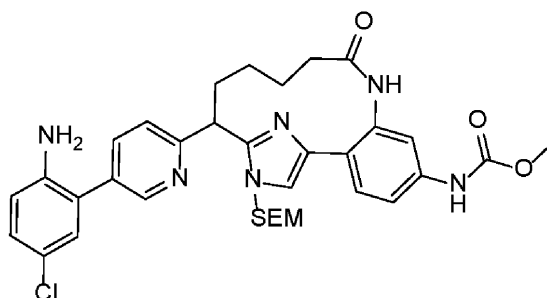
マイクロ波リアクターに、磁石攪拌子、中間体56 (200mg、0.326mmol)、中間体33 (166mg、0.653mmol)、1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウム二塩化物 (21.28mg、0.033mmol)、K₂CO₃ (135mg、0.979mmol)、THF (9mL) および水 (3mL) を加えた。混合物をマイクロ波リアクターにおいて120℃で0.5時間加熱した。混合物をrtに冷却し、H₂O (10mL) により希釈した。混合物をDCMにより抽出した (3回、20mL)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をTLC (1000μm、石油エーテル: EtOAc = 1:2) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 659 (M+H)。

30

【0 6 1 9】

97B: (Z) - (9 - (5 - (2 - アミノ - 5 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1¹ - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1¹ H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾラ - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 2⁴ - イル) カルバミン酸メチル:

【化 2 0 6】



40

【0 6 2 0】

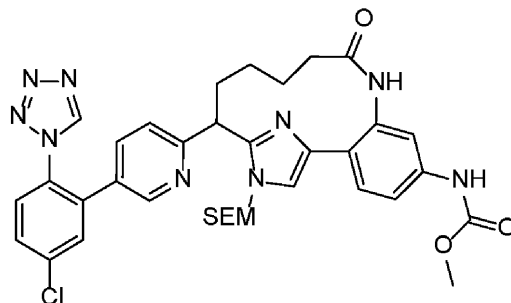
50

表題化合物を、102Bに記載される手順によって97Aから調製した。これを、精製することなく使用した。MS (ES⁺) m/z : 661 (M+H)。

【0621】

97C : (Z) - (9 - (5 - (5 - クロロ - 2 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1¹ - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1¹ H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾラ - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 2⁴ - イル) カルバミン酸メチル :

【化207】



10

【0622】

97B (120 mg, 0.127 mmol) のHOAc (5 mL) における溶液に、オルトギ酸トリメチル (135 mg, 1.270 mmol) およびアジ化ナトリウム (49.5 mg, 0.762 mmol) を加えた。混合物を30℃で15時間攪拌した。混合物を飽和NaNO₂ (30 mL) および重炭酸ナトリウム飽和水溶液により反応停止させた。混合物をEtOAcにより抽出した (3回, 20 mL)。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。MS (ES⁺) m/z : 714 (M+H)。

20

【0623】

実施例97 :

実施例97を、実施例11に記載される手順によって97Cから調製した。残渣を逆相HPLC (YMC-Actus Pro C18, 150 x 30 mm, MeCN/水 (0.1%のTFA), 40 mL/分) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 584 (M+H)。

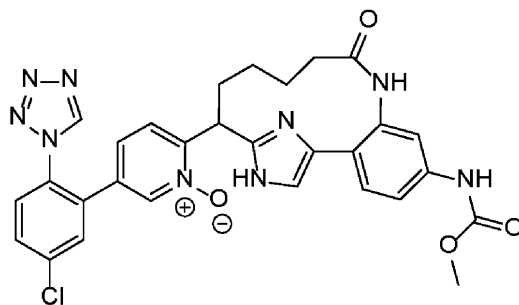
30

【0624】

[実施例98 (ラセミ体)、98-aおよび98-b]

(Z) - 5 - (5 - クロロ - 2 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2⁴ - ((メトキシカルボニル) アミノ) - 4 - オキソ - 1¹ H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾラ - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 9 - イル) ピリジン1 - オキシド

【化208】



40

【0625】

実施例98を、実施例96に記載される手順によって97Cから調製した。これを逆相HPLCによって精製して、ラセミ生成物を得た。MS (ES⁺) m/z : 600 (M+H)。

【0626】

50

実施例 98 のサンプルを SFC によるキラル分離 (OD-3、4.6×50 mm、40% のメタノール (0.05% ジエチルアミン) / CO₂ ; 4 mL/分 ; 40 °C) に供して、実施例 98-a (速く溶離する方) および実施例 98-b (遅く溶出する方) を得た。MS (ESI) m/z : 600 (M+H) ; ¹H NMR : (CD₃OD, 400 MHz) : δ 9.42 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 7.67-7.76 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.53 (d, J=11.7 Hz, 1H), 2.11-2.35 (m, 3H), 1.87 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.29 (q, J=6.9 Hz, 1H), 1.13 (m, 1H)。

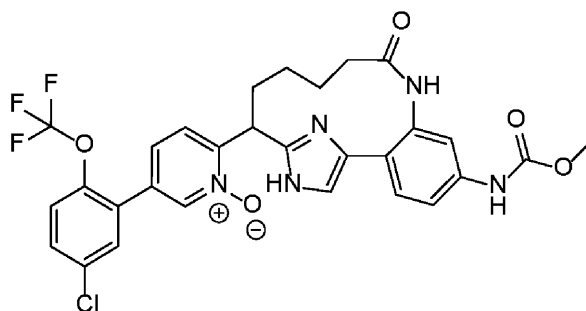
10

【0627】

[実施例 99、99-a、99-b]

(Z)-5-(5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化209】



20

【0628】

実施例 99 を、実施例 96 の合成において記載される手順によって調製した。生成物を逆相 HPLC (YMC-Actus Pro C18、150×30 mm、MeCN/水 (0.1% の TFA)、40 mL/分) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 616.2 (M+H)。

30

【0629】

実施例 99 のラセミ体サンプルを SFC によるキラル分離 (AS-H、250×21 mm、40% のエタノール (0.05% の DEA) / CO₂、60 mL/分) に供して、実施例 99-a (速く溶出する方) および実施例 99-b (2 番目に溶出) を得た。MS (ESI) m/z 616.1 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.53 (s, 1H), 7.74-7.54 (m, 5H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.38 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.95 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.56-2.24 (m, 3H), 2.23-2.09 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 1H), 1.31-1.14 (m, 2H)。

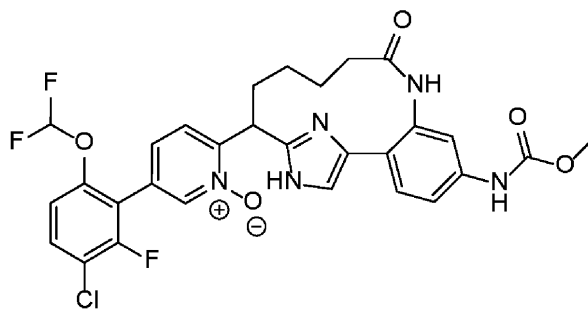
40

【0630】

[実施例 100、100-a、100-b]

(Z)-5-(3-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化 2 1 0】

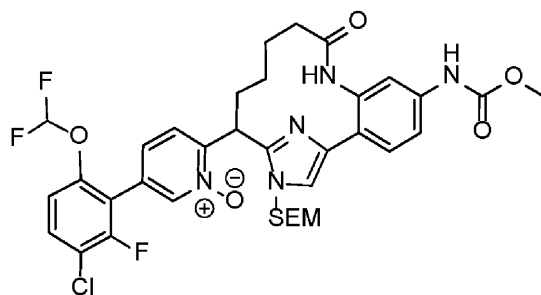


10

【 0 6 3 1 】

100A: (Z)-5-(3-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1¹-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド:

【化 2 1 1】



20

【 0 6 3 2 】

表題化合物を、96Cの合成において記載される手順によって調製した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH/CH₂Cl₂ = 5% による溶出) によって精製した。MS (ES⁺) m/z : 746 (M+H)。

【 0 6 3 3 】

実施例 100、100-a および 100-b

30

100A (89mg, 0.119mmol)、HCl (ジオキサンにおいて4N) (1.2mL、4.77mmol) および水 (0.298mL) の混合物を50℃で2時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、ほとんどの溶媒を減圧下で除いた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH/CH₂Cl₂ = 7%による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 616 (M+H)。

【 0 6 3 4 】

実施例 100 のラセミ体サンプルを SFC によるキラル分離 (IC、 21×250 mm、48%の MeOH/CO₂、100 パール、60 mL/分、35 °C) に供して、実施例 100-a (速く溶出する方) および実施例 100-b (遅く溶出する方) を得た。MS (ES⁺) m/z: 616 (M+H)。

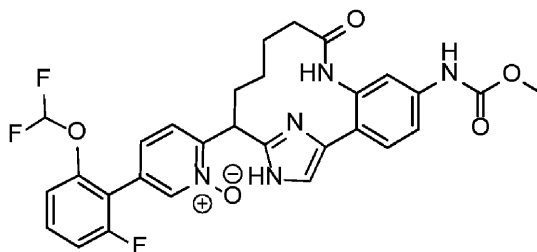
40

【 0 6 3 5 】

[实施例 101、101-a、101-b]

$$\frac{(Z) - 5 - (2 - (\text{ジフルオロメトキシ}) - 6 - \text{フルオロフェニル}) - 2 - (2^4 - (\text{(メトキシカルボニル) アミノ}) - 4 - \text{オキソ} - 1^1 \text{H} - 3 - \text{アザ} - 1(4, 2) - \text{イミダゾラ} - 2(1, 2) - \text{ベンゼナシクロノナファン} - 9 - \text{イル}) \text{ピリジン} 1 - \text{オキシド}}{}$$

【化 2 1 2】



【0 6 3 6】

実施例 101 を、実施例 100 の合成において記載される手順によって調製した。MS (ES⁺) m/z : 582 (M+H)。

10

【0 6 3 7】

実施例 101 のラセミ体サンプルを SFC によるキラル分離 (OJ、30×250 mm、45% MeOH+0.2% DEA/CO₂、100 バール、70 mL/分、35℃) に供して、実施例 101-a (速く溶出する方) および実施例 101-b (遅く溶出する方) を得た。MS (ES⁺) m/z : 582 (M+H)。

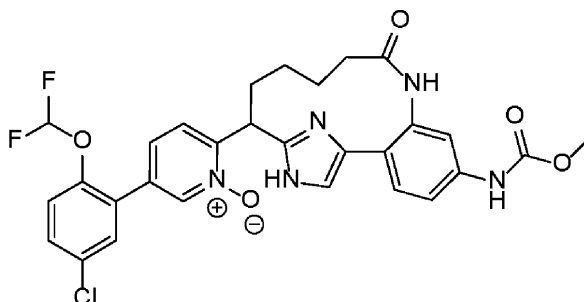
【0 6 3 8】

[実施例 102、102-a、102-b]

(Z)-5-(5-(5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-(2-⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

20

【化 2 1 3】

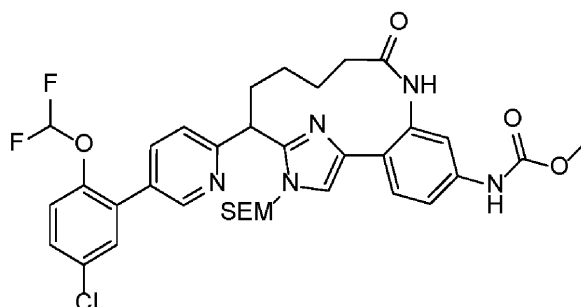


30

【0 6 3 9】

102A: (Z)-(9-(5-(5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-1¹-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル:

【化 2 1 4】



40

【0 6 4 0】

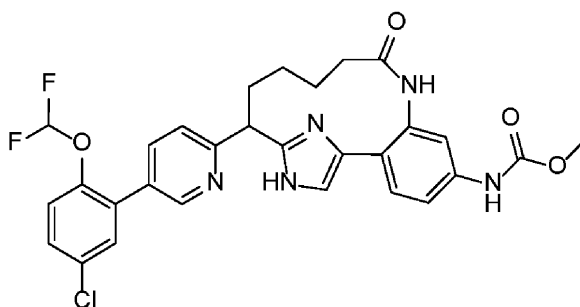
表題化合物を、96B の合成において記載される手順によって調製した。MS (ESI) m/z : 712 (M+H)。

50

【0641】

102B: (Z) - (9 - (5 - (5 - クロロ - 2 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1¹H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾラ - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 2⁴ - イル) カルバミン酸メチル:

【化215】



10

【0642】

102A (2.82 g, 3.96 mmol) を、HCl (ジオキサンにおいて 4 M) (36 mL, 144 mmol) および水 (3.60 mL) に溶解した。溶液を rt に冷却し、ほとんどの溶媒を減圧下で除いた。残渣を、氷 (30 g) および炭酸ナトリウム飽和水溶液 (30 mL) の攪拌された混合物にゆっくり加えた。固体が析出し、混合物を一晩放置した。固体をろ過によって集め、水 (2 回、20 mL) およびジエチルエーテル (20 mL) によりゆすいだ。これを風乾して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 581.9 (M+H)。

20

【0643】

実施例 102:

16 mL の酢酸における 102B (1.85 g, 3.18 mmol) の溶液に、過酢酸 (酢酸における 39% 溶液) (16 mL, 96 mmol) を加えた。溶液を rt で 6 時間攪拌した。溶液を、氷 (500 g)、飽和炭酸ナトリウム (100 mL) および飽和チオ硫酸ナトリウム (100 mL) の攪拌された混合物にゆっくり加えた。沈殿物が形成され、これをろ過前に 1 時間放置した。灰色の固体を集め、フラッシュカラムクロマトグラフィー (0% ~ 10% のメタノール / DCM) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 598.0 (M+H)。

30

【0644】

実施例 102 のラセミ体サンプルを SFC によるキラル分離 (Kromasil-5、30 × 250 mm、60% の MeOH - MeCN (2:1) / CO₂、100 バール、70 mL/分、35 °C) に供して、実施例 102-a (遅く溶出する方) および実施例 102-b (速く溶出する方) を得た。MS (ES⁺) m/z: 582 (M+H)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.13 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 4H), 7.22 (t, J = 73.5 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.14 (m, 1H)。

40

【0645】

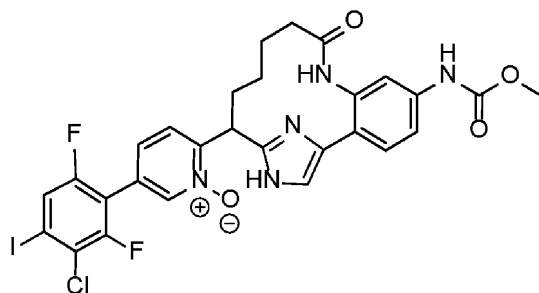
[実施例 103、103-a、103-b]

(Z) - 5 - (3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロ - 4 - ヨードフェニル) - 2 - (2⁴ - ((メトキシカルボニル) アミノ) - 4 - オキソ - 1¹H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾラ - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 9 - イル) ピリジン 1 - オキソ

ド

50

【化 2 1 6】



【0 6 4 6】

10

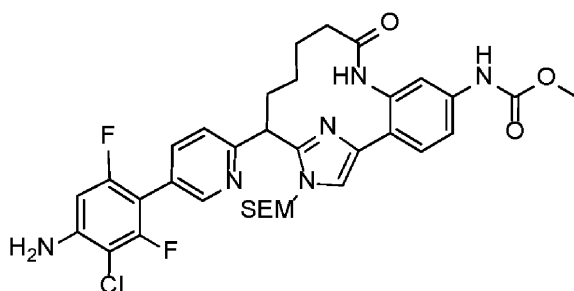
103A: 4-ブロモ-2-クロロ-3, 5-ジフルオロアニリン: 4-ブロモ-3, 5-ジフルオロアニリン (400 mg, 1.923 mmol) および NCS (257 mg, 1.923 mmol) の DMF (3.8 mL) における混合物を 60℃ で 90 分間攪拌した。混合物をジエチルエーテル (40 mL) により希釈し、水 (20 mL) およびブライン (20 mL) により洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン = 50% による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 242, 244 (M+H)。

【0 6 4 7】

20

103B: (Z) - (9 - (5 - (4-アミノ-3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル) ピリジン-2-イル) - 4-オキソ-1¹ - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1¹ H-3-アザ-1 (4, 2) - イミダゾラ-2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル) カルバミン酸メチル:

【化 2 1 7】



30

【0 6 4 8】

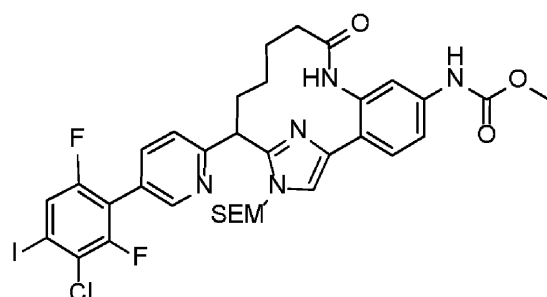
表題化合物を、102Bの合成において記載される手順によって中間体55および109Aから調製した。MS (ES⁺) m/z: 698 (M+H)。

【0 6 4 9】

103C: (Z) - (9 - (5 - (3-クロロ-2, 6-ジフルオロ-4-ヨードフェニル) ピリジン-2-イル) - 4-オキソ-1¹ - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1¹ H-3-アザ-1 (4, 2) - イミダゾラ-2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル) カルバミン酸メチル:

40

【化 2 1 8】



【0 6 5 0】

50

亜硝酸ナトリウム（0.252 mL、0.252 mmol）、103B（160 mg、0.229 mmol）、塩酸（37重量%、1.5 mL）、水（3.00 mL）およびアセトニトリル（3 mL）の混合物を0℃で10分間攪拌した。KI水溶液（1 M、0.241 mL、0.241 mmol）を混合物に加え、rtで1時間攪拌した。炭酸カリウム水溶液（10重量%、1 mL）およびチオ硫酸ナトリウム水溶液（飽和、1 mL）を加えた。溶液のpHを、炭酸ナトリウム水溶液（10%）を加えることによって8に調節した。黄色沈殿物が形成され、これを1時間放置した。固体をろ過によって集め、風乾した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（MeOH/CH₂Cl₂ = 7%による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：808（M+H）。

10

【0651】

実施例103、103-aおよび103-b：

実施例103を、実施例102の合成における手順によって103Cから調製した。生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（MeOH/CH₂Cl₂ = 5%による溶出）によって精製して、表題化合物を得た。MS（ES⁺）m/z：694（M+H）。

【0652】

ラセミ体実施例103のサンプルをSFCによるキラル分離（OJ、21×250 mm、25%のMeOH（0.2%のNH₄OH）/CO₂、100バール、60 mL/分、35℃）に供して、実施例103-a（速く溶出する方）および実施例103-b（遅く溶出する方）を得た。MS（ES⁺）m/z：694（M+H）。

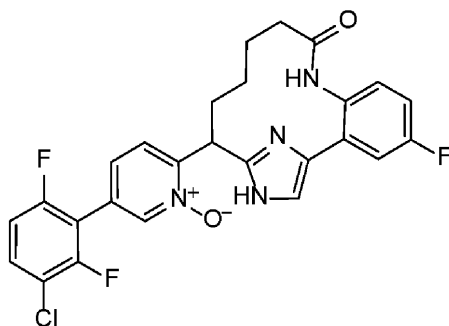
20

【0653】

[実施例104、104-aおよび104-b]

((Z)-9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2⁵-フルオロ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-4-オン

【化219】

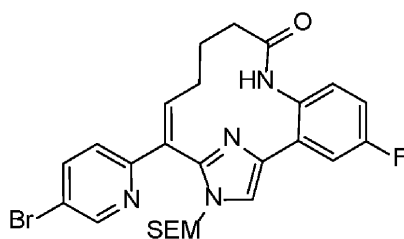


30

【0654】

104A：(1²Z, 8Z)-9-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2⁵-フルオロ-1¹-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-8-エン-4-オン

【化220】



40

【0655】

表題化合物を、12Cの合成において記載される手順によって中間体15および中間体

50

18から調製した。表題化合物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc＝5：1（v/v）による溶出）によって精製した。MS（ES⁺）m/z：557、559（M+H）。

【0656】

実施例104：

実施例104を、実施例96の合成において記載される手順によって104Aから調製した。生成物を逆相HPLCによって精製した。MS（ES⁺）m/z：513（M+H）。

【0657】

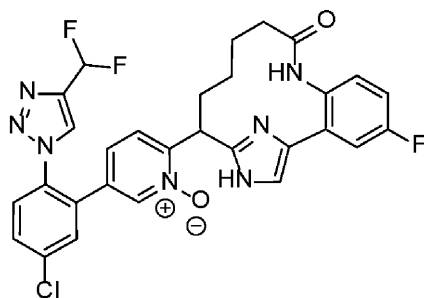
ラセミ生成物のサンプルをSFCによるキラル分離（AS-H、4.6×150mm、5μm；エタノール（0.05%ジエチルアミン）/CO₂、グラジエント；3mL/分、40℃）に供して、実施例104-a（速く溶出する方）および実施例104-b（遅く溶出する方）を得た。MS（ES⁺）m/z：513（M+H）；¹H NMR（CD₃OD、400MHz）：δ 8.57（s, 1H），7.97（d, J＝8.4Hz, 1H），7.81（d, J＝8.4Hz, 1H），7.68（dt, J＝6.0, 8.6Hz, 1H），7.54（s, 1H），7.43（dd, J＝2.3, 8.5Hz, 1H），7.38－7.27（m, 2H），7.23（t, J＝8.5Hz, 1H），5.00－4.96（m, 1H），2.57（d, J＝12.8Hz, 1H），2.36（d, J＝3.7Hz, 2H），2.16（t, J＝12.1Hz, 1H），1.88（q, J＝12.1Hz, 1H），1.75－1.50（m, 2H），1.12（m, 1H）。

【0658】

[実施例105、105-a、105-b]

(Z)-5-(5-クロロ-2-(4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁵-フルオロ-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

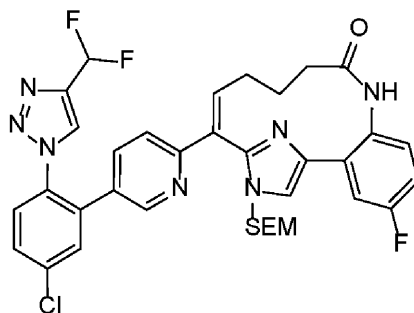
【化221】



【0659】

105A：(1²Z, 8Z)-9-(5-(5-クロロ-2-(4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)-2⁵-フルオロ-1¹-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-8-エン-4-オン：

【化 2 2 2】



10

【0 6 6 0】

104A (230mg、0.413mmol) および中間体46 (194mg、0.495mmol) のトルエン (10mL) における溶液に、 K_3PO_4 (175mg、0.835mmol) および Ad_2nBuP ビフェニル前駆触媒 (55.2mg、0.083mmol) をグローブボックス内において窒素下に加えた。得られた混合物を窒素下において80℃で18時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、混合物をEtOAcにより抽出した (3回、10mL)。一緒にした有機層をブライン (10mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をTLC (石油エーテル: EtOAc = 2:1) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES^+) m/z : 706 ($M+H$)。

20

【0 6 6 1】

実施例105:

実施例105を、実施例96の合成において記載される手順によって105Aから調製した。生成物を逆相HPLCによって精製して、表題化合物を得た。MS (ES^+) m/z : 594 ($M+H$)。

【0 6 6 2】

実施例105のサンプルをSFCによるキラル分離 (Lux Cellulose-2、 30×250 mm、45%のEtOH/ CO_2 ; 80mL/分) に供して、実施例105-a (速く溶出する方) および実施例105-b (遅く溶出する方) を得た。MS (ES^+) m/z : 594 ($M+H$); ^1H NMR: (CD_3OD , 400MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.72-7.81 (m, 2H), 7.65-7.72 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.20 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.81-7.13 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.24-2.50 (m, 2H), 1.87-2.15 (m, 2H), 1.45-1.69 (m, 2H), 1.12 (m, 1H), 0.79-1.01 (m, 1H)。

30

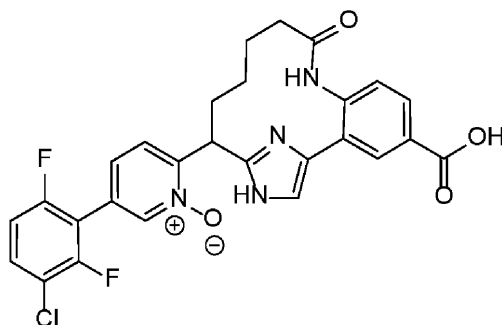
【0 6 6 3】

[実施例106、106-a、106-b]

(Z)-2-(2⁵-カルボキシ-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナフェン-9-イル)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン1-オキシド

40

【化 2 2 3】

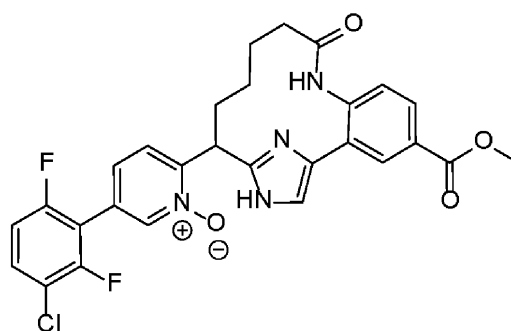


10

【0 6 6 4】

1 0 6 A : (Z) - 5 - (3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2⁵ - (メトキシカルボニル) - 4 - オキソ - 1¹H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾラ - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 9 - イル) ピリジン 1 - オキシド :

【化 2 2 4】



20

【0 6 6 5】

表題化合物を、実施例 96 の合成において記載される手順によって中間体 15 および中間体 20 から調製した。MS (ES⁺) m/z : 553 (M+H)。

【0 6 6 6】

実施例 106 :

1 0 6 A (100 mg、0.181 mmol) の THF/H₂O (5 : 1、5 mL) における溶液に、LiOH (13 mg、0.543 mmol) を 25℃ で加えた。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相 HPLC によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 539 (M+H)。

30

【0 6 6 7】

実施例 106 のサンプルを SFC によるキラル分離 (AD、30 mm × 250 mm、10 μm ; 45% の IPA/CO₂、100 バール、40℃) に供して、実施例 106-a (遅く溶出する方) および実施例 106-b (速く溶出する方) を得た。MS (ES⁺) m/z : 539 (M+H) ; ¹H NMR : (CD₃OD, 400 MHz) : δ 8.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.83-7.96 (m, 2H), 7.57-7.70 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (t, J=8.6 Hz, 1H), 5.02 (dd, J=3.7, 11.2 Hz, 1H), 3.90 (td, J=6.2, 12.2 Hz, 1H), 2.33-2.61 (m, 3H), 2.06-2.28 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.26 (m, 2H), 1.13 (d, J=6.3 Hz, 3H)。

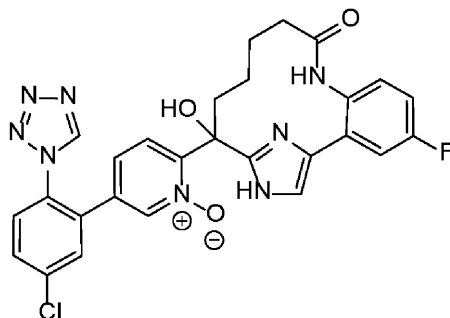
40

【0 6 6 8】

[実施例 107 (ラセミ体)、107-a および 107-b]

(Z) - 5 - (5 - クロロ - 2 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2⁵ - フルオロ - 9 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1¹H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾラ - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 9 - イル) ピリジン 1 - オキシド

【化 2 2 5】



10

【0 6 6 9】

1 0 7 A : 1 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 1 - (4 - ヨード - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ブター 3 - エン - 1 - オール : 中間体 1 5 (3 . 2 g 、 6 . 3 0 m m o l) の T H F (4 0 m L) における - 4 0 ° C で の 溶 液 に 、 アリルマグネシウムブロミドの溶液 (T H F において 1 M 、 1 2 . 5 9 m L 、 1 2 . 5 9 m m o l) を滴下して加えた。混合物を 1 0 分間攪拌し、 3 0 分間にわたって攪拌しながら 0 ° C に加温した。混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (2 0 m L) により反応停止させ、 E t O A c (1 0 0 m L) により抽出した。有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 : 1 (v / v) による溶出) によって精製して、表題化合物を得た。M S (E S ⁺) m / z : 5 5 0 、 5 5 2 [M + H] 。

20

【0 6 7 0】

1 0 7 B : 1 - (4 - (2 - アミノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) ブター 3 - エン - 1 - オール : 表題化合物を、 1 2 A の合成において記載される手順によって 1 0 7 A から調製した。表題化合物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : E t O A c = 3 0 : 1 (v / v) ~ 5 : 1 (v / v) による溶出) によって精製した。M S (E S ⁺) m / z : 5 3 3 、 5 3 5 [M + H] 。

30

【0 6 7 1】

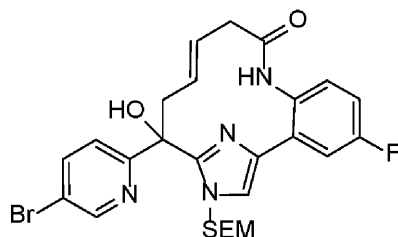
1 0 7 C : N - (2 - (2 - (1 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 1 - ヒドロキシブター 3 - エン - 1 - イル) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 4 - フルオロフェニル) ブター 3 - エンアミド : 表題化合物を、 1 C の合成において記載される手順によって 1 0 7 B から調製した。粗生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0 % ~ 3 0 % の酢酸エチル / 石油エーテルによる溶出、グラジエント) によって精製した。M S (E S ⁺) m / z : 6 0 1 、 6 0 3 [M + H] 。

【0 6 7 2】

1 0 7 D : (1 2 Z , 6 E) - 9 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 2 ⁵ - フルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 ¹ - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 ¹ H - 3 - アザ - 1 (4 , 2) - イミダゾラ - 2 (1 , 2) - ベンゼナシクロノナファン - 6 - エン - 4 - オン :

40

【化 2 2 6】



【0 6 7 3】

107C (280 mg、0.465 mmol) および Grubbs II 触媒 ((1, 3-ビス(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(フェニルメチレン)(トリシクロヘキシルホスフィン)ルテニウム) (158 mg、0.186 mmol) の DCE (脱気、15 mL) における溶液をマイクロ波リアクターにおいて窒素下、120℃で30分間攪拌した。ほとんどの溶媒を減圧下で除き、残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=10：1 (v/v)～2：1 (v/v)による溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 573、575 [M+H]。

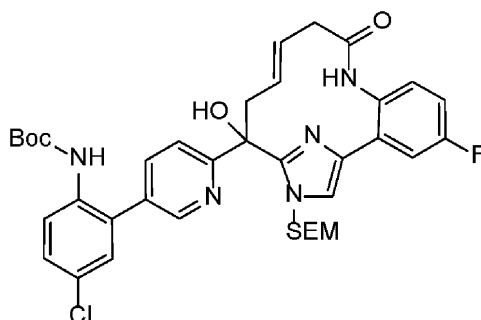
10

【0 6 7 4】

107E : (4-クロロ-2-(6-(1²Z, 6E)-2⁵-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-オキソ-1¹-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1¹H-3-アザ-1(4, 2)-イミダゾラ-2(1, 2)-ベンゼナシクロノナファン-6-エン-9-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル :

20

【化 2 2 7】



30

【0 6 7 5】

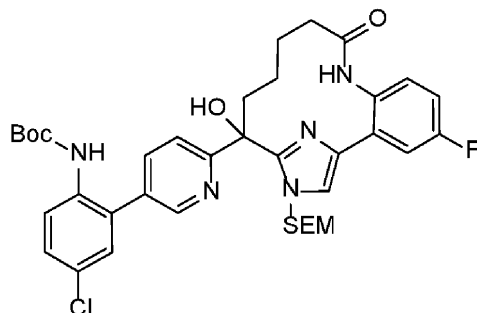
107D (120 mg、0.209 mmol)、中間体40 (89 mg、0.251 mmol)、PdCl₂(dppf) (15.3 mg、0.021 mmol)、K₂CO₃ (72.3 mg、0.523 mmol) の THF (8 mL) および水 (2 mL) における混合物を窒素下において65℃で2時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、水(10 mL)により希釈した。混合物をEtOAcにより抽出した(30 mL、3回)。一緒にした有機層を水(20 mL)およびブライン(20 mL)により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取TLC(シリカゲル、石油：EtOAc=2：1 (v/v))によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 720 [M+H]。

40

【0 6 7 6】

107F : (Z)-(4-クロロ-2-(6-(2⁵-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-オキソ-1¹-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1¹H-3-アザ-1(4, 2)-イミダゾラ-2(1, 2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)カルバミン酸 tert-ブチル :

【化 2 2 8】



10

【0 6 7 7】

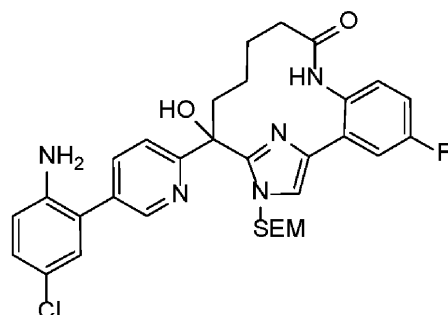
107E (450 mg、0.625 mmol) およびラネーニッケル (3.67 mg、0.062 mmol) の THF (5 mL) における混合物を水素 (1 気圧) 下において 18 時間攪拌した。混合物をセライトのパッドでろ過し、固体を DCM によりゆすいだ。ろ液を濃縮して、表題化合物を得た。これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。MS (ES⁺) m/z : 722 [M+H]。

【0 6 7 8】

107G : (Z) - 9 - (5 - (2 - アミノ - 5 - クロロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2⁵ - フルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1¹ - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1¹ H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾール - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 4 - オン :

20

【化 2 2 9】



30

【0 6 7 9】

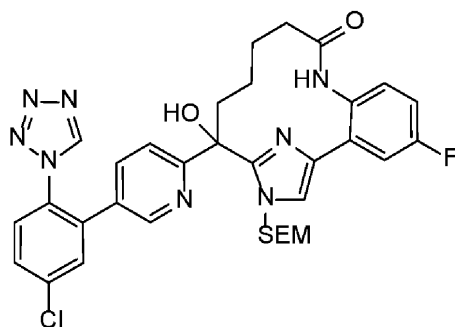
化合物 107F (400 mg、0.554 mmol) を 20 °C で 3 時間、DCM (5 mL) においてトリフルオロ酢酸 (1 mL、12.98 mmol) により処理した。ほとんどの溶媒を減圧下で除き、残渣を DCM により希釈した。溶液を炭酸ナトリウム飽和水溶液 (20 mL) により注意深く反応停止させた。混合物を DCM により抽出した (20 mL、3 回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を濃縮して、表題化合物を得た。これを、さらに精製することなく次の工程で使した。MS (ES⁺) m/z : 622 [M+H]。

【0 6 8 0】

40

107H : (Z) - 9 - (5 - (5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) - 2⁵ - フルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1¹ - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1¹ H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾール - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 4 - オン :

【化 2 3 0】



10

【0 6 8 1】

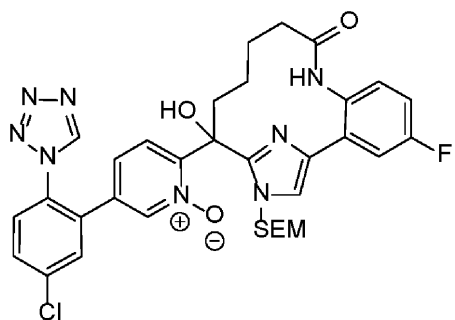
107G (345 mg, 0.554 mmol) の AcOH (3 mL) における溶液に、オルトギ酸トリメチル (1.23 mL, 11.09 mmol) およびアジ化ナトリウム (721 mg, 11.09 mmol) を rt で加えた。混合物を 12 時間攪拌した。混合物を炭酸ナトリウム飽和水溶液 (30 mL) により反応停止させ、EtOAc により抽出した (40 mL, 3 回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を分取 TLC (シリカゲル、石油エーテル：酢酸エチル = 1 : 2 v/v) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 675 [M+H]。

【0 6 8 2】

20

107I : (Z) - 5 - (5 - クロロ - 2 - (1H - テトラゾール - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2⁵ - フルオロ - 9 - ヒドロキシ - 4 - オキソ - 1¹ - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1¹ H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾラ - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナフェン - 9 - イル) ピリジン 1 - オキシド :

【化 2 3 1】



30

【0 6 8 3】

107H (90 mg, 0.133 mmol) の過酢酸 (酢酸において 10%、2 mL, 0.133 mmol) における混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。混合物を Na₂SO₃ 飽和水溶液により反応停止させ、混合物の pH を Na₂CO₃ 飽和水溶液によって約 7 に調節した。混合物を EtOAc により抽出した (10 mL, 3 回)。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。これを、さらに精製することなく次の工程で使用した。MS (ES⁺) m/z : 691 [M+H]。

40

【0 6 8 4】

実施例 107 :

107I (110 mg, 0.064 mmol) の DCM (2 mL) における溶液に、(R) - 2 - アミノ - 3 -メルカプトプロパン酸 (38.6 mg, 0.318 mmol) および TFA (2 mL, 26.0 mmol) を 20℃ で加えた。混合物を 4 時間攪拌した。混合物を 30% アンモニア水 (5 mL) で中和し、0℃ でさらに 30 分間攪拌した。混合物を EtOAc により抽出した (20 mL, 3 回)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を HPLC によって精製して、ラセミ化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 561 [M+H]。

50

【0685】

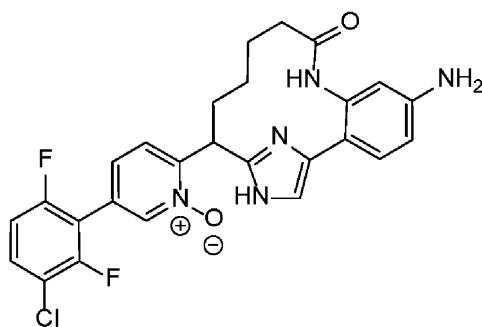
ラセミ体実施例107のサンプルをSFCによるキラル分離(OD、50×4.6mm、40%のメタノール(0.05%ジエチルアミン)/CO₂、4mL/分、40℃)に供して、実施例107-a(速く溶出する方)および実施例107-b(遅く溶出する方)を得た。LCMS(ESI)m/z: 561.2 [M+H]⁺; ¹H NMR: (CD₃OD, 400MHz): δ 9.43 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.45-7.30 (m, 4H), 2.66 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.50-1.11 (m, 3H)。

【0686】

[実施例108、108-a、108-b]

(Z)-2-(2⁴-アミノ-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン1-オキシド

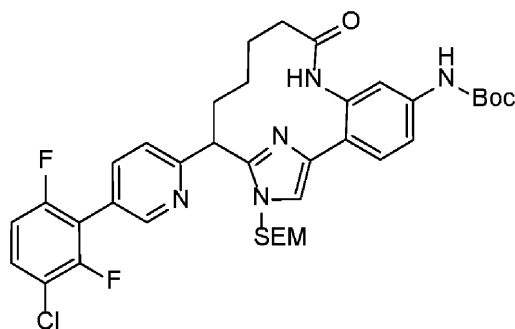
【化232】



【0687】

108A: (Z)-(9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【化233】



【0688】

表題化合物を、102Bの合成において記載される手順によって中間体15および中間体40から調製した。MS(ESI)m/z 724.3 (M+H)。

【0689】

108B: (Z)-2-(2⁴-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン1-オキシド

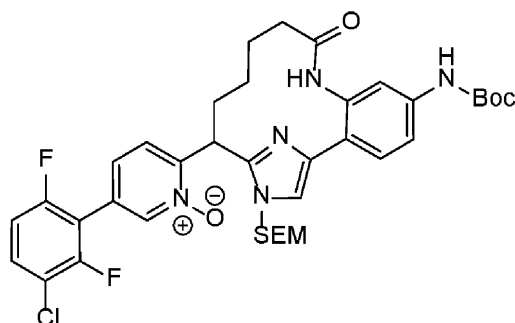
10

20

30

40

【化 2 3 4】



10

【0690】

108A (4 g、5.52 mmol)、NaHCO₃ (1.39 g、16.57 mmol) および尿素-過酸化水素錯体 (1:1) (1.56 g、16.57 mmol) のDCM (50 mL) における溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸無水物 (3.48 g、16.57 mmol) を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を、重炭酸ナトリウム水溶液 (飽和、100 mL) およびNa₂SO₃ 水溶液 (飽和、100 mL) の混合物に注ぎ、EtOAcにより抽出した (100 mL、3回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相HPLCによって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 740.2 (M+H)。

20

【0691】

108Bのラセミ体サンプルをSFCによるキラル分離 (カラムAD、250 mm×5 mm、45%のEtOH/CO₂、200 mL/分) に供して、108B-a (速く溶出する方) および108B-b (遅く溶出する方) を得た。

【0692】

実施例108-a: (R, Z)-2-(2⁴-アミノ-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン1-オキシド: 108B-a (1.5 g、2.026 mmol) および(R)-2-アミノ-3-メルカプトプロパン酸 (1.23 g、10.13 mmol) のDCM (15 mL) における攪拌された混合物に、TFA (10 mL、130 mmol) を加えた。混合物を40℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除き、残渣を逆相HPLCによって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 509.9 (M+H)。

30

【0693】

実施例108-b: (S, Z)-2-(2⁴-アミノ-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン1-オキシド: 実施例108-bを、実施例108-aの合成において記載される手順によって108B-bから調製した。生成物を逆相HPLCによって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 509.9 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.71 (brs, 1H), 11.42 (brs, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.59-7.46 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (dt, J=1.5, 9.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.45 (dd, J=2.4, 8.2 Hz, 1H), 4.89 (dd, J=3.4, 12.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.83-2.62 (m, 1H), 2.66-2.44 (m, 2H), 2.26 (d, J=8.2 Hz, 1H), 2.15-1.97 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 2H)。

40

【0694】

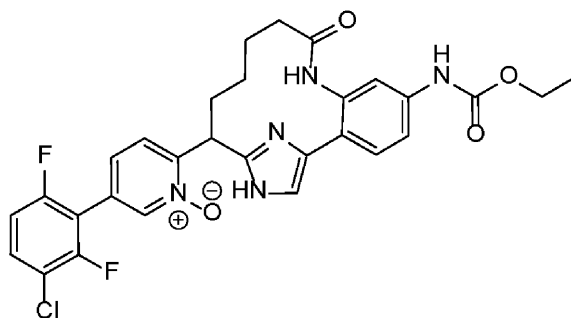
[実施例109、109-a、109-b]

(Z)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(2⁴-(エトキ

50

シカルボニル) アミノ) - 4 - オキソ - 1¹ H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾラ - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 9 - イル) ピリジン 1 - オキシド

【化 2 3 5】

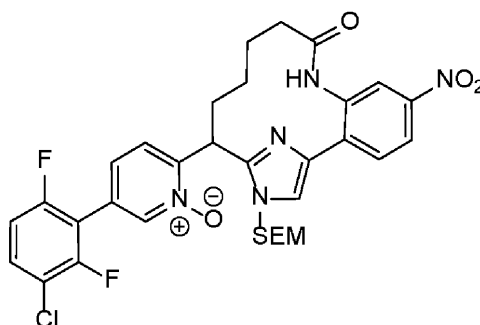


10

【0 6 9 5】

1 0 9 A : (Z) - 5 - (3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2⁴ - ニトロ - 4 - オキソ - 1¹ - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1¹ H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾラ - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 9 - イル) ピリジン 1 - オキシド :

【化 2 3 6】



20

【0 6 9 6】

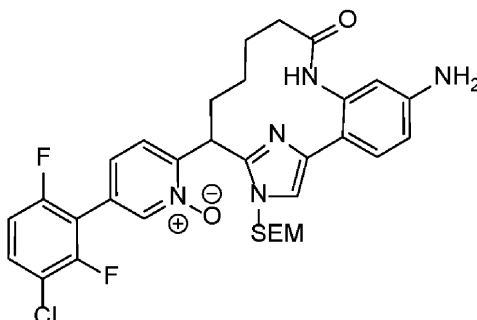
1 1 8 A (400 mg、0.55 mmol、50%) および過酢酸 (15 mL、酢酸において8重量%) の混合物を30℃で16時間攪拌した。反応液を氷水 (200 mL) に注ぎ、NaHCO₃ 飽和水溶液を加えて、pHを8に調節した。Na₂SO₃ 水溶液 (飽和、400 mL) を加え、混合物をEtOAcにより抽出した (800 mL、2回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除いて、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 670.3 (M+H)。

30

【0 6 9 7】

1 0 9 B : (Z) - 2 - (2⁴ - アミノ - 4 - オキソ - 1¹ - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1¹ H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾラ - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 9 - イル) - 5 - (3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) ピリジン 1 - オキシド) :

【化 2 3 7】



40

【0 6 9 8】

50

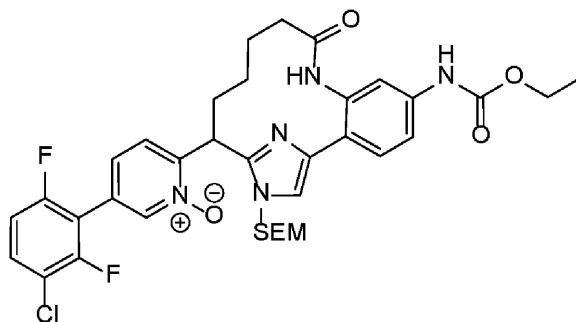
109A (400mg、0.30mmol、40%)、アダムス触媒(100mg、0.44mmol)、EtOAc(10mL)およびMeOH(2mL)の混合物をH₂バルーン下、30℃で1時間撹拌した。触媒をセライトのパッドでのろ過によって除いた。ろ液を濃縮して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 640.3 (M+H)。

【0699】

109C: (Z)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(2⁴-(エトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1¹-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド:

【化238】

10



【0700】

20

109B (350mg、粗生成物)およびDIEA(0.12mL、0.66mmol)のDCM(10mL)における0℃での撹拌された混合物に、クロロギ酸エチル(47.50mg、0.44mmol)を滴下して加えた。混合物を25℃で1時間撹拌した。混合物にH₂O(20mL)を加え、混合物をEtOAcにより抽出した(30mL、3回)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 712.2 (M+H)。

【0701】

実施例109:

109C(140mg、粗生成物)および(R)-2-アミノ-3-メルカプトプロパン酸(71.60mg、0.59mmol)のDCM(3mL)における撹拌された混合物に、TFA(3mL)を加えた。混合物を40℃で2時間撹拌した。ほとんどの溶媒を減圧下で除き、残渣を逆相HPLCによって精製して、表題化合物を固体として得た。MS (ESI) m/z 582.3 (M+H)。

30

【0702】

実施例109のラセミ体サンプルをSFCによるキラル分離(カラム:AS、250×30mm、50%のEtOH/CO₂、70mL/分)に供し、さらに逆相HPLCによって精製して、実施例109-a(速く溶離する方)および実施例109-b(遅く溶出する方)を得た。MS (ESI) m/z 581.9 (M+H); ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.58 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.68 (dt, J=5.9, 8.7Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 4.97 (dd, J=6.4, 11.2Hz, 1H), 4.22 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.57 (d, J=13.7Hz, 1H), 2.34 (brs, 2H), 2.26-2.09 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 1H), 1.71-1.49 (m, 2H), 1.32 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.22-0.97 (m, 1H)。

40

【0703】

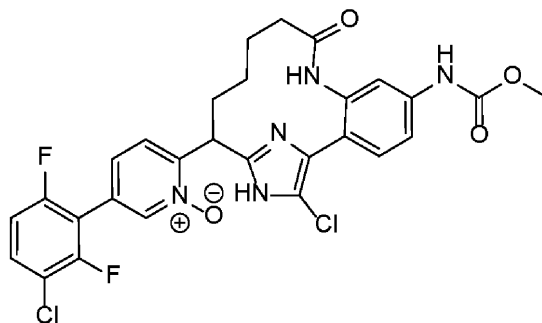
[実施例110、110-a、110-b]

(Z)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(1⁵-クロロ-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-

50

ーイミダゾラ-2 (1, 2) -ベンゼナシクロノナファン-9-イル) ピリジン1-オキシド

【化239】

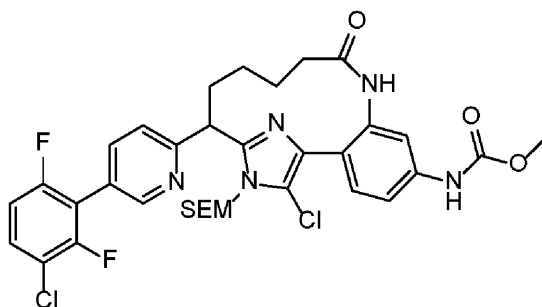


10

【0704】

110A: (Z) - (1⁵-クロロ-9-(5-(3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-1¹-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1¹H-3-アザ-1(4, 2)-イミダゾラ-2(1, 2)-ベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル:

【化240】



20

【0705】

96B (100 mg, 0.15 mmol) および 2-クロロ-1, 3-ビス(メトキシカルボニル)グアニジン (33.8 mg, 0.16 mmol) の CHCl₃ (4 mL) における溶液を 20℃ で 0.5 時間攪拌した。混合物に水 (10 mL) を加え、混合物を DCM により抽出した (10 mL, 3 回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を逆相 HPLC によって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 716.1 (M+H)。

30

【0706】

実施例 110:

実施例 110 を、実施例 96 の合成において記載される手順によって 110A から調製した。MS (ESI) m/z 602.1 (M+H)。

【0707】

実施例 110 のラセミ体サンプル (55 mg, 0.091 mmol) を SFC によりキラル分離 (カラム AS (250×30 mm)、45% の EtOH/CO₂、80 mL/分) に供して、実施例 110-a (速く溶出する方) および実施例 110-b (遅く溶出する方) を得た。MS (ESI) m/z 602.1 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.49 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.59-7.69 (m, 1H), 7.45-7.56 (m, 2H), 7.39 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J=9.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 3H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.61-1.42 (m, 2H), 1.26-1.08 (m, 1H)。

40

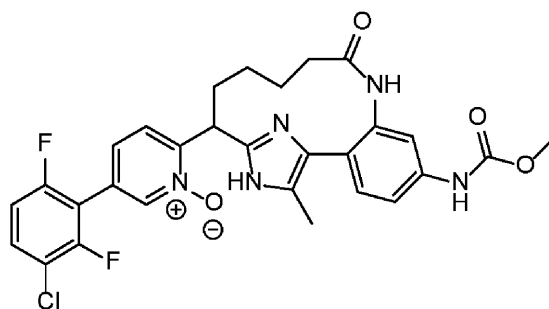
【0708】

[実施例 111、111-a、111-b]

50

(Z) - 5 - (3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - (2⁴ - ((メトキシカルボニル) アミノ) - 1⁵ - メチル - 4 - オキソ - 1¹ H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾラ - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 9 - イル) ピリジン 1 - オキシド

【化 2 4 1】

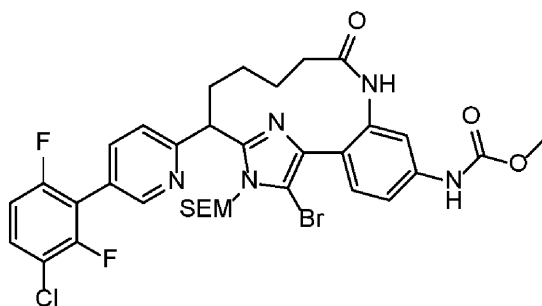


10

【0 7 0 9】

1 1 1 A : (Z) - (1⁵ - ブロモ - 9 - (5 - (3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1¹ - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1¹ H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾラ - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 2⁴ - イル) カルバミン酸メチル :

【化 2 4 2】



20

【0 7 1 0】

1 0 2 B (6 5 0 m g、0. 8 5 7 m m o l) の CHCl_3 (1 0 m l) における攪拌された混合物に、ピリジニウムトリブロミド (2 3 3 m g、0. 7 2 9 m m o l) を加え、混合物を 2 0 °C で 1 時間攪拌した。混合物に重炭酸ナトリウム水溶液 (飽和、1 0 m l) を加え、混合物をジクロロメタンにより抽出した (3 回、2 0 m l) 。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し (2 回、1 5 m l) 、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させて、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 7 6 0、7 6 2 (M + H) 。

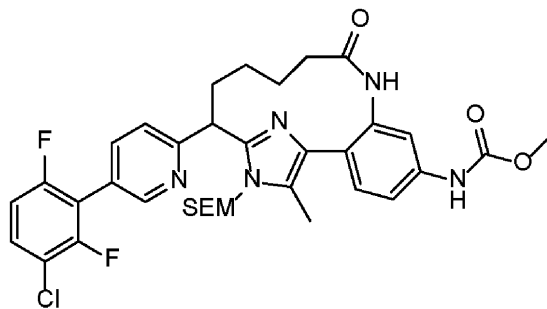
30

【0 7 1 1】

1 1 1 B : (Z) - (9 - (5 - (3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) ピリジン - 2 - イル) - 1⁵ - メチル - 4 - オキソ - 1¹ - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1¹ H - 3 - アザ - 1 (4, 2) - イミダゾラ - 2 (1, 2) - ベンゼナシクロノナファン - 2⁴ - イル) カルバミン酸メチル :

40

【化 2 4 3】



10

【0 7 1 2】

111A (570 mg、0.599 mmol)、2, 4, 6-トリメチル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリボリナン (226 mg、1.797 mmol)、炭酸カリウム (331 mg、2.396 mmol) および Pd (Ph₃P)₄ (208 mg、0.180 mmol) のジオキサン (10 mL) における混合物を窒素下において 90 °C で 15 時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液 (飽和、10 mL) を加え、混合物を酢酸エチルにより抽出した (3 回、20 mL)。一緒にした有機層をブライン (20 mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を分取 HPLC (YMC-Actus Pro C18、150 x 30 mm、34% ~ 64% の MeCN/水 (0.1% の TFA)、40 mL/分) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 696.3 (M+H)。

20

【0 7 1 3】

実施例 111 :

実施例 111 を、実施例 96 の合成における手順によって 111B から調製した。生成物を逆相 HPLC (YMC-Actus Pro C18、150 x 30 mm、17% ~ 47% の MeCN/水 (0.1% の TFA)、40 mL/分) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 582.2 (M+H)。

【0 7 1 4】

実施例 111 のラセミ体サンプルを SFC によるキラル分離 (カラム AS、250 x 30 mm、50% の MeOH/CO₂、80 mL/分) に供して、実施例 111-a (遅く溶出する方) および実施例 111-b (速く溶出する方) を得た。MS (ES⁺) m/z : 582.2 (M+H)。

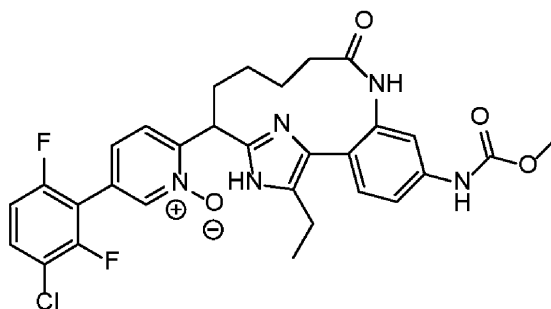
30

【0 7 1 5】

[実施例 112、112-a、112-b]

(Z)-5-(3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル)-2-(1⁵-エチル-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4, 2)-イミダゾラ-2(1, 2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化 2 4 4】



40

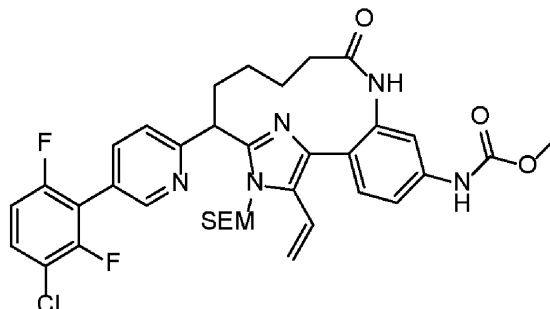
【0 7 1 6】

112A : (Z)-9-(5-(3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル)ピリジ

50

ン-2-イル)-4-オキソ-1¹-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1⁵-ビニル-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロナファン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル:

【化245】



10

【0717】

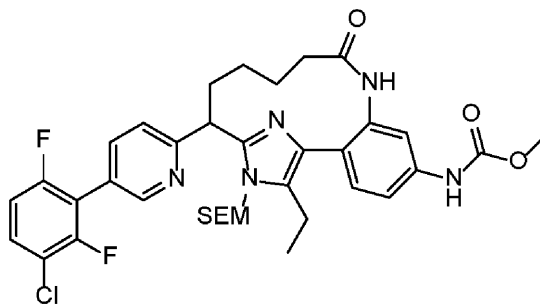
攪拌子を伴うマイクロ波シールチューブに、102B(150mg、0.197mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)二塩化物ジクロロメタン錯体(32.2mg、0.039mmol)、カリウムビニルトリフルオロボラート(52.8mg、0.394mmol)を加えた。チューブを密封し、窒素パージを3回行った。混合物に、脱気エタノール(1mL)およびTEA(0.082mL、0.591mmol)を加えた。混合物を80℃で2時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~5%のメタノール/DCMによる溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS(ES⁺)m/z: 708.3(M+H)。

20

【0718】

112B: (Z)-(9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-1⁵-エチル-4-オキソ-1¹-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロナファン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル:

【化246】



30

【0719】

112A(210mg、0.296mmol)およびラネーニッケル(348mg、5.93mmol)のTHF(5mL)における混合物を水素(40psi)下において30分間振とうした。混合物をセライトのパッドでろ過し、10%のメタノール/DCMによりゆすいだ(2回、10mL)。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~5%のメタノール/DCMによる溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS(ES⁺)m/z: 710.3(M+H)。

40

【0720】

実施例112:

実施例112を、実施例108の合成における手順によって112Bから調製した。生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~7%のメタノール/DCMによる溶出)によって精製した。MS(ES⁺)m/z: 596.2(M+H)。

50

【0721】

実施例112のラセミ体サンプルをSFCによるキラル分離(RR Wheelk、 30×250 mm、65%のMeOH(0.2%のNH₄OH)/CO₂、70 mL/分、100バール、35℃)に供して、実施例112-a(速く溶出する方)および実施例112-b(遅く溶出する方)を得た。これら2つのエナンチオマーをシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~7%のメタノール/DCM)によって再精製した。MS(ES⁺) m/z: 596.2 (M+H)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆): δ 12.00 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.62 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 3H), 4.84 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.62 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.18 (brs, 1H), 2.04 (brs, 1H), 1.85 (brs, 1H), 1.57 (brs, 1H), 1.33 (brs, 1H), 1.15 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.04 (brs, 1H)。

10

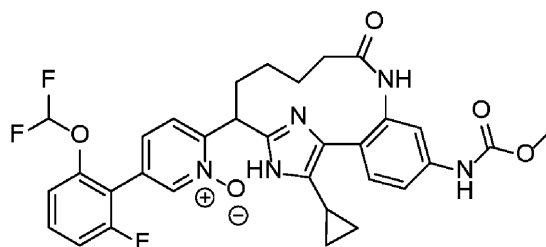
【0722】

[実施例113、113-a、113-b]

(Z)-2-(1⁵-シクロプロピル-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾール-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)ピリジン1-オキシド

20

【化247】

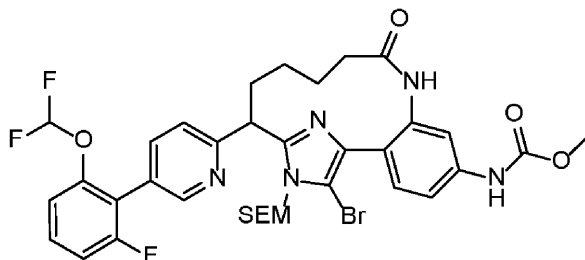


【0723】

113A: (Z)-2-(1⁵-ブromo-9-(5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾール-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル:

30

【化248】



40

【0724】

表題化合物を、111Aの合成において記載される手順によって中間体56および中間体36から調製した。生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~4.5%のメタノール/DCMによる溶出)によって精製した。MS(ES⁺) m/z: 774.1、776.1 (M+H)。

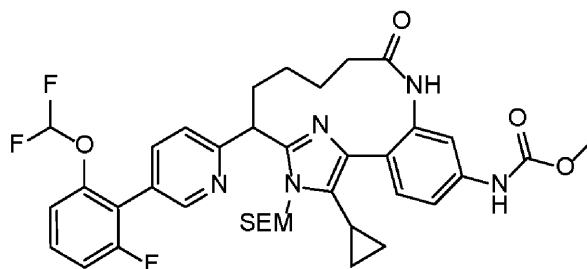
【0725】

113B: (Z)-2-(1⁵-シクロプロピル-9-(5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾール-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル:

50

)-6-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-4-オキソ-1¹-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル:

【化249】



10

【0726】

113A(420mg、0.542mmol)、シクロプロピルボロン酸(69.9mg、0.813mmol)、テトラキス(188mg、0.163mmol)および炭酸カリウム(300mg、2.169mmol)を仕込んだバイアルを、脱気および窒素による再充填に供した(3回)。続いてジオキサン(5.4mL)を加え、得られた混合物を80℃で一晩加熱した。混合物をrtに冷却し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/CH₂Cl₂=4.5%による溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS(ES⁺)m/z:736(M+H)。

20

【0727】

実施例113:

実施例113を、実施例102の合成において記載される手順によって113Bから調製した。生成物をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(MeOH/CH₂Cl₂=7%による溶出)によって精製した。MS(ES⁺)m/z:622.3(M+H)。

【0728】

実施例113のラセミ体サンプルをSFCによるキラル分離(RR Wheelk、30×250mm、45%のMeOH(0.2%のNH₄OH)/CO₂、70mL/分、1000バー、35℃)に供して、実施例113-a(速く溶出する方)および実施例113-b(遅く溶出する方)を得た。MS(ES⁺)m/z:622.3(M+H)。

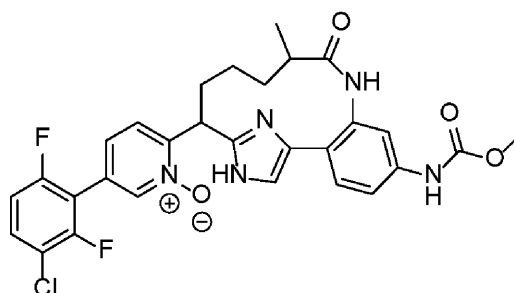
30

【0729】

[実施例114、114-a、114-b、114-c、114-d]

(Z)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化250】



40

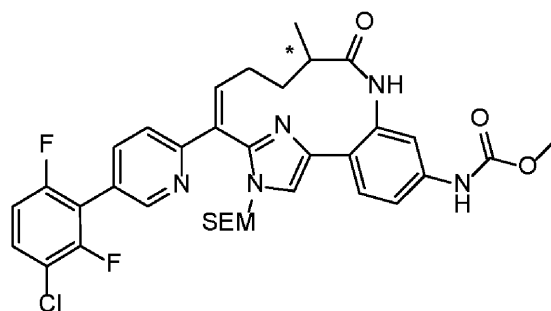
【0730】

114A:(Z)-(9-(5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン-2-イル)メチル)-5-メチル-4-オキソ-1¹-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-

50

ベンゼナシクロノナファン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル:

【化251】



10

【0731】

中間体57 (1.50 g、2.39 mmol)、2-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.31 g、4.79 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂ (0.16 g、0.24 mmol)、K₂CO₃ (0.99 g、7.18 mmol)、THF (24 mL) および水 (8 mL) の密封バイアル内の混合物を120℃で16時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、水 (10 mL) により希釈した。混合物をEtOAcにより抽出した (100 mL、2回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~6%のメタノール/DCM、グラジエント) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 694.3 (M+H)。

20

【0732】

上記生成物のラセミ体サンプルをSFCによるキラル分離 (Chiralpak AD、250 x 50 mm、45%のEtOH (0.05%のDEA) / CO₂、200 mL/分) に供して、114A-a (速く溶出する方) および114A-b (遅く溶出する方) を得た。MS (ESI) m/z 694.3 (M+H)。

【0733】

実施例114-a / 114-b:

実施例114-a / 114-bの混合物を、実施例102の合成において記載される手順によって114A-aから調製した。

30

【0734】

前記2つのジアステレオマーのサンプルをSFCによるキラル分離 (Chiralpak AS-H、250 x 30 mm、40%のエタノール (0.05%のDEA) / CO₂、70 mL/分) に供して、実施例114-a (速く溶出する方) および実施例114-b (遅く溶出する方) を得た。

【0735】

実施例114-a: MS (ESI) m/z 582.2 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.56 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.67 (dt, J=5.8, 8.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.22 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.98 (dd, J=6.0, 11.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.42 (t, J=12.6 Hz, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.78-1.59 (m, 2H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.78-0.65 (m, 1H)。

40

【0736】

実施例114-b: MS (ESI) m/z 582.1 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.56 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.65 (dt, J=5.7, 8.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.22 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.98 (dd, J=6.0, 11.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.42 (t, J=12.6 Hz, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.78-1.59 (m, 2H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.78-0.65 (m, 1H)。

50

5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51–7.47 (m, 1H), 7.43–7.38 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.88–4.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.66–2.57 (m, 1H), 2.34–2.18 (m, 2H), 1.76 (d, J=7.7 Hz, 1H), 1.44–1.32 (m, 2H), 1.22 (brd, J=7.1 Hz, 3H), 1.16–1.04 (m, 1H)。

【0737】

実施例114-c / 114-d :

実施例114-c / 114-dの混合物を、実施例102の合成において記載される手順によって114A-bから調製した。

10

【0738】

前記2つのジアステレオマーのサンプルをSFCによるキラル分離 (Chiralpak AS-H, 250 x 30 mm, 40%のエタノール (0.05%のDEA) / CO₂, 70 mL / 分) に供して、実施例114-c (速く溶出する方) および実施例114-d (遅く溶出する方) を得た。

【0739】

実施例114-c : MS (ESI) m/z 582.1 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.56 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.65 (dt, J=5.7, 8.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51–7.47 (m, 1H), 7.43–7.38 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.88–4.85 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.66–2.57 (m, 1H), 2.34–2.18 (m, 2H), 1.76 (d, J=7.7 Hz, 1H), 1.44–1.32 (m, 2H), 1.22 (brd, J=7.1 Hz, 3H), 1.16–1.04 (m, 1H)。

20

【0740】

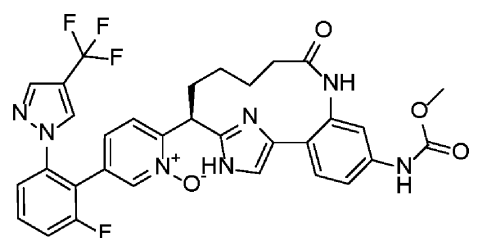
実施例114-d : MS (ESI) m/z 582.2 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.56 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.67 (dt, J=5.8, 8.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50–7.46 (m, 1H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.22 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.98 (dd, J=6.0, 11.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.83–2.75 (m, 1H), 2.42 (t, J=12.6 Hz, 1H), 2.25–2.21 (m, 1H), 2.00–1.91 (m, 1H), 1.78–1.59 (m, 2H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.78–0.65 (m, 1H)。

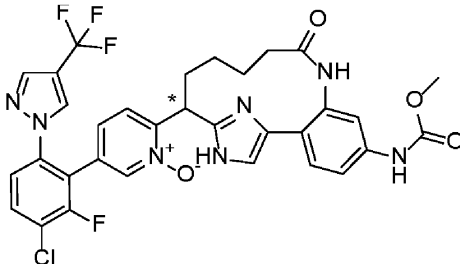
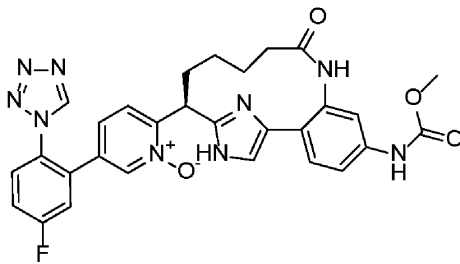
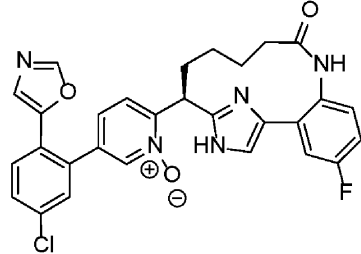
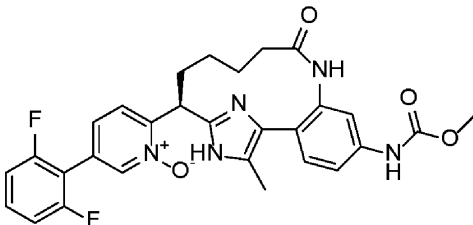
30

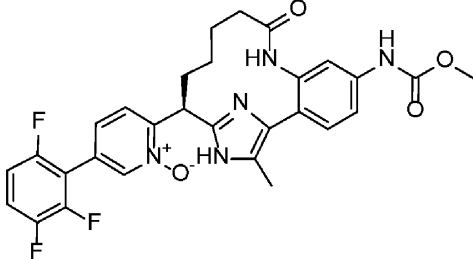
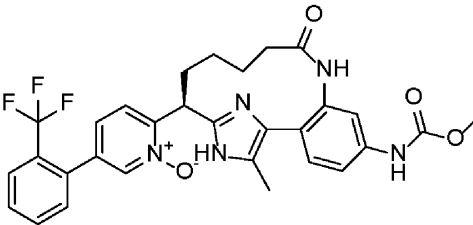
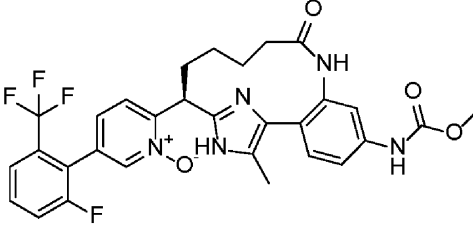
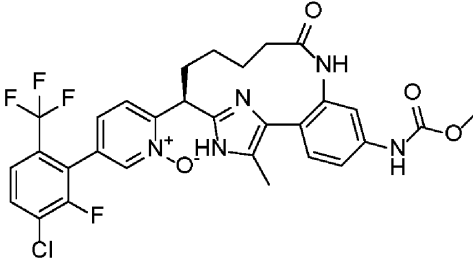
【0741】

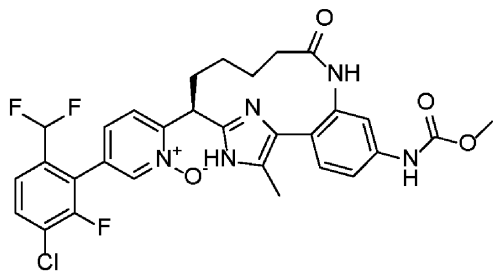
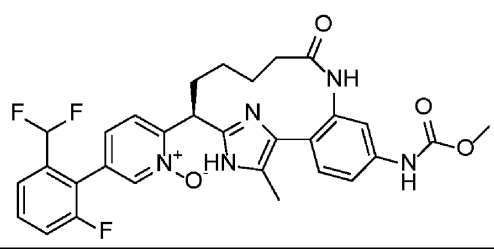
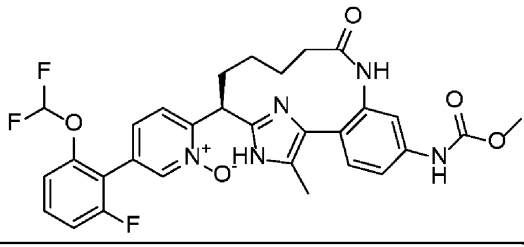
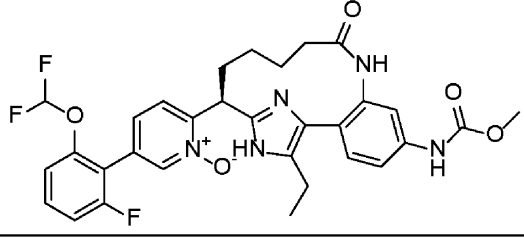
下記の化合物を、適切な出発物質を用いて実施例96または実施例102に記載される手順によって合成した。化合物はLC/MSによって特徴づけられる。

【表 7】

実施例	構造および名称	キラル分離 SFC条件	MS (M+H)
115	(R,Z)-5-(2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2'-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1^H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OJ(250×30mm)、 45%MeOH/CO ₂ 、 100 バール、 60mL/分、35℃ 速く溶出する方	650.2

116	(Z)-5-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	684.1	
117	(R,Z)-5-(5-フルオロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	Kromasil 5(250×30mm)、 50%MeOH:MeCN (2:1)/CO₂、 100 パール、70mL/ min、35℃ 速く溶出する方	650.2
118	(Z)-5-(5-クロロ-2-(オキサゾール-5-イル)フェニル)-2-(2⁵-フルオロ-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OJ(250×21mm)、 エタノール(0.05% ジエチルアミン) /CO₂、 グラジエント; 60mL/分、40℃ 遅く溶出する方	
119	(R,Z)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-(2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD(250×30mm)、 55%EtOH (0.1%NH₃H₂O) /CO₂、 70mL/分 速く溶出する方	548.0

120	(R,Z)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)-5-(2,3,6-トリフルオロフェニル)ピリジン 1-オキシド 	AS-H (250×20mm)、 35%MeOH (0.1%DEA)/CO₂、 60mL/分 遅く溶出する方	566.1	10
121	(R,Z)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン 1-オキシド 	OD(250×30mm)、 50%MeOH (0.1%NH₃H₂O)/ CO₂、 70ml/分 速く溶出する方	580.0	
122	(R,Z)-5-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	(S,S)WHELK-O 1 (250×30mm)、 40%MeOH (0.1%NH₃H₂O)/ CO₂、 60ml/分 遅く溶出する方	598.0	20
123	(R,Z)-5-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OD(250×30mm)、 40%EtOH (0.1%NH₃H₂O)/ CO₂、 60ml/分 速く溶出する方	632.2	30

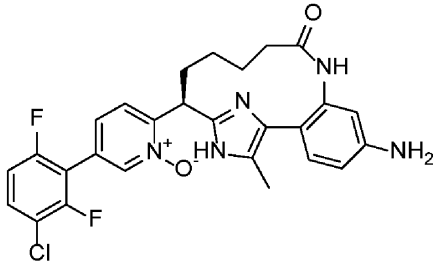
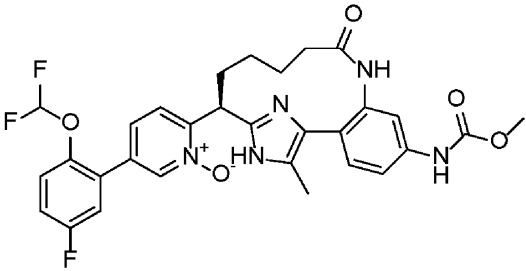
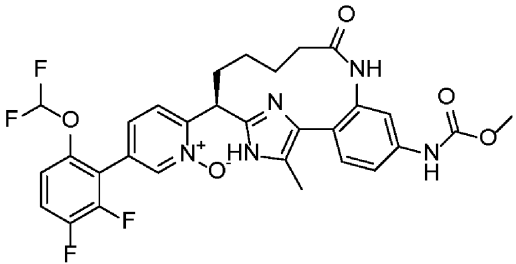
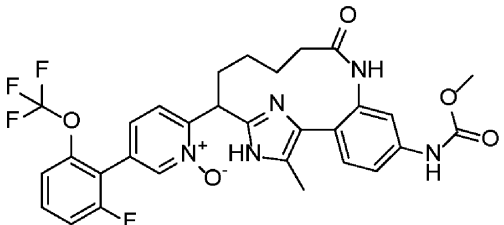
124	(R,Z)-5-(3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナフアン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	(S,S)WHELK-O 1 (250×30mm)、 50%MeOH (0.1%NH ₃ H ₂ O)/ CO ₂ 、 60ml/分遅く 溶出する方	613.9
125	(R,Z)-5-(2-(ジフルオロメチル)-6-フルオロフェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナフアン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	(S,S)WHELK-O 1 (250×30mm)、 50%MeOH (0.1%NH ₃ H ₂ O)/ CO ₂ 、 60ml/分 遅く溶出する方	580.0
126	(R,Z)-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナフアン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	(R, R)WHELK-O 1(250×30mm)、 65%MeOH (0.2%NH ₃ H ₂ O)/ CO ₂ 、 70ml/分 速く溶出する方	596.2
127	(R,Z)-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)-2-(1⁵-エチル-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナフアン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OD (250×21mm)、 45%MeOH (0.2%DEA)/ CO ₂ 、 60ml/分 遅く溶出する方	610.3

10

20

30

40

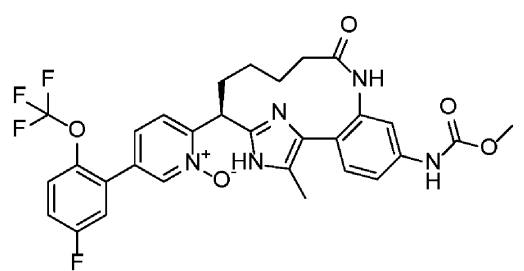
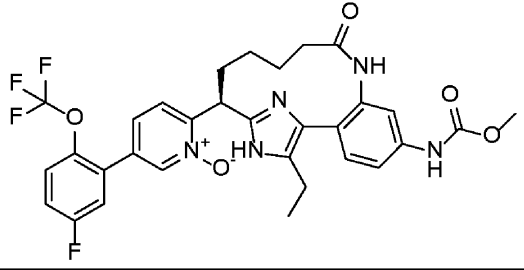
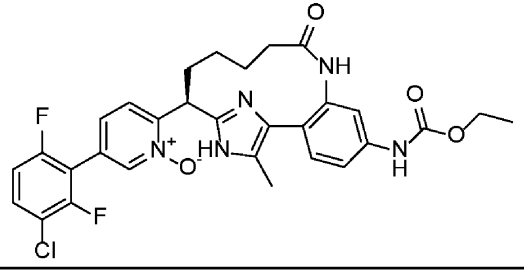
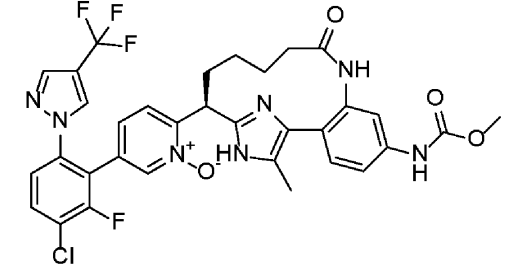
128	(R,Z)-2-(2⁴-アミノ-1⁵-メチル-4-オキシ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン 1-オキシド 	AS-H (250×30mm)、 40%EtOH (0.05%DEA)/ CO₂、 60mL/分 遅く溶出する方	524.1
129	(R,Z)-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロフェニル)-2-(2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキシ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AS-H (250×30mm)、 40%MeOH (0.1%NH₃H₂O)/ CO₂、 80mL/分 遅く溶出する方	596.0
130	(R,Z)-5-(6-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジフルオロフェニル)-2-(2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキシ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OD (250×21mm)、 40%MeOH (0.05%DEA)/ CO₂、 60ml/分 遅く溶出する方	614.0
131	(R,Z)-5-(2-フルオロ-6-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキシ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC (250×30mm)、 80%の MeOH: MeCN(2:1)/ CO₂、 70ml/分 速く溶出する方	614.1

10

20

30

40

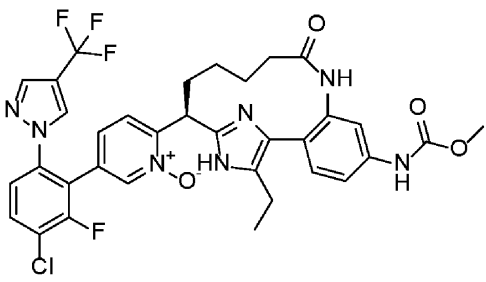
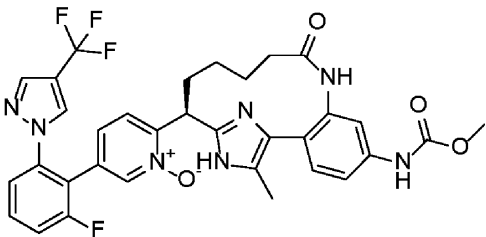
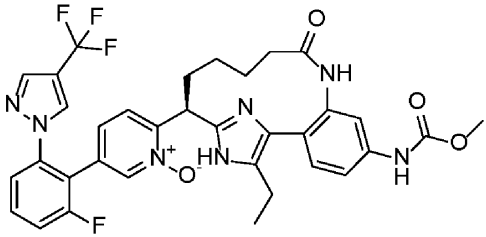
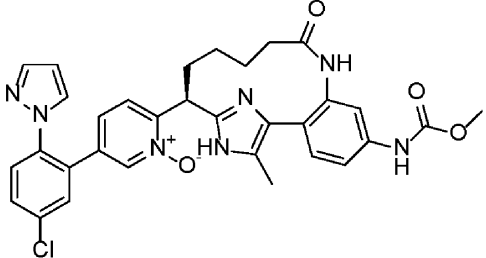
132	(R,Z)-5-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OD (250×21mm)、 35%MeOH (0.2%DEA)/ CO₂、 55ml/分 遅く溶出する方	614.2
133	(R,Z)-2-(1⁵-エチル-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)-5-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン 1-オキシド 	Kromasil-5 (250×30mm)、 50%MeOH (0.2%NH₃H₂O)/ CO₂、 70ml/分 速く溶出する方	628.3
134	(R,Z)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(2⁴-(エトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD-H (250×30mm)、 55%EtOH (0.1%NH₃H₂O)/ CO₂、 80ml/分 速く溶出する方	596.0
135	(R,Z)-5-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC (250×21mm)、 55%MeOH (0.2%DEA)/ CO₂、 55ml/分 速く溶出する方	698.2

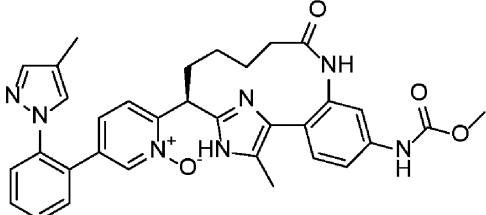
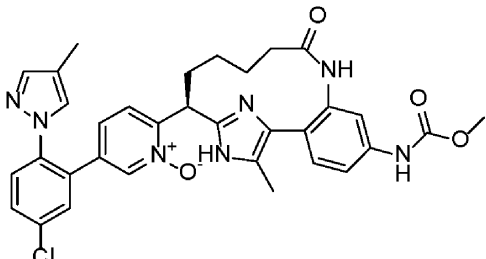
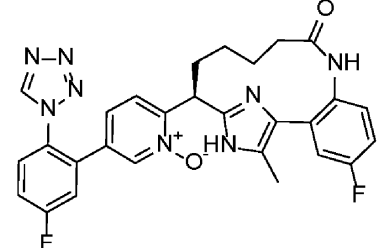
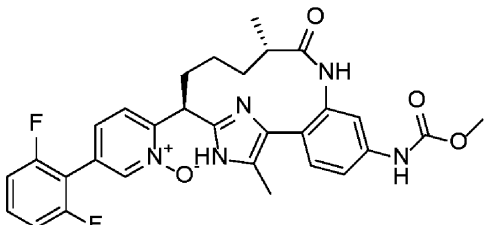
10

20

30

40

136	(R,Z)-5-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(1⁵-エチル-2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	(S,S) WHELK-O 1 (250×50mm)、 40%MeOH (0.1%NH₃H₂O)/ CO₂、 60ml/分 速く溶出する方	712.0	10
137	(R,Z)-5-(2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC (250×21mm)、 55%MeOH (0.2%DEA)/ CO₂、 55ml/分 速く溶出する方	664.3	20
138	(R,Z)-2-(1⁵-エチル-2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)-5-(2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン 1-オキシド 	OD (250×30mm)、 40%EtOH (0.1%NH₃H₂O)/ CO₂、 80ml/分 遅く溶出する方	678.3	30
139	(R,Z)-5-(5-クロロ-2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AS (250×30mm)、 45%EtOH (0.1%NH₃H₂O)/ CO₂、 80ml/分 遅く溶出する方	612.0	40

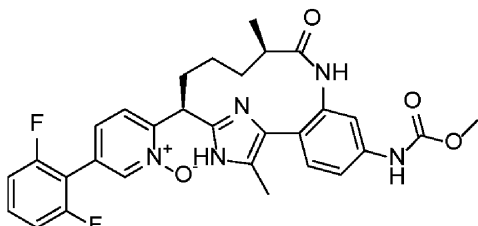
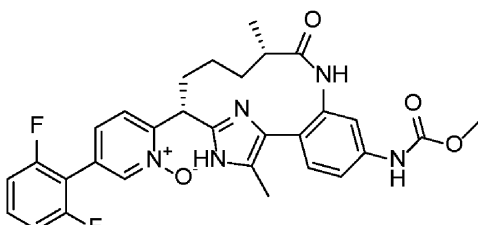
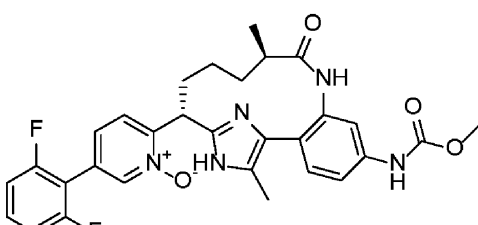
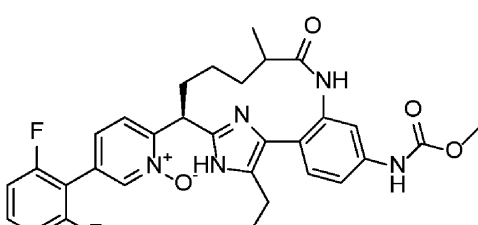
140	(R,Z)-2-(2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキシ -1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン -9-イル)-5-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ピリジ ン 1-オキシド 	AS (250×30mm)、 40%EtOH (0.1%NH₃H₂O)/ CO₂、 60ml/分 遅く溶出する方	592.0
141	(R,Z)-5-(5-クロロ-2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニ ル)-2-(2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵-メチル-4-オキシ -1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン -9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AS (250×30mm)、 40%MeOH (0.1%NH₃H₂O)/ CO₂、 60ml/分 遅く溶出する方	626.0
142	(R,Z)-2-(2⁵-フルオロ-1⁵-メチル-4-オキシ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミ ダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)-5-(5-フルオロ -2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリジン 1-オキシド 	(S,S) WHELK-O 1 (250×50mm)、 40%MeOH (0.1%NH₃H₂O)/ CO₂、 60ml/分 遅く溶出する方	543.1
143-a	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-((5S,9R,Z)-2⁴-((メトキシカルボニ ル)アミノ)-1⁵,5-ジメチル-4-オキシ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ -2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	(R,R) WHELK-O 1 (250×30mm)、 40%MeOH (0.2%NH₃H₂O)/ CO₂、 70ml/分 最初に溶出	562.1

10

20

30

40

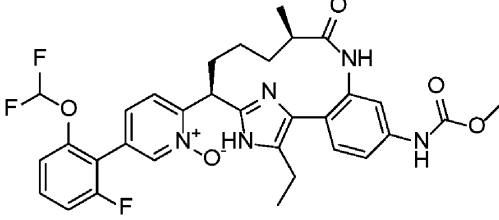
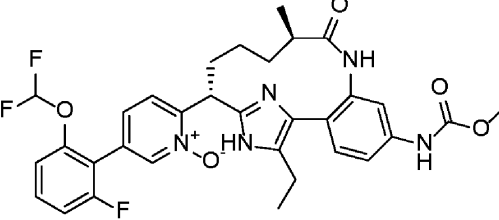
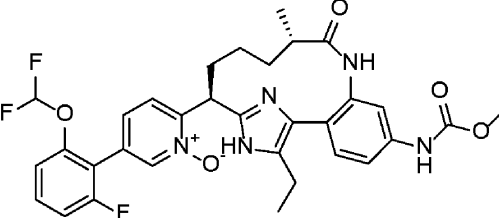
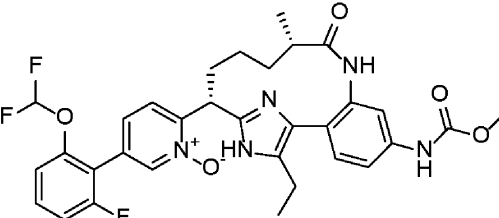
143-b	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-((5R,9R,Z)-2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,5-ジメチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	(R,R) WHELK-O 1 (250×30mm)、 40%MeOH (0.2%NH₃H₂O)/ CO₂、 70ml/分 2 番目に溶出	562.1
143-c	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-((5S,9S,Z)-2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,5-ジメチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	(R,R) WHELK-O 1 (250×30mm)、 40%MeOH (0.2%NH₃H₂O)/ CO₂、 70ml/分 3 番目に溶出	562.1
143-d	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-((5R,9S,Z)-2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,5-ジメチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	(R,R) WHELK-O 1 (250×30mm)、 40%MeOH (0.2%NH₃H₂O)/ CO₂、 70ml/分 4 番目に溶出	562.1
144	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-((9R,Z)-1⁵-エチル-2⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OZ (250×21mm)、 50%MeOH (0.2%の NH₃H₂O) /CO₂、 60ml/分 速く溶出する方	576.1

10

20

30

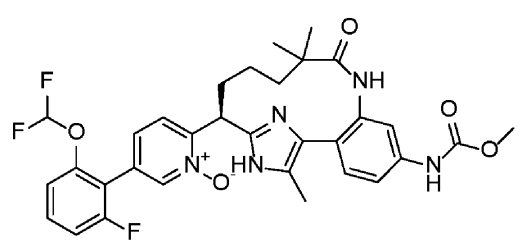
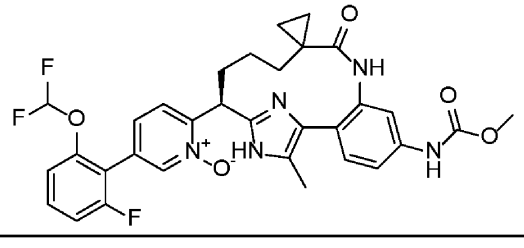
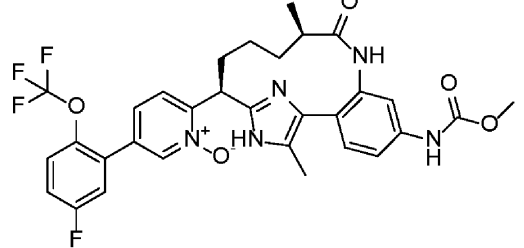
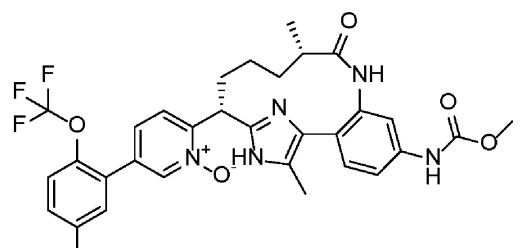
145-a	2-((5R,9R,Z)-15-シクロプロピル-24-((メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-1^H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリジン 1-オキシド
-------	---

146-a	5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)-2-((5R,9R,Z)-1⁵-エチル-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC、250×21mm、 50%MeOH (0.2%NH₄OH) /CO₂、 60mL/分 最初に溶出	624.3
146-b	5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)-2-((5R,9S,Z)-1⁵-エチル-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC、250×21mm、 50%MeOH (0.2%NH₄OH) /CO₂、 60mL/分 最初に溶出	624.3
146-c	5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)-2-((5S,9R,Z)-1⁵-エチル-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC、250×21mm、 50%MeOH (0.2%NH₄OH) /CO₂、 60mL/分 最初に溶出	624.3
146-d	5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)-2-((5S,9S,Z)-1⁵-エチル-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-5-メチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC、250×21mm、 50%MeOH (0.2%NH₄OH) /CO₂、 60mL/分 最初に溶出	624.3

10

20

30

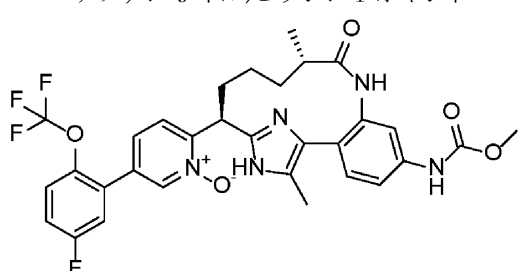
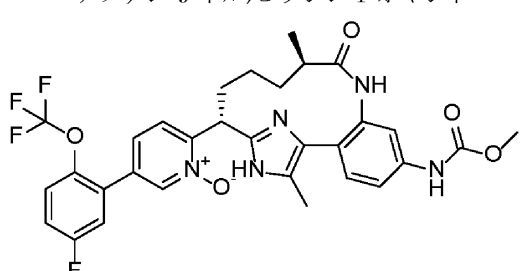
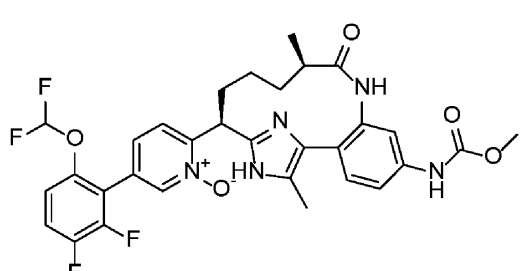
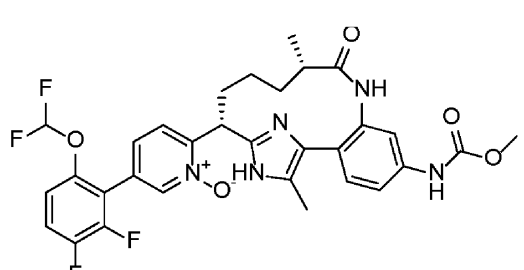
147	(R,Z)-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)-2-(2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,5,5-トリメチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD (250×30mm)、 40%2-プロパノール (0.1%NH₃H₂O)/ CO₂、50ml/分 速く溶出する方	624.3
148	(R,Z)-5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)-2-(4'-(メトキシカルボニル)アミノ)-5'-メチル-4'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,5'-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン]-9'-イル)ピリジン 1-オキシド 	AS (250×30mm)、 50%EtOH (0.1%アンモニア) /CO₂、80ml/分 速く溶出する方	622.3
149-a	5-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-((5R,9R,Z)-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,5-ジメチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OD (250×21mm)、 43%MeOH (0.2%DEA) /CO₂、 60ml/分 遅く溶出する方	628.1
149-b	5-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-((5S,9S,Z)-2⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,5-ジメチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OD (250×21mm)、 43%MeOH (0.2%DEA) /CO₂、 60ml/分 速く溶出する方	628.1

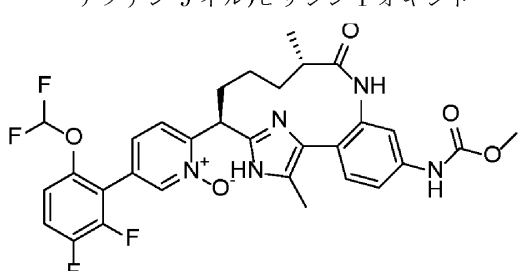
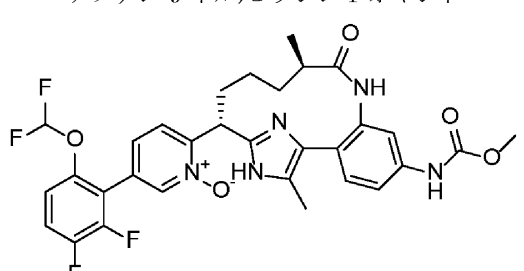
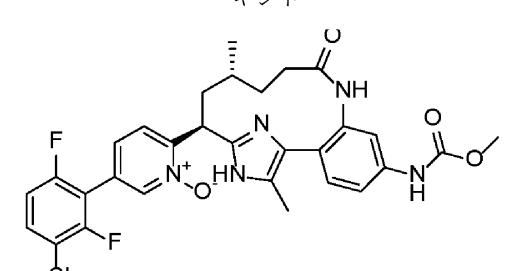
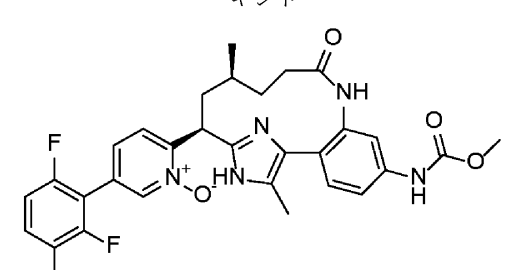
10

20

30

40

149-c	5-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-((5S,9R,Z)-24-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,5-ジメチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OD (250×30mm)、 37%MeOH (0.2%DEA)/ CO₂、60ml/分 遅く溶出する方	628.1	10
149-d	5-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2-((5R,9S,Z)-24-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,5-ジメチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OD (250×30mm)、 37%MeOH (0.2%DEA)/ CO₂、60ml/分 速く溶出する方	628.1	20
150-a	5-(6-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジフルオロフェニル)-2-((5R,9R,Z)-24-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,5-ジメチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AS (250×30mm)、 45%EtOH (0.1%NH₃H₂O)/ CO₂、80ml/分 速く溶出する方	628.2	30
150-b	5-(6-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジフルオロフェニル)-2-((5S,9S,Z)-24-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,5-ジメチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AS (250×30mm)、 45%EtOH (0.1%NH₃H₂O)/ CO₂、80ml/分 遅く溶出する方	628.2	40

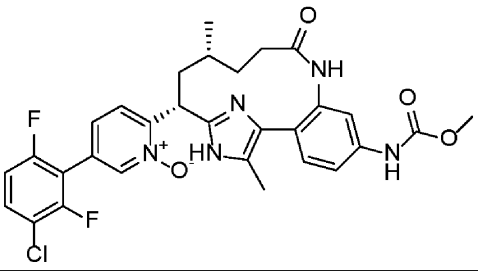
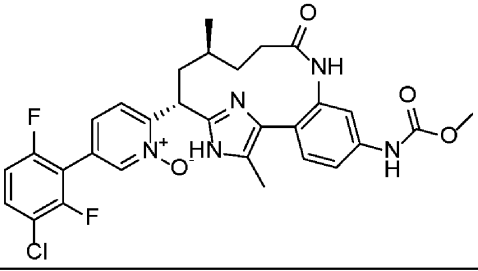
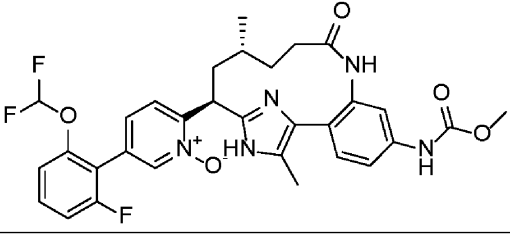
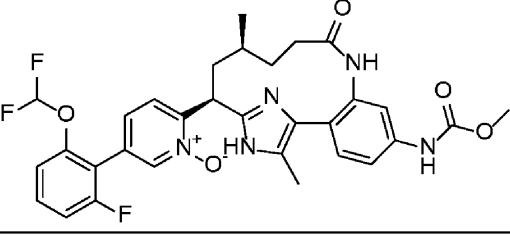
150-c	5-(6-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジフルオロフェニル)-2-((5S,9R,Z)-24-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,5-ジメチル-4-オキソ-1^H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD (250×30mm)、 45%EtOH (0.1%NH₃H₂O)/ CO₂、80mL/分 速く溶出する方	627.9
150-d	5-(6-(ジフルオロメトキシ)-2,3-ジフルオロフェニル)-2-((5R,9S,Z)-24-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,5-ジメチル-4-オキソ-1^H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	OD (250×30mm)、 45%EtOH (0.1%NH₃H₂O)/ CO₂、80ml/分 遅く溶出する方	627.9
151-a	5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-((7R,9R,Z)-24-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,7-ジメチル-4-オキソ-1^H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD、 250×30mm、 50%IPA (0.1%NH₃・ H₂O)/CO₂、 80mL/分 速く溶出する方	595.9
151-b	5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-((7S,9R,Z)-24-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,7-ジメチル-4-オキソ-1^H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD、 250×30mm、 50%IPA (0.1%NH₃・ H₂O)/CO₂、 80mL/分 遅く溶出する方	595.9

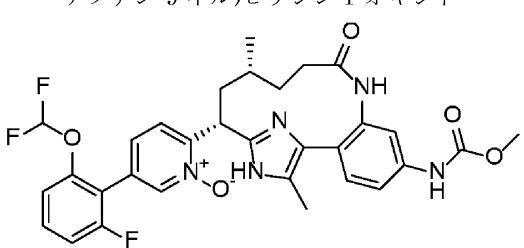
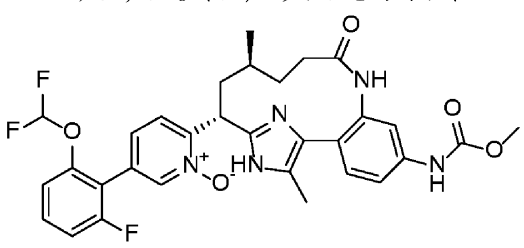
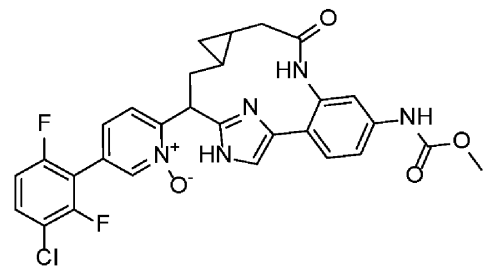
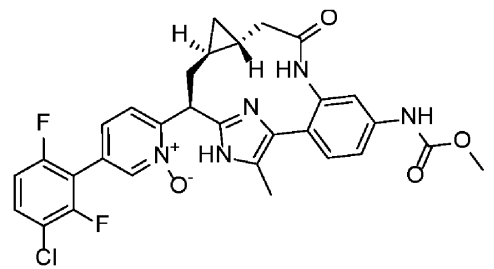
10

20

30

40

151-c	5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-((7R,9S,Z)-24-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,7-ジメチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD、 250×30mm、 55%EtOH (0.1%NH₃・ H₂O)/CO₂、 80mL/分 速く溶出する方	595.9	10
151-d	5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-((7S,9S,Z)-24-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,7-ジメチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD、 250×30mm、 55%EtOH (0.1%NH₃・ H₂O)/CO₂、 80mL/分 遅く溶出する方	595.9	20
152-a	5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)-2-((7R,9R,Z)-24-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,7-ジメチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD、 250×30mm、 55%EtOH (0.1%NH₃・ H₂O)/CO₂、 80mL/分 速く溶出する方	610.0	30
152-b	5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)-2-((7S,9R,Z)-24-((メトキシカルボニル)アミノ)-1⁵,7-ジメチル-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD、 250×30mm、 55%EtOH (0.1%NH₃・ H₂O)/CO₂、 80mL/分 遅く溶出する方	610.0	40

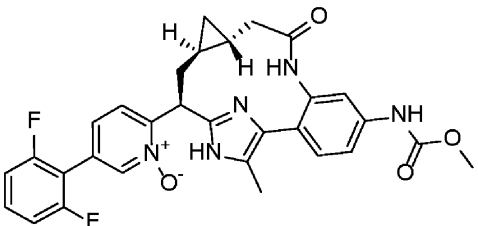
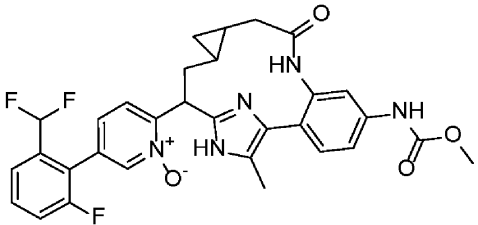
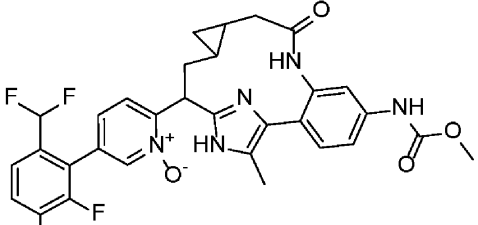
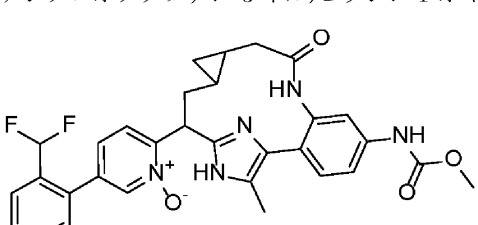
152-c	5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)-2-((7R,9S,Z)-2'-((メトキシカルボニル)アミノ)-1',5',7'-ジメチル-4'-オキソ-1'H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD、 250×30mm、 40%IPA(0.1%の NH₃・H₂O) /CO₂、80mL/分 速く溶出する方	610.0
152-d	5-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)-2-((7S,9S,Z)-2'-((メトキシカルボニル)アミノ)-1',5',7'-ジメチル-4'-オキソ-1'H-3-アザ-1(4,2)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD、 250×30mm、 40%IPA(0.1%の NH₃・H₂O) /CO₂、80mL/分 遅く溶出する方	610.0
153	(Z)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(1'-((メトキシカルボニル)アミノ)-7'-オキソ-2'H-8-アザ-2(4,2)-イミダゾラ-1(1,2)-ベンゼナ-5(1,2)-シクロプロパナシクロオクタファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	ラセミ体	580.0
154	5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-((5'R,5'R,3R,Z)-1'-((メトキシカルボニル)アミノ)-2'-メチル-7'-オキソ-2'H-8-アザ-2(4,2)-イミダゾラ-1(1,2)-ベンゼナ-5(1,2)-シクロプロパナシクロオクタファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC (250×21mm)、 55%MeOH (0.2%DEA) /CO₂、 55ml/分 遅く溶出する方	594.0

10

20

30

40

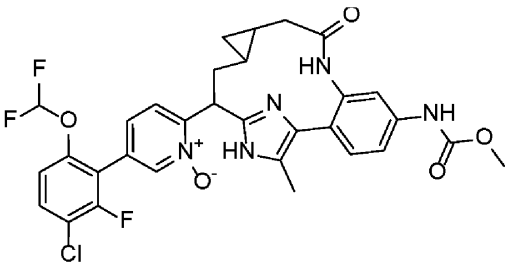
155	5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-((5¹R,5²R,3R,Z)-1⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-2⁵-メチル-7-オキソ-2¹H-8-アザ-2(4,2)-イミダゾラ-1(1,2)-ベンゼナ-5(1,2)-シクロプロパナシクロオクタファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC (250×21mm)、 55%MeOH (0.2%DEA) /CO₂、 55ml/分 遅く溶出する方	560.0
156	(Z)-5-(2-(ジフルオロメチル)-6-フルオロフェニル)-2-(1⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-2⁵-メチル-7-オキソ-2¹H-8-アザ-2(4,2)-イミダゾラ-1(1,2)-ベンゼナ-5(1,2)-シクロプロパナシクロオクタファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	ラセミ体	592.1
157	(Z)-5-(3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-2-(1⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-2⁵-メチル-7-オキソ-2¹H-8-アザ-2(4,2)-イミダゾラ-1(1,2)-ベンゼナ-5(1,2)-シクロプロパナシクロオクタファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	ラセミ体	626.2
158	(Z)-5-(6-(ジフルオロメチル)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-(1⁴-((メトキシカルボニル)アミノ)-2⁵-メチル-7-オキソ-2¹H-8-アザ-2(4,2)-イミダゾラ-1(1,2)-ベンゼナ-5(1,2)-シクロプロパナシクロオクタファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	ラセミ体	606.2

10

20

30

40

159	(Z)-5-(3-クロロ-6-(ジフルオロメトキシ)-2-フルオロフェニル)-2-(1⁴-(メトキシカルボニル)アミノ)-2⁵-メチル-7-オキソ-2¹H-8-アザ-2(4,2)-イミダゾラ-1(1,2)-ベンゼナ-5(1,2)-シクロプロパナシクロオクタファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	ラセミ体	642.2
-----	--	------	-------

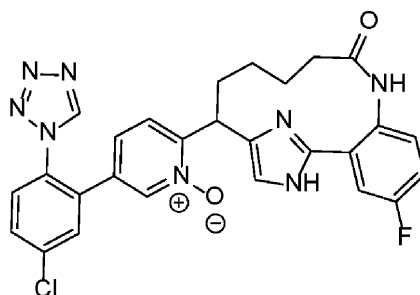
10

【0742】

[実施例160(ラセミ体)、160-aおよび160-b]

(Z)-5-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁵-フルオロ-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(2,4)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化252】



20

【0743】

実施例160を、実施例97および実施例98の合成において記載される手順によって中間体17および中間体18から調製した。生成物を逆相HPLCによって精製した。MS(ES⁺) m/z: 545 (M+H)。

30

【0744】

ラセミ体実施例160のサンプルをSFCによるキラル分離(OJ、50×4.6mm;メタノール(0.05%ジエチルアミン)/CO₂;40mL/分、40℃)に供して、実施例160-a(遅く溶出する方)および実施例160-b(速く溶出する方)を得た。MS(ES⁺) m/z: 545 (M+H)。

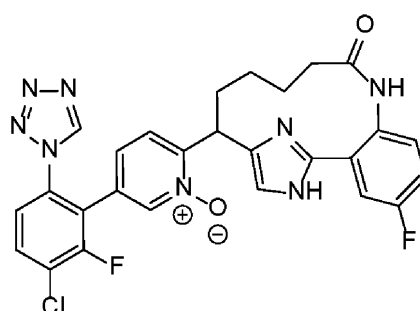
【0745】

[実施例161(ラセミ体)、161-aおよび161-b]

(Z)-5-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-2-(2⁵-フルオロ-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(2,4)-イミダゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

40

【化253】



【0746】

50

実施例 161 を、実施例 160 において記される手順によって調製した。これを逆相 HPLC によって精製した。MS (ES⁺) m/z : 563 (M+H)。

【0747】

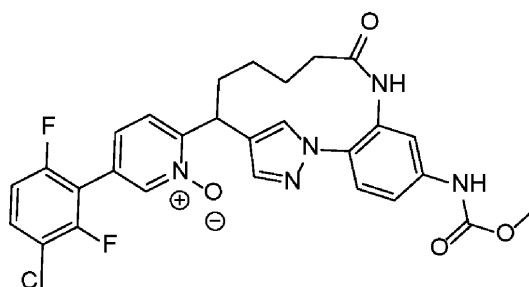
ラセミ体実施例 161 のサンプルを SFC によるキラル分離 (OJ、50×4.6 mm ; エタノール (0.05% ジエチルアミン) / CO₂ ; 4 mL/分、40℃) に供して、実施例 161-a (遅く溶出する方) および実施例 161-b (速く溶出する方) を得た。MS (ES⁺) m/z : 545 (M+H)。

【0748】

[実施例 162、162a、162b]

(Z)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(2⁵-(メトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1^H-3-アザ-1(1,4)-ピラゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナファン-9-イル)ピリジン1-オキシド

【化254】



【0749】

162A : 1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル

4-ピラゾールカルボン酸エチル (5 g、35.7 mmol) の DMF (10 mL) における rt での溶液に、SEM-Cl (7.6 mL、42.8 mmol) を加えた。混合物を 10 分間攪拌した。混合物を酢酸エチル (50 mL) により希釈し、10% 炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL)、水 (4 回、30 mL) およびブライン (20 mL) により洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~30% の酢酸エチル/ヘキサンによる溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z : 271 (M+H)。

【0750】

162B : N-メトキシ-N-メチル-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド : 162A (4.8 g、17.75 mmol) および N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.60 g、26.6 mmol) の THF (40 mL) における 0℃ での混合物に、イソプロピルマグネシウムブロミドの溶液 (2-メチルテトラヒドロフランにおいて 2.9 M、18 mL、52.2 mmol) を加えた。混合物を一晩攪拌し、rt に加温した。混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液 (20 mL) およびブライン (50 mL) により反応停止させた。混合物を酢酸エチルにより抽出した (2 回、50 mL)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (0%~100% の酢酸エチル/ヘキサンによる溶出) によって精製して、表題化合物を得た。S (ES⁺) m/z : 286 (M+H)。

【0751】

162C : (5-クロロピリジン-2-イル) (1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メタノン : 2-ブロモ-5-クロロピリジン (7.2 g、37.4 mmol) の無水トルエン (100 mL) における -78℃ での溶液に、n-ブチルリチウム (ヘキサンにおいて 2.5 M、15 mL、37.5 mmol) をゆっくり加えた。溶液を 1 時間攪拌し、溶液に、162B (8.7 g、30.5

10

20

30

40

50

mmol)の無水トルエン(20 mL)における溶液を加えた。反応混合物を15分間攪拌し、0℃に加温した。反応混合物を1時間攪拌し、塩化アンモニウム飽和水溶液により反応停止させた。混合物を酢酸エチルにより抽出した(2回、50 mL)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~30%の酢酸エチル/ヘキサンによる溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 338 (M+H)。

【0752】

162D: (5-クロロピリジン-2-イル) (1H-ピラゾール-4-イル) メタノン: 162C (5.6 g、16.57 mmol)をHCl/ジオキサン(50 mL、200 mmol)によりrtで1時間処理した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に、CHCl₃/IPA (5:1)の混合物の100 mLと、100 mLの重炭酸ナトリウム飽和水溶液とを加えた。混合物を分液ロートに移し、有機層を分離した。水層をCHCl₃/IPA (5:1)により2回抽出した(2回、50 mL)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~3%のメタノール/DCMによる溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 208 (M+H)。

【0753】

162E: (4-フルオロ-3-ニトロフェニル) カルバミン酸メチル: 水素化ナトリウム(鉱油において60重量%) (5.5 g、138 mmol)の無水DMA (60 mL)における0℃での懸濁物に、4-フルオロ-3-ニトロアニリン(10 g、64.1 mmol)のDMA (40 mL)における溶液を加えた。懸濁物を0.5時間攪拌し、クロロギ酸メチル(11 mL、142 mmol)を加えた。反応混合物を15分間攪拌し、rtに1時間加温した。反応をNaOH水溶液(3N、50 mL)により停止させ、混合物をrtで1時間攪拌した。混合物を水(300 mL)により希釈し、酢酸エチルにより抽出した(3回、200 mL)。一緒にした有機層を、水(4回、100 mL)、ブライン(50 mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~5%のメタノール/DCMによる溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 215 (M+H)。

【0754】

162F: (4-(4-(5-クロロピコリノイル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-ニトロフェニル) カルバミン酸メチル: 162D (11.3 g、46.3 mmol)、162E (11.3 g、46.3 mmol)および炭酸カリウム(14 g、101 mmol)のDMA (100 mL)における混合物を100℃で一晩攪拌した。混合物をrtに冷却し、酢酸エチル(500 mL)により希釈し、水により洗浄した(4回、200 mL)。一緒にした水層を酢酸エチル(300 mL)により抽出した。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し(2回、100 mL)、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~7%のメタノール/DCMによる溶出)によって精製して、所望の生成物と、加水分解副生物(1-(4-アミノ-2-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル) (5-クロロピリジン-2-イル) メタノン)との混合物を得た。

【0755】

上記混合物のピリジン(50 mL)における0℃での溶液に、クロロギ酸メチル(5.68 g、60.1 mmol)を加えた。反応液を30分間攪拌した。ほとんどの溶媒を減圧下で除いた。残渣を酢酸エチル(200 mL)に溶解し、1NのHCl(2回、50 mL)およびブライン(100 mL)により洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~5%のメタノール/DCMによる溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 402 (M+H)。

【0756】

162G: (3-アミノ-4-(4-(5-クロロピコリノイル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)カルバミン酸メチル: 162F (1.68g, 4.18mmol)、鉄(0.934g, 16.73mmol)および塩化アンモニウム(0.447g, 8.36mmol)のイソプロパノール(15mL)および水(5.00mL)における混合物を80℃で1時間攪拌した。混合物をシリカゲルサンプラーにそのまま負荷し、シリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~5%のメタノール/DCMによる溶出)によって表題化合物に精製した。MS (ES⁺) m/z: 372 (M+H)。

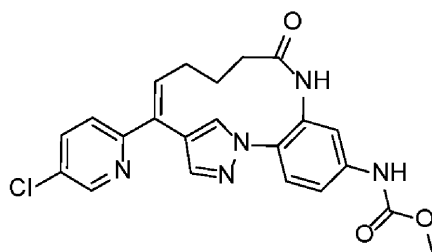
【0757】

162H: (5-(2-(4-(5-クロロピコリノイル)-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(メトキシカルボニル)アミノ)フェニル)アミノ-5-オキソペンチル)トリフェニルホスホニウムブロミド: 162G (1.87g, 5.03mmol)、(4-カルボキシブチル)トリフェニルホスホニウムブロミド(2.5g, 5.64mmol)のDCM(50.3mL)における混合物に、DIEA(2.5mL, 14.31mmol)およびHATU(2.3g, 6.05mmol)を加えた。混合物を16時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~10%のメタノール/DCMによる溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 716 (M-Br)。

【0758】

162I: ((1⁴Z, 8E)-9-(5-クロロピリジン-2-イル)-4-オキソ-1¹H-3-アザ-1(1,4)-ピラゾラ-2(1,2)-ベンゼナシクロノナフエン-8-エン-2⁴-イル)カルバミン酸メチル:

【化255】



【0759】

162H(4g, 5.02mmol)のTHF(500mL)における溶液に、カリウムtert-ブトキシド(THFにおいて1M, 21mL, 21.00mmol)を加えた。混合物をrtで16時間攪拌した。混合物を塩化アンモニウム飽和水溶液により反応停止させ、酢酸エチル(200mL)により抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~6%のメタノール/DCMによる溶出)によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 438 (M+H)。

【0760】

実施例162:

実施例162を、実施例50に記載される手順によって162Iから調製した。これを逆相HPLCによって精製して、ラセミ生成物を得た。MS (ES⁺) m/z: 568.3 (M+H)。

【0761】

実施例162のサンプルをSFCによるキラル分離(Kromasil、250x30mm、50%の(2:1のメタノール/MeCN)/CO₂、70mL/分、100バー、35℃)に供して、実施例162-a(遅く溶出する方)および実施例162-b(速く溶出する方)を得た。MS (ES⁺) m/z: 568 (M+H); ¹H NMR: (500MHz, DMSO-d₆): δ 9.96 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.34 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.16 (d

10

20

30

40

50

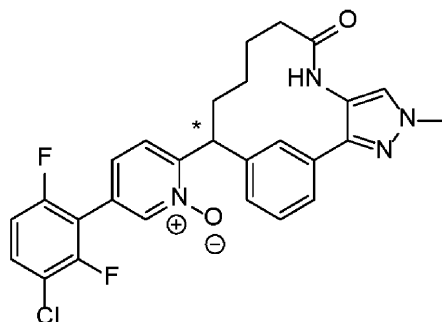
, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1 H), $4.61 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $3.68 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $2.18 \text{ (br s, } 2 \text{ H)}$, $2.04 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $1.80 - 1.60 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $1.40 - 1.00 \text{ (m, } 3 \text{ H)}$ 。

【0762】

[実施例163]

5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(1¹-メチル-8-オキシ-1¹H-9-アザ-1(3,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナフェン-3-イル)ピリジン1-オキシド

【化256】



10

【0763】

163A: 4-ニトロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール: 水素化ナトリウム (7.07 g、177 mmol、オイルにおける60重量%)のTHF (100 mL)における0℃でのN₂下の懸濁液に、4-ニトロ-1H-ピラゾール (10 g、88 mmol)を加えた。混合物を0.5時間攪拌し、その後、SEM-Cl (17.25 mL、97 mmol)を加えた。混合物をrtでさらに1.5時間攪拌した。混合物を塩化アンモニウム水溶液 (飽和、50 mL)により反応停止させ、EtOAcにより抽出した (50 mL、4回)。一緒にした有機層をブライン (100 mL)により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=100:1~10:1、グラジエント)によって精製して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.59-3.68 (m, 2H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

20

30

【0764】

163B: (5-クロロピリジン-2-イル)(3-(4-ニトロ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)メタノン: 中間体2 (975 mg、3.29 mmol)、中間体163A (500 mg、2.055 mmol)、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン (111 mg、0.308 mmol)、K₂CO₃ (852 mg、6.16 mmol)、ピバル酸 (0.036 mL、0.308 mmol)およびPd(OAc)₂ (46.1 mg、0.205 mmol)のDMF (10 mL)における窒素下の混合物を120℃で6時間攪拌した。混合物をrtに冷却し、水 (20 mL)により希釈した。混合物をEtOAcにより抽出した (20 mL、3回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し (10 mL、4回)、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル:酢酸エチル=50:1~10:1)によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 459.0 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.25-8.34 (m, 3H), 8.10 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.91 (dd, $J = 2.2, 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.65-7.73 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.66-3.75 (m, 2H), 0.84-0.93 (m, 2H), 0.04 (s, 9H)。

40

50

【0765】

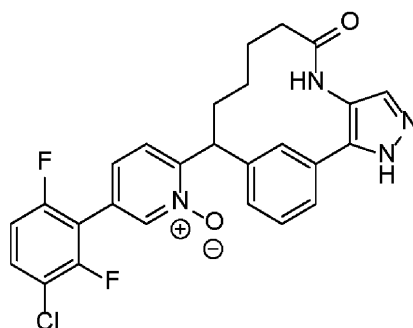
163C: (3-(4-アミノ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-(5-クロロピリジン-2-イル)メタノン: 163B (200mg、0.436mmol) の EtOH (15mL) における溶液に、鉄 (97mg、1.743mmol) と、水 (5mL) における塩化アンモニウム (46.6mg、0.872mmol) とを加えた。混合物を 90℃ で 1 時間攪拌した。混合物を rt に冷却し、水 (20mL) により希釈した。混合物を EtOAc により抽出した (20mL、3 回)。一緒にした有機層をブラインにより洗浄し (10mL、4 回)、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 429.1 (M+H); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.66 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.21-8.27 (m, 1H), 8.03-8.12 (m, 2H), 7.84-7.93 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.30-5.41 (m, 2H), 3.61-3.68 (m, 2H), 0.83-0.90 (m, 2H), 0.02-0.06 (m, 9H)。

10

【0766】

163D: 5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(8-オキソ-1¹H-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)ピリジン1-オキシド:

【化257】



20

【0767】

表題化合物を、実施例 50 の合成において記載される手順によって 163C から調製した。MS (ES⁺) m/z: 495.1 (M+H)。

30

【0768】

実施例 163:

163D および K₂CO₃ (8.38mg、0.061mmol) の DMF (2mL) における混合物に、ヨードメタン (5.74mg、0.040mmol) を加えた。混合物を 40℃ で 14 時間攪拌した。反応混合物に水 (10mL) を加え、反応混合物を EtOAc により抽出した (20mL、2 回)。一緒にした有機層をブライン (20mL) により洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を逆相 HPLC によって精製して、表題化合物を得た。MS (ES⁺) m/z: 509.1 (M+H); ¹H NMR (400MHz, CD₃CN): δ 8.29-8.38 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49-7.73 (m, 4H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.17 (t, J=9.2Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.65-4.84 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.24-2.28 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 1H), 1.21-1.33 (m, 2H), 1.02-1.16 (m, 1H)。

40

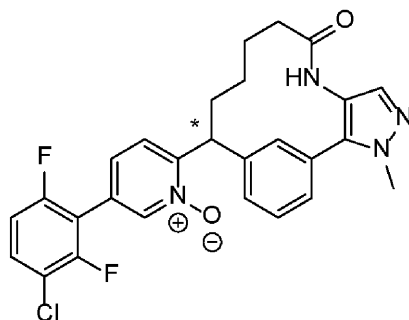
【0769】

[実施例 164]

5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(1¹-メチル-8-オキソ-1¹H-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)ピリジン1-オキシド

50

【化 2 5 8】



10

【0 7 7 0】

実施例 1 6 4 を H P L C によって実施例 1 6 3 から分離した。MS (ES⁺) m/z : 509.1 (M+H) ; ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) : δ 8.36 (s, 1H), 7.98 (br. s., 2H), 7.61 (dt, J=6.0, 8.6 Hz, 1H), 7.44–7.57 (m, 4H), 7.34 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J=9.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.81 (dd, J=4.4, 11.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.23–2.29 (m, 2H), 2.07–2.15 (m, 2H), 1.52–1.68 (m, 1H), 0.80–1.49 (m, 3H)。

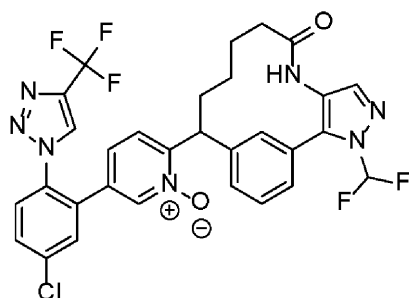
【0 7 7 1】

20

[実施例 1 6 5、4 6 5-a、1 6 5-b]

5-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-(1¹-(ジフルオロメチル)-8-オキソ-1¹H-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナフェン-3-イル)ピリジン1-オキシド

【化 2 5 9】



30

【0 7 7 2】

1 6 5 A : 1-(ジフルオロメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール : 4-ニトロ-1H-ピラゾール (2 g、17.69 mmol)、Cs₂CO₃ (5.76 g、17.69 mmol) および 2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (5.39 g、35.4 mmol) の DMF (10 mL) における混合物を窒素下において 120℃ で 2 時間攪拌した。混合物を r t に冷却し、水 (20 mL) により希釈した。混合物を EtOAc により抽出した (70 mL、3 回)。一緒にした有機層を水 (40 mL) およびブライン (50 mL) により洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 100 : 1 から 10 : 1 へによる溶出、グラジエント) によって精製して、表題化合物を得た。

40

【0 7 7 3】

実施例 1 6 5 :

実施例 1 6 5 を、1 6 4 D の合成において記載される手順によって 1 6 5 A から調製した。MS (ES⁺) m/z : 509.1 (M+H) ; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) : δ 8.75 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.69–7.81 (m, 4H), 7.58–7.67 (m, 3H), 7.37–7.64 (m, 2H), 7.2

50

2 (d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 4.75 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.39–2.52 (m, 1H), 1.95–2.14 (m, 4H), 1.67 (br. s., 1H), 1.24–1.37 (m, 1H), 1.10 (br s., 1H)。

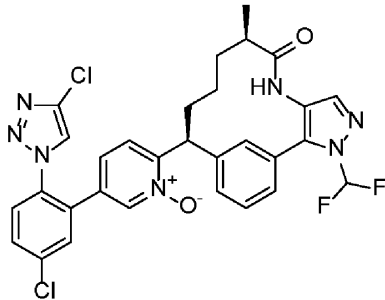
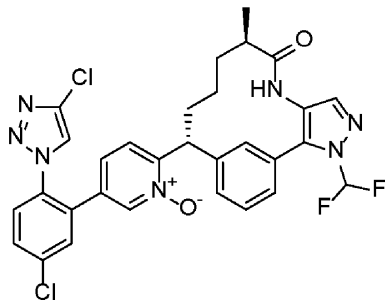
【0774】

実施例165のラセミ体サンプルをSFCによるキラル分離(AS、 $250 \times 30 \text{ mm}$ 、30%のMeOH(0.1%の $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)/ CO_2 、 50 mL/分)に供して、実施例165-a(遅く溶出する方)および実施例165-b(速く溶出する方)を得た。MS(ES^+) m/z : 644.2 (M+H)。

【0775】

上記で記載される手順と同様の手順を使用することによって、下記の化合物を合成し、LCMSによって特徴づけした。

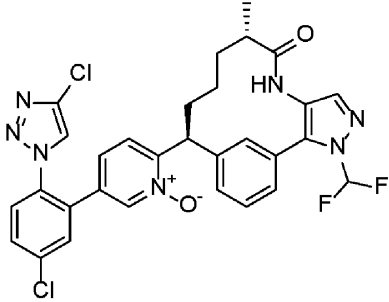
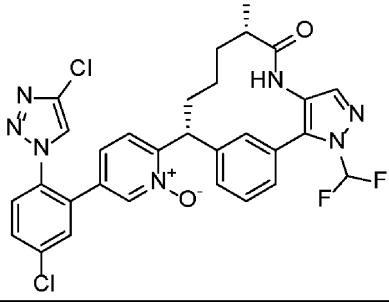
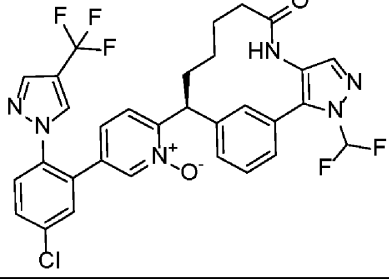
【表8】

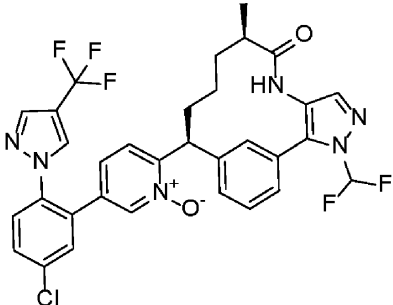
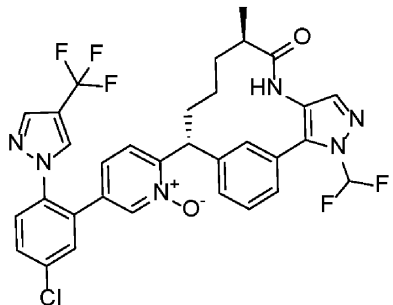
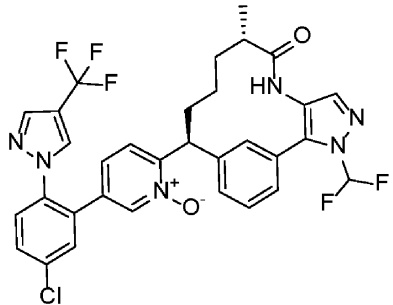
実施例	構造および名称	キラル分離 SFC条件	MS (M+H)
166-a	5-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-((3S,7R)-1-(ジフルオロメチル)-7-メチル-8-オキソ-1λH-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD ($250 \times 30 \text{ mm}$)、 40%EtOH (0.1%$\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$) /$\text{CO}_2$、 60ml/分 速く溶出する方	624.0
166-b	5-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-((3R,7R)-1-(ジフルオロメチル)-7-メチル-8-オキソ-1λH-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD ($250 \times 30 \text{ mm}$)、 40%EtOH (0.1%$\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$) /$\text{CO}_2$、 60ml/分 速く溶出する方	624.0

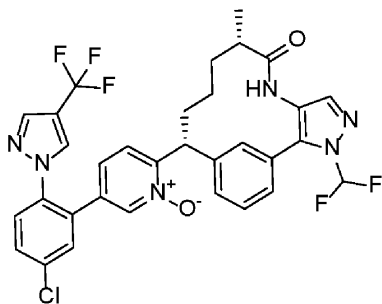
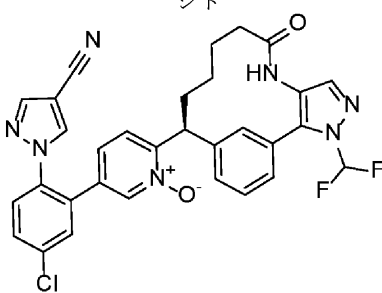
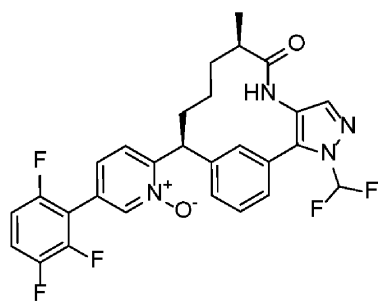
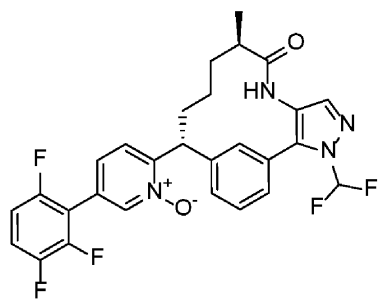
10

20

30

166-c	5-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-((3S,7S)-1-(ジフルオロメチル)-7-メチル-8-オキソ-1^H-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC (250×30mm)、 40%MeOH (0.1%NH₃H₂O) /CO₂、 80ml/分 速く溶出する方	624.0	10
166-d	5-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-((3R,7S)-1-(ジフルオロメチル)-7-メチル-8-オキソ-1^H-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC (250×30mm)、 40%MeOH (0.1%NH₃H₂O) /CO₂、 80ml/分 速く溶出する方	624.0	
167	(S)-5-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-(1-(ジフルオロメチル)-8-オキソ-1^H-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	AD (250×30mm)、 35%EtOH (0.1%NH₃H₂O) /CO₂、60ml/分 遅く溶出する方	643.2	

168-a	5-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-((3S,7R)-(1-(ジフルオロメチル)-7-メチル-8-オキソ-1H-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC (250×30mm)、 50%EtOH (0.1%NH₃H₂O) /CO₂、80ml/分 速く溶出する方	657.0	10
168-b	5-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-((3R,7R)-(1-(ジフルオロメチル)-7-メチル-8-オキソ-1H-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	IC (250×30mm)、 50%EtOH (0.1%NH₃H₂O) /CO₂、80ml/分 遅く溶出する方	657.0	20
168-c	5-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-((3S,7S)-1-(ジフルオロメチル)-7-メチル-8-オキソ-1H-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	OJ (250×30mm)、 25%i-PrOH (0.1%NH₃H₂O) /CO₂、60ml/分 遅く溶出する方	657.0	30

168-d	5-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-((3R, 7S)-1¹-(ジフルオロメチル)-7-メチル-8-オキソ-1¹H-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	OJ (250×30mm)、 25%i-PrOH (0.1%NH₃H₂O) /CO₂、60ml/分 速く溶出した方	657.0
169	(S)-5-(5-クロロ-2-(4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-2-((1¹-(ジフルオロメチル)-8-オキソ-1¹H-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド 	OD (250×30mm)、 45%EtOH /CO₂、70ml/分 遅く溶出する方	600.0
170-a	2-((3S,7R)-1¹-(ジフルオロメチル)-7-メチル-8-オキソ-1¹H-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)-5-(2,3,6-トリフルオロフェニル)ピリジン 1-オキシド 	AD (250×30mm)、 35%EtOH (0.1%アソモニア) /CO₂、 80ml/分 速く溶出する方	543.0
170-b	2-((3R,7R)-1¹-(ジフルオロメチル)-7-メチル-8-オキソ-1¹H-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)-5-(2,3,6-トリフルオロフェニル)ピリジン 1-オキシド 	AD (250×30mm)、 35%EtOH (0.1%アソモニア) /CO₂、80ml/分 遅く溶出する方	543.0

10

20

30

40

171	(S)-5-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-(1-(ジフルオロメチル)-8-オキソ-1H-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド	AS (250×30mm)、 35%EtOH (0.1%アソモニア) /CO₂、80ml/分 遅く 溶出する方	544.9
172-a	5-(2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-((3S,7R)-1-(ジフルオロメチル)-7-メチル-8-オキソ-1H-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド	AS (250×50mm)、 50%MeOH (0.1%アソモニア) /CO₂、80ml/分 速く 溶出する方	590.0
172-b	5-(2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-2-((3S,7S)-1-(ジフルオロメチル)-7-メチル-8-オキソ-1H-9-アザ-1(5,4)-ピラゾラ-2(1,3)-ベンゼナシクロノナファン-3-イル)ピリジン 1-オキシド	AS (250×50mm)、 50%MeOH (0.1%アソモニア) /CO₂、80ml/分 遅く 溶出する方	590.0

【0776】

第X I a 因子アッセイ

凝固因子X I a の阻害剤としての本発明の化合物の有効性を、関連の精製されたセリンプロテアーゼと、適切な合成基質とを使用して求めることができる。関連のセリンプロテアーゼによる発色性基質または蛍光発生基質の加水分解の速度を本発明の化合物の非存在下および存在下の両方で測定した。アッセイをrtまたは37℃で行った。基質の加水分解により、アミノトリフルオロメチルクマリン(AFC)の放出がもたらされ、これを、405nmでの励起を用いて510nmでの放射における増大を測定することによって分光蛍光光度法でモニターした。阻害剤の存在下での蛍光変化率における減少が酵素阻害を示している。そのような様々な方法が当業者には知られている。このアッセイの結果が阻害定数K_iとして表される。

【0777】

第X I a 因子の測定を、150mMのNaCl、5mMのCaCl₂および0.1%のPEG8000(ポリエチレングリコール; JT Baker、または、Fisher Scientific)を含有するpH7.4での50mMのHEPES緩衝液において行った。測定を、最終濃度が40pMである精製されたヒト第X I a 因子(Sekisui Diagnostics)と、濃度が100μMである合成基質(Z-Gly-Pro-Arg-AFC、TFA塩(Sigma#C0980))とを使用して行った。

【0778】

活性アッセイを、基質のストック溶液を、酵素、または阻害剤と平衡化させた酵素を含む溶液に $0.1 K_m$ 以下の最終濃度にまで少なくとも 10 倍希釈することによって行った。酵素と阻害剤との間での平衡を達成するために要求される時間をコントロール実験において求めた。阻害剤の非存在下における生成物形成の初期速度 (V_o) または存在下における生成物形成の初期速度 (V_i) を測定した。競合阻害、ならびに、1 の値 (unit y) が、 $K_m / [S]$ 、 $[I] / e$ および $[I] / e$ (式中、 $[S]$ 、 $[I]$ および e は、基質、阻害剤および酵素の総濃度をそれぞれ表す) と比較して無視できることを仮定すると、阻害剤が酵素から解離するための平衡定数 (K_i) は、下記の式で示される $[I]$ に対する V_o / V_i の依存性から得ることができる。

【0779】

$$V_o / V_i = 1 + [I] / K_i$$

このアッセイによって示される活性は、本発明の化合物が、不安定狭心症、急性冠動脈症候群、難治性狭心症、心筋梗塞、一過性虚血発作、心房細動、脳卒中（例えば、血栓性脳卒中または塞栓性脳卒中など）、静脈血栓症、冠動脈血栓症および脳動脈血栓症、脳塞栓症および肺塞栓症、アテローム性動脈硬化、深部静脈血栓症、播種性血管内凝固、ならびに、再開通させた血管の再閉塞または再狭窄に苦しむ患者において心臓血管および／または脳血管の様々な血栓塞栓性状態を処置するために、または防止するために治療的に有用であり得ることを示している。

【表 9】

実施例 番号	ヒト FXI _a の K _i (nM)	実施例 番号	ヒト FXI _a の K _i (nM)	実施例 番号	ヒト FXI _a の K _i (nM)	実施例 番号	ヒト FXI _a の K _i (nM)
1-a	22.3	4-a	0.31	11-a	0.22	19	259
1-b	504	4-b	8.40	12	593	20	9.2
2-a	0.09	5-a	0.13	13-a	0.36	21	12.0
2-b	83.1	6-a	0.10	14	399	22	137
3-a	27.7	7-a	2.40	15	41	23	18.3
3-b	0.57	8	0.41	16	>875	24	2.02
3-c	26.3	9	13.6	17	181	25	708
3-d	0.18	10-a	83.8	18	>875	26	211

10

20

30

実施例 番号	ヒト FXI _a の Ki (nM)	実施例 番号	ヒト FXI _a の Ki (nM)	実施例 番号	ヒト FXI _a の Ki (nM)	実施例 番号	ヒト FXI _a の Ki (nM)
27	640	70	0.37	98-a	0.51	141	0.49
28	0.24	71	0.47	99-a	0.17	142	0.47
29	7.0	72	0.50	100-a	0.33	143-a	0.33
30	0.38	73	0.34	101-a	0.34	143-b	0.10
31	0.80	74	180	102-a	0.14	143-c	1.4
32	0.83	75	2.7	103-a	1.7	143-d	18.6
33	0.28	76-a	0.16	104-a	10.8	144	0.46
34	1.52	76-b	1.37	105-a	0.56	145-a	0.14
35	0.24	76-c	64	106-a	2.54	145-b	45.1
36-a	0.26	76-d	110	107-a	46	145-c	0.29
37	0.13	77-a	0.85	108-a	0.18	145-d	66.2
38	0.11	77-b	2.31	109-a	0.23	146-a	0.14
39	0.26	79-a	47.8	110-a	0.52	146-b	12.1
40	0.46	79-b	0.24	111-a	0.19	146-c	0.29
41	0.19	79-c	52.2	112-a	0.13	146-d	73.9
42	0.44	79-d	30.3	113-a	0.21	147	0.22
43-a	1.70	80	0.59	114-a	0.17	148	2.5
44	1.23	81-a	0.14	114-b	16.50	149-a	0.17
45	0.24	82	3.7	114-c	0.30	149-b	7.9
46	0.24	83	2.2	114-d	9.96	149-c	0.69
47	1.89	84	0.38	115	0.53	149-d	60.1
48	2.1	85-a	>875	116	208	150-a	0.13
49	15.6	85-b	6.0	117	0.08	150-b	8.49
50-a	0.53	85-c	0.97	118	5.69	150-c	0.37
50-b	3.50	85-d	160	119	0.54	150-d	20
50-c	270	86-a	6.34	120	0.27	151-a	0.04
50-d	209	86-b	782	121	0.43	151-b	3.9
51	2.76	86-c	115	122	0.36	151-c	6.05
52	0.32	86-d	1.65	123	0.42	151-d	>875
53	>875	87-a	4.1	124	0.20	152-a	0.09
54	839	88-a	186	125	0.11	152-b	5.5
55	>875	88-b	0.75	126	0.14	152-c	43.6
56	14.1	88-c	197	127	0.15	152-d	104
57	0.52	88-d	0.57	128	0.14	153	3.0
58	167	89-a	0.39	129	0.12	154	0.4
59	8.9	90-a	3.2	130	0.15	155	11.4
60	342	91-a	11	131	0.22	156	1.55
61	1.4	92-a	0.44	132	0.22	157	0.45
62	33	93-a	0.89	133	0.46	158	1.07
63	>875	94	5.1	134	.17	159	0.66
64	164	95-a	2.7	135	198	160	0.47
65	2.9	95-b	30.5	136	168	161	0.55
66	2.1	95-c	574	137	2.5	162	6.80
67	0.55	95-d	2.9	138	2.3	163	22.6
68	0.52	96-a	0.53	139	0.35	164	>875
69	1.87	97	3.3	140	40	165	0.21

10

20

30

40

実施例 番号	ヒト FXI _a の K _i (nM)
166-a	0.14
166-b	194.8
166-c	9.4
166-d	>875
167	1.37

実施例 番号	ヒト FXI _a の K _i (nM)
168-a	11.9
168-b	>875
168-c	9.33
168-d	1.3
169	3.8

実施例 番号	ヒト FXI _a の K _i (nM)
170-a	194.8
170-b	9.4
171	>875
172-a	1.37
172-b	11.9

【0780】

カリクレインアッセイ

カリクレインの阻害剤としての本発明の化合物の有効性を、関連の精製されたセリンプロテアーゼと、適切な合成基質とを使用して求めることができる。関連のセリンプロテアーゼによる発色性基質または蛍光発生基質の加水分解の速度を本発明の化合物の非存在下および存在下の両方で測定した。アッセイを rt または $37^{\circ}C$ で行った。基質の加水分解により、アミノトリフルオロメチルクマリン (AFC) の放出がもたらされ、これを、 405 nm での励起を用いて 510 nm での放射における増大を測定することによって分光蛍光光度法でモニターした。阻害剤の存在下での蛍光変化率における減少が酵素阻害を示している。そのような様々な方法が当業者には知られている。このアッセイの結果が阻害定数 K_i として表される。

【0781】

カリクレインの測定を、 150 mM の NaCl 、 5 mM の CaCl_2 および 0.1% の $\text{PEG}8000$ (ポリエチレングリコール; Fisher Scientific) を含有する $\text{pH}7.4$ での 50 mM の HEPES 緩衝液において行った。測定を、最終濃度が 0.5 nM である精製されたヒト血漿カリクレイン (Enzyme Research Laboratories) と、濃度が 100 mM である合成基質 (アセチル-K-P-R-AFC (Sigma #C6608)) とを使用して行った。

【0782】

活性アッセイを、基質のストック溶液を、酵素、または阻害剤と平衡化させた酵素を含有する溶液に 0.2 K_m 以下の最終濃度にまで少なくとも 10 倍希釈することによって行った。酵素と阻害剤との間での平衡を達成するために要求される時間をコントロール実験において求めた。反応を線形進行曲線条件のもとで行い、蛍光の増大を $405\text{ (Ex)}/510\text{ (Em) nm}$ において測定した。値をコントロール反応のパーセント阻害 (100% 阻害値を引いた後の値) に変換した。 IC_{50} を 4 パラメーター・ロジスティック曲線適合からの変曲点によって求めた。 K_i を、Cheng-Prusoff 式、 $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + ([S] / K_m))$ を使用して計算した。

【0783】

このアッセイによって示される活性は、本発明の化合物が、不安定狭心症、急性冠動脈症候群、難治性狭心症、心筋梗塞、一過性虚血発作、心房細動、脳卒中 (例えば、血栓性脳卒中または塞栓性脳卒中など)、静脈血栓症、冠動脈血栓症および脳動脈血栓症、脳塞栓症および肺塞栓症、アテローム性動脈硬化、深部静脈血栓症、播種性血管内凝固、ならびに、再開通させた血管の再閉塞または再狭窄に苦しむ患者において心臓血管および/または脳血管の様々な血栓塞栓性状態を処置するために、または防止するために治療的に有用であり得ることを示している。

10

20

30

40

【表 10】

実施例 番号	ヒト血漿 カリクレインの Ki (nM)
1-a	205
2-a	2.7
3-a	79.8
3-b	10.6
3-c	660
3-d	0.59
4-a	3.41
4-b	332
5-a	3.15
6-a	0.29
7-a	238
8	1.94
9	379
11-a	2.12
13-a	1.55
15	89.3
24	34.6
28	1.57
29	132
30	6.77
31	2.68
32	2.95
33	1.67
34	5.01
35	0.70
36-a	0.81
37	0.36
38	0.95
39	0.81
40	13.7
41	6.27
42	3.10
43-a	7.00
44	2.70
45	0.44
46	1.53
47	5.01

実施例 番号	ヒト血漿 カリクレインの Ki (nM)
48	1.76
50-a	1.89
50-b	10.6
51	46.6
52	1.43
56	149.4
57	12.1
61	26.0
65	6.00
66	10.2
68	2.09
69	6.79
70	2.09
71	0.33
72	2.96
73	1.08
75	8.42
76-a	0.53
76-b	1.50
77-a	1.69
77-b	17.3
79-b	119
79-c	2919
79-d	2173
80	13.3
81-a	0.46
82	9.58
83	5.47
84	1.85
85-b	15.2
85-c	2.59
86-a	1.29
86-d	5.36
87-a	12.7
88-b	2.67
88-d	5.21
89-a	13.6

実施例 番号	ヒト血漿 カリクレインの Ki (nM)
90-a	121
92-a	26.0
93-a	1.92
94	11.3
95-a	11.7
95-d	10.8
96-a	0.60
97	161
98-a	0.49
99-a	1.21
100-a	1.02
101-a	3.90
102-a	0.43
103-a	137
104-a	26.3
105-a	17.2
108-a	1.02
109-a	0.77
110-a	0.21
111-a	0.34
112-a	0.26
113-a	1.87
114-a	0.24
114-c	0.78
115	331
117	0.65
118	37.5
119	1.68
120	0.78
121	3.90
122	2.96
123	1.41
124	0.73
125	0.43
126	2.03
127	2.44
128	0.74

10

20

30

実施例 番号	ヒト血漿 カリクレインの Ki (nM)
129	1.72
130	0.66
131	5.32
132	5.94
133	5.08
137	418
138	665
139	22.2
141	82.8
142	56.7
143-a	1.61
143-b	0.40
143-c	5.92
144	1.35
145-a	0.30

実施例 番号	ヒト血漿 カリクレインの Ki (nM)
145-c	1.10
146-a	0.71
146-c	3.46
147	3.08
148	37.3
149-a	2.02
149-b	53.7
149-c	7.71
150-a	0.51
150-b	31.2
150-c	1.50
151-a	0.16
151-b	10.8
151-c	29
152-a	2.76

実施例 番号	ヒト血漿 カリクレインの Ki (nM)
152-b	114
153	14.4
156	13.6
157	2.04
158	4.92
159	3.50
160	4.00
161	1.35
165	5.76
166-a	1.39
167	376
168-d	161
169	94.2
172-a	376

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

C 0 7 D 413/14 (2006.01)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)
C 0 7 D 487/08 (2006.01)
A 6 1 K 31/444 (2006.01)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)
C 0 7 D 471/08 (2006.01)

F I

C 0 7 D 413/14
A 6 1 K 31/519
C 0 7 D 487/08
A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/4745
C 0 7 D 471/08

(74)代理人 100119253

弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823

弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100151448

弁理士 青木 孝博

(74)代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100203035

弁理士 五味渕 琢也

(74)代理人 100185959

弁理士 今藤 敏和

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100202267

弁理士 森山 正浩

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 シュウ, ジェイ

アメリカ合衆国、07065-0907・ニュー・ジャージー、ローウェイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 アリ, アムジャド

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07033、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード・2000

(72)発明者 チョウ, ウェイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07033、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード・2000

(72)発明者 ギャオ, インーデュオ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07033、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロー

ド・２０００

- (72)発明者 エドモンドソン, スコット・ディー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０６６、クラーク、ドーセット・ドライブ・３２
- (72)発明者 マーツ, エリック
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７４１０、フェア・ローン、サード・ストリート・５－
２５
- (72)発明者 ニーラムカヴィル, サントシュ・エフ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０３３、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロー
ド・２０００
- (72)発明者 リュー, ウェイグォ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０３３、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロー
ド・２０００
- (72)発明者 サン, ワンイー
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０３３、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロー
ド・２０００
- (72)発明者 シェン, ドン・ミン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０８８２０、エジソン、ファイブ・エイカー・ドライブ・
４
- (72)発明者 ハーパー, バート
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０３３、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロー
ド・２０００
- (72)発明者 シュウ, チェン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０３３、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロー
ド・２０００
- (72)発明者 バラ, トーマス
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０３３、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロー
ド・２０００
- (72)発明者 リム, ヨン・ヒ
アメリカ合衆国、０７０６５－０９０７・ニュー・ジャージー、ローウェイ、イースト・リンカー
ン・アベニュー・１２６
- (72)発明者 ヤン, メン
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・０７０３３、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロー
ド・２０００

審査官 松澤 優子

- (56)参考文献 特表２００８－５３６９１８（ＪＰ，Ａ）
特表２０１０－５２９９９１（ＪＰ，Ａ）
特表２０１５－５２８０２２（ＪＰ，Ａ）
特表２０１４－５２１７０１（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１５／１１６８８５（ＷＯ，Ａ１）
米国特許出願公開第２０１５／０２９０１９４（ＵＳ，Ａ１）
米国特許第０７８２９５８４（ＵＳ，Ｂ１）

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D
A61K
A61P
CAplus/REGISTRY (STN)