

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7695339号

(P7695339)

(45)発行日 令和7年6月18日(2025.6.18)

(24)登録日 令和7年6月10日(2025.6.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/14 (2006.01)

C 0 7 D 471/14 1 0 2

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/14 C S P

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 1 6

A 6 1 P 31/16 (2006.01)

A 6 1 P 31/12

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

A 6 1 P 31/16

請求項の数 18 (全152頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-505421(P2023-505421)

(86)(22)出願日 令和3年7月22日(2021.7.22)

(65)公表番号 特表2023-535771(P2023-535771
A)

(43)公表日 令和5年8月21日(2023.8.21)

(86)国際出願番号 PCT/US2021/042711

(87)国際公開番号 WO2022/026285

(87)国際公開日 令和4年2月3日(2022.2.3)

審査請求日 令和6年6月7日(2024.6.7)

(31)優先権主張番号 63/056,861

(32)優先日 令和2年7月27日(2020.7.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 522242018

メルク・シャープ・アンド・ドーム・エ
ルエルシーアメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・
0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウェイ、イ
ースト・リンカーン・アベニュー・1 2
6

(73)特許権者 517333222

コクリスタル ファーマ、インコーポレ
イテッドC O C R Y S T A L P H A R M A , I
N C .アメリカ合衆国 9 8 0 1 1 ワシントン
州、ボセル、ノース クリーク パークウ
エイ 1 9 8 0 5

最終頁に続く

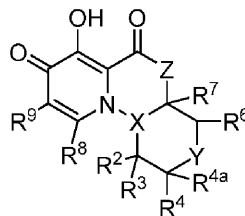
(54)【発明の名称】 インフルエンザを治療又は予防するための多環式キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害
薬

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



〔式中、

X は、N 又は C H であり；

Y は、存在しないか、又は、C H R⁵、- C H₂ - C H R⁵ -、- C H₂ - C H R⁵ - C
H₂ -、S、S O 若しくは S O₂ であり；Z は、N R¹ 又は C R¹ R^{1 a} であり；R¹ は、水素、C₁-6 アルキル、C₁-3 アルキル (C₃-7 シクロアルキル)、C₁-
3 アルキル (ヘテロシクリル)、(C₁-6 アルキル) O R^x 及び C₁-3 ハロアルキルか
らなる群から選択され、ここで、該シクロアルキル基は、単環式又は二環式であることが

でき、そして、ハロ及び R^X からなる群から独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく；

R^{1a} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルキル（シクロプロピル）、(C_{1-6} アルキル) OR^X 及び C_{1-3} ハロアルキルからなる群から選択され；

R^2 は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル又はヘテロシクリルであり、ここで、該アリールは、単環式又は二環式であることができ、ここで、該アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは、ハロ、シアノ、シクロプロピル、 R^X 、 R^Y 、 SR^X 及び OR^X からなる群から独立して選択される 1～3 の置換基で置換されていてもよく；

R^3 は、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 OR^X 又は C_{1-3} ハロアルキルであり；
又は、

R^2 と R^3 は、それらが結合している炭素原子又はヘテロ原子と一緒に、ジヒドロインデン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、クロマン、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェン、ジヒドロベンゾフラン又はチオクロマンを形成することができ；

R^4 は、水素、ヒドロキシ、 N_3 、 $NH(C=O)R^X$ 、 SR^X 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 $O(C_{1-6}$ アルキル)、 $O(C_{2-6}$ アルケニル)、(C_{1-3} アルキル) R^Y 、 $O(C_{1-3}$ アルキル) R^Y 、 R^Y 及びヘテロアリールからなる群から選択され、ここで、該アルキル基は、ハロ、 R^X 、 R^Y 、 OR^X 、シアノ及びフェニルからなる群から独立して選択される 1～3 の置換基で置換されていてもよく、ここで、該ヘテロアリール基及びアルケニル基は、ハロ、 R^X 及び (C_{1-3} アルキル) OR^X からなる群から独立して選択される 1～3 の置換基で置換されていてもよく；

又は、

R^2 と R^4 は、それらが結合している炭素原子又はヘテロ原子と一緒に、ジヒドロインデン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェン、ジヒドロベンゾフラン、クロマン又はチオクロマンを形成することができ；

R^{4a} は、水素及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、ここで、該アルキル基は、ハロ及び OR^X からなる群から独立して選択される 1～3 の置換基で置換されていてもよく；

又は

R^4 と R^{4a} は、それらが結合している炭素原子又はヘテロ原子と一緒に、オキソ基又は C_{4-6} シクロアルキル基 [ここで、該シクロアルキル基は、単環式又は二環式であることができ、そして、ハロ、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1～3 の置換基で置換されていてもよい] を形成することができ；

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルキル（シクロプロピル）及び (C_{1-6} アルキル) OR^X からなる群から選択され；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 SR^X 、 $NR^X(C=O)C_{1-6}$ アルキル又は (C_{2-3} アルケニル) R^Y であり；

又は、

R^4 と R^6 は、それらが結合している炭素原子と一緒に C_{4-6} シクロアルキル基を形成することができ；

R^7 は、水素又は C_{1-3} アルキルであり；

R^8 は、水素、 C_{1-6} アルキル又は (C_{1-6} アルキル) OR^X であり；

R^9 は、水素、シアノ又は C_{1-6} アルキルであり、ここで、該アルキルは、1～3 のハロで置換されていてもよく；

R^X は、水素及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、ここで、該アルキルは、1～3 のハロで置換されていてもよく；

R^Y は、フェニル及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該フェニル及びシクロアルキル基は、ハロ、シアノ及び R^X からなる群から独立して選択される 1～3 の置換基で置換されていてもよい]

で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

X は、N である、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

R¹ は、メチルである、請求項 1 又は 2 に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

Y は、CH₂ である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

R² は、フェニルであり、ここで、該フェニルは、ハロ、CH₃、CF₃、OCHF₂ 及び OCH₃ からなる群から独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 6】

R³ は、水素、メチル、エチル又はヒドロキシである、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

R⁴ は、水素、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロエチル、CH₂CH₂OH、CH₂CH₂OCH₃ 又はシクロプロピルメチルである、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

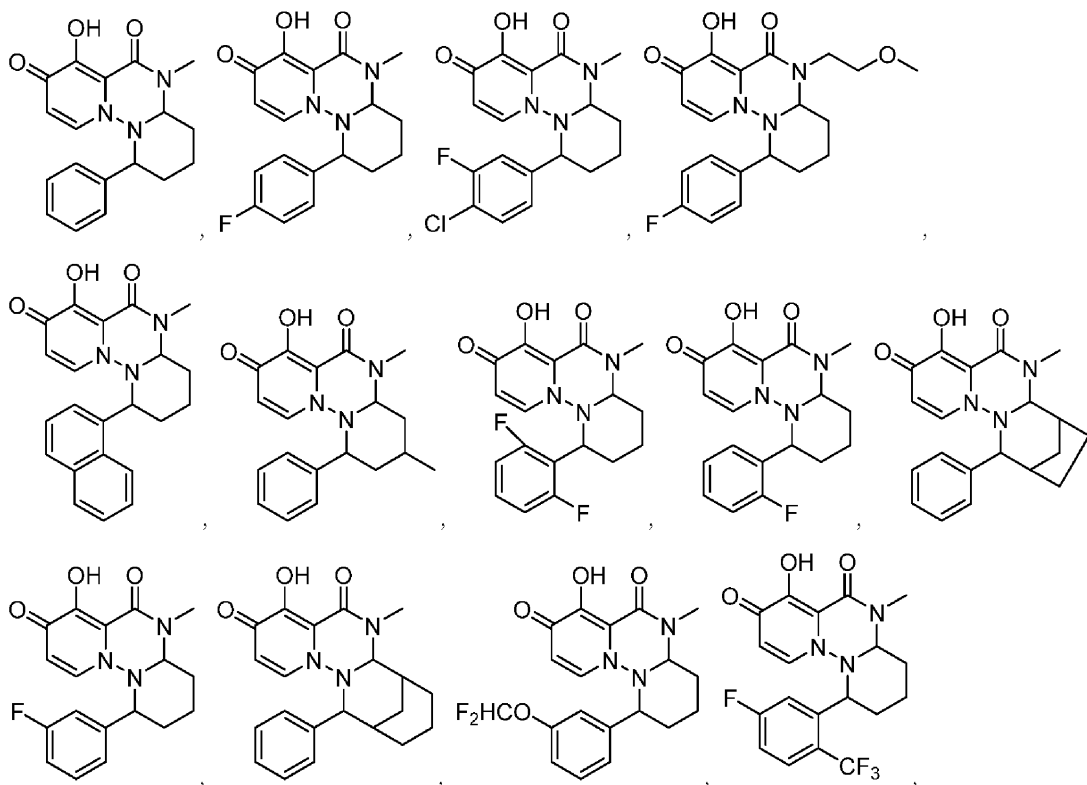
R⁴ と R⁶ は、それらが結合している炭素原子と一緒に C₄ – 6 シクロアルキル基を形成することができる、請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 9】

以下の、

【化 2】

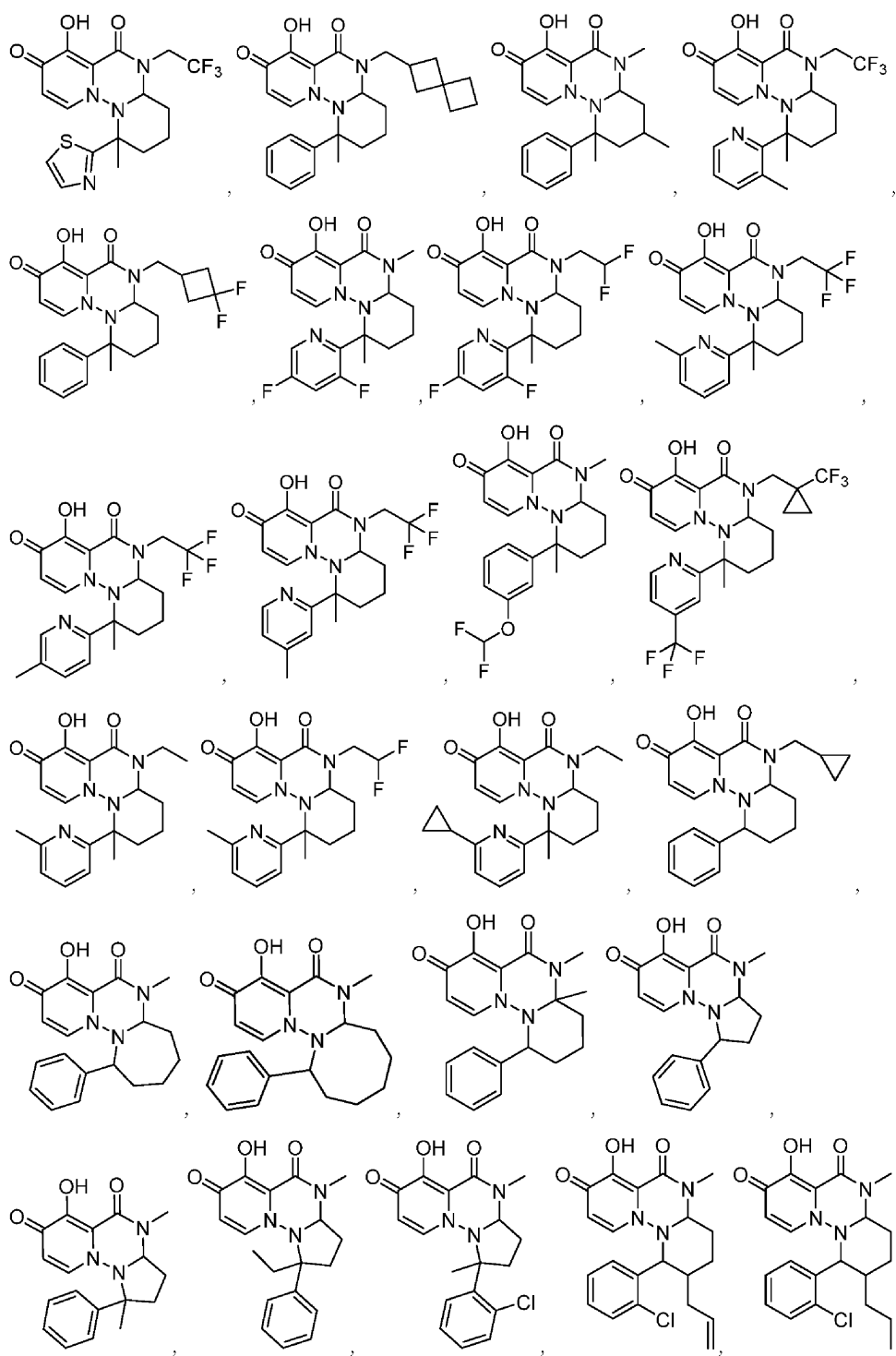


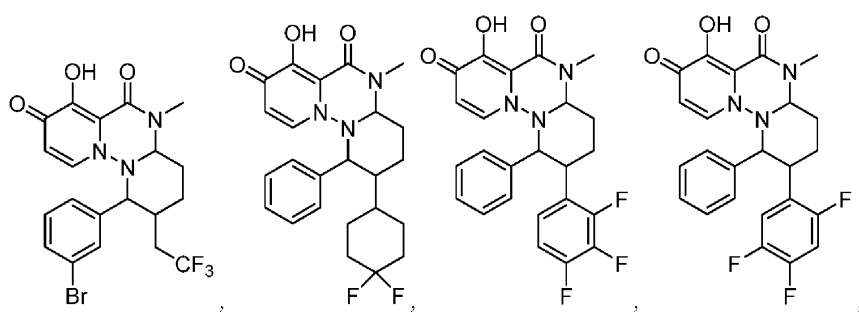
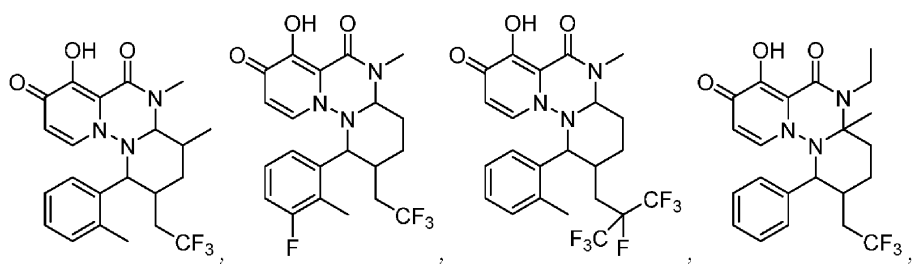
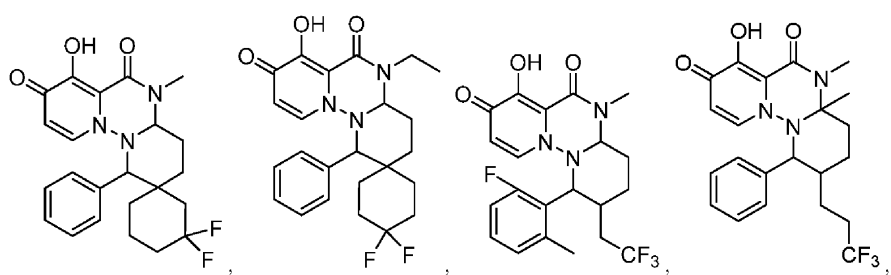
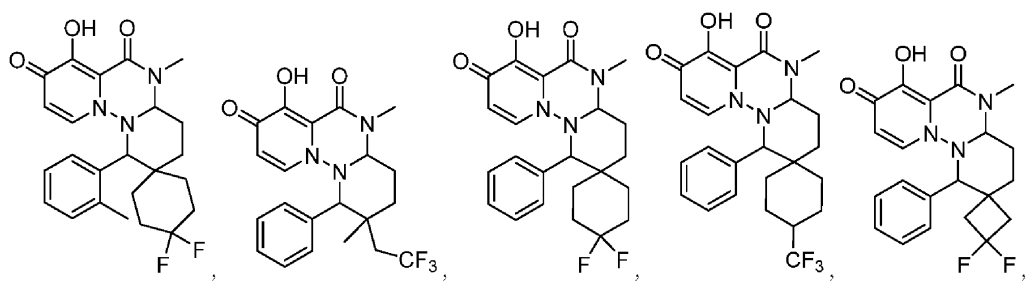
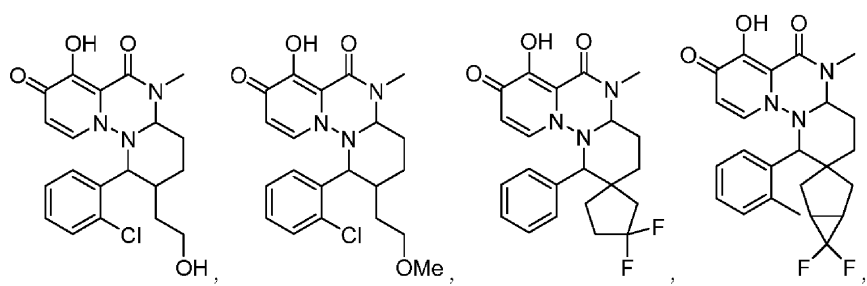
30

40

50







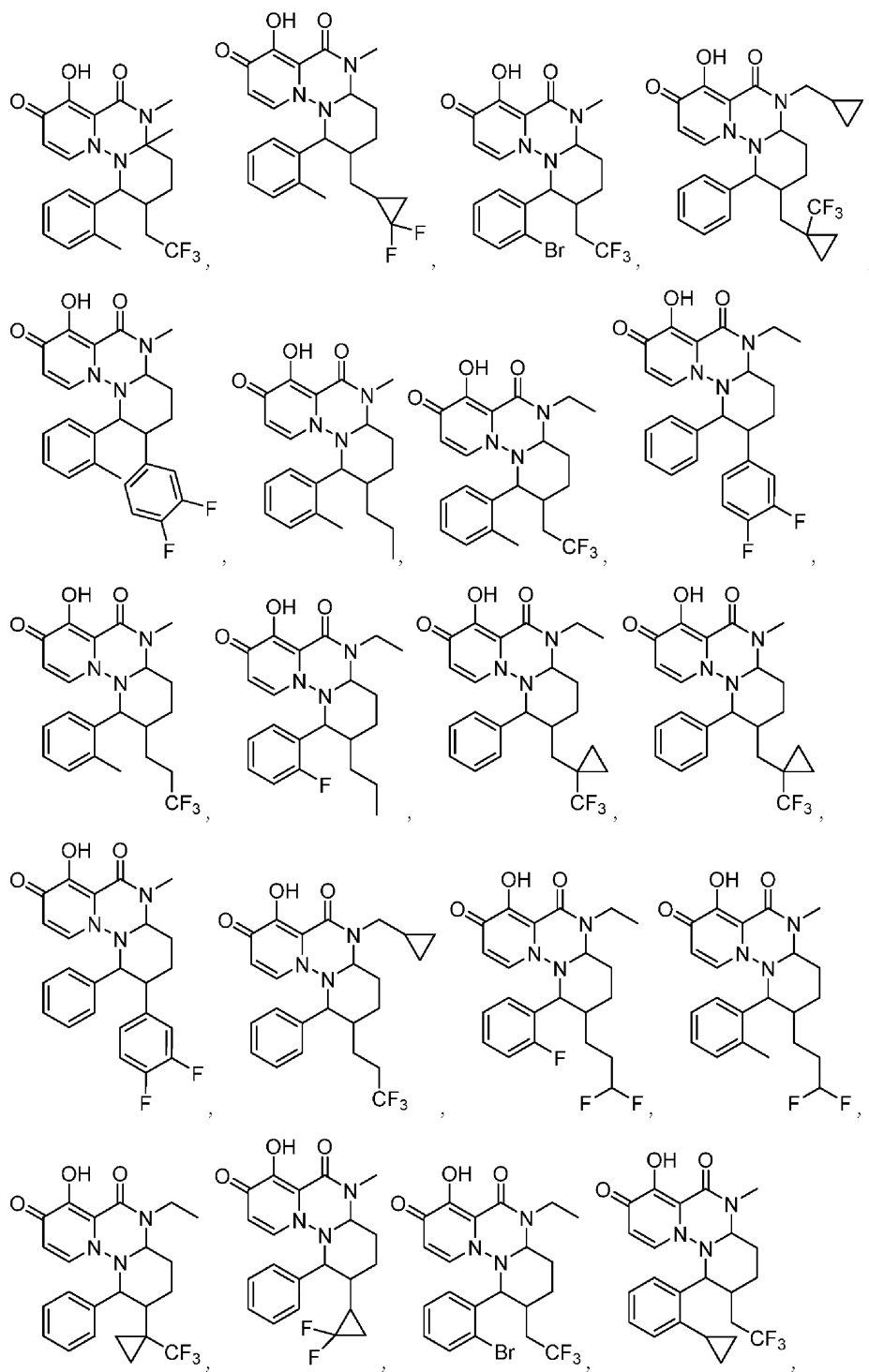
10

20

30

40

50



10

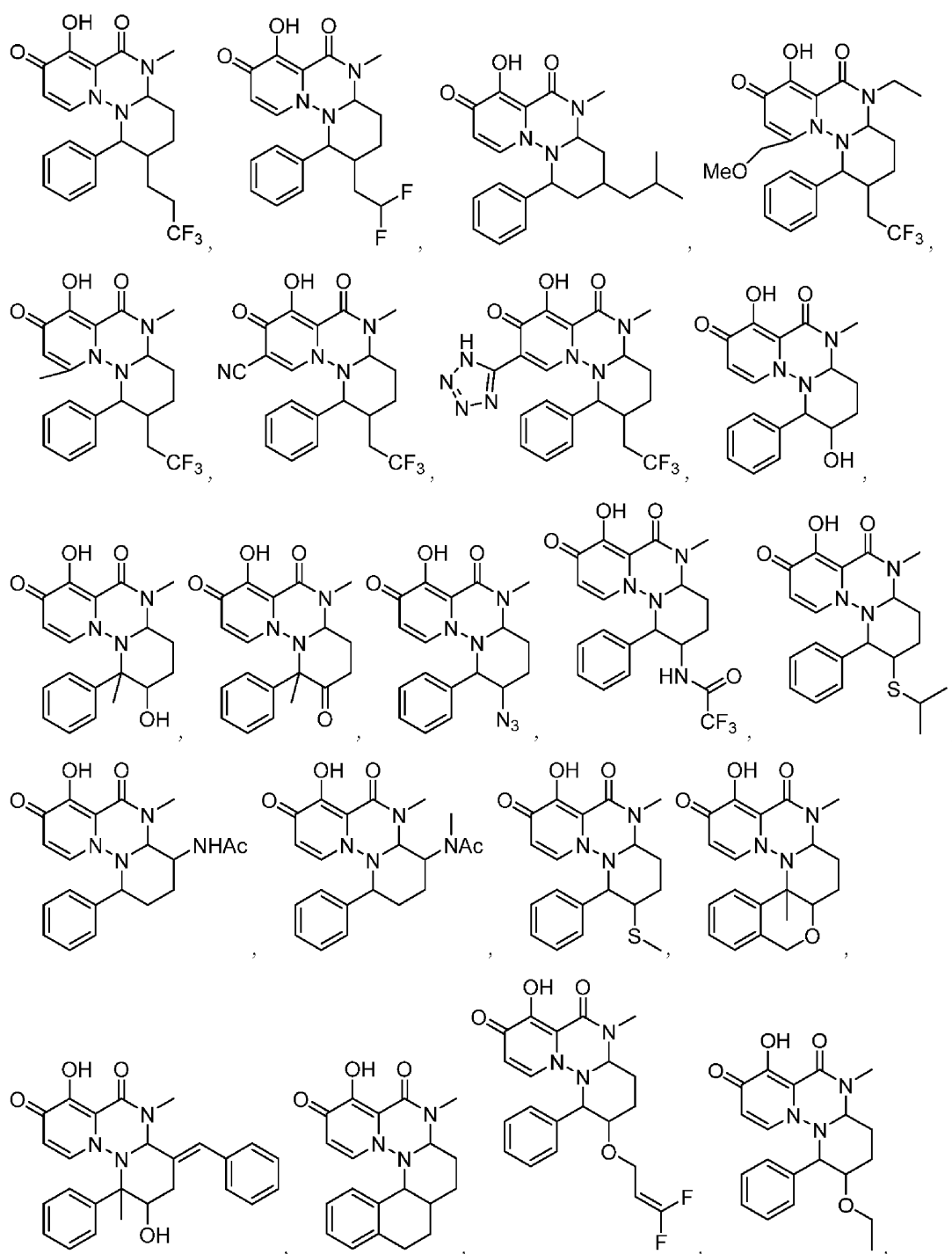
20

30

40

50





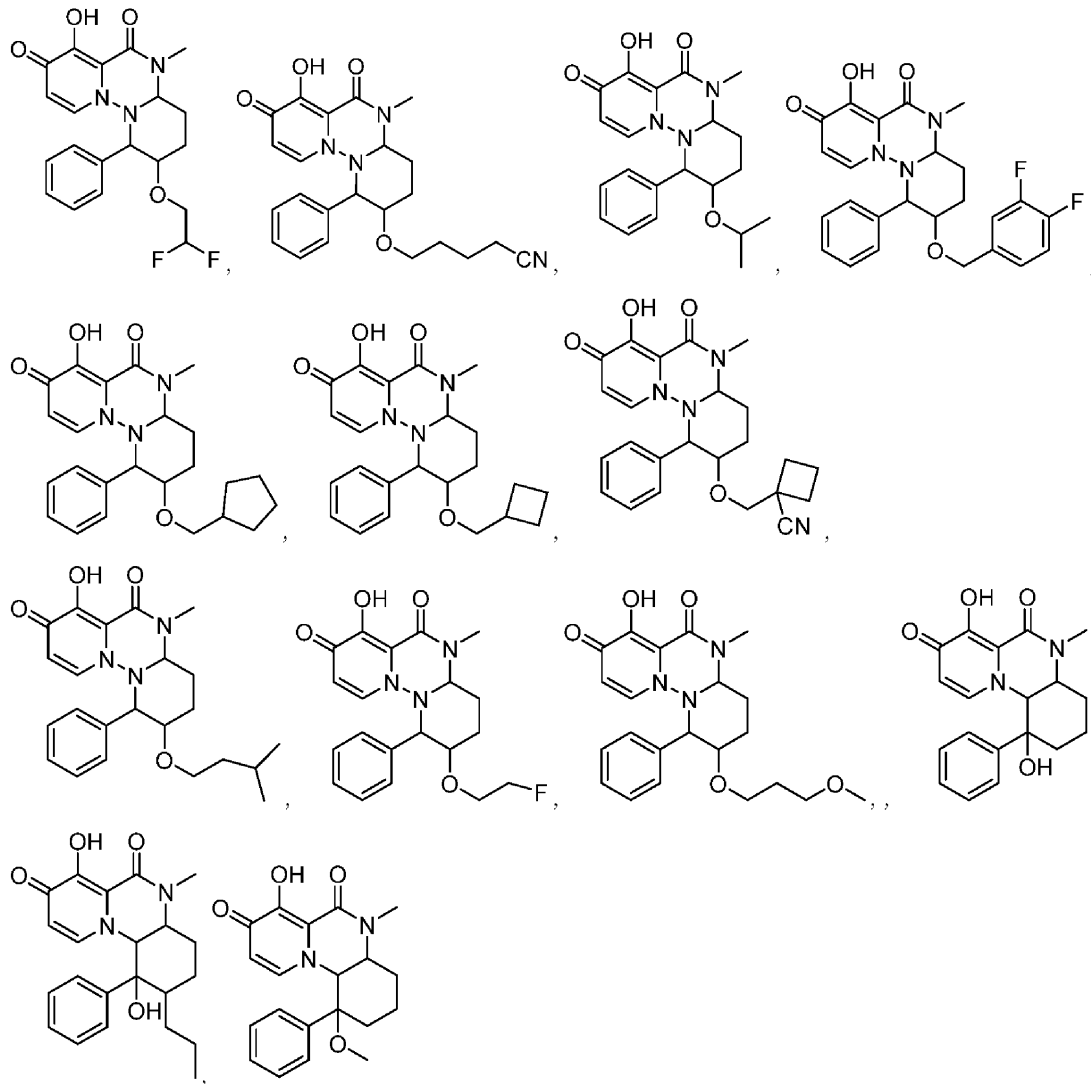
10

20

30

40

50



10

20

30

から選択される化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 1 0】

請求項 1～9 のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項 1 1】

キャップ依存性エンドヌクレアーゼを有するウイルスによって引き起こされる疾患の治療用の、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

ウイルスにおけるキャップ依存性エンドヌクレアーゼの阻害用の、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 1 3】

哺乳動物におけるインフルエンザの治療用の、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

哺乳動物におけるインフルエンザの予防用の、請求項 1 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

50

インフルエンザを治療又は予防するための薬剤の製造における、請求項1～9のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項18】

療法において使用するための、請求項1～9のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

オルソミクスウイルス科のメンバーであるインフルエンザウイルスは、以下の型に分類される：インフルエンザA、インフルエンザB、インフルエンザC、又は、インフルエンザD。インフルエンザAとインフルエンザBによって引き起こされる季節的な流行性疾患は、世界中に共通して広まっているが、それらの疾患は、人間の公衆衛生にとって最大の懸案事項である。インフルエンザAウイルスは、ビリオン上に存在している表面タンパク質であるヘマグルチニン（HA、H）とノイラミニダーゼ（NA、N）の組み合わせによって特徴付けられる。H1N1ウイルスとH3N2ウイルスは、どちらも、ヒトに感染して病気を引き起こすことができる。インフルエンザBウイルスは、ビクトリア様又はヤマガタ様の2つの系統のいずれかに分類され、どちらもヒトの病気を引き起こす。

【0002】

インフルエンザA及びインフルエンザBのウイルス粒子は、ウイルスM1マトリックスタンパク質で裏打ちされた細胞由来の脂質膜で構成されている。このエンベロープは、マイナス鎖RNAゲノムの8つのセグメントを含んでおり、それぞれが1以上のウイルスタンパク質をコードしている。表面に露出したヘマグルチニンタンパク質、M2タンパク質及びノイラミニダーゼタンパク質は、それぞれ、宿主細胞への侵入、アンコーティング及び感染細胞からの新生ウイルス粒子の放出に介在する。セグメント化されたゲノムは、ヘテロ三量体ポリメラーゼに関連する核タンパク質でコーティングされたRNAで構成されるリボ核タンパク質複合体としてパッケージ化される。PAサブユニット、PB1サブユニット及びPB2サブユニットで構成されるポリメラーゼは、ウイルスゲノムの複製及びmRNAの転写の両方にとって重要である。PB1サブユニットは、ポリメラーゼ活性部位を有しており、PB2サブユニット及びPAサブユニットは、ゲノム複製におけるそれらの役割に加えて、一体となって宿主細胞プレ-mRNAのキャップを捕捉（PB2）し、除去（PA）するように働いて、ウイルスmRNAの転写を促進する。

【0003】

季節性インフルエンザは、突発性発熱、咳、喉の痛み、頭痛、筋肉痛及び倦怠感を特徴とする呼吸器疾患である。症状は軽度から重度まで多岐にわたり、そして、感染したヒトが死に至る可能性がある。世界では、毎年300万～500万人が重度のインフルエンザに罹患し、約50万人が死亡している。非常に若いヒトや65歳を超えるヒトなど、免疫力が低下しているヒトは、インフルエンザ関連の罹患率と死亡率のリスクが最も高い。

【0004】

インフルエンザ疾患の予防のためのワクチンが利用可能である。しかしながら、そのようなワクチンの有効性は年ごとに異なり、健康な成人のプールされた有効性は59%と推定されている（Osterholm et al., CIDRAP report (2012)）。宿主の免疫を逃れることができるインフルエンザウイルス株は、選択的に伝染する。従って、現在流行しているウイルスに対する保護を提供するために、季節性インフルエンザワクチンを毎年再処方し、再投与する必要がある。永続性があり、複数シーズン又は広域スペクトルの保護を提供するワクチンは、現在、利用することができない。

【0005】

インフルエンザウイルスを標的とするいくつかの小分子が1以上の国で治療的使用及び／又は限定的な予防的使用について承認されており、そのような小分子としては、M2イオンチャネル阻害剤、NA阻害剤、ヌクレオシドアナログ及びPAタンパク質のエンドヌクレアーゼ活性を標的とする最近承認された阻害剤を含む。治療法として、インフルエン

10

20

30

40

50

ザの小分子阻害剤は、効果を発揮してウイルス排出と呼吸器症状の期間を短縮するためには、発症から48時間以内に投与しなければならない。現在流布しているインフルエンザウイルス株は、承認されたM2阻害剤に対して耐性を示し、従って、M2阻害剤の使用は推奨されなくなった。プリン類似薬のファビピラビルは、日本でのみ使用が承認されており、安全上の懸念から使用が制限されている。過去には、流布する薬剤耐性ウイルス変異体のレベルが上昇したことで、何種類かのノイラミニダーゼ阻害剤の有効性が制限された。しかしながら、2009年のH1N1パンデミック以来、薬剤耐性のレベルは低くなっている。キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤であるバロキサビル マルボキシルに対する耐性は、後期臨床試験で高く、PAタンパク質のアミノ酸38に突然変異を有するウイルスが、成人の9.7%及び小児試験参加者の23.4%から分離された (Hayden et al, N Engl J Med., 379 (10): 913-923 (2018); Hirotsu et al, Clin Infect Dis., ciz908 (2019))。インビトロでの抗ウイルス効力を著しく低下させるこれらの突然変異ウイルスが、ヒトからヒトへ効率的に伝染できるかどうかは不明である (Omoto et al, Sci Rep., 8 (1): 9633 (2018); Noshi et al, Antiviral Res., 160: 109-117 (2018))。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【文献】Osterholm et al, CIDRAP report (2012)

20

【文献】Hayden et al, N Engl J Med., 379 (10): 913-923 (2018)

【文献】Hirotsu et al, Clin Infect Dis., ciz908 (2019)

【文献】Omoto et al, Sci Rep., 8 (1): 9633 (2018)

【文献】Noshi et al, Antiviral Res., 160: 109-117 (2018)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

30

現在、インフルエンザ疾患を治療及び予防するための選択肢は限られており、そして、承認された療法に対する薬剤耐性について重大な懸念がある。さらに、季節性ワクチンがインフルエンザ疾患に対して、一貫した、堅牢で、永続性のある広範囲の防御を提供することができないことにより、パンデミックの可能性のある新しい人畜共通インフルエンザウイルスの出現の脅威と相まって、インフルエンザウイルスを標的とする予防薬と治療薬の両方を開発することが継続的に求められている。

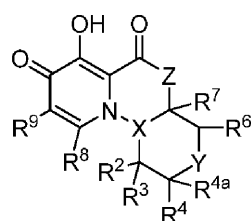
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、式I:

【化1】

40

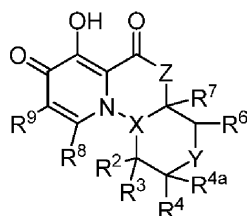


I

で表される化合物及び薬学的に許容されるその塩に関する。式Iで表される化合物は、キ

50

【化 2】



I

R^2 と R^4 は、それらが結合している炭素原子又はヘテロ原子と一緒に、ジヒドロイン

デン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、2, 3-ジヒドロベンゾ [b] チオフェン、ジヒドロベンゾフラン、クロマン又はチオクロマンを形成することができ；

R^{4a} は、水素及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、ここで、該アルキル基は、ハロ及び OR^x からなる群から独立して選択される 1～3 の置換基で置換されていてもよく；

又は

R^4 と R^{4a} は、それらが結合している炭素原子又はヘテロ原子と一緒に、オキシ基又は C_{4-6} シクロアルキル基 [ここで、該シクロアルキル基は、単環式又は二環式であることでき、そして、ハロ、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} ハロアルキルからなる群から独立して選択される 1～3 の置換基で置換されていてもよい] を形成することができ；

R^5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルキル (シクロプロピル) 及び (C_{1-6} アルキル) OR^x からなる群から選択され；

R^6 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 SR^x 、 NR^x ($C=O$) C_{1-6} アルキル又は (C_{2-3} アルケニル) R^y であり；

又は、

R^4 と R^6 は、それらが結合している炭素原子と一緒に C_{4-6} シクロアルキル基を形成することができ；

R^7 は、水素又は C_{1-3} アルキルであり；

R^8 は、水素、 C_{1-6} アルキル又は (C_{1-6} アルキル) OR^x であり；

R^9 は、水素、シアノ又は C_{1-6} アルキルであり、ここで、該アルキルは、1～3 のハロで置換されていてもよく；

R^x は、水素及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択され、ここで、該アルキルは、1～3 のハロで置換されていてもよく；

R^y は、フェニル及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、該フェニル及びシクロアルキル基は、ハロ、シアノ及び R^x からなる群から独立して選択される 1～3 の置換基で置換されていてもよい]

で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0010】

本発明の一実施形態では、 X は、 N である。本発明の別の実施形態では、 X は、 CH である。

【0011】

本発明の一実施形態では、 Y は、存在しない。本発明の別の実施形態では、 Y は、 CH R^5 である。該実施形態の 1 つのクラスでは、 Y は、 CH_2 である。本発明の別の実施形態では、 Y は、 $-CH_2-CHR^5-$ である。該実施形態の 1 つのクラスでは、 Y は、 $-CH_2-CH_2-$ である。本発明の別の実施形態では、 Y は、 $-CH_2-CHR^5-CH_2-$ である。該実施形態の 1 つのクラスでは、 Y は、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ である。本発明の別の実施形態では、 Y は、 S である。本発明の別の実施形態では、 Y は、 SO_2 である。

【0012】

本発明の一実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0013】

本発明の一実施形態では、 R^2 は、フェニルであり、ここで、該フェニルは、ハロ、 CH_3 、 CF_3 、 $OCHF_2$ 及び OCH_3 からなる群から独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよい。

【0014】

本発明の一実施形態では、 R^3 は、水素、メチル、エチル又はヒドロキシである。

【0015】

本発明の一実施形態では、 R^4 は、水素、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロエチル、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 又はシクロプロピルメチルである。

【0016】

10

20

30

40

50

本発明の一実施形態では、 R^5 は、水素である。本発明の別の実施形態では、 R^5 は、メチルである。

【0017】

本発明の一実施形態では、 R^6 は、水素である。

【0018】

本発明の一実施形態では、 R^4 と R^6 は、それらが結合している炭素原子と一緒に $C_4 - 6$ シクロアルキル基を形成することができる。

【0019】

本発明の一実施形態では、 R^7 は、水素である。本発明の別の実施形態では、 R^7 は、メチルである。

【0020】

上記で記載されている好ましいクラス及びサブクラスへの言及は、別途示されていない限り特定の群と好ましい群の全ての組合せを包含することが意図されている。

【0021】

本発明の特定の実施形態は、限定するものではないが、実施例1～実施例40として本明細書中において識別されている化合物1A～化合物167又はそれらの薬学的に許容される塩を包含する。

【0022】

本発明の範囲の範囲内には、さらに、上記で記載されている式Iで表される化合物と薬学的に許容される担体で構成される医薬組成物も包含される。本発明は、さらに、薬学的に許容される担体と本出願において具体的に開示されている化合物のいずれかで構成される医薬組成物を包含することも意図されている。本発明のこれらの局面及び他の局面は、本明細書中に含まれている教示から明らかであろう。

【0023】

本発明は、さらに、ウイルス中のキャップ依存性エンドヌクレアーゼを阻害するための、キャップ依存性エンドヌクレアーゼを有するウイルスによって引き起こされる疾患を治療するための、哺乳動物においてインフルエンザを治療するための及びインフルエンザを予防するための、本発明の化合物を薬学的に許容される担体中に含む組成物も包含する。これらの組成物は、場合により、別の抗ウイルス薬を含むことができる。該組成物は、所望の阻害に影響を及ぼすために、血液、血液製剤又は哺乳動物器官に添加することができる。

【0024】

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で投与することができる。用語「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容される無毒性の塩基又は酸（これは、無機又は有機の塩基及び無機又は有意の酸を包含する）から調製された塩を示している。用語「薬学的に許容される塩」に包含される塩基性化合物の塩は、一般に遊離塩基を有機又は無機の適切な酸と反応させることによって調製される、本発明化合物の無毒性塩である。本発明の塩基性化合物の代表的な塩としては、限定するものではないが、以下のものを含む：酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスピレート (aspirate)、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、カンシル酸塩、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 (diethylacetic)、ニグルコン酸塩、二塩酸塩、ドデシルスルホン酸塩 (dodecylsulfanate)、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート (estolate)、エシル酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、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ル酸塩 (glycollylarsanilate)、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩 (hexylresorcinate)、ヒドラバミン (hydrabamine)、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 (isonicoti

10

20

30

40

50

n i c)、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、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、
メタンスルホン酸塩、ムコ酸塩 (m u c a t e)、2-ナフタレンスルホン酸塩、ナプシ
ル酸塩 (n a p s y l a t e)、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 (p a m o a t e) (エンボン酸塩 (e m
b o n a t e))、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、ペクチン酸塩 (p e c t i n a t e)、
過硫酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ピメリン酸 (p i m e l i c)、フェニルプロ
ピオン酸 (p h e n y l p r o p i o n i c)、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、トシル酸塩、トリエチオジド (t r i e t h
i o d i d e)、トリフルオロ酢酸塩、ウンデカン酸塩 (u n d e c o n a t e)、吉草
酸塩など。さらに、本発明の化合物が酸性部分を有している場合、その適切な薬学的に許
容される塩としては、限定するものではないが、アルミニウム、アンモニウム、カルシウ
ム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシウム、第二マンガン (m a n g a n i c)
、第一マンガン (m a n g a m o u s)、カリウム、ナトリウム、亜鉛などの無機塩基か
ら誘導される塩などを含む。さらに、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、
カリウム塩及びナトリウム塩も含む。薬学的に許容される無毒性の有機塩基から誘導され
る塩としては、第一級アミン、第二級アミン及び第三級アミンの塩、環状アミンの塩、ジ
シクロヘキシルアミンの塩、並びに、塩基性イオン交換樹脂、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、トロメタ
ミンなどの塩などを含む。さらにまた、塩基性窒素含有基は、以下のもののような作用物
質で4級化することができる：低級アルキルハロゲン化物、例えば、メチル、エチル、プ
ロピル及びブチルの塩化物、臭化物及びヨウ化物；硫酸ジアルキル、例えば、硫酸ジメチ
ル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル及び硫酸ジアミル；長鎖ハロゲン化物、例えば、デシル
、ラウリル、ミリスチル及びステアリルの塩化物、臭化物及びヨウ化物、アラルキルハロ
ゲン化物、例えば、ベンジル及びフェネチルの臭化物など。

【0025】

これらの塩は、既知方法で、例えば、本発明の化合物を当量の所望の酸又は塩基などを
含む溶液と混合させ、次いで、塩を濾過するか又は溶媒を留去して所望の塩を集めること
によって得ることができる。本発明の化合物及びその塩は、水、エタノール又はグリセロ
ールなどの溶媒と溶媒和物を形成することができる。本発明の化合物は、その側鎖の置換
基の種類によって、酸付加塩と塩基との塩を同時に形成することもできる。

【0026】

式Iで表される化合物がその分子内に酸性基及び塩基性基を同時に含む場合、本発明は
、さらに、上記塩形態に加えて、内部塩又はベタイン（双性イオン）も包含する。

【0027】

本発明は、式Iで表される化合物の全ての立体異性形態を包含する。特定の立体化学が
示されていない限り、本発明は、これら化合物のそのような全ての異性体形態を包含する
ことが意図されている。式Iで表される化合物の中に存在している不斉中心は、全て、互
いに独立して、(R) 立体配置又は(S) 立体配置を有することができる。本発明の構造
式においてキラル炭素への結合が直線として描かれている場合、当該キラル炭素の(R)
立体配置及び(S) 立体配置の両方が当該式の範囲内に含まれること、従って、個々のそ
れぞれのエナンチオマーの両方及びその混合物が当該式の範囲内に含まれることは、理解
される。特定の立体配置が描かれている場合、そのエナンチオマー（その中心における(R)
又は(S) のどちらか）が意図されている。同様に、キラル炭素についてキラルであ

ることを明示せずに化合物名が記載されている場合、そのキラル炭素の（R）立体配置及び（S）立体配置の両方、従って、個々のエナンチオマー及びそれらの混合物がその名称によって包含されていることは理解される。特定の立体異性体又はその混合物の製造については、そのような立体異性体又は混合物が得られている実施例において確認することができるが、このことは、全ての立体異性体及びその混合物を包含することが本発明の範囲内にあることを決して制限するものではない。

【0028】

特定のエナンチオマー又はジアステレオマーが示されていない限り、本発明は、全ての可能なエナンチオマー及びジアステレオマー、並びに、全ての比率における2以上の立体異性体の混合物（例えば、エナンチオマー及び／又はジアステレオマーの混合物）を包含する。かくして、エナンチオマー的に純粋な形態（左旋性鏡像体及び右旋性鏡像体の両方として）にあるエナンチオマー、ラセミ化合物の形態にあるエナンチオマー、及び、全ての比率における2種類のエナンチオマーの混合物の形態にあるエナンチオマーは、本発明の対象である。シス／トランス異性の場合、本発明は、シス形態及びトランス形態の両方並びに全ての比率におけるこれら形態の混合物を包含する。個々の立体異性体の調製は、必要に応じて、慣習的な方法（例えば、クロマトグラフィー又は結晶化）で混合物を分離させることによって、又は、合成に際して立体化学的に均一な出発物質を使用することによって、又は、立体選択的な合成によって、実施することができる。場合により、立体異性体の分離に先立って誘導体化を実施することができる。立体異性体の混合物の分離は、式Iで表される化合物の合成中に中間体の段階で実施することができるか、又は、最終的なラセミ生成物に対して実施することができる。絶対立体化学は、結晶質生成物又は結晶質中間体（これらは、必要に応じて、立体配置が知られている立体中心を含む試薬を用いて誘導体化する）をX線結晶学に付すことによって確認することができる。本発明の化合物が互変異性化可能である場合、個々の全ての互変異性体及びそれらの混合物は、本発明の範囲内に包含される。本発明は、そのような全ての異性体、並びに、そのようなラセミ化合物、エナンチオマー、ジアステレオマー及び互変異性体及びそれらの混合物の塩、溶媒和物（これは、水和物を包含する）及び溶媒和塩を包含する。

【0029】

本発明の化合物において、その原子は、それらの天然の同位体存在度を示していてもよく、又は、該原子の1個以上が、同じ原子数を有するが原子質量若しくは質量数が天然において主に見いだされる原子質量若しくは質量数とは異なっている特定の同位体に人工的に濃縮されていてもよい。本発明は、具体的に及び総称的に記載されている化合物の全ての適切な同位体変異を包含することが意図されている。例えば、水素（H）の種々の同位体形態としては、プロチウム（ ^1H ）及び重水素（ ^2H ）などがある。プロチウムは、天然において見られる主な水素の同位体である。重水素を濃縮することは、特定の治療上の有利点、例えば、インビボ半減期の増大若しくは必要とされる投与量の低減をもたらす場合があり、又は、生体サンプルの特性決定のための標準として有用な化合物を提供し得る。同位体濃縮された化合物は、当業者によく知られている慣習的な方法によって、又は、適切な同位体濃縮された試薬及び／若しくは中間体を用いて、本明細書中の一般的なプロセススキーム及び実施例に記載されている方法と同様の方法によって、過度の実験を行うことなく調製することができる。

【0030】

任意の可変部分がいずれかの構成要素において2回以上存在する場合、各存在におけるその定義は、他の全ての存在から独立している。また、置換基と可変部分の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。置換基から環系に引かれた線は、示された結合が置換可能な環原子のいずれかに結合し得ることを表している。環系が二環式である場合、その結合は、二環式部分のいずれかの環上の適切な原子のいずれかに結合することが意図されている。

【0031】

当業者が、1個以上の炭素原子の代わりに1個以上のケイ素（Si）原子を本発明の化

10

20

30

40

50

合物に組み込んで、化学的に安定で、容易に入手可能な出発物質から当業者に知られている技術によって容易に合成することが可能な化合物を提供することができることは、理解される。炭素とケイ素は、それらの共有結合半径が異なり、それによって、類似のC元素とSi元素の結合を比較した場合、結合距離と立体配置に違いが生じる。これらの違いは、炭素と比較した場合、ケイ素含有化合物のサイズと形状に微妙な変化をもたらす。当業者は、サイズ及び形状の違いが、効力、溶解性、オフターゲット活性の欠如、パッケージング特性などにおける微妙な又は劇的な変化をもたらし得るということを理解するであろう (Diass, J. O. et al. *Organometallics* (2006) 5:1188-1198; Showell, G. A. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2006) 16:2555-2558)。

10

【0032】

容易に入手可能な出発物質から当技術分野で知られている技術及び以下に記載されている方法によって容易に合成することが可能で、化学的に安定な化合物を提供するために、本発明の化合物における置換基及び置換パターンを当業者が選択することができるということは理解される。置換基自体が2以上の基で置換されている場合、安定な構造が得られる限り、これらの複数の基は同じ炭素上又は異なる炭素上に存在し得ることは理解される。表現(1以上の置換基で)「置換されていてもよい(optionally substituted)」は、当該基は置換されていないか又は1以上の置換基で置換されることができるということを意味すると理解されるべきである。

20

【0033】

さらに、本発明の化合物は、非晶質形態及び／又は1以上の結晶質形態で存在することができ、式Iで表される化合物のそのような全ての非晶質形態及び結晶質形態並びにそれらの混合物は、本発明の範囲内に含まれることが意図されている。さらに、本発明の化合物の一部は、水との溶媒和物(即ち、水和物)又は通常の有機溶媒との溶媒和物を形成し得る。本発明の化合物のそのような溶媒和物及び水和物、特に、薬学的に許容される溶媒和物及び水和物は、同様に、該化合物の溶媒和されていない無水形態とともに、本発明の範囲内に包含される。

【0034】

さらにまた、本発明の化合物の中にカルボン酸($-COOH$)基又はアルコール基が存在している場合、メチル、エチル若しくはピバロイルオキシメチルなどのカルボン酸誘導体の薬学的に許容されるエステル、又は、 O -アセチル、 O -ピバロイル、 O -ベンゾイル及び O -アミノアシルなどのアルコールのアシル誘導体も使用することができる。徐放性製剤又はプロドラッグ製剤として使用するために溶解性又は加水分解特性を改変するための当技術分野で知られているエステル及びアシル基が包含される。

30

【0035】

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、本発明の化合物の薬学的に許容されるどのようなプロドラッグ修飾も、本発明の範囲内である。例えば、エステルは、利用可能なカルボン酸基のエステル化によって、又は、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、場合により作成することができる。同様に、変換しやすいアミドも作製することができる。本発明の化合物の薬学的に許容されるエステル又はアミドは、特にインビボでは酸形態(又は、変換が起こる体液又は組織のpHに応じて $-COO^-$ 形態)又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することができ、そして、そのようなものとして、本発明の範囲内に包含される。薬学的に許容されるプロドラッグ修飾体の例としては、限定するものではないが、 $-C_{1-6}$ アルキルエステル及びフェニルエステルで置換されている $-C_{1-6}$ アルキルなどがある。

40

【0036】

従って、一般的な構造式の範囲内の化合物、実施形態及び本明細書中において記載され且つ特許請求される具体的な化合物には、塩、全ての可能な立体異性体及び互変異性体、

50

物理的形態（例えば、非晶質形態及び結晶質形態）、それらの溶媒和物形態及び水和物形態、及び、これら形態の任意の混合物、並びに、それらの塩、それらのプロドラッグ形態及びそれらのプロドラッグ形態も包含され、ここで、そのような形態は、別途特定されていない限り可能である。

【0037】

本明細書中で使用されている用語は、それらの通常の意味を有し、そして、そのような用語の意味は、その出現ごとに独立している。それにもかかわらず、及び、別途示されている場合を除き、以下の定義が、本明細書及び特許請求の範囲全体に適用される。化学名、一般名及び化学構造は、同じ構造について説明するために交換可能に使用され得る。これらの定義は、別途示されていない限り、用語が単独で使用されているか又は他の用語と組み合わせて使用されているかに関係なく適用される。従って、「アルキル」の定義は、「アルキル」、並びに、「ヒドロキシアルキル」、「ハロアルキル」「 —O— アルキル」などの「アルキル」部分に適用される。

【0038】

本明細書において及び本開示を通して使用されている場合、下記用語は、別途示されていない限り以下の意味を有すると理解されるべきである。

【0039】

「対象者 (subject)」は、ヒト又は非ヒト哺乳動物である。一実施形態では、対象者は、ヒトである。別の実施形態では、対象者は、霊長類である。別の実施形態では、対象者は、サルである。別の実施形態では、対象者は、チンパンジーである。さらに別の実施形態では、対象者は、アカゲザルである。

【0040】

本明細書中で使用されている場合、用語「治療」及び「治療すること」は、本明細書中に記載されている疾患又は障害の進行の緩徐化、中断、阻止、制御又は停止がその中にあり得る全てのプロセスを示している。この用語は、必ずしも疾患又は障害の全ての症候の完全な除去を示すとは限らない。

【0041】

本明細書中で使用されている用語「予防すること (preventing)」又は「予防 (prophylaxis)」は、本明細書中に記載されている疾患又は障害に罹患する可能性を低減させること、又は、本明細書中に記載されている疾患又は障害の重症度を低減させること、を示している。

【0042】

本明細書中で使用されている用語「アルキル」は、その水素原子のうちの1つが結合で置き換えられた脂肪族炭化水素基を示す。アルキル基は、直鎖又は分枝鎖であることができ、そして、約1～約20個の炭素原子を含むことができる。一実施形態では、アルキル基は、約1～約12個の炭素原子を含む。異なる実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子 ($\text{C}_1\text{—C}_6$ アルキル) を含んでおり、又は、約1～約4個の炭素原子 ($\text{C}_1\text{—C}_4$ アルキル) を含む。アルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 tert -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル、 n -ヘキシル、イソヘキシル及びネオヘキシルなどを含む。一実施形態では、アルキル基は、直鎖である。別の実施形態では、アルキル基は、分枝鎖である。別途示されていない限り、アルキル基は置換されていない。

【0043】

本明細書中で使用されている用語「ハロアルキル」は、アルキル基の水素原子のうちの1個以上がハロゲンで置き換えられている、上記で定義したアルキル基を示している。一実施形態では、ハロアルキル基は、1～6個の炭素原子を有する。別の実施形態では、ハロアルキル基は、1～3個のF原子で置換されている。ハロアルキル基の非限定的な例としては、 $\text{—CH}_2\text{F}$ 、 —CHF_2 、 —CF_3 、 $\text{—CH}_2\text{Cl}$ 及び —CCl_3 などを含む。用語「 $\text{C}_1\text{—C}_6$ ハロアルキル」は、1～6個の炭素原子を有するハロアルキル基を示している。

【0044】

本明細書中で使用されている用語「ハロ」は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 又は $-I$ を意味する。

【0045】

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又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」としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含む。二環式シクロアルキル環系は、2つの環が2個の原子を共有する縮合環系及び2つの環が1個の原子を共有するスピロ環系を包含する。

【0046】

用語「アリール」は、本明細書中で使用されている場合、各環内に最大で10個の原子を有する安定な二環式又は三環式の環系を表し、ここで、少なくとも1つの環は芳香族であり、環原子はすべて炭素である。二環式及び三環式の環系は、2つの環が2個の原子を共有する縮合環系及び2つの環が1個の原子を共有するスピロ環系を包含する。

【0047】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書中で使用されている場合、各環内に最大で10個の原子を有する安定な単環式又は二環式の環系を表し、ここで、少なくとも1つの環は芳香族であり、及び、少なくとも1つの環は、O、N及び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む。二環式ヘテロアリール環系は、2つの環が2個の原子を共有する縮合環系及び2つの環が1個の原子を共有するスピロ環系を包含する。この定義の範囲内にあるヘテロアリール基には、限定するものではないが、以下のものが包含される：アザインドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、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、ベンゾチオフエニル、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、ジヒドロインデニル、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、ナフタレニル、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、ピラゾロピリミジニル、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エニル、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、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロピラゾロオキサジニル、ジヒドロピラゾリオチアジンジオキシニル、メチレンジオキシベンゼン、ベンゾチアゾリル、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及び3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2N-ベンゾ [b] [1, 4] チアジン。ヘテロアリールが窒素原子を含む場合、その対応するN-オキシドもこの定義に包含されることは理解される。

【0048】

本明細書中で使用されている用語「ヘテロ環」「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」は、別途示されていない限り、O、N、S、SO、又はSO₂からなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、各環内に最大で10個の原子を有する安定な非芳香族の単環式又は二環式の環系を意味することが意図されている。二環式ヘテロ環式環系は、2つの環が2個の原子を共有する縮合環系及び2つの環が1個の原子を共有するスピロ環系を包含する。従って、「ヘテロシクリル」としては、限定するものではないが、以下のものなどがある：アザスピロノナニル、アザスピロオクタニル、アゼチジニル、ジオキサニル、オキサジアザスピロデセニル、オキサスピロオクタニル、オキサゾリジノニル、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、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピペリジニル及びテトラヒドロチオフエニルなどを含む。ヘテロ環が窒素を含む場合、その対応するN-オキシドもこの定義に包含されることは理解される。

10

20

30

40

50

【0049】

「Celite（登録商標）」（Fluka）ダイアトマイトは、珪藻土であり、「セライト」と称され得る。

【0050】

用語「置換されている」は、指定されている原子上の1個以上の水素が示されている基から選択されたもので置き換えられていることを意味するが、但し、既存の環境下で該指定された原子の通常の原子価を超えないこと、及び、該置換によって安定な化合物が得られるということを条件とする。置換基及び／又は可変部分の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。「安定な化合物」又は「安定な構造」は、反応混合物からの有用な程度の純度までの単離及び有効な治療薬への製剤化に耐えるのに十分に頑強な化合物を意味する。

10

【0051】

本明細書中で使用されている用語「実質的に精製された形態にある」は、化合物が合成プロセスから（例えば、反応混合物から）又は天然源から又はそれらの組み合わせから単離された後の当該化合物の物理的状態を示している。用語「実質的に精製された形態にある」は、さらに、化合物が本明細書中に記載されている単数若しくは複数の精製プロセス又は当業者によく知られている単数若しくは複数の精製プロセス（例えば、クロマトグラフィー、再結晶など）から得られた後の、本明細書中に記載されている標準的な分析技術又は当業者によく知られている分析技術によって特徴付けるのに十分な純度にある、当該化合物の物理状態を示している。

20

【0052】

本明細書中の本文、スキーム、実施例及び表における原子価が満たされていない任意の炭素及びヘテロ原子は、その原子価を満たすのに十分な数の水素原子を有していると推定されることも留意すべきである。

【0053】

化合物中の官能基が「保護されている」と称されている場合、これは、その化合物が反応に付される際に、当該保護された部位での望ましくない副反応を防ぐために、その基が修飾された形態にあることを意味する。適切な保護基は、当業者によって、及び、例えば、「T. W. Greene et al, Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Wiley, New York」などの標準的な教科書を参照することによって認識されるであろう。

30

【0054】

いずれかの成分又は式Iにおいて、いずれかの置換基又は可変部分（例えば、 R^x ）が2回以上出現する場合、各出現におけるその定義は、別途示されていない限り他の全ての出現におけるその定義から独立している。

【0055】

本明細書中で使用されている場合、用語「組成物」は、特定されている成分を特定されている量で含む製品、及び、特定されている量の特定されている成分の組み合わせから得られる任意の製品を包含することが意図されている。

【0056】

本発明は、さらに、式Iで表される少なくとも1の化合物及び／又は式Iで表される化合物の薬学的に許容される塩及び／又は式Iで表される化合物の場合による立体異性形態又は式Iで表される化合物の立体異性形態の薬学的に許容される塩を薬学的に適切で且つ薬学的に許容されるビヒクル、添加剤並びに／又は他の活性物質及び補助剤と一緒に含む薬剤にも関する。

40

【0057】

本明細書中で使用されている用語「患者」は、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、ラット及びマウスなどを意味するものと解釈される。

【0058】

用語「インフルエンザ」は、季節性インフルエンザ、汎発性インフルエンザ、鳥インフ

50

ルエンザ、豚インフルエンザ及びヒト又は動物におけるインフルエンザ疾患を包含する。季節性インフルエンザは、インフルエンザ A ウイルス及び／又はインフルエンザ B ウイルスに起因する。

【0059】

本発明による薬剤は、経口投与、吸入投与、直腸投与若しくは経皮投与によって、又は、皮下注射、関節内注射、腹腔内注射若しく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。ステント及び体内において血液と接触する他の表面を式 (I) で表される化合物でコーティングすることが可能である。

【0060】

本発明は、さらに、薬剤を製造する方法にも関し、ここで、該方法は、薬学的に適切で且つ薬学的に許容される担体及び場合によりさらなる適切な活性物質、添加剤又は補助剤を使用して、式 (I) で表される少なくとも 1 の化合物を適切な投与形態にすることを含む。

【0061】

適切な固体制剤形態又はガレヌス製剤形態は、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、シロップ剤、液剤、懸濁剤、エマルジョン剤、滴剤又は注射液、及び、活性物質の持続放出を有する製剤であり、ここで、それらの製剤においては、慣習的な賦形剤、例えば、ビヒクル、崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、流動促進剤又は滑剤、香味剤、甘味剤及び可溶化剤などが使用される。挙げることができる高頻度で使用される補助剤は、炭酸マグネシウム、二酸化チタン、ラクトース、マンニトール及び他の糖、タルク、ラクトース、ゼラチン、デンプン、セルロース及びその誘導体、動物油及び植物油、例えば、タラ肝油、ヒマワリ油、ピーナッツ油又はゴマ油、ポリエチレングリコール、及び、溶媒、例えば、滅菌水、及び、一価アルコール又は多価アルコール、例えばグリセロールである。

【0062】

本発明のキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬を利用する投薬計画は、以下のものを包含するさまざまな因子に従って選択される：患者のタイプ、種、年齢、体重、性別及び医学的症状；治療対象の症状の重篤度；投与経路；患者の腎機能及び肝機能；及び、使用される特定の化合物又はその塩。通常の技能を有する医師又は獣医師は、当該症状の進行を防止するために、阻止するために又は停止させるために必要とされる薬物の有効量を容易に決定し、処方することができる。

【0063】

該キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬の経口投与量は、示された効果のために使用される場合、約 0.01 mg/kg 体重/日 (mg/kg /日) ~ 約 30 mg/kg /日の範囲、好ましくは、 0.025 mg/kg /日 ~ 7.5 mg/kg /日の範囲、さらに好ましくは、 0.1 mg/kg /日 ~ 2.5 mg/kg /日の範囲、最も好ましくは、 0.1 mg/kg /日 ~ 0.5 mg/kg /日の範囲である（別途指定されていない限り、活性成分の量は遊離塩基基準である）。例えば、 80 kg の患者は、約 0.8 mg /日 ~ 2.4 g /日、好ましくは、 2 mg /日 ~ 600 mg /日、さらに好ましくは、 8 mg /日 ~ 200 mg /日、最も好ましくは、 8 mg/kg /日 ~ 40 mg/kg /日が投与される。従って、1 日あたり 1 回の投与のための適切に調製された医薬品は、 0.8 mg ~ 2.4 g 、好ましくは、 2 mg ~ 600 mg 、さらに好ましくは、 8 mg ~ 200 mg 、最も好ましくは、 8 mg ~ 40 mg （例えば、 8 mg 、 10 mg 、 20 mg 及び 40 mg ）を含有するであろう。有利には、該キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬は、1 日に 2 回、3 回又は 4 回の分割された用量で投与することができる。1 日に 2 回の投与の場合、適切に調製された薬剤は、 0.4 mg ~ 4 g 、好ましくは、 1 mg ~ 300 mg 、さらに好ましくは、 4 mg ~ 100 mg 、最も好ましくは、 4 mg ~ 20 mg （例えば、 4 mg 、 5 mg 、 10 mg 及び 20 mg ）を含有するであろう。

【0064】

静脈内注射では、患者は、 0.025 mg/kg /日 ~ 7.5 mg/kg /日、好まし

10

20

30

40

50

くは、 $0.1 \text{ mg/kg/day} \sim 2.5 \text{ mg/kg/day}$ 、さらに好ましくは、 $0.1 \text{ mg/kg/day} \sim 0.5 \text{ mg/kg/day}$ を送達するのに十分な量の活性成分が投与されるであろう。そのような量は、多くの適切な方法で投与することができる（例えば、1回の長期間の期間中における大体積の低濃度の活性成分、又は、短い期間の期間中における1日数回の低体積の高濃度の活性成分、例えば、1日に1回）。典型的には、 $0.01 \text{ mg/mL} \sim 1.0 \text{ mg/mL}$ （例えば、 0.1 mg/mL 、 0.3 mg/mL 及び 0.6 mg/mL ）の濃度の活性成分を含む慣習的な静脈内製剤を調製することができ、そして、その製剤を、 0.01 mL/kg 患者体重 $\sim 10.0 \text{ mL/kg}$ 患者体重（例えば、 0.1 mL/kg 、 0.2 mL/kg 、 0.5 mL/kg ）の1日あたりの量で投与することができる。一例では、 80 kg の患者は、 0.5 mg/mL の濃度の活性成分を有する静脈内製剤の 8 mL を1日2回投与される、又は、1日あたり 8 mg の活性成分を投与される。グルクロン酸、L-乳酸、酢酸、クエン酸、又は、静脈内投与のために許容されるpH範囲における妥当な緩衝能を有する薬学的に許容される酸/共役塩基を、緩衝剤として使用することができる。製剤の適切な緩衝剤及びpHの選択は、投与対象の薬物の溶解性に応じて当業者が容易に実施することができる。

10

【0065】

式Iで表される化合物は、単独療法として、及び、他の治療薬（これは、他の抗ウイルス薬又はインフルエンザの治療を包含する）と組み合わせて投与することができる。

【0066】

キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬は、適切な抗ウイルス薬と同時投与することも可能であり、ここで、該適切な抗ウイルス薬としては、限定するものではないが、M2イオンチャネル阻害薬、ノイラミニダーゼ阻害薬、ヌクレオシドアナログ及びPAタンパク質のエンドヌクレアーゼ活性を標的とする阻害薬などを含む。

20

【0067】

代替的に、又は、加えて、1種類以上の付加的な薬学的に活性な薬剤を本発明の化合物と組合せて投与することができる。付加的な1種類又は複数種類の活性薬剤は、本発明の化合物とは異なる、体内において活性を示す1種類又は複数種類の医薬活性薬剤（これは、投与後に医薬活性形態に変わるプロドラッグを包含する）を意味することが意図されており、そして、該付加的な活性薬剤の遊離酸、遊離塩基及び薬学的に許容される塩も、そのような形態が市販されている場合又は化学的に可能である場合に、包含する。一般に、任意の適切な1種類又は複数種類の活性薬剤（これは、限定するものではないが、M2イオンチャネル阻害薬、ノイラミニダーゼ阻害薬、ヌクレオシドアナログ及びPAタンパク質のエンドヌクレアーゼ活性を標的とする阻害薬を包含する）は、単回投与製剤（固定用量の薬物組合せ）において本発明の化合物との任意の組合せで使用することができ、又は、活性薬剤の同時投与又は順次投与（別個の活性薬剤の共投与）を可能にする1以上の別個の投与製剤で患者に投与することができる。

30

【0068】

他の適切なM2イオンチャネル阻害薬、ノイラミニダーゼ阻害薬、ヌクレオシドアナログ及びPAタンパク質のエンドヌクレアーゼ活性を標的とする阻害薬と組み合わせた本発明のキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬の典型的な用量は、付加的なM2イオンチャネル阻害薬、ノイラミニダーゼ阻害薬、ヌクレオシドアナログ及びPAタンパク質のエンドヌクレアーゼ活性を標的とする阻害薬の同時投与なしで投与される該キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬の用量と同じであり得るか、又は、患者の治療の必要性に応じて、M2イオンチャネル阻害薬、ノイラミニダーゼ阻害薬、ヌクレオシドアナログ及びPAタンパク質のエンドヌクレアーゼ活性を標的とする阻害薬の同時投与なしで投与されるトロンピン阻害剤の用量よりも実質的に少ないことがあり得る。

40

【0069】

該化合物は、治療有効量で哺乳動物に投与される。「治療有効量」は、単独で又は付加的な治療薬と組み合わせられて哺乳動物に投与されたときに、ウイルス性疾患を治療する（即ち、予防する、抑制する又は改善する）のに有効であるか又は宿主における該疾患の進

50

行を治療するのに有効である本発明の化合物の量を意味する。

【0070】

本発明の化合物は、好ましくは、治療有効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、下記において定義されているように、付加的な治療剤と組み合わせて治療有効量で哺乳動物に投与することもできる。組み合わせられて投与される場合、化合物の該組合せは、好ましくは、相乗的な組合せであるが、必ずしも相乗的な組合せであるわけではない。相乗作用は、例えば、Chou及びTallal「Adv. Enzyme Regul. 1984, 22, 27-55」によって記載されているように、組合せられて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、単独の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、相乗効果は、当該化合物の最適濃度以下の濃度において、最も明確に実証される。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又は何らかの別の有益な効果に関してであることが可能である。

10

【0071】

「組み合わせられて投与される」又は「併用療法」は、本発明の化合物と1種類以上の付加的な治療薬が、治療されている哺乳動物に同時に投与されることを意味する。組み合わせられて投与される場合、各成分は、同時に投与することができるか、又は、異なる時点において任意の順序で順次的に投与することができる。従って、各成分は、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することができる。

【0072】

本発明は、本発明の僅かな態様の例証として意図されている実施例において開示されている特定の実施形態によって範囲が限定されることはなく、及び、機能的に同等である任意の実施形態は、本発明の範囲内にある。実際、本明細書中に示されている及び記載されている本発明の変更に加えて、本発明のさまざまな変更は、関連する当業者には明らかであり、及び、添付された請求項の範囲に含まれることが意図されている。

20

【0073】

一般的な方法

本発明の化合物を調製するためのいくつかの方法が以下のスキーム及び実施例において例証されている。出発物質及び必要な中間体は、場合により市販されているか、又は、文献の手順に従って若しくは本明細書中に示されているようにして調製することができる。本発明の化合物は、文献中で知られているか又は実験手順において例示されている他の標準的な操作に加えて、以下のスキームにおいて示されている反応を使用することによって調製することができる。該スキームにおいて示されている置換基の番号付けは、特許請求の範囲において使用されている番号付けと必ずしも相関するとは限らず、多くの場合、明確にするために、上記の定義の下では複数の置換基が許容される当該化合物に対して単一の置換基が結合して示されている。本発明の化合物を生成するために使用される反応は、文献中で知られているか又は実験手順において例示されているエステル加水分解、保護基の開裂などの他の標準的な操作に加えて、本明細書中のスキーム及び実施例において示されている反応を使用して実施する。出発物質は、当技術分野で知られている手順に従って又は本明細書中において示されているようにして製造する。

30

40

【0074】

本発明の化合物は、さまざまな方法で調製することができる。場合により、最終生成物を、例えば置換基を操作することによってさらに修飾することができる。これらの操作としては、限定するものではないが、当業者に一般的に知られている還元、酸化、アルキル化、アシル化及び加水分解反応などがある。場合により、当該反応を促進するために又は望ましくない反応生成物を回避するために、前述の反応スキームを実施する順序を変更することができる。該スキームは例証であるので、本発明は、表された化学反応及び条件によって限定されると解釈されるべきではない。本明細書中で使用されているさまざまな出発物質の調製は、当業者の技術の範囲内である。以下の実施例は、本発明がより完全に理解されるように提供されている。これらの実施例は単に例証のためのものであり、決して

50

本発明を限定するものと解釈されるべきではない。実施例及び中間体における個々の立体異性体の絶対立体化学は、実施例において別途示されていない限り又は命名法で明確に示されていない限り、決定されない。

【0075】

キラルカラムを使用するクロマトグラフィーによってキラル分割を達成した場合、SFCキラル分割に使用したキラルカラムは、表中に記載されている。使用したキラルカラムの一部は、CHIRALPAK AD、CHIRALCEL OJ、CHIRALPAK AS、CHIRALPAK AY、CHIRALPAK IA、CHIRALPAK AD-H及びCHIRALPAK AS-Hであった。以下では、それらは、2文字又は3文字の略語で表される。慣例として、この表では、キラル分割から早く溶出する異性体が常に最初に記載され、その直後に、同じ分割から遅く溶出する異性体が記載されている。3以上の異性体が分離された場合、それらは、表中では、ピーク1、続いて、ピーク2、ピーク3などのように、常に溶出された順に記載される。

10

【0076】

触媒は、以下の手順において使用される。「グラブスII」は、「グラブス触媒第2世代」及び(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)ルテニウムとしても知られている；カルボニルトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)ヒドリド；ウィルキンソン触媒は、クロリドトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)としても知られている；これらは、全て、Millipore Sigma から入手可能である。

20

【0077】

一般的なスキーム

式(I)で表される化合物を製造する方法

式(I)で表される化合物は、有機合成の当業者に知られている方法に従って、既知出発物質又は容易に調製される出発物質から調製することができる。式(I)で表される化合物を製造するのに有用な方法は、以下の実施例に記載されており、並びに、以下のスキーム1、スキーム2、スキーム3、スキーム4、スキーム5及びスキーム6において一般化されている。代替的な合成経路及び類似の構造は、有機合成の当業者には明らかであろう。

30

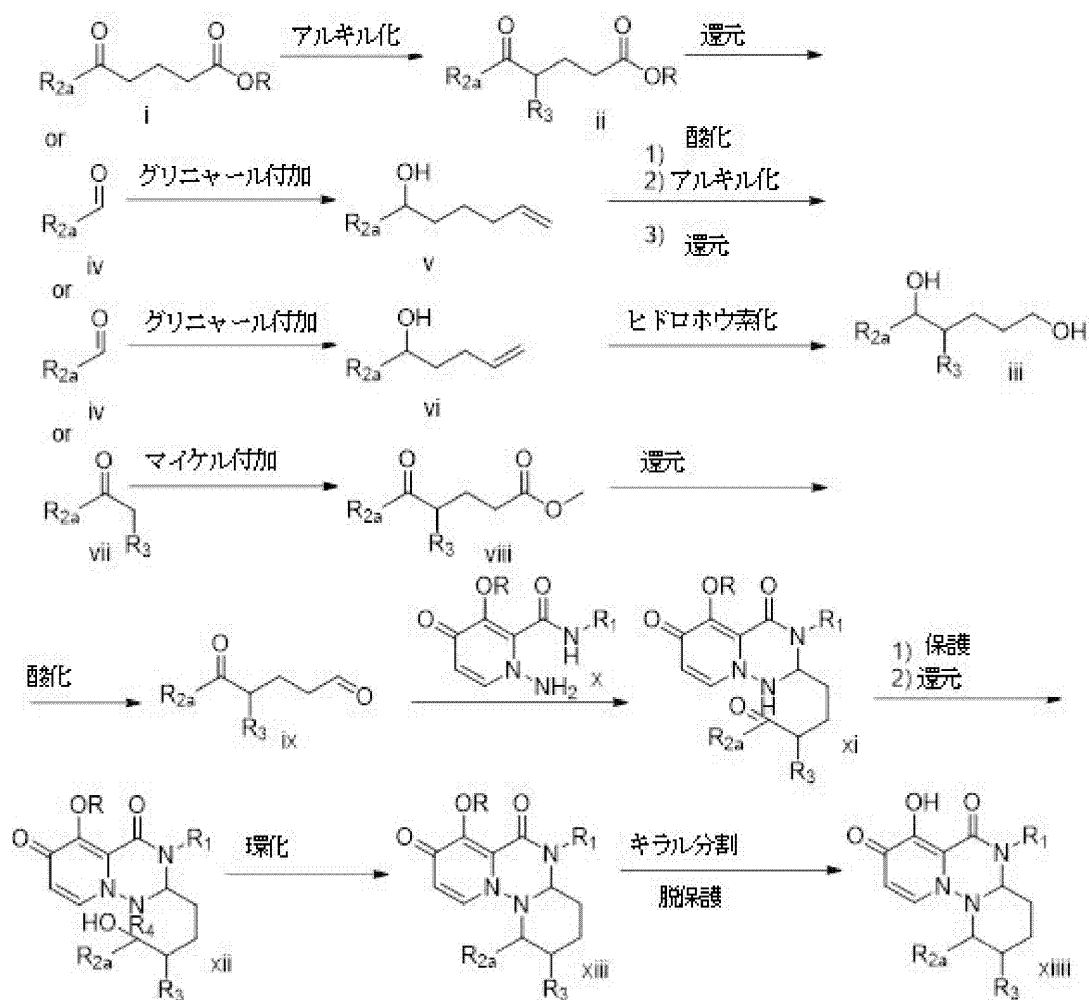
【0078】

スキーム1

40

50

【化 3】



ジオール iii は、市販されている i、アルデヒド iv 又はケトン vii のいずれかから、多段階合成で調製した。次いで、デスーマーチンペルヨージナンによって酸化して、アルデヒド ix が得られた。そのアルデヒドを式 x で表される化合物と反応させて、式 xi で表される化合物を得ることができる。化合物 xi を直接的な還元とそれに続く環化に付して、式 xiii で表される化合物が得られる。あるいは、化合物 xi の保護とそれに続く 2 段階シーケンスによっても式 xiii で表される化合物の形成が可能になる。式 xiii で表される化合物のジアステレオマーを分離するためのキラル分割とそれに続く脱保護によって、式 (I) で表される化合物に対応する式 xiii で表される化合物が得られる。

【0079】

スキーム 2

10

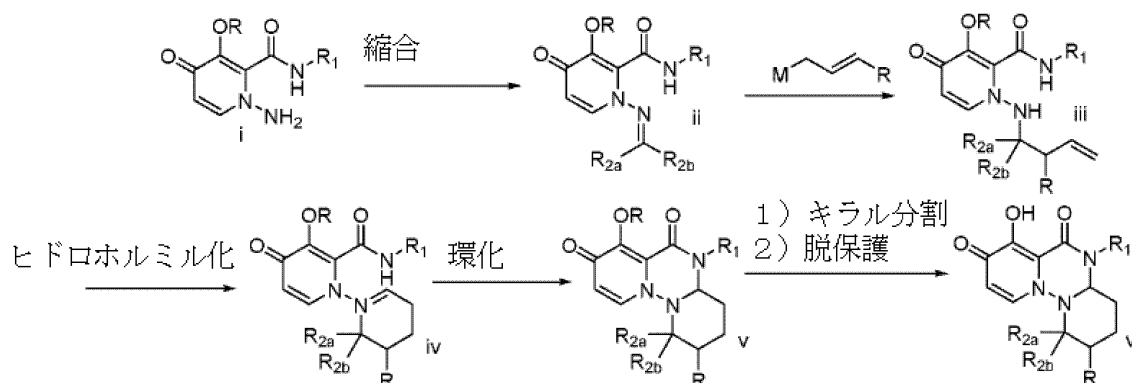
20

30

40

50

【化 4】



10

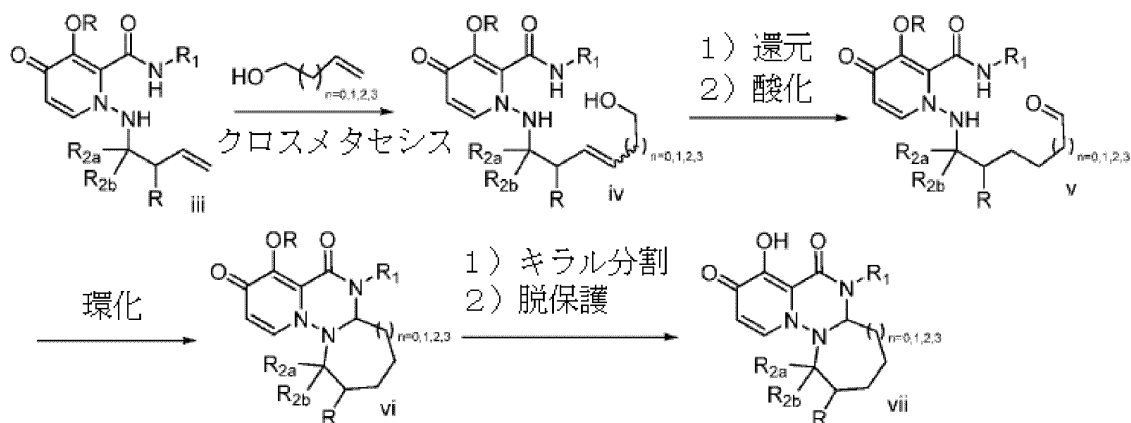
式 i i で表されるヒドラゾン化合物は、式 i で表される化合物と適切なケトン又はアルデヒドとの縮合によって形成させることができ、そのヒドラゾン化合物は、次に、有機金属試薬と反応させて、式 i i i で表される化合物が得られる。式 i i i で表される化合物のヒドロホルミル化とそれに続く環化によって、式 v で表される化合物が得られる。式 v で表される化合物のジアステレオマーを分離するためのキラル分割とそれに続く脱保護によって、式 (I) で表される化合物に対応する式 v i で表される化合物が得られる。

【 0 0 8 0 】

20

スキーム 3

【化 5】



30

式 i i i で表される化合物は、スキーム 2 で使用されている方法に本質的に従って製造することができる。クロスメタセシスによる化合物 i i i の 2、3 又は 4 炭素伸長により、式 i v で表される化合物が得られる。化合物 i v を、順次、還元及び酸化に付して、式 v で表されるアルデヒド化合物が得られる。これを、さらに環化に付して、化合物 v i を得ることができる。式 v i で表される化合物のジアステレオマーを分離するためのキラル分割とそれに続く脱保護によって、式 (I) で表される化合物に対応する式 v i i で表される化合物が得られる。

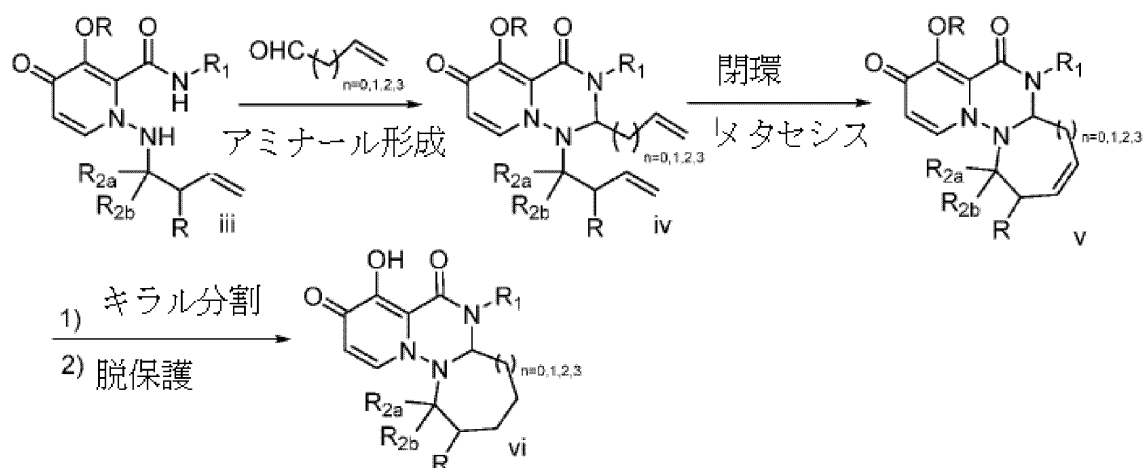
40

【 0 0 8 1 】

スキーム 4

50

【化 6】



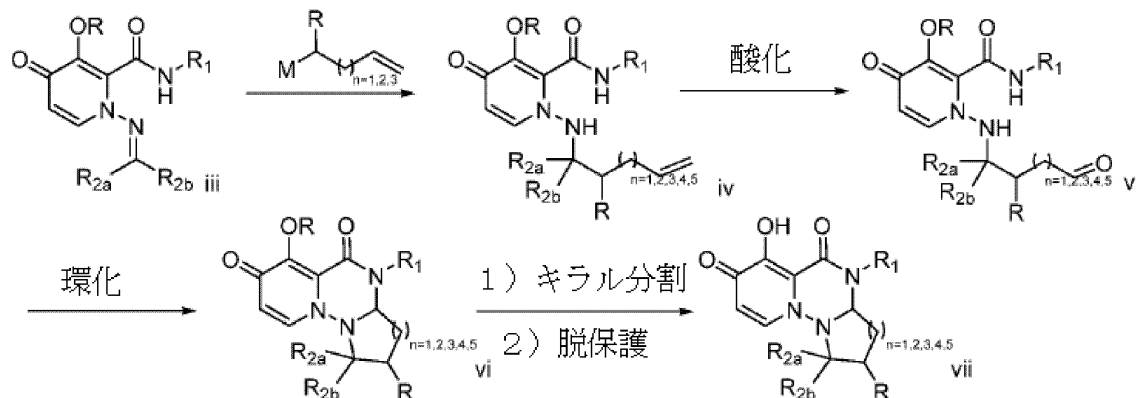
10

20

【 0 0 8 2 】

スキーム 5

【化 7】



30

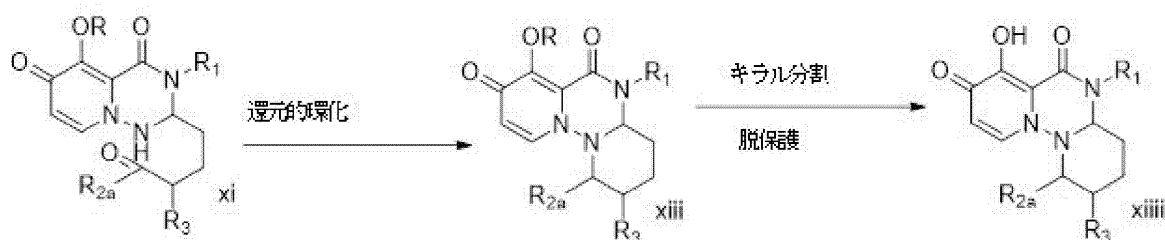
40

【 0 0 8 3 】

スキーム 6

50

【化 8】



スキーム 1 に記載されている式 x i i i で表される化合物は、還元的環化によって、式 x i で表される化合物から製造することができる。式 x i i i で表される化合物のジアステレオマーを分離するためのキラル分割とそれに続く脱保護によって、式 (I) で表される化合物に対応する式 x i i i i で表される化合物が得られる。

【0084】

前記スキーム中に記載されている本発明の化合物を調製する方法において、(前述のスキーム中で既に明確に記載されているものに加えて) さまざまな部分及び置換基における官能基は、使用する反応条件下で及び／又は使用する試薬の存在下で感受性又は反応性であり得る。そのような感受性／反応性は、所望の反応の進行を妨害して、所望の生成物の収率を低減させ得るか、又は、その生成を妨げる可能性さえある。従って、関係する分子のいずれかの感受性基又は反応性基を保護することが必要なこと又は望ましいことがあり得る。保護は、慣習的な保護基、例えば、「Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973」及び「T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999, and 2nd edition, 1991」に記載されている保護基を用いて達成することができる。その保護基は、簡便なその後の段階において、当技術分野で知られている方法を使用して除去することができる。あるいは、関心のある反応段階の後に、当該分子に干渉性基 (interfering group) を導入することができる。

【0085】

有機合成の当業者は、複数の反応性官能基 (例えば、-OH 及び NH₂) を有する化合物の合成には、特定の官能基の保護 (即ち、反応条件との化学的適合性を目的とした誘導体化) が必要であり得るあることを認識するであろう。これらの化合物のさまざまな官能基に対する適切な保護基、並びに、それらの導入方法及び除去方法は、有機化学の分野でよく知られている。これらの方法の多くの要約は、「Greene & Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3rd edition (1999)」の中に見いだすことができる。

【0086】

有機合成の当業者は、付加する置換基の選択に応じて、式 (I) で表される化合物の合成のための 1 つの経路がより望ましいことがあり得ることも認識するであろう。さらに、当業者は、場合によっては、官能基の非適合性を回避するために反応の順序が本明細書中において示されたものとは異なり得ること、従って、それに応じて合成経路を適合させ得るということも認識するであろう。

【0087】

式 v i i、式 x、式 x v 及び式 x v i i で表される化合物は、式 (I) で表される化合物の全範囲を製造するために、有機合成の当業者によく知られているであろう方法を使用して、又は、例えば、以下の実施例に記載されている方法を使用して、さらに合成することができる。

【0088】

使用される出発物質及びスキーム1～スキーム6に記載されている方法を使用して調製される中間体は、必要に応じて、慣習的な技術（ここで、該慣習的な技術としては、限定するものではないが、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどがある）を使用して、単離及び精製することができる。そのような物質は、慣習的な手段（これは、物理定数及びスペクトルデータを包含する）を使用して特徴付けることができる。

【0089】

以下の略語は、下記実験において使用され得る：

【0090】

【表1】

°C	摂氏度
ACN	アセトニトリル
AcOH	酢酸
aq.	水性
Atm	大気、雰囲気
BiPhePhos	6-[2-(2-ベンゾ[d][1,3,2]ベンゾジオキサホスフェピン-6-イルオキシ-3- <i>tert</i> -ブチル-5-メトキシフェニル)-6- <i>tert</i> -ブチル-4-メトキシフェノキシ]ベンゾ[d][1,3,2]ベンゾジオキサホスフェピン
9-BBN	9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン
BHT	3,5-ジ- <i>tert</i> -4-ブチルヒドロキシトルエン
BSA	<i>N,O</i> -ビス(トリメチルシリル)アセトアミド
CDI	1,1'-カルボニルジイミダゾール
CD ₃ OD	重水素化メタノール- <i>d</i> 4
CPME	シクロペンチルメチルエーテル
DBU	ジアザビシクロウンデセン
DCC	<i>N,N'</i> -ジシクロヘキシルカルボジイミド
DCE	1,2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DDQ	2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ- <i>p</i> -ベンゾキノン
DEA	ジエチルアミン
DEAD	ジエチルアゾジカルボキシレート
DIAD	ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
DIBAL	水素化アルミニウムジイソブチル
DIEA	<i>N,N'</i> -ジイソプロピルエチルアミン
DIPA	ジイソプロピルアミン
DIPEA	<i>N,N'</i> -ジイソプロピルエチルアミン
DMA	<i>N,N'</i> -ジメチルアセトアミド
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
DME	ジメトキシエタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMP	デス-マーチンベルヨージナン
DMPU	1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン
DMSO	ジメチルスルホキシド
DMSO- <i>d</i> 6	重水素化ジメチルスルホキシド
DPP	ジフェニルホスフィン

10

20

30

40

50

Dppf	ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
ESI	エレクトロスプレーイオン化
Et ₃ N	トリエチルアミン
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
h	時間
HATU	(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー
IPA	イソプロピルアルコール
LAH	水素化アルミニウムリチウム
LED	発光ダイオード
LiHMDS	リチウムビス(トリメチル)アミド
M	モル
MeOD- <i>d</i> 4	重水素化メタノール
MeOH	メタノール
MHz	メガヘルツ
Min	分
mL	ミリリットル
MOMCl	メトキシメチルクロリド
MP TMT 樹脂	マクロポーラスポリスチレン結合トリメルカプトトリアジン、2,4,6-トリメル カプトトリアジンの樹脂結合等価物
MS	質量分析
MTBE	メチル <i>tert</i> -ブチルエーテル
TsCl	<i>p</i> -トルエンスルホンクロリド
NaHMDS	ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド
NBS	<i>N</i> -ブロモスクシンイミド
Nm	ナノメートル
NMP	<i>N</i> -メチル-2-ピロリドン
NMR	核磁気共鳴
N-XantPhos	4,6-ビス(ジフェニルホスフィノ)-10H-フェノキサジン
Pd/C	炭素担持パラジウム
Prep SFC	分取超臨界流体 (CO ₂)
<i>p</i> -TsOH	4-メチルベンゼンスルホン酸
RT	室温

10

20

30

40

50

sat.	飽和
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド
TBME	メチル <i>tert</i> -ブチルエーテル
TEA	トリエタノールアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
TFE	2,2,2-トリフルオロエタノール
Tf ₂ O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
TMS	トリメチルシリル
PE	石油エーテル
2-Me-THF	2-メチルテトラヒドロフラン
SEMCl	2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド
T ₃ P	プロパンホスホン酸無水物

10

20

【0091】

【実施例】

【0092】

以下の実施例は、本発明及びその実施について例証するためだけのものである。該実施例は、本発明の範囲又は精神に対する制限として解釈されるべきではない。これらの実施例では、全ての温度は、別途示されていない限り摂氏度であり、及び、「室温」は、約20℃～約25℃の範囲内の温度を示している。水分又は空気に敏感な反応は、無水溶媒及び無水試薬を使用して窒素下で実施した。反応の進行は、E. MerckプレコートTLCプレート（シリカゲル60F-254、層厚さ0.25mm）を用いて実施される分析的薄層クロマトグラフィー（TLC）又は液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）のいずれかで確認した。HPLC/MSデータに関し、使用した2つのHPLC条件は、以下のとおりであった：（1）LC2（Waters C18 XTerra™ 3.5µm 2.1×20mmカラム【勾配 1.25分間かけて、10：90-98：2（v/v）CH₃CN/H₂O+v0.05%TFA、次いで、0.75分間、98：2（v/v）CH₃CN/H₂O+v0.05%TFAで保持】；流量1.5mL/分、UV波長254nm）；及び、（2）LC4（Waters C18 XTerra 3.5µm 2.1×20mmカラム【勾配 3.25分間かけて、10：90-98：2（v/v）CH₃CN/H₂O+v0.05%TFA、次いで、0.75分間、98：2（v/v）CH₃CN/H₂O+v0.05%TFAで保持】；流量1.5mL/分、UV波長254nm）。

30

40

【0093】

質量分析は、ポジティブイオン検出モードでエレクトロスプレーイオン化を用いて実施した。¹H NMRスペクトルは、Varian機器又はBruker機器において、400-500MHzで記録した。化学シフトは、テトラメチルシラン（TMS）からのppmダウンフィールド及びアップフィールドで報告されており、そして、内部TMS又は溶媒共鳴のいずれかを基準にしている（¹H NMR：CDCl₃に対してはδ7.27、（CD₃）（CHD₂）SOに対してはδ2.50；及び、¹³C NMR：CDCl₃に対してはδ77.02、（CD₃）₂SOに対してはδ39.51）。結合定数（J）は、ヘルツ（Hz）で表され、及び、スピン多重度は、s（一重線）、d（二重線）、dd

50

(二重線の二重線)、t (三重線)、m (多重線) 及び b r (広幅線) として与えられている。キラル分割は、「Waters Thar 80 SFC」、又は、「Berger MG II 分取 SFC システム」のいずれかで実施した。

【0094】

溶液の濃縮は、減圧下にロータリーエバポレーターで実施したか、又は、凍結乾燥によって実施した。フラッシュクロマトグラフィーは、市販の MPLC システムを使用するプレパックシリカゲルカラムで実施した。本明細書中に記載されている化合物は、実験手順において別途示されていない限り、ラセミ混合物として合成した。

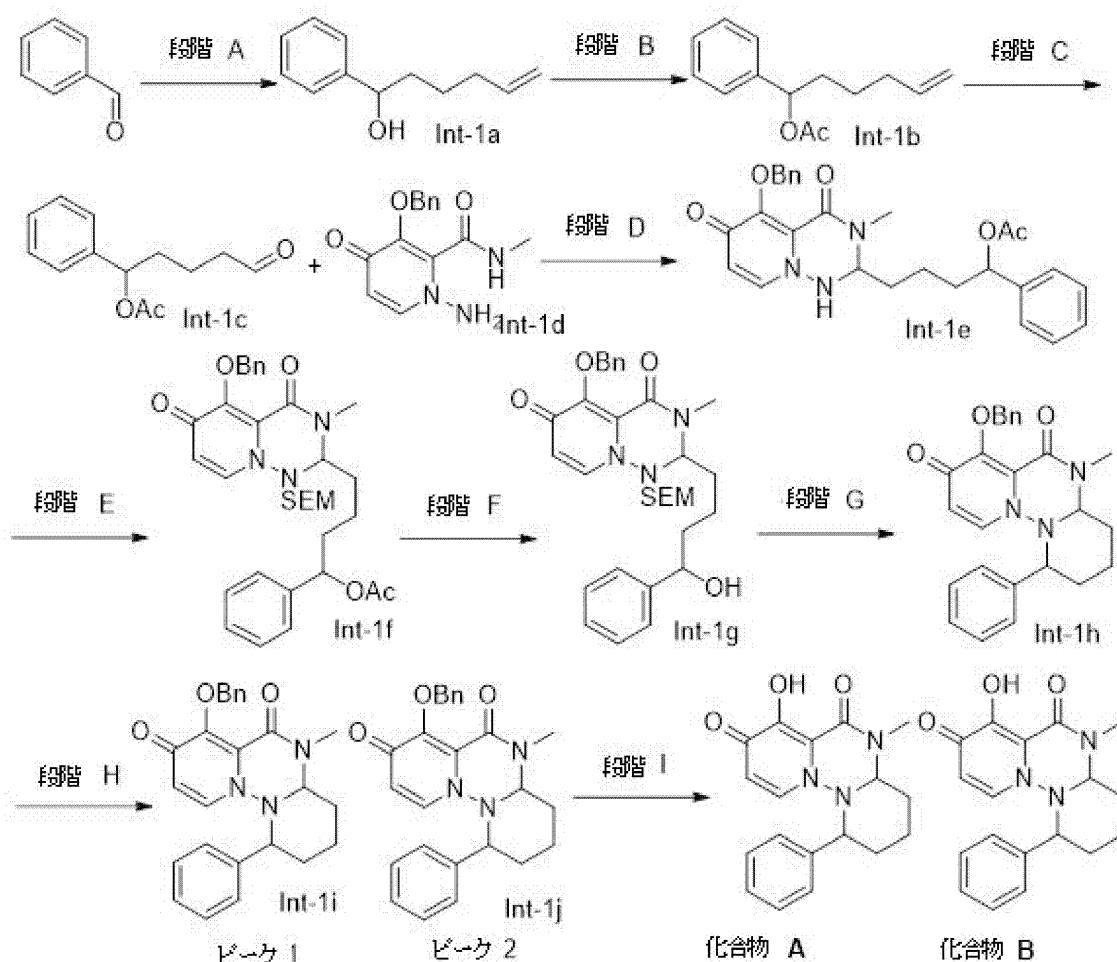
【0095】

実施例 1

化合物 1 A 及び化合物 1 B の調製

7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1, 2, 3, 4, 4a, 5-ヘキサヒドロジピリド [1, 2-b:2', 1'-f] [1, 2, 4] トリアジン-6, 8-ジオン

【化 9】



段階 A — 化合物 Int-1a の合成

ベンズアルデヒド (10 g、94 mmol) の THF (100 mL) 中の溶液に、N₂ 雰囲気下 0℃で、ペンター 4-エン-1-イルマグネシウムブロミド (23.23 g、134 mmol) を添加した。その混合物を 4 時間室温までゆっくりと昇温させた。完了時に、上記混合物に 100 mL の NH₄Cl 水溶液を添加した。その混合物を EtOAc (3 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてヘキサン中の 0-100% EtOAc を使用する 120 g フラッシュシリカゲルカラムで精製して、Int-1a が得られた。

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.34-7.38 (m, 4H), 7.27-7.31 (m, 1H), 5.79 (tdd, J = 6.68, 10.22, 17.01 Hz, 1H), 5.74-5.84 (m, 1H), 4.93-5.03 (m, 2H), 4.69 (br t, J = 6.56 Hz, 1H), 2.09 (q, J = 7.12 Hz, 2H), 1.70-1.87 (m, 3H), 1.49-1.59 (m, 1H), 1.34-1.45 (m, 1H).

【0096】

段階B — 化合物Int-1bの合成

Int-1a (8 g, 45.4 mmol) のDCM (50 mL) 中の溶液に、塩化アセチル (5.34 g, 68.1 mmol) 及びTEA (18.98 mL, 136 mmol) を0℃で添加した。その混合物を16時間室温までゆっくりと昇温させた。完了時に、上記反応物に50 mLの NH_4Cl 水溶液を添加した。その混合物をEtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒として0~5% EtOAc/PEを使用する80 gフラッシュシリカゲルカラムで精製して、Int-1bが得られた。

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.27-7.38 (m, 5H), 5.72-5.81 (m, 2H), 4.93-5.04 (m, 2H), 2.06-2.10 (m, 5H), 1.88-1.97 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.45 (ttd, J = 5.23, 7.51, 18.18 Hz, 1H), 1.30-1.39 (m, 1H).

【0097】

段階C — 化合物Int-1cの合成

Int-1b (6 g, 27.5 mmol) の t -BuOH (120 mL) と水 (30 mL) 中の溶液に、 NaHCO_3 (23.09 g, 275 mmol) 及び過ヨウ素酸ナトリウム (35.3 g, 165 mmol) を20℃で添加した。次いで、四酸化オスミウム (6.99 mL, 0.275 mmol) を20℃で添加した。その反応混合物を20℃で3時間攪拌した。完了時に、その反応物に200 mLのEtOAcを添加した。その混合物を濾過した。その濾液を水 (3×50 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒として0-10% EtOAc/PEを使用する80 gフラッシュシリカゲルカラムで精製して、Int-1cが得られた。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.63 (t, J = 1.37 Hz, 1H), 7.26-7.39 (m, 5H), 5.65 (dd, J = 5.87, 7.83 Hz, 1H), 2.42-2.48 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.67-1.89 (m, 2H), 1.36-1.59 (m, 2H).

【0098】

段階D — 化合物Int-1eの合成

40 mL容封管内で、Int-1d (1 g, 3.66 mmol) のDMF (10 mL) とAcOH (1 mL) 中の溶液に、Int-1c (1.3 g, 5.90 mmol) を25℃で添加した。その反応混合物を120℃で5時間攪拌した。完了時に、その反応物を濃縮し、溶離溶媒としてDCM中の1-10% MeOHを使用する80 gフラッシュシリカゲルカラムで精製して、Int-1eが得られた。

LCMS分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5$ に対する計算値: 475.21; 実測値: 476.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0099】

段階E — 化合物Int-1fの合成

Int-1e (1.11 g, 2.334 mmol) のDCM (10 mL) 中の溶液に、SEMCl (0.828 mL, 4.67 mmol) 及びTEA (0.976 mL, 7.00 mmol) を25℃で添加した。その反応物を40℃で16時間攪拌した。完了時に、その反応物を、溶離溶媒としてDCM中の0-5% MeOHを使用する80 gシリカゲルカラムで直接精製して、Int-1fが得られた。

LCMS分析 $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}$ に対する計算値: 605.3; 実測値: 606.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0100】

段階F — 化合物Int-1gの合成

Int-1f (110 mg, 0.182 mmol) のMeOH (5 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (25.10 mg, 0.182 mmol) を25℃で添加した。その反応物を25℃で3時間攪拌した。完了時に、それを濃縮し、溶離溶媒としてDCM中の6% Me

OHを使用する分取シリカゲルTLCプレートで精製して、Int-1gが得られた。

LCMS分析 $C_{31}H_{41}N_3O_5Si$ に対する計算値: 563.3; 実測値: 564.2 (M+H)⁺.

【0101】

段階G — 化合物Int-1hの合成

Int-1g (100mg、0.177mmol)のDCM (5mL)中の溶液に、メタンシルホニルクロリド (0.429mL、5.50mmol) 及びトリエチルアミン (0.099mL、0.710mmol) を25℃で添加した。その反応物を25℃で16時間攪拌した。完了時に、その反応物を濃縮して粗製生成物が得られた。

【0102】

上記粗製物 (103mg、0.177mmol)のTHF (1mL)中の溶液に、TBAF (1mL、1.000mmol) を25℃で添加した。その反応物を50℃で16時間攪拌した。完了時に、その反応物を濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてDCM中の6% MeOHを使用する分取シリカゲルTLCプレートで精製して、Int-1hが得られた。LCMS分析 $C_{25}H_{25}N_3O_3$ に対する計算値: 415.2; 実測値: 416.3 (M+H)⁺.

【0103】

段階H — 化合物Int-1i及び化合物Int-1jの合成

Int-1h (150mg、0.361mmol)をSFCで分割して、1番目の溶出ピークInt-1i及び2番目の溶出ピークInt-1jが得られた。SFC条件: Daicel@chiralpak ASカラム (250×30mm、10μm); 45% EtOH (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ 含有); 70mL/分。

LCMS分析 $C_{25}H_{25}N_3O_3$ に対する計算値: 415.2; 実測値: 416.3 (M+H)⁺.

【0104】

段階I — 化合物1A及び化合物1Bの合成

ACN (1mL)中のInt-1i (15mg、0.036mmol)の攪拌混合物に、臭化マグネシウム (6.65mg、0.036mmol) を20℃で添加した。その混合物を、 N_2 雰囲気下、20℃で2時間攪拌した。完了時に、それを、溶離溶媒として水 (0.1% TFA調節剤含有)中の0-100% ACNを使用するC18カラム (YMC-Actus Triart 150×30mm×5μm)でのHPLCで精製して、化合物1Aが得られた。

LCMS分析 $C_{18}H_{19}N_3O_3$ に対する計算値: 325.1; 実測値: 326.0 (M+H)⁺. ^1H NMR (500 MHz, methanol- d_4) δ 7.08-7.73 (m, 5H), 7.03 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 2.90 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 2.75, 11.60 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.53 (td, J = 2.75, 15.26 Hz, 1H), 2.16-2.33 (m, 2H), 1.85-2.01 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 1H).

【0105】

実施例1の化合物1Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物1BをInt-1jから調製した。

LCMS分析 $C_{18}H_{19}N_3O_3$ に対する計算値: 325.1; 実測値: 326.0 (M+H)⁺. ^1H NMR (500 MHz, methanol- d_4) δ 7.29 (br s, 5H), 6.96 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 7.53 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.20 (dd, J = 2.76, 11.80 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.49-2.54 (m, 1H), 2.17-2.27 (m, 2H), 1.86-1.97 (m, 2H), 1.74 (br t, J = 13.55 Hz, 1H).

【0106】

実施例2

化合物2A及び化合物2Bの調製

1- (4-フルオロフェニル) -7-ヒドロキシ-5-メチル-1, 2, 3, 4, 4a, 5-ヘキサヒドロジピリド [1, 2-b: 2', 1'-f] [1, 2, 4] トリアジン-6, 8-ジオン

10

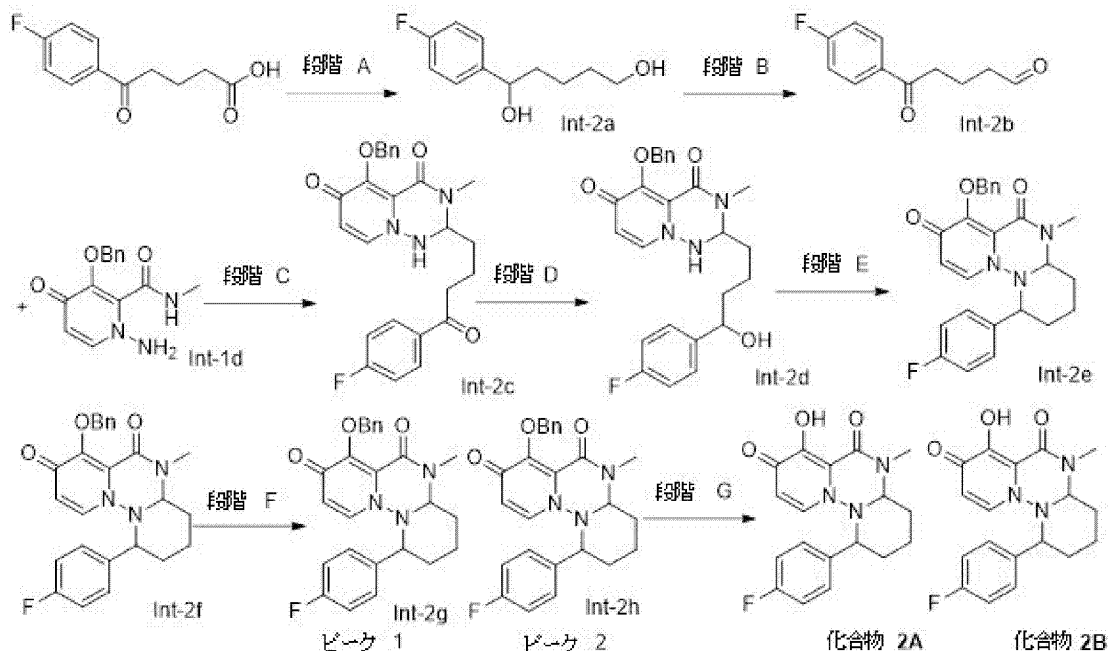
20

30

40

50

【化10】



段階A — 化合物Int-2aの合成

5-(4-フルオロフェニル)-5-オキソペンタン酸 (8 g、38.1 mmol) のDCM (140 mL) とMeOH (50 mL) 中の溶液を、(ジアゾメチル)トリメチルシラン (34.3 mL、68.5 mmol) に滴下して加えた。得られた反応物を濃縮した。残渣に、200 mLのDCMを0℃で添加し、続いて、水素化ジイソブチルアルミニウム (133 mL、133 mmol) を添加した。得られた混合物をこの温度で1時間攪拌し、続いて、10 mLのMeOH及び5 mLの水を0℃で添加した。それを室温で30分間さらに攪拌し、セライトを通して濾過した。その濾液を濃縮して、Int-2aが得られた。

LCMS分析 $C_{11}H_{15}FO_2$ に対する計算値: 198.1; 実測値: 181.3 (M-OH)⁺.

【0107】

段階B — 化合物Int-2bの合成

Int-2a (2 g、10.09 mmol) のDCM (50 mL) 中の溶液を、デスマーチンペルヨージナン (8.56 g、20.18 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。それを濃縮して、DCMの大部分を除去した。上記残渣に20 mLのDCMを添加し、その混合物を濾過した。その濾液を、溶離溶媒としてヘキサン中の0-100% EtOAcを使用する80 gシリカゲルカラムに付して、Int-2bが得られた。

LCMS分析 $C_{11}H_{11}FO_2$ に対する計算値: 194.1; 実測値: 195.3 (M+H)⁺.

【0108】

段階C — 化合物Int-2cの合成

Int-2b (1.8 g、6.59 mmol) のDMF (5 mL) とAcOH (0.5 mL) 中の溶液に、Int-1d (1.4 g、7.21 mmol) を25℃で添加した。その反応物を120℃で2時間攪拌した。完了時に、それを濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてDCM中の1-5% MeOHを使用する80 gシリカゲルカラムで精製して、Int-2cが得られた。

LCMS分析 $C_{25}H_{24}FN_3O_4$ に対する計算値: 449.2; 実測値: 450.4 (M+H)⁺.

【0109】

段階D — 化合物Int-2dの合成

Int-2c (500 mg、1.112 mmol) のDCM (8 mL) とMeOH (40 mL) 中の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (42.1 mg、1.112 mmol)

を室温で添加した。それをこの温度で30分間攪拌した。完了時に、その反応物を1 mLの1 N HCl水溶液でクエンチし、濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてEtOAc中の0-100%30% EtOH/ヘキサンを使用する80 gシリカゲルカラムに付して、Int-2 dが得られた。

LCMS分析 C₂₅H₂₆FN₃O₄に対する計算値: 451.5; 実測値: 452.4 (M+H)⁺.

【0110】

段階E — 化合物Int-2 eの合成

トルエン(10 mL)中のInt-2 d(410 mg、0.908 mmol)と2-(トリブチル-15-ホスファニリデン)アセトニトリル(438 mg、1.816 mmol)の混合物を120°Cで4時間加熱した。完了時に、それを冷却し、得られた反応物を溶離液としてEtOAc中の0-100%30% EtOH/ヘキサンを使用する80 gシリカゲルカラムに付して、ホスフィン不純物を除去した。次いで、その混合物を溶離液として水中の0-100%ACNを使用するC18カラム(100 g)に付して、マイナーな異性体Int-2 e及び主要な異性体Int-2 fが得られた。

LCMS分析 C₂₅H₂₄FN₃O₃に対する計算値: 433.2; 実測値: 434.4 (M+H)⁺.

【0111】

段階F — 化合物Int-2 g及び化合物Int-2 hの合成

Int-2 h(185 mg、0.427 mmol)をSFCで分割して、1番目の溶出ピークInt-2 g及び2番目の溶出ピークInt-2 hが得られた。SFC条件: Daicel@chiralpak AS-Hカラム(250×21 mm、10 µm); 45% EtOH(0.2% DIPEA含有); 70 mL/分。

LCMS分析 C₂₅H₂₄FN₃O₃に対する計算値: 433.2; 実測値: 434.4 (M+H)⁺.

【0112】

段階G — 化合物2 A及び化合物2 Bの合成

Int-2 g(52 mg、0.120 mmol)のMeOH(3 mL)中の溶液に、炭素担持パラジウム(25.5 mg、0.024 mmol)を添加した。得られた混合物を、水素バルーン下、室温で30分間攪拌した。完了時に、それをセライトを通して濾過し、その濾液を、溶離溶媒として水(0.01% TFA調節剤含有)中の0-100%ACNを使用する50 g ISCO@C18カラムに付して、化合物2 Aが得られた。

LCMS分析 C₁₈H₁₈FN₃O₃に対する計算値: 343.1; 実測値: 344.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-d₄) δ 7.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (broad, 5H), 6.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.30 (dd, J = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.32 – 2.19 (m, 2H), 1.96 (dd, J = 22.6, 14.9 Hz, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 1H).

【0113】

実施例2の化合物2 Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物2 BをInt-2 hから調製した。

LCMS分析 C₁₈H₁₈FN₃O₃に対する計算値: 343.1; 実測値: 344.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-d₄) δ 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.04 (broad, 5H), 6.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.29 (dd, J = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.56 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.31 – 2.19 (m, 1H), 2.01 – 1.94 (m, 1H), 1.91 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 1H).

【0114】

表1中の実施例は、実施例2に記載されている手順と同様の手順を用いて、適切な出発物質から調製した。

10

20

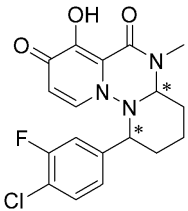
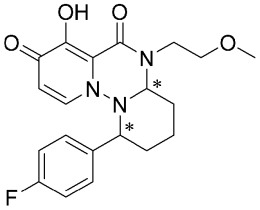
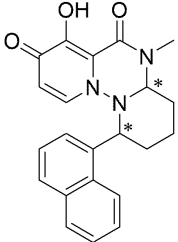
30

40

50

【表 2】

表 1

実施例	構 造	実測値 <i>m/z</i> [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
3A (早いピーク) 3B (遅いピーク)		378.3
	1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-7-ヒト [°] ロキシ-5-メチル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト [°] ロジ [°] ヒ [°] リト [°] [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ [°] ン-6,8-ジ [°] オン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel [®] chiralpak AD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 45% EtOH (0.2% DIPA 含有); 70 mL/分	
4A (早いピーク) 4B (遅いピーク)		388.2
	1-(4-フルオロフェニル)-7-ヒト [°] ロキシ-5-(2-メトキシエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト [°] ロジ [°] ヒ [°] リト [°] [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ [°] ン-6,8-ジ [°] オン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel [®] chiralpak OD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 45% EtOH (0.2% DIPA 含有); 70 mL/分	
5A (早いピーク) 5B (遅いピーク)		376.4
	7-ヒト [°] ロキシ-5-メチル-1-(ナフタレン-1-イル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト [°] ロジ [°] ヒ [°] リト [°] [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ [°] ン-6,8-ジ [°] オン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel [®] chiralpak OJ-H カラム (250*21 mm, 10 μm);	

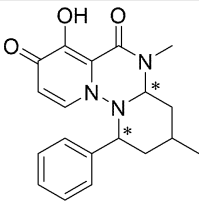
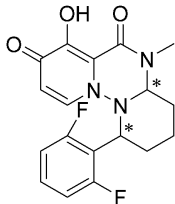
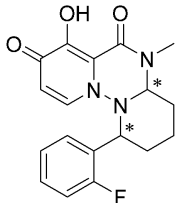
10

20

30

40

50

実施例	構 造	実測値 <i>m/z</i> [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
	25% EtOH (0.2% DIPA 含有); 70 mL/分	
6A (3 番目のピーク) 6B (4 番目のピーク)		340.3
	7-ヒドロキシ-3,5-ジメチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシビリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak AD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 45% EtOH (0.2% DIPA 含有); 70 mL/分	
7A (早いピーク) 7B (遅いピーク)		362.3
	1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシビリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak AD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 45% EtOH (0.2% DIPA 含有); 70 mL/分	
8A (早いピーク) 8B (遅いピーク)		344.3
	1-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシビリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 35% EtOH (0.2% DIPA 含有); 70 mL/分	

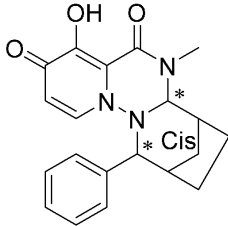
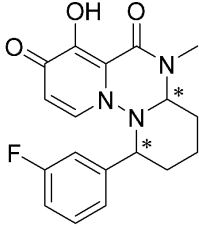
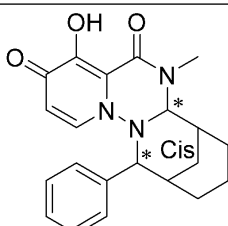
10

20

30

40

50

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
9A (1 番目のピーク) 9B (2 番目のピーク) 9C (3 番目のピーク) 9D (4 番目のピーク)	 4-ヒドロキシ-6-メチル-11-フェニル-6a,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-3H-7,10-メタノピリト [1',2':1,6][1,2,4]トリアジン/[2,3-a]アゼピン-3,5(6H)-ジオン	352.3
10A (早いピーク) 10B (遅いピーク)	 1-(3-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak AD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 45% EtOH (0.2% DIPA 含有); 70 mL/分	344.3
11A (早いピーク) 11B (遅いピーク)	 4-ヒドロキシ-6-メチル-12-フェニル-6,6a,7,8,9,10,11,12-オクタヒドロ-7,11-メタノピリト [1',2':1,6][1,2,4]トリアジン/[2,3-a]アゼピン-3,5-ジオン	366.2

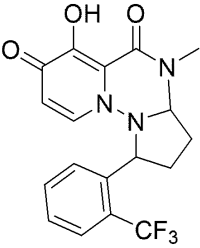
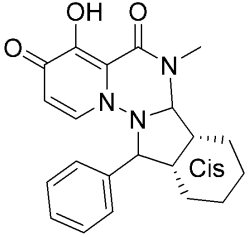
10

20

30

40

50

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
15A (早いピーク) 15B (遅いピーク)		380.3
	6-ヒドロキシ-4-メチル-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3,3a,4-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2-b][1,2,4]トリアジン-5,7-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak AD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 40% EtOH; 50 mL/分	
16		366.4
	(6bR,10aS)-4-ヒドロキシ-6-メチル-11-フェニル-6a,6b,7,8,9,10,10a,11-オクタヒドロ-3H-ピリド[1',2':1,6][1,2,4]トリアジン/[3,2-a]イソイントール-3,5(6H)-ジオン	

【 0 1 1 5 】

実施例 3

化合物 1 7 A 及び化合物 1 7 B の調製

1 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - フルオロフェニル) - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 , 4 a , 5 - ヘキサヒドロジピリド [1 , 2 - b : 2 ' , 1 ' - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン

10

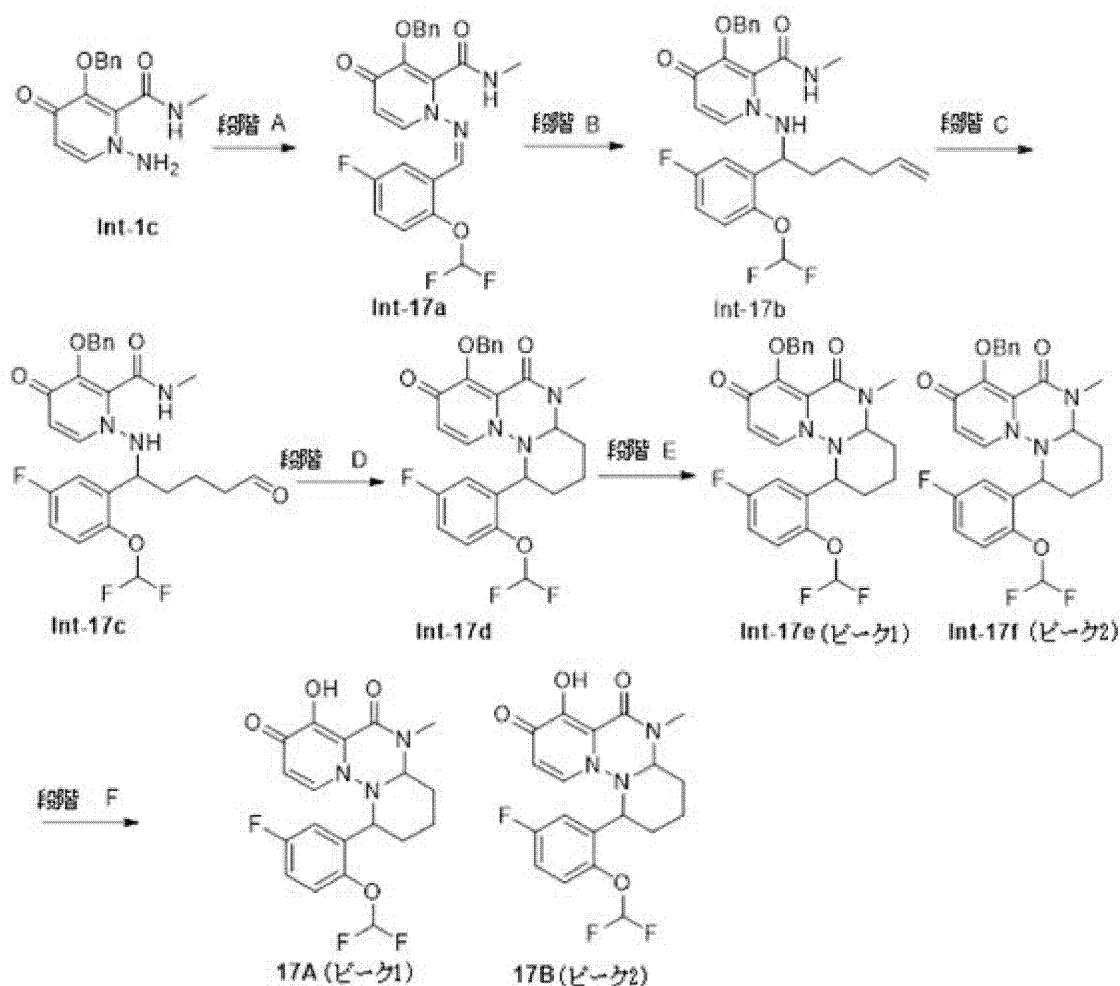
20

30

40

50

【化 11】



段階 A — 化合物 Int-17a の合成

Int-1c (500 mg、1.830 mmol) と 2-(ジフルオロメトキシ)-5-フルオロベンズアルデヒド (417 mg、2.195 mmol) の乾燥ジオキサン (8 mL) 中の攪拌溶液に、室温で、TFA (141 μ L、1.830 mmol) を添加した。その混合物を室温で 4 時間攪拌した。完了時に、その混合物を濃縮した。残渣を DCM に再度溶解させ、TEA (306 μ L、2.195 mmol) を添加した。その混合物を、Isco システム (溶離溶媒として、DCM 中の 0-20% MeOH を使用) を使用する 120 g シリカゲルカラムで精製して、Int-17a が得られた。

LCMS 分析 $C_{22}H_{18}F_3N_3O_4$ に対する計算値: 445.1; 実測値 446.3 (M+H)⁺

【0116】

段階 B — 化合物 Int-17b の合成

Int-17a (500 mg、1.123 mmol) の乾燥 THF (18 mL) 中の攪拌溶液に、4-ペンテン-1-マグネシウムブロミド (2-Me-THF 中 0.5 M) (6736 μ L、3.37 mmol) を 0°C で添加した。その混合物をこの温度で 14 分間攪拌した。完了時に、その反応物を、水 (約 30 mL) を添加することによってクエンチし、EtOAc (3 $\times$ 60 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を、Isco システム (溶離溶媒として、0-100% EtOH-EtOAc (3:1) / ヘキサンを使用) を使用する 80 g シリカゲルカラムで精製して、Int-17b が得られた。

LCMS 分析 $C_{27}H_{28}F_3N_3O_4$ に対する計算値: 515.2; 実測値 516.4 (M+H)⁺.

【0117】

段階 C — 化合物 Int-17c の合成

10

20

30

40

50

Int-17b (210 mg、0.407 mmol) を THF (3 mL) と水 (1 mL) に溶解させて攪拌下にある溶液を含む 40 mL 容バイアルに四酸化オスミウム (t-BuOH 中 2.5%) (102 μ L、8.15 μ mol) を室温で添加し、続いて、過ヨウ素酸ナトリウム (261 mg、1.222 mmol) を添加した。そのバイアルを圧力開放キャップ (pressure relief cap) で密閉し、室温で 7 時間攪拌した。完了時に、その混合物を EtOAc (約 100 mL) で希釈し、その固体を濾過し、EtOAc (約 20 mL) で洗浄した。その濾液を 10% Na₂S₂O₃ 水溶液 (30 mL $\times$ 2) で 2 回洗浄した。その有機層を分離し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、Int-17c が得られた。

LCMS 分析 C₂₆H₂₆F₃N₃O₅ に対する計算値: 517.2; 実測値 518.4 (M+H)⁺.

【0118】

段階 D — 化合物 Int-17d の合成

Int-17c (184 mg、0.356 mmol) を DMF (5 mL) に溶解させた攪拌下にある溶液を含む 40 mL 容バイアルに、AcOH (539 μ L) を室温で添加した。そのバイアルを圧力開放キャップ (pressure relief cap) で密閉し、120°C で 8 時間攪拌した。その混合物を室温まで冷却し、次いで、溶離溶媒として 0-100% アセトニトリル-水 (0.05% TFA 緩衝液含有) を使用する Isco システムでの逆相 100 g Gold C18 カラムで精製した。所望の物質 (mass) を含むフラクションを合し、凍結乾燥させ、次いで、DCM (約 15 mL) に再溶解させ、TEA (49.6 μ L、0.356 mmol) を添加し、その混合物を Isco システム (溶離溶媒として EtOH/EtOAc (3:1) /ヘキサンを使用) を使用する 40 g シリカゲルカラムに通して、Int-17d が得られた。

LCMS 分析 C₂₆H₂₄F₃N₃O₄ に対する計算値: 499.2; 実測値 500.3 (M+H)⁺.

【0119】

段階 E — 化合物 Int-17e 及び化合物 Int-17f の合成

化合物 Int-17d (48.5 mg、0.097 mmol) をキラル SFC で分割して、1 番目の溶出ピーク Int-17e (21.5 mg、0.043 mmol) 及び 2 番目の溶出ピーク Int-17f (21.8 mg、0.044 mmol) が得られた。SFC 条件: Daicel@chiralpak AD-H カラム (250 $\times$ 21 mm、10 μ m); 20% IPA (0.2% DIPEA 含有); 70 mL/分。

LCMS 分析 C₂₆H₂₄F₃N₃O₄ に対する計算値: 499.2; 実測値: 500.3 (M+H)⁺.

【0120】

段階 F — 化合物 17A 及び化合物 17B の合成

丸底フラスコ (50 mL) に炭素担持 Pd (22.37 mg、0.021 mmol) を添加し、続いて、EtOH (12 mL) 中の Int-17f (21 mg、0.042 mmol) を添加した。そのフラスコに水素バルーンを取り付けた。そのシステムを脱ガス及び H₂ の再充填に 2 回付した。次いで、その混合物を、H₂ 下、室温で 45 分間攪拌した。完了時に、その触媒を濾去した。その濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として 0-100% アセトニトリル/水 (0.05% TFA で緩衝されている) を使用する 30 g Isco C18 ゴールドカラムで精製して、化合物 17A が得られた。

LCMS 分析 C₁₉H₁₈F₃N₃O₄ に対する計算値: 409.1; 実測値 410.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-d₄) δ 7.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.55 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.24 (t, J = 14.6 Hz, 2H), 1.95-1.93 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 1H).

【0121】

実施例 3 の化合物 17B を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物 17A を Int-17e から調製した。

LCMS 分析 C₁₉H₁₈F₃N₃O₄ に対する計算値: 409.1; 実測値 410.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, Methanol-d₄) δ 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 - 6.96 (m, 3H), 6.57

10

20

30

40

50

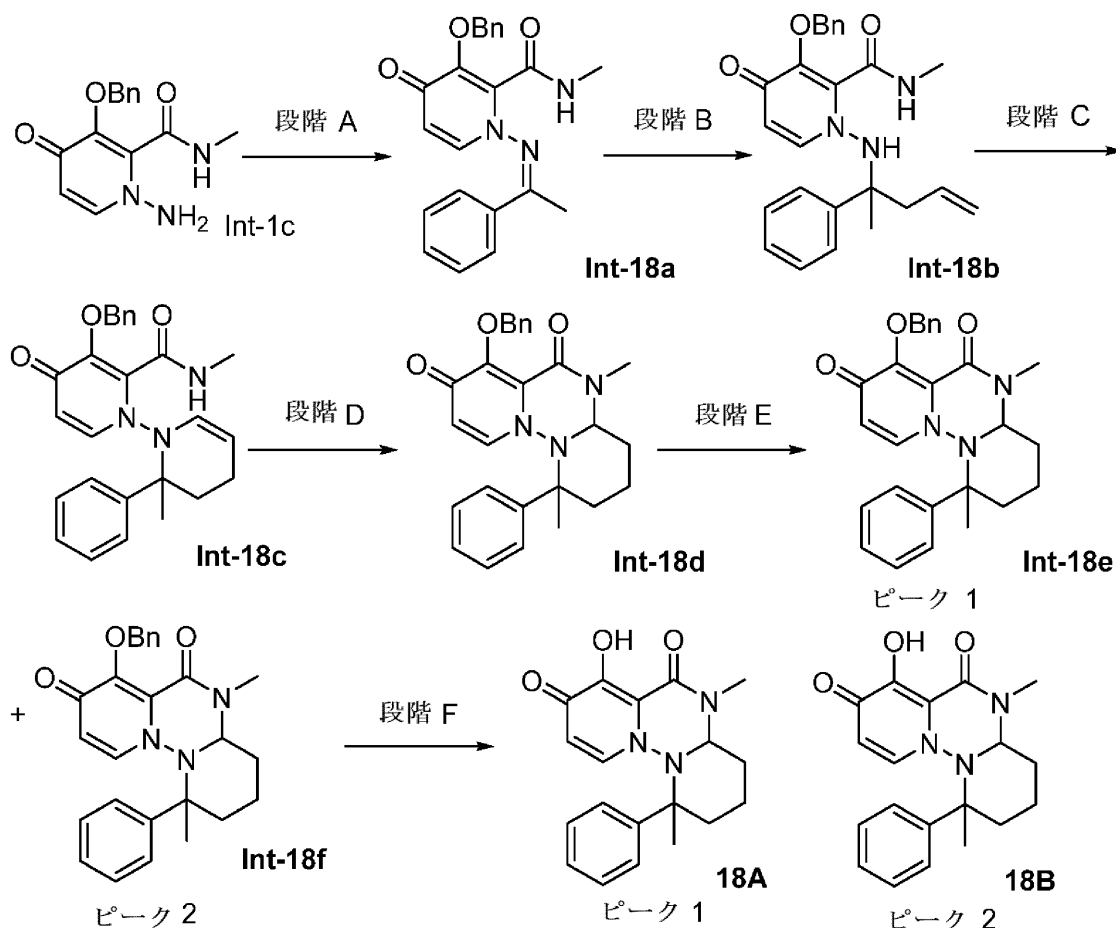
(t, $J = 73.2$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.55 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.24 (t, $J = 14.1$ Hz, 2H), 2.0 - 1.9 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 1H).

【0122】

実施例 4

化合物 18 A 及び化合物 18 B の調製

7-ヒドロキシ-1, 5-ジメチル-1-フェニル-1, 2, 3, 4, 4a, 5-ヘキサヒドロジピリド[1, 2-b:2', 1'-f][1, 2, 4]トリアジン-6, 8-ジオン
【化12】



段階 A — 化合物 Int-18a の合成

Int-1c (5670 mg、20.75 mmol) とアセトフェノン (5 mL、41.5 mmol) の乾燥ジオキサン (40 mL) 中の攪拌懸濁液に、室温で、TFA (1758 μ L、22.82 mmol) を添加した。その混合物を 80°C で一晩攪拌した。完了時に、その混合物を濃縮した。残渣を 40 mL の DCM に再溶解させ、続いて、TEA (3181 μ L、22.82 mmol) を添加した。その混合物を、溶離溶媒として DCM 中の 0-20% MeOH を使用する 330 g シリカゲルフラッシュカラムに付して、Int-18a が得られた。

LCMS 分析 $C_{22}H_{21}N_3O_3$ に対する計算値: 375.2; 実測値: 376.2 ($M+H$)⁺.

【0123】

段階 B — 化合物 Int-18b の合成

Int-18a (5380 mg、14.33 mmol) の乾燥 THF (18 mL) 中の攪拌溶液に、アリルマグネシウムブロミド (ジエチルエーテル中 1.0 M) (4.01 E + 04 μ L、40.1 mmol) を 0°C で添加した。その混合物をこの温度で 15 分間

撹拌した。完了時に、その反応物を、飽和 NH_4Cl (約 50 mL) を添加することによってクエンチし、 EtOAc (100 mL) と水 (約 50 mL) の間で分配させた。水層を EtOAc でさらに 2 回抽出した (2 × 80 mL)。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒として 0–100% $\text{EtOH}-\text{EtOAc}$ (3:1) / ヘキサンを使用する 220 g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、**Int-18b** が得られた。

LCMS分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ に対する計算値: 417.2; 実測値: 418.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0124】

段階C — 化合物 **Int-18c** の合成

ジシクロヘキシル (2', 6'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル) ホスファン (*S-phos*) (703 mg、1.731 mmol) とクロロ (1, 5-シクロオクタジエン) イリジウム (I) 二量体 [$\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}$]₂ (240 mg、0.357 mmol) と DCC (3682 mg、17.84 mmol) を含む 350 mL 容高压容器に、 N_2 下室温で、乾燥アセトニトリル (70 mL) 中の **Int-18b** (2980 mg、7.14 mmol) 及びギ酸 (1.1 mL、28.6 mmol) を添加した。

そのバイアルを圧力開放キャップ (*pressure relief cap*) で密閉した。その混合物を一晩 75 °C まで昇温させ、次いで、3 日間 90 °C まで昇温させた。完了時に、その反応混合物を室温まで冷却し、 EtOAc (約 60 mL) で希釈し、次いで、濾過した。その固体を EtOAc/DCM (20 mL / 20 mL) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮した。残渣を、溶離溶媒として 0–100% $\text{EtOH}-\text{EtOAc}$ (3:1) / ヘキサンを使用する 120 g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、**Int-18c** 及び **Int-18d** が得られた。

LCMS分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ に対する計算値: 429.2; 実測値: 430.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0125】

段階D — 化合物 **Int-18d** の合成

Int-18c (230 mg、0.535 mmol) を DMF (6 mL) に溶解させた撹拌下にある溶液を含む 40 mL 容バイアルに、 AcOH (609 μL) を室温で添加した。そのバイアルを圧力開放キャップ (*pressure relief cap*) で密閉した。その混合物を 120 °C で 3 日間撹拌した。完了時に、その混合物を室温まで冷却し、次いで、0–100% アセトニトリル-水 (0.05% TFA 緩衝液含有) を使用する 100 g 逆相 C18 カラムで精製して、**Int-18d** が得られた。

LCMS分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ に対する計算値: 429.2; 実測値: 430.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0126】

段階E — 化合物 **Int-18e** 及び化合物 **Int-18f** の合成

Int-18d (974 mg、2.268 mmol) を SFC で分割して、1 番目の溶出ピーク **Int-18e** 及び 2 番目の溶出ピーク **Int-18f** が得られた。SFC 条件: *Chiral OD-H* カラム (250 × 2.1 mm、10 μm); 45% EtOH ; 70 mL / 分。

LCMS分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ に対する計算値: 429.2; 実測値: 430.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0127】

段階F — 化合物 **18A** 及び化合物 **18B** の合成

Int-18e (420 mg、0.978 mmol) を含む丸底フラスコ (150 mL) に炭素担持パラジウム (10%) (312 mg、0.293 mmol) を添加し、続いて、 N_2 下、 EtOH (80 mL) を添加した。そのフラスコに水素バルーンを取り付けた。そのシステムを脱ガス及び H_2 の再充填に 2 回付した。次いで、その混合物を室温で 50 分間撹拌した。完了時に、その触媒を濾去した。その濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離溶媒として水中の 0–100% ACN を使用する 150 g C18 逆相カラムで精製して、**18A** が得られた。

LCMS分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ に対する計算値: 339.2; 実測値: 340.6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 7.58 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 6.

5.2 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.60 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.89 (dd, $J = 24.2, 13.9$ Hz, 3H), 1.65 (s, 3H).

【0128】

実施例4の化合物18Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物18BをInt-18fから調製した。

LCMS分析 $C_{19}H_{21}N_3O_3$ に対する計算値: 339.2; 実測値: 340.6 (M+H)⁺. ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 7.59 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 6.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 2.67 – 2.59 (m, 1H), 2.34 (t, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 3H), 1.65 (s, 3H).

10

【0129】

表2中の実施例は、実施例4に記載されている手順と同様の手順を用いて、適切な出発物質から調製した。

20

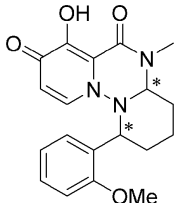
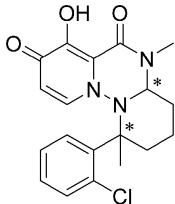
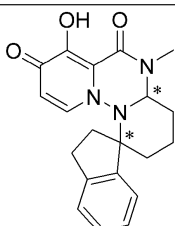
30

40

50

【表 3】

表 2

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
19A (早いピーク) 19B (遅いピーク)	 7-ヒト^ロキシ-1-(2-メキシフェニル)-5-メチル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト^ロシ^ビリト^ロ [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ^ン-6,8-ジ^ンオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel[®] chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 25% MeOH (0.2% DIPA 含有); 70 mL/分	356.2
20A (早いピーク) 20B (遅いピーク)	 1-(2-クロロフェニル)-7-ヒト^ロキシ-1,5-ジ^メチル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト^ロシ^ビリト^ロ [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ^ン-6,8-ジ^ンオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel[®] chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 45% EtOH; 70 mL/分	374.3
21A (ピーク 1) 21B (ピーク 2) 21A (ピーク 3) 21B (ピーク 4)	 7-ヒト^ロキシ-5-メチル-2',3,3',4,4a,5-ヘキサヒト^ロロ-2H-スピ^ロ[シ^ビリト^ロ [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ^ン-1,1'-インテン]-6,8-ジ^ンオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel[®] chiralpak AD-H カラム (250*30 mm, 5 μm); 45% EtOH (0.1% NH₃H₂O 含有); 70 mL/分.	352.2

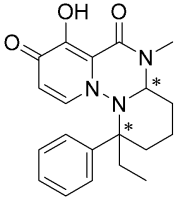
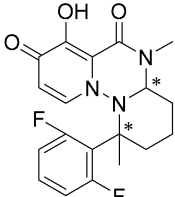
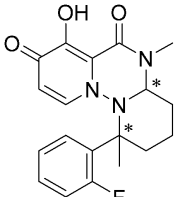
10

20

30

40

50

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
22A (ピーク 1) 22B (ピーク 2) 22C (ピーク 3) 22D (ピーク 4)		354.2
	1-エチル-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシロリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak OD-H カラム 及び chiralpak AD-H カラム (250*30 mm, 10 µm); 45% EtOH (0.1% NH ₃ H ₂ O 含有); 70 mL/分	
23A (ピーク 1) 23B (ピーク 2)		376.1
	1-(2,6-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-1,5-ジメチル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシロリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 10 µm); 50% EtOH; 50 mL/分	
24A (ピーク 1) 24B (ピーク 2)		358.2
	1-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-1,5-ジメチル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシロリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: 2xWhelko-1 カラム (250*21 mm, 10 µm); 35% MeOH/ACN(1:1) (0.2% DIPA 含有); 70 mL/分	

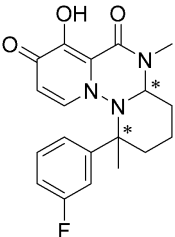
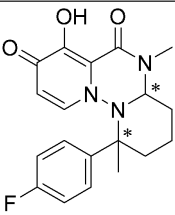
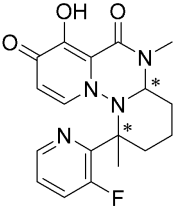
10

20

30

40

50

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
25A (ピーク 1) 25B (ピーク 2)		358.2
	1-(3-フルオロフェニル)-7-ヒト ^ロ キシ-1,5-ジ ^メ チル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト ^ロ ロシ ^ビ リト ^ロ [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ ^ン -6,8-ジ ^オ ン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: 2xWhelko-1 カラム (250*21 mm, 10 μm); 55% MeOH/ACN(1:1) (0.2% DIPA含有); 50 mL/分	
26A (ピーク 1) 26B (ピーク 2)		358.3
	1-(4-フルオロフェニル)-7-ヒト ^ロ キシ-1,5-ジ ^メ チル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト ^ロ ロシ ^ビ リト ^ロ [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ ^ン -6,8-ジ ^オ ン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 25% EtOH, 70 mL/分	
27A (ピーク 1) 27B (ピーク 2)		359.2
	1-(3-フルオロピ ^リ ジ ^ン -2-イル)-7-ヒト ^ロ キシ-1,5-ジ ^メ チル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト ^ロ ロシ ^ビ リト ^ロ [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ ^ン -6,8-ジ ^オ ン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 30% MeOH, 50 mL/分	

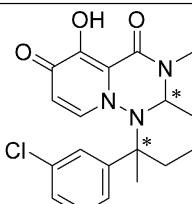
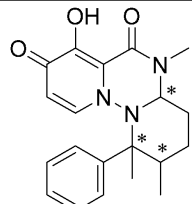
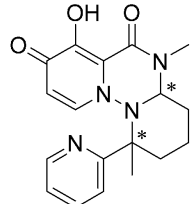
10

20

30

40

50

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
28A (ピーク 1) 28B (ピーク 2)	 1-(3-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-1,5-ジメチル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシビリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジソン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralcel OD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 25% IPA (0.2% DIPA 含有); 70 mL/分	374.2
29A (ピーク 1) 29B (ピーク 2)	 7-ヒドロキシ-1,2,5-トリメチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシビリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジソン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralcel AD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 25% IPA (0.2% DIPA 含有); 70 mL/分	354.3
30A (ピーク 1) 30B (ピーク 2)	 7-ヒドロキシ-1,5-ジメチル-1-(ピリジン-2-イル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシビリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジソン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralcel OD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 25% IPA (0.2% DIPA 含有); 70 mL/分	341.2

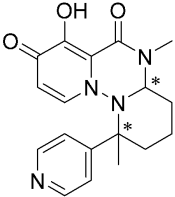
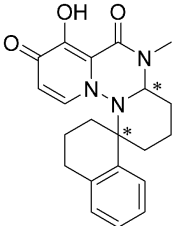
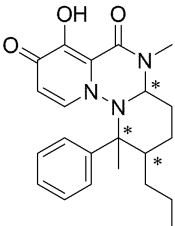
10

20

30

40

50

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
31A (ピーク 1) 31B (ピーク 2)	 7-ヒドロキシ-1,5-ジメチル-1-(ピリジン-4-イル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシビリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 25% IPA (0.2% DIPA 含有); 70 mL/分	366.4
32A (ピーク 1) 32B (ピーク 2)	 7-ヒドロキシ-5-メチル-3,3',4,4a,4',5'-ヘキサヒドロ-2H-スピロ[5.5]ウンデカ-1-エン-1-イル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシビリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AS-H カラム (250*30 mm, 10 μm); 30% MeOH (0.2% DIPA 含有); 70 mL/分	
33A (ピーク 1) 33B (ピーク 2) 33C (ピーク 3) 33D (ピーク 4)	 7-ヒドロキシ-1,5-ジメチル-1-フェニル-2-プロピル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシビリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak IG カラム (250*30 mm, 10 μm); 30% EtOH (0.2% DIPA 含有); 60 mL/分	

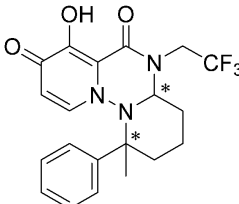
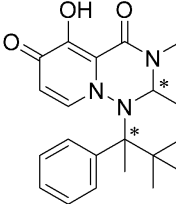
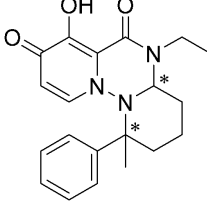
10

20

30

40

50

実施例	構 造	実測値
	名 称	m/z
	前駆体SFC分離条件	$[M + H]^+$
34A (ピーク 1) 34B (ピーク 2)		408.2
	7-ヒト ^ろ ロキシ-1-メチル-1-フェニル-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト ^ろ シ ^ピ リト ^ろ [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ ^ン -6,8-ジ ^ン オン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AS カラム (250*30 mm, 10 μm); 40% EtOH (0.05% DEA含有); 60 mL/分	
35A (ピーク 1) 35B (ピーク 2)		368.2
	7-ヒト ^ろ ロキシ-1,2,2,5-テトラメチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト ^ろ シ ^ピ リト ^ろ [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ ^ン -6,8-ジ ^ン オン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak OD-H カラム (250*30 mm, 5 μm); 55% MeOH (0.1% NH ₃ H ₂ O含有); 60 mL/分	
36A (ピーク 1) 36B (ピーク 2)		354.2
	5-エチル-7-ヒト ^ろ ロキシ-1-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト ^ろ シ ^ピ リト ^ろ [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ ^ン -6,8-ジ ^ン オン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: WHELK-O1 カラム (250*30 mm, 5 μm); 50% EtOH (0.1% NH ₃ H ₂ O含有); 60 mL/分	

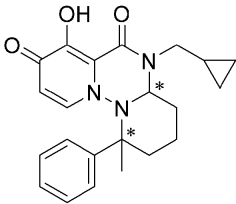
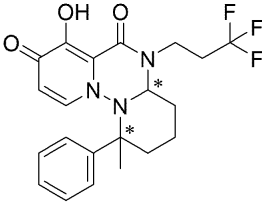
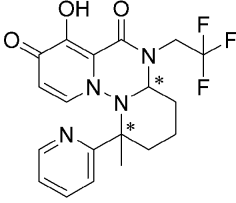
10

20

30

40

50

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
37A (ピーク 1) 37B (ピーク 2)		448.2
	5-(シクロプロピルメチル)-7-ヒドロキシ-1-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: WHELK-O1 カラム (250*30 mm, 5 μm); 50% EtOH (0.1% NH ₃ H ₂ O含有); 60 mL/分	
38A (ピーク 1) 38B (ピーク 2)		422.2
	7-ヒドロキシ-1-メチル-1-フェニル-5-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak OD-H カラム (250*30 mm, 5 μm); 30% EtOH (0.1% NH ₃ H ₂ O含有); 60 mL/分	
39A (ピーク 1) 39B (ピーク 2)		409.2
	7-ヒドロキシ-1-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak IC カラム (250*30 mm, 5 μm); 60% EtOH (0.1% NH ₃ H ₂ O含有); 60 mL/分	

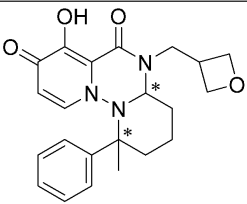
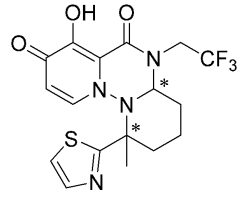
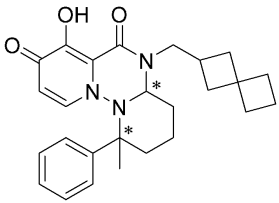
10

20

30

40

50

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
40A (ピーク 1) 40B (ピーク 2)	 7-ヒト^ロキシ-1-メチル-5-(オキサタン-3-イルメチル)-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト^ロシ^ヒリト^ロ [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジ^シオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak OD-H カラム (250*30 mm, 5 μm); 50% EtOH (0.1% NH₃H₂O含有); 60 mL/分	396.2
41A (ピーク 1) 41B (ピーク 2)	 7-ヒト^ロキシ-1-メチル-1-(チアゾール-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト^ロシ^ヒリト^ロ [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジ^シオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AS カラム (250*30 mm, 5 μm); 35% EtOH (0.1% NH₃H₂O含有); 70 mL/分	415.1
42A (ピーク 1) 42B (ピーク 2)	 7-ヒト^ロキシ-1-メチル-1-フェニル-5-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イルメチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト^ロシ^ヒリト^ロ [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジ^シオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak OD-H カラム (250*30 mm, 5 μm); 35% EtOH (0.1% NH₃H₂O含有); 70 mL/分	434.2

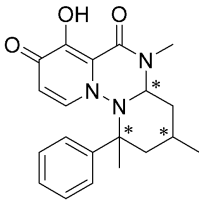
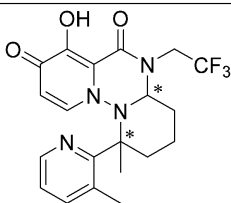
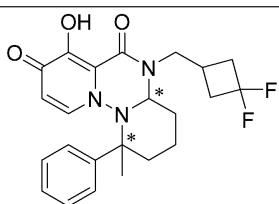
10

20

30

40

50

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
43A (ピーク 1) 43B (ピーク 2) 43C (ピーク 3) 43D (ピーク 4)	 7-ヒドロキシ-1,3,5-トリメチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシントリト ト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジソン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AD-H カラム (250*30 mm, 5 μm); 25% MeOH (0.1% DEA含有) 70 mL/分、及び、 次いで、chiralpak OD-H カラム (250*30 mm, 5 μm); 30% MeOH (0.1% DEA含有) 70 mL/分	354.3
44A (ピーク 1) 44B (ピーク 2)	 7-ヒドロキシ-1-メチル-1-(3-メチルピリジン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチ ル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシントリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ ソン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: ChromegaChiral COO OD カラム (250*20 mm, 5 μm); 20% MeOH (0.1% DEA含有); 60 mL/分	423.3
45A (ピーク 1) 45B (ピーク 2)	 5-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)-7-ヒドロキシ-1-メチル-1-フェニル-1,2,3,4, 4a,5-ヘキサヒドロシントリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジソン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AD カラム (250*30 mm, 5 μm);	430.2

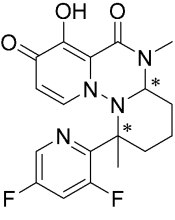
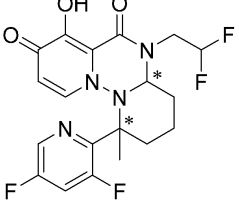
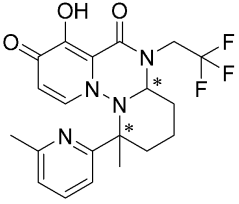
10

20

30

40

50

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
	45% EtOH (0.1% NH ₃ H ₂ O含有); 70 mL/分	
46A (ピーク 1) 46B (ピーク 2)		377.1
	1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-7-ヒドロキシ-1,5-ジメチル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak OD-H カラム (250*30 mm, 5 μm); 55% EtOH (0.1% NH ₃ H ₂ O含有); 80 mL/分	
47A (ピーク 1) 47B (ピーク 2)		427.0
	5-(2,2-ジフルオロエチル)-1-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-7-ヒドロキシ-1-メチル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AD カラム (250*30 mm, 5 μm); 30% EtOH (0.1% NH ₃ H ₂ O含有); 70 mL/分	
48A (ピーク 1) 48B (ピーク 2)		423.3
	7-ヒドロキシ-1-メチル-1-(6-メチルピリジン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件:	

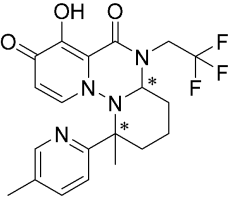
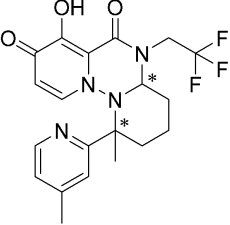
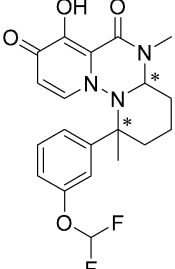
10

20

30

40

50

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
	Daicel@ chiralpak AS-H カラム (250*30 mm, 5 μm); 30% EtOH (0.1% DEA 含有); 70 mL/分	
49A (ピーク 1) 49B (ピーク 2)		423.3
	7-tert-ブチル-1-メチル-1-(5-メチルピペリジン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノピリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジノン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak OD-H カラム (250*30 mm, 5 μm); 30% EtOH (0.1% DEA 含有); 70 mL/分	
50A (ピーク 1) 50B (ピーク 2)		423.3
	7-tert-ブチル-1-メチル-1-(4-メチルピペリジン-2-イル)-5-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノピリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジノン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AS-H カラム (250*30 mm, 5 μm); 30% EtOH (0.1% DEA 含有); 70 mL/分	
51A (ピーク 1) 51B (ピーク 2)		406.1

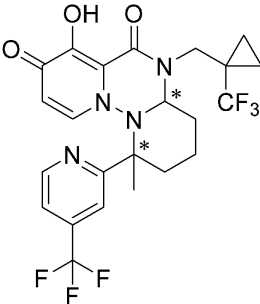
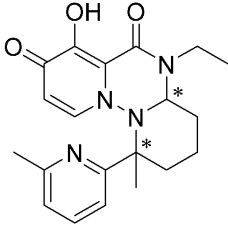
10

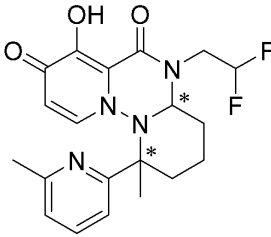
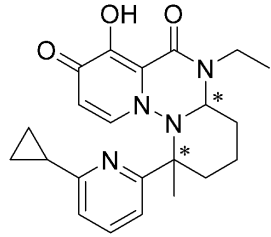
20

30

40

50

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
	1-(3-(シフルオロメトキシ)フェニル)-7-ヒドロキシ-1,5-ジメチル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノピリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AD-H カラム (250*30 mm, 5 μm); 40% EtOH (0.1% NH ₃ H ₂ O含有); 70 mL/分	10
52A (ピーク 1) 52B (ピーク 2)		517.2
	7-ヒドロキシ-1-メチル-5-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノピリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	20
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AD-H カラム (250*30 mm, 10 μm); 20% EtOH (0.1% NH ₃ H ₂ O含有); 70 mL/分	
53A (ピーク 1) 53B (ピーク 2)		369.2
	5-エチル-7-ヒドロキシ-1-メチル-1-(6-メチルピリジン-2-イル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノピリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	30
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AS カラム (250*30 mm, 10 μm); 35% IPA (0.1% NH ₃ H ₂ O含有); 70 mL/分	40

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
54A (ピーク 1) 54B (ピーク 2)		405.3
	5-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ヒドロキシ-1-メチル-1-(6-メチルピリジン-2-イル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシヒピリド [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジソン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AS カラム (250*30 mm, 10 μm); 30% EtOH (0.1% NH ₃ H ₂ O含有); 70 mL/分	
55A (ピーク 1) 55B (ピーク 2)		395.2
	1-(6-シクロプロピルピリジン-2-イル)-5-エチル-7-ヒドロキシ-1-メチル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシヒピリド [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジソン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AS カラム (250*30 mm, 10 μm); 40% EtOH (0.1% NH ₃ H ₂ O含有); 70 mL/分	

【 0 1 3 0 】

実施例 5

化合物 5 6 A、化合物 5 6 B、化合物 5 6 C 及び化合物 5 6 D の調製

5 - (シクロプロピルメチル) - 7 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4, 4 a, 5 - ヘキサヒドロジピリド [1, 2 - b : 2', 1' - f] [1, 2, 4] トリアジソン - 6, 8 - ジオン

10

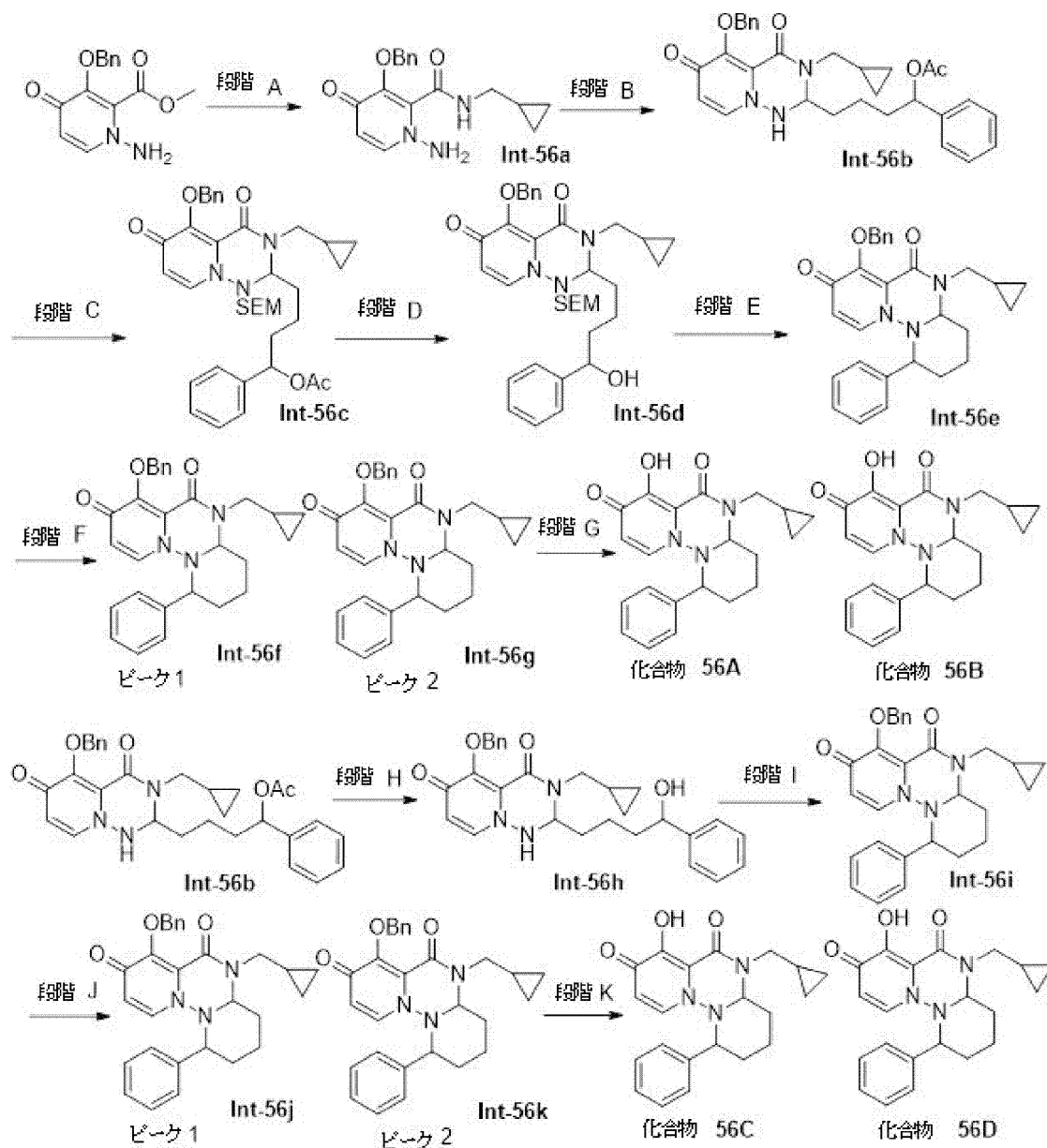
20

30

40

50

【化 13】



段階 A — 化合物 Int-56a の合成

メチル 3-(ベンジロキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレート (5 g、13.36 mmol) の EtOH (50 mL) 中の溶液を、シクロプロピルメタンアミン (4.70 g、40.1 mmol) に添加した。得られた反応物を 80 °C で 8 時間攪拌した。完了時に、その混合物を濃縮した。残渣を、溶離溶媒として DCM 中の 0-5 % MeOH を使用する 220 g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、Boc で保護された中間体 (5.5 g、11.97 mmol) が得られた。

【0131】

DCM (50 mL) 中の上記中間体 (5 g、12.09 mmol) を TFA (12 mL) に 0 °C で添加した。その反応溶液を 30 °C で 1 時間攪拌した。完了時に、その混合物を濃縮し、DCM 中の 0-10 % MeOH で溶離させる 220 g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、Int-56a が得られた。

LCMS 分析 C₁₇H₁₉N₃O₃ に対する計算値: 313.1; 実測値: 314.1 (M+H)⁺。

【0132】

段階 B — 化合物 Int-56b の合成

10

20

30

40

50

Int-56a (200mg、0.638mmol) のDMF (2.0mL) とAcOH (0.2mL) 中の溶液に、40mL 容封管内で、Int-1c (211mg、0.957mmol) を20℃で添加した。その反応物を120℃で4時間撹拌した。完了時に、それを濃縮し、DCM中の0-10% MeOHを使用する50g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、Int-56bが得られた。

LCMS分析 $C_{30}H_{33}N_3O_5$ に対する計算値: 515.2; 実測値: 515.3 (M+H)⁺.

【0133】

段階C — 化合物Int-56cの合成

Int-56b (600mg、1.164mmol) のTHF (10mL) 中の溶液に、N₂下、NaHMDS (2.327mL、2.327mmol) を-78℃で添加した。得られた混合物をこの温度で30分間撹拌し、続いて、SEMC1 (0.248mL、1.396mmol) を添加した。得られた反応物を2時間室温までゆっくりと昇温させた。完了時に、それをNH₄Cl (1N、20mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×30mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒として100% EtOAcを使用する80g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、Int-56c及びInt-56dが得られた。

LCMS分析 $C_{36}H_{47}N_3O_6Si$ に対する計算値: 645.3; 実測値: 646.4 (M+H)⁺.

【0134】

段階D — 化合物Int-56dの合成

Int-56c (160mg、0.248mmol) のMeOH (3mL) 中の溶液に、K₂CO₃ (41.1mg、0.297mmol) を20℃で添加した。得られた混合物をこの温度で3時間撹拌した。完了時に、水 (10mL) を添加した。その混合物をEtOAc (3×10mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、Int-56dが得られた。

LCMS分析 $C_{34}H_{45}N_3O_5Si$ に対する計算値: 603.3; 実測値: 604.3 (M+H)⁺.

【0135】

段階E — 化合物Int-56eの合成

Int-56d (145mg、0.240mmol) のDCM (3mL) 中の溶液に、トリエチルアミン (0.1mL、0.720mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (0.054g、0.480mmol) を0℃で添加した。得られた反応物を室温で30分間撹拌した。完了時に、10mLのDCMを添加し、その混合物を15mLの0.5N HCl溶液及びブラインで洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮して、粗製生成物が得られた。その粗製物は、精製することなく次の反応で使用した。

【0136】

THF (2mL) 中の上記粗製物 (210mg、0.337mmol) を、TBAF (2.70mL、2.70mmol) に25℃で添加した。その反応物を50℃で16時間撹拌した。完了時に、それを濃縮し、溶離溶媒として水 (0.5% TFA調節剤含有) 中の10%-100% ACNを使用するC18カラム (YMC-Actus Triart C18 150×30mm×5µm) で精製して、Int-56eが得られた。

LCMS分析 $C_{28}H_{29}N_3O_3$ に対する計算値: 455.2; 実測値: 456.2 (M+H)⁺.

【0137】

段階F — 化合物Int-56及び化合物Int-56gの合成

Int-23e (20mg、0.044mmol) をSFCで分割して、1番目の溶出ピークInt-56f及び2番目の溶出ピークInt-56gが得られた。SFC条件: Regis@ W helk O1カラム (250×21mm、5µm); 50% EtOH (調節剤として0.1% NH₃H₂O含有); 70mL/分。

LCMS分析 $C_{28}H_{29}N_3O_3$ に対する計算値: 455.2; 実測値: 456.2 (M+H)⁺.

【0138】

段階G — 化合物56A及び化合物56Bの合成

アセトニトリル (1mL) 中のInt-56f (7mg、0.015mmol) の撹拌

混合物に、臭化マグネシウム（2.83 mg、0.015 mmol）を20℃で添加した。その混合物を、N₂雰囲気下、20℃で2時間攪拌した。完了時に、それを、溶離溶媒として水（0.5% TFA 調節剤含有）中の10%–100% ACNを使用するC18カラム（YMC-Actus Triart C18 150×30 mm×5 μm）で精製して、23Aが得られた。

LCMS分析 C₂₁H₂₃N₃O₃に対する計算値: 365.2; 実測値: 366.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.30 (br s, 5H), 7.10 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 5.53 (br s, 1H), 4.22 (dd, J = 2.69, 11.74 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 8.07, 14.67 Hz, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 2.58 (br d, J = 15.41 Hz, 1H), 2.24-2.32 (m, 2H), 1.97 (br d, J = 13.69 Hz, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.14-1.21 (m, 1H), 0.54-0.62 (m, 2H), 0.41-0.46 (m, 2H).

【0139】

実施例5の化合物56Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物56BをInt-56gから調製した。

LCMS分析 C₂₁H₂₃N₃O₃に対する計算値: 365.2; 実測値: 366.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.30 (br s, 5H), 7.07 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 7.58 Hz, 1H), 5.52 (br s, 1H), 4.12-4.23 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 1H), 2.57 (br d, J = 15.41 Hz, 1H), 2.24-2.32 (m, 2H), 1.96 (br d, J = 13.69 Hz, 1H), 1.88 (br d, J = 13.69 Hz, 1H), 1.74 (q, J = 13.78 Hz, 1H), 1.12-1.21 (m, 1H), 0.53-0.63 (m, 2H), 0.41-0.46 (m, 2H).

【0140】

段階H — 化合物Int-56hの合成

Int-56b（350 mg、0.679 mmol）のMeOH（5 mL）中の溶液に、K₂CO₃（113 mg、0.815 mmol）を添加し、それを20℃で3時間攪拌した。反応の完了時に、水（10 mL）を添加した。その混合物を酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてDCM中の0–10% MeOHを使用する80 g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、Int-56hが得られた。

LCMS分析 C₂₈H₃₁N₃O₄に対する計算値: 473.2; 実測値: 474.2 (M+H)⁺.

【0141】

段階I — 化合物Int-56iの合成

Int-56h（295 mg、0.623 mmol）のT3P（1586 mg、2.492 mmol）中の溶液に、メタンスルホン酸（59.9 mg、0.623 mmol）をN₂下で添加した。その混合物を50℃で16時間攪拌した。完了時に、その反応混合物を溶離溶媒として水（0.5% TFA 調節剤含有）中の10%–100% ACNを使用するC18カラム（YMC-Actus Triart C18 150×30 mm×5 μm）で精製して、Int-56iが得られた。

LCMS分析 C₂₈H₂₉N₃O₃に対する計算値: 455.2; 実測値: 456.2 (M+H)⁺.

【0142】

段階J — 化合物Int-56j及び化合物Int-56kの合成

Int-56i（80 mg、0.176 mmol）をSFCで分割して、1番目の溶出ピークInt-56j及び2番目の溶出ピークInt-56kが得られた。SFC条件: Daicel@ chiralpak AD-Hカラム（250×30 mm、10 μm）; 30% EtOH（調節剤として0.1% NH₃H₂O含有）; 70 mL/分。

LCMS分析 C₂₈H₂₉N₃O₃に対する計算値: 455.2; 実測値: 456.2 (M+H)⁺.

【0143】

段階K — 化合物56C及び化合物56Dの合成

アセトニトリル（1 mL）中のInt-56j（30 mg、0.066 mmol）の攪拌混合物に、臭化マグネシウム（12.12 mg、0.066 mmol）を20℃で添加し、それを、N₂雰囲気下、20℃で2時間攪拌した。完了時に、その反応混合物を、溶

10

20

30

40

50

離溶媒として水（０．５％ＴＦＡ調節剤含有）中の１０％－１００％ＡＣＮを使用するＣ１８カラム（ＹＭＣ－Ａｃｔｕｓ　Ｔｒｉａｒｔ　Ｃ１８　１５０×３０ｍｍ×５μｍ）で精製して、５６Ｃが得られた。

LCMS分析 $C_{21}H_{23}N_3O_3$ に対する計算値：３６５．２；実測値：３６６．２（ $M+H$ ）⁺．¹H NMR（４００ MHz，メタノール- d_4 ） δ ８．２９（d， J ＝７．０９ Hz，１H），７．２０-７．２７（m，１H），７．１５（br t， J ＝７．４６ Hz，２H），７．０５（br d， J ＝７．５８ Hz，２H），６．８９（d， J ＝７．０９ Hz，１H），５．３９-５．４４（m，１H），４．７１（br d， J ＝６．３６ Hz，１H），３．７３（dd， J ＝７．５８，１４．４３ Hz，１H），３．２８（br d， J ＝６．８５ Hz，１H），２．６７（br d， J ＝１３．４５ Hz，１H），２．４６-２．５９（m，１H），２．１９-２．４３（m，３H），１．８７-１．９７（m，１H），１．０６-１．１７（m，１H），０．４９-０．６２（m，２H），０．３８（br d， J ＝２．９３ Hz，２H）．

【０１４４】

実施例５の化合物５６Ｃを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物５６ＤをInt-56kから調製した。

LCMS分析 $C_{21}H_{23}N_3O_3$ に対する計算値：３６５．２；実測値：３６６．２（ $M+H$ ）⁺．¹H NMR（４００ MHz，メタノール- d_4 ） δ ８．３１（d， J ＝７．３４ Hz，１H），７．２０-７．２７（m，１H），７．１５（br t， J ＝７．４６ Hz，２H），７．０４（br d， J ＝７．５８ Hz，２H），６．９２（d， J ＝７．３４ Hz，１H），５．４０-５．４４（m，１H），４．７１（br d， J ＝６．３６ Hz，１H），３．７３（dd， J ＝７．５８，１４．６７ Hz，１H），３．２６-３．３０（m，１H），２．６７（br d， J ＝１３．４５ Hz，１H），２．４７-２．５９（m，１H），２．１９-２．４３（m，３H），１．８７-１．９７（m，１H），１．０５-１．１７（m，１H），０．４８-０．６３（m，２H），０．３-０．４３（m，２H）．

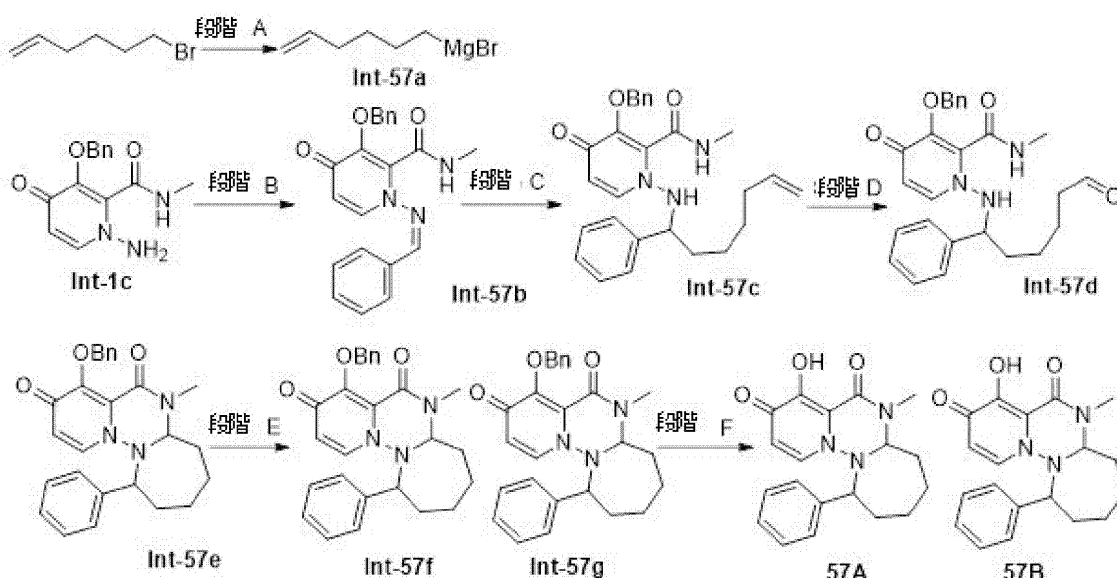
【０１４５】

実施例 6

化合物５７Ａ及び化合物５７Ｂの調製

４－ヒドロキシ－６－メチル－１１－フェニル－６a，７，８，９，１０，１１－ヘキサヒドロ－３H－ピロド〔１'，２'：１，６〕〔１，２，４〕トリアジノ〔２，３-a〕アゼピン－３，５（６H）－ジオン

【化１４】



段階 A — 化合物 Int-57a の合成

マグネシウム（３．３５ g、１３８ mmol）の無水ＴＨＦ（１５ mL）中の溶液に、 I_2 （２．３３５ g、９．２０ mmol）及び６－ブロモヘキサ－１－エン（２．５ mL、１８．４０ mmol）を添加した。得られた混合物を８０℃で１０分間環流した。それを室温まで冷却した。無水ＴＨＦ（１５ mL）中の別の４当量の６－ブロモヘキサ－１－エン（１０．０ mL、７３．６ mmol）を滴下して加えた。その混合物を８０℃で１時

間攪拌した。その反応物を室温まで冷却した。それは、次の段階で直接使用した（28.33 mL THF中 約2.165 M）。

【0146】

段階B — 化合物Int-57bの合成

Int-1c（1 g、3.66 mmol）のEtOH（10 mL）中の溶液に、ベンズアルデヒド（0.777 g、7.32 mmol）をN₂下で添加した。その反応物を80℃で10時間攪拌した。完了時に、それを濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてDCM中の0-100% MeOHを使用する80 g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、Int-57bが得られた。

LCMS分析 C₂₁H₁₉N₃O₃に対する計算値: 361.1; 実測値: 362.2 (M+H)⁺.

10

【0147】

段階C — 化合物Int-57cの合成

Int-57b（100 mg、0.277 mmol）のTHF（5 mL）中の溶液に、Int-57a（1 mL、2.147 mmol、THF中2.147 M）を0℃で添加し、この温度で1時間攪拌した。完了時に、それを水性NH₄Cl（10 mL）でクエンチした。その混合物を2×50 mLのEtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてDCM中の0-10% MeOHを使用する80 g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、Int-57cが得られた。

LCMS分析 C₂₇H₃₁N₃O₃に対する計算値: 445.2; 実測値: 446.3 (M+H)⁺.

20

【0148】

段階D — 化合物Int-57dの合成

Int-57c（630 mg、1.414 mmol）の水（15 mL）とt-BuOH（15 mL）中の溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム（1512 mg、7.07 mmol）を添加し、次いで、オスミウム酸（VI）カリウム二水和物（130 mg、0.353 mmol）を25℃で添加した。その混合物を室温で30分間攪拌した。完了時に、それを水性Na₂SO₃（50 mL）でクエンチし、DCM（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてDCM中の0-10% MeOHを使用する120 g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、Int-57dが得られた。

LCMS分析 C₂₆H₂₉N₃O₄に対する計算値: 447.2; 実測値: 448.1 (M+H)⁺.

30

【0149】

段階E — 化合物Int-57eの合成

Int-57d（400 mg、0.894 mmol）のACN（30 mL）中の溶液に、MsOH（0.174 mL、2.68 mmol）を添加した。得られた反応物を70℃で2.5時間攪拌した。完了時に、その混合物を濃縮し、Boston Green ODS（150×30 mm×5 μm）カラム（水（0.1% TFA調節剤）中の水性ACN使用）を使用する分取HPLCで精製して、Int-57e（150 mg、0.349 mmol）が得られた。

LCMS分析 C₂₆H₂₇N₃O₃に対する計算値: 447.2; 実測値: 430.2 (M+H)⁺.

40

【0150】

段階F — 化合物Int-57f及び化合物Int-57gの合成

Int-57e（250 mg、0.582 mmol）をSFCで分割して、1番目の溶出ピークInt-57f及び2番目の溶出ピークInt-57gが得られた。SFC条件: Daicel@ chiralpak IGカラム（250×30 mm、10 μm）; 55% EtOH（0.1% NH₃H₂O含有）; 80 mL/分。

LCMS分析 C₂₆H₂₇N₃O₃に対する計算値: 447.2; 実測値: 430.2 (M+H)⁺.

【0151】

段階G — 化合物57A及び化合物57Bの合成

Int-57f（80 mg、0.186 mmol）のACN（5 mL）中の溶液に、MgBr₂（171 mg、0.931 mmol）を25℃で添加し、その混合物を4時間攪

50

拌した。完了時に、MeOH (1 mL) を添加した。その混合物を、溶離溶媒として水 (0.1% TFA 調節剤含有) 中の 0-100% ACN を使用する Phenomenex Synergi C18 カラム (150 × 30 mm × 4 μm) を用いる分取 HPLC で精製して、57A (55.57 mg、0.164 mmol) が得られた。

LCMS 分析 C₁₉H₂₁N₃O₃ に対する計算値: 339.1; 実測値: 340.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.17 (br s, 5H), 6.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 7.6, 9.05 Hz, 1H), 4.79 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.53-2.67 (m, 2H), 2.10-2.27 (m, 2H), 2.05 (br dd, J = 3.67, 13.94 Hz, 1H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.59-1.72 (m, 1H).

【0152】

実施例 6 の化合物 57A を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物 57B を Int-57g から調製した。

LCMS 分析 C₁₉H₂₁N₃O₃ に対する計算値: 339.1; 実測値: 340.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.85 (d, J = 7.34 Hz, 1H), 7.17 (br s, 5H), 6.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 7.5, 9.2 Hz, 1H), 4.79 (br d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.51-2.67 (m, 2H), 2.09-2.25 (m, 2H), 2.05 (br dd, J = 3.8, 13.8 Hz, 1H), 1.89-2.00 (m, 2H), 1.60-1.73 (m, 1H).

【0153】

実施例 7

化合物 58A、化合物 58B、化合物 58C 及び化合物 58D の調製

4-(ベンジルオキシ)-6-メチル-12-フェニル-6,6a,7,8,9,10,11,12-オクタヒドロピリド [1',2':1,6] [1,2,4] トリアジノ [2,3-a] アゾシン-3,5-ジオン

10

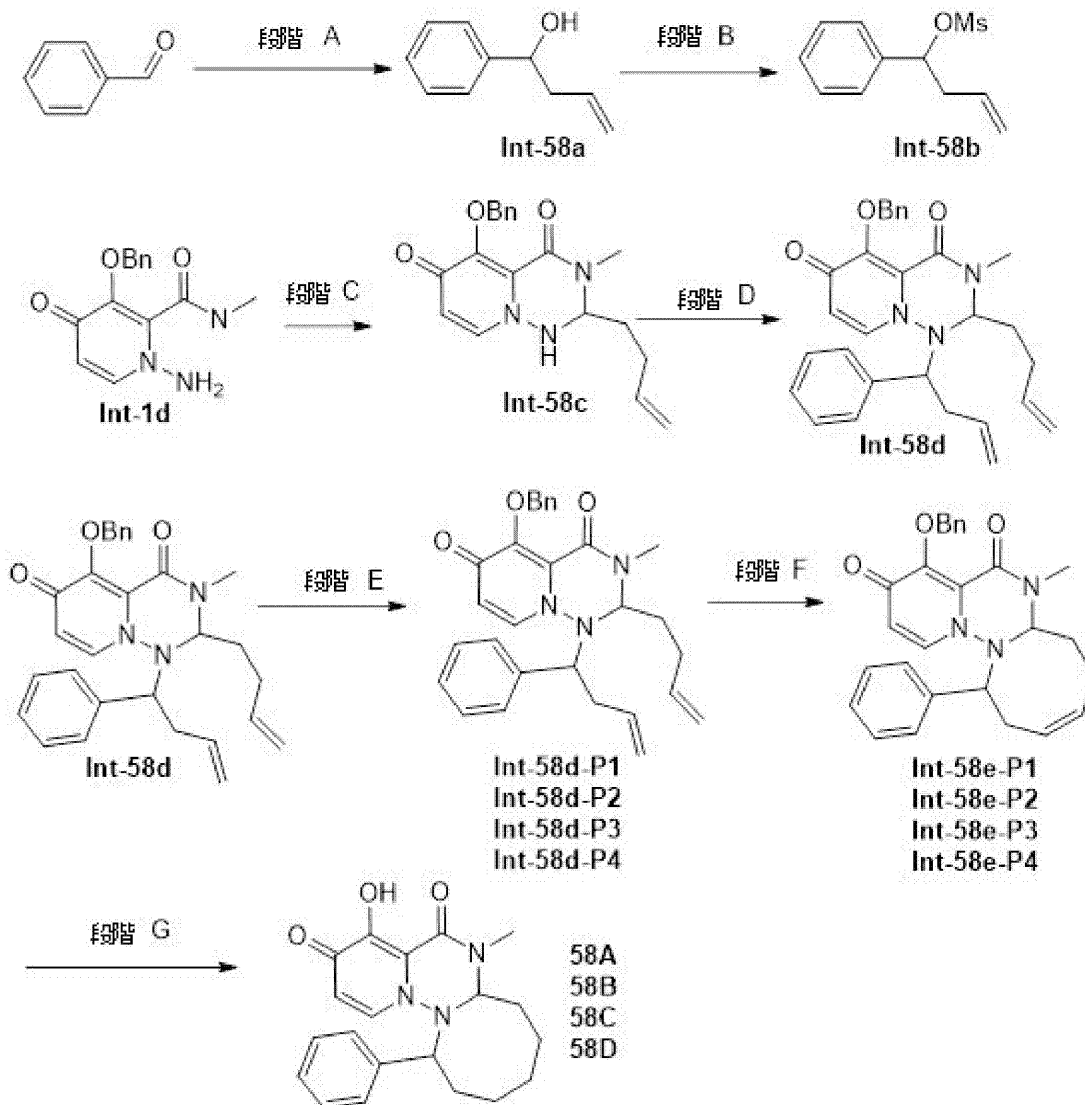
20

30

40

50

【化 15】



段階 A — 化合物 Int-58a の合成

ベンズアルデヒド (5 g、47.1 mmol) の THF (50 mL) 中の溶液に、アリルマグネシウムブロミド (141 mL、141 mmol、Et₂O 中 1 M) を 0℃ で添加した。その混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。完了時に、その混合物を水性 NH₄Cl (25 mL) でクエンチし、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を、石油エーテル中の 0→10% EtOAc を使用するシリカゲルカラムで精製して、Int-58a が得られた。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ: 7.26~7.35 (m, 5H), 5.77-5.85 (m, 1H), 5.12-5.18 (m, 2H), 4.72 (d, J = 8 Hz, 1H), 2.48-2.52 (m, 2H), 2.16 (brs, 1H).

【0154】

段階 B — 化合物 Int-58b の合成

1-フェニルブター-3-エン-1-オール (500 mg、3.37 mmol) の DCM (10 mL) 中の溶液に、TEA (0.940 mL、6.75 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (0.394 mL、5.06 mmol) を 0℃ で添加し、その混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。完了時に、その混合物を水 (10 mL) でクエンチし、MTBE (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、1-フェニルブター-3-エン-1-イル メタンスルホネートが得られた。これは、それ以上精製することなく次の段階で使用した。

【0155】

段階C — 化合物Int-58cの合成

Int-1d (350mg、0.859mmol) のDMF (1mL) とAcOH (0.1mL) 中の溶液に、ペンタ-4-エンール (38.7mg、1.288mmol) を25℃で添加した。その溶液を120℃で4時間撹拌した。完了時に、その混合物を濾過し、濃縮した。粗製生成物を、溶離溶媒としてDCM中の0~10% MeOHを使用する12g フラッシュシリカゲルカラムで精製して、Int-58cが得られた。

LCMS分析 C₁₉H₂₁N₃O₃に対する計算値: 339.2; 実測値: 340.2 (M+H)⁺.

【0156】

段階D — 化合物Int-58dの合成

Int-58c (750mg、2.210mmol) のDMF (10mL) 中の溶液に、NaH (265mg、6.63mmol) 及び1-フェニルブタ-3-エン-1-イルメタンスルホネート (750mg、3.31mmol) を0℃で添加した。その溶液を0℃で1時間撹拌した。完了時に、その反応物を水性NH₄Cl (5mL) でクエンチし、水 (20mL) で希釈した。その混合物をDCM (3×30mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてDCM中の0~10% MeOHを使用する40g フラッシュシリカゲルカラムで精製して、Int-58dが得られた。

LCMS分析 C₂₉H₃₁N₃O₃に対する計算値: 469.2; 実測値: 470.2 (M+H)⁺.

【0157】

段階E — 化合物Int-58d-P1、化合物Int-58d-P2、化合物Int-58d-P3及び化合物Int-58d-P4の合成

混合物Int-58d (200mg、0.426mmol) を分割して、Int-58d-P1とInt-58d-P2 (110mg、0.223mmol) の混合物が1番目に溶出する異性体として得られ、そして、Int-58d-P3とInt-58d-P4 (90mg、0.168mmol) の混合物が2番目に溶出する異性体として得られた。SFC条件: REGIS (s, s) WHELK-O1カラム (250mm×30mm、5µm); 55% EtOH (0.1% NH₃H₂O含有); 60mL/分。

【0158】

Int-58d-P1とInt-58d-P2の混合物 (110mg、0.234mmol) をSFCでさらに分離して、1番目の溶出ピークInt-58d-P1及び2番目の溶出ピークInt-58d-P2が得られた。SFC条件: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm×30mm、5µm); 55% EtOH (0.1% NH₃H₂O含有); 65mL/分。

LCMS分析 C₂₉H₃₁N₃O₃に対する計算値: 469.2; 実測値: 470.2 (M+H)⁺.

【0159】

Int-58d-P3とInt-58d-P4の混合物 (90mg、0.192mmol) をSFCでさらに分離して、1番目の溶出ピークInt-58d-P3及び2番目の溶出ピークInt-58d-P4が得られた。SFC条件: Phenomenex-Am ylose-1 (250mm×30mm、5µm); 55% EtOH (0.1% NH₃H₂O含有); 50mL/分。

LCMS分析 C₂₉H₃₁N₃O₃に対する計算値: 469.2; 実測値: 470.2 (M+H)⁺.

【0160】

段階F — 化合物Int-58e-P1、化合物Int-58e-P2、化合物Int-58e-P3及び化合物Int-58e-P4の合成

Int-58d-P2 (50mg、0.106mmol) のDCE (8mL) 中の溶液に、(1,3-ジメシチルイミダゾリジン-2-イリデン) (2-イソプロポキシベンジリデン) ルテニウム(VI) クロリド (13.34mg、0.021mmol) を添加した。その反応混合物を45℃で16時間撹拌した。完了時に、その反応物を水でクエンチし、DCM (3×10mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10mL) で洗浄

10

20

30

40

50

し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を、DCM中の0→10% MeOHで溶離させるpre-TLCで精製して、(Z)-4-(ベンジルオキシ)-6-メチル-12-フェニル-6, 6a, 7, 8, 11, 12-ヘキサヒドロピリド[1', 2': 1, 6][1, 2, 4]トリアジノ[2, 3-a]アゾシン-3, 5-ジオンが混合物として得られた。

【0161】

上記混合物を別のバッチ(150mg)と合し、それを溶離溶媒として水(0.1% TFA調節剤含有)中のACNを使用するYMC-Actus Pro C18(150mm×30mm 5μm)で精製して、混合物が得られた。これを、DCM中の0→10% MeOHで溶離させるpre-TLCでさらに精製して、Int-58e-P1が1番目のピークとして得られ、そして、Int-58e-P2が2番目のピークとして得られた。

10

LCMS分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ に対する計算値: 441.2; 実測値: 442.4 (M+H)⁺.

【0162】

実施例7の化合物Int-58e-P1及び化合物Int-58e-P2を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物Int-58e-P3及び化合物Int-58e-P4をInt-58d-P3から調製した。

LCMS分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ に対する計算値: 441.2; 実測値: 442.4 (M+H)⁺.

【0163】

段階G — 化合物58A、化合物58B、化合物58C及び化合物58Dの合成

Int-58e-P4(25mg、0.057mmol)のMeOH(2mL)中の溶液に、炭素担持Pd(24.10mg、0.011mmol)を添加した。その反応混合物を減圧下での脱ガス及び H_2 によるパージに3回付した。その反応混合物を、 H_2 バルーン下、20℃で1時間攪拌した。完了時に、その反応物を濾過し、溶離溶媒として水(0.1% TFA調節剤含有)中のACNを使用するYMC-Actus Pro C18(150mm×30mm 5μm)カラムを用いる分取HPLCで精製して、58Dが得られた。

20

LCMS分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ に対する計算値: 353.2; 実測値: 354.2 (M+H)⁺. ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 7.96 (dd, J = 7.2, 3.7 Hz, 1H), 6.78-7.61 (m, 5H), 6.64 (br t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.57-4.66 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.32-2.48 (m, 1H), 1.55-2.09 (m, 8H), 1.23-1.39 (m, 1H).

30

【0164】

実施例7の化合物58Dを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物58A、化合物58B及び化合物58CをInt-58e-P1、Int-58e-P2及びInt-58e-P3から調製した。

58A: LCMS分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ に対する計算値: 353.2; 実測値: 354.2 (M+H)⁺. ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 7.83-8.06 (m, 1H), 7.02-7.36 (m, 5H), 6.37-6.66 (m, 1H), 5.13 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.39-4.65 (m, 1H), 2.97-3.13 (m, 3H), 2.24-2.48 (m, 1H), 1.51-2.07 (m, 9H),

58B: LCMS分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ に対する計算値: 353.2; 実測値: 354.2 (M+H)⁺. ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 7.84-7.99 (m, 1H), 6.98-7.54 (m, 5H), 6.49-6.75 (m, 1H), 5.15 (br dd, J = 11.4, 3.0 Hz, 1H), 4.43-4.64 (m, 1H), 2.98-3.10 (m, 3H), 2.30-2.46 (m, 1H), 1.54-2.10 (m, 8H), 1.31 (br d, J=10.7 Hz, 1H),

40

58C: LCMS分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ に対する計算値: 353.2; 実測値: 354.2 (M+H)⁺. ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 7.65-7.87 (m, 1H), 6.87-7.27 (m, 5H), 6.29-6.55 (m, 1H), 4.90-5.11 (m, 1H), 4.20-4.49 (m, 1H), 2.83-3.01 (m, 3H), 2.12-2.32 (m, 1H), 1.38-1.92 (m, 9H),

【0165】

実施例8

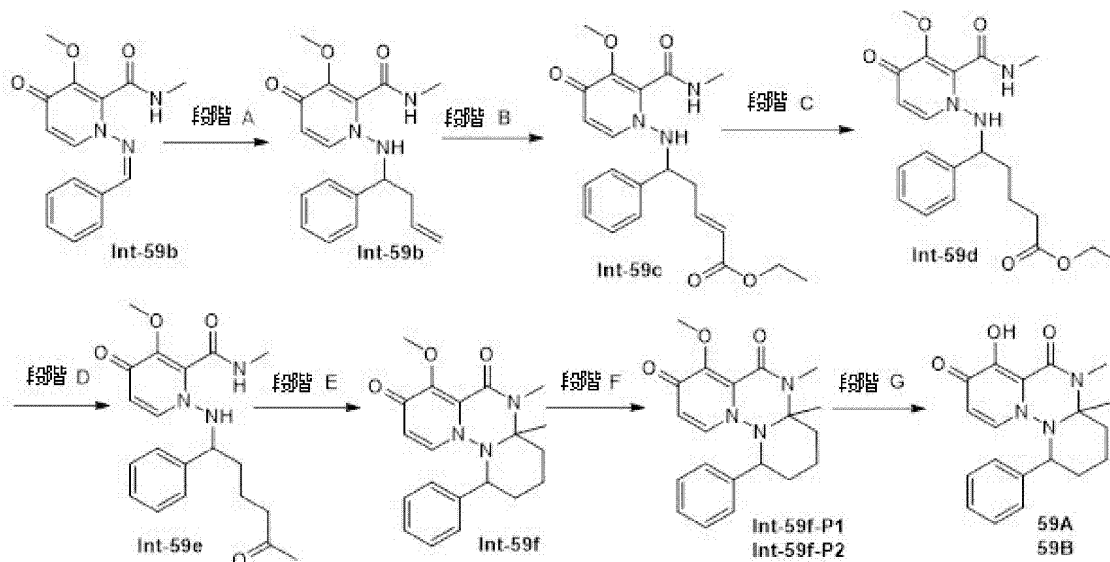
化合物59A及び化合物59Bの調製

7-ヒドロキシ-4a, 5-ジメチル-1-フェニル-1, 2, 3, 4, 4a, 5-ヘキ

50

サヒドロジピリド [1, 2-b:2', 1'-f] [1, 2, 4] トリアジン-6, 8-ジオン

【化16】



10

段階 A — 化合物 Int-59b の合成

20

Int-59b (1.2 g、4.21 mmol) の THF (130 mL) 中の溶液に、アリルマグネシウムブロミド (12.62 mL、12.62 mmol) を 0℃ で添加した。その反応物を 0℃ まで昇温させ、2 時間撹拌した。完了時に、その反応混合物を水性 NH_4Cl でクエンチし、次いで、水 (2 mL) で希釈し、DCM (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒として DCM 中の 0–10% MeOH を使用する ISCO (登録商標) での 40 g シリカゲルフラッシュカラムを用いて精製して、Int-59b が得られた。

LCMS 分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ に対する計算値: 327.2; 実測値: 328.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0166】

段階 B — 化合物 Int-59c の合成

30

DCE (10 mL) 中の Int-59b (200 mg、0.611 mmol) の混合物に、アクリル酸エチル (0.455 mL、4.28 mmol) 及び Grubbs II (207 mg、0.244 mmol) を N_2 下で添加した。その混合物を 58℃ で 15 時間撹拌した。完了時に、その混合物を濃縮した。残渣を、溶離溶媒として DCM 中の 0–10% MeOH を使用する ISCO (登録商標) での 12 g シリカゲルカラムで精製して、Int-59c が得られた。

LCMS 分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ に対する計算値: 399.2; 実測値: 400.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0167】

段階 C — 化合物 Int-59d の合成

40

MeOH (4 mL) 中の Int-59c (200 mg、0.501 mmol) の混合物に、炭素担持パラジウム (53.3 mg、0.501 mmol) を添加した。その混合物を脱ガスし、 H_2 を再充填し、20℃ で 2 時間撹拌した。完了時に、その混合物をセライトを通して濾過した。その濾液を濃縮した。残渣を、溶離溶媒として DCM 中の 0–10% MeOH を使用する ISCO (登録商標) での 24 g シリカゲルカラムで精製して、Int-59d が得られた。

LCMS 分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ に対する計算値: 401.2; 実測値: 402.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0168】

段階 D — 化合物 Int-59e の合成

THF (4 mL) 中の Int-59d (200 mg、0.498 mmol) の混合物に、メチルマグネシウムブロミド (1.495 mL、1.495 mmol、Et₂O 中 3 M

50

を N_2 下で添加した。その混合物を $20^\circ C$ で 0.5 時間撹拌した。完了時に、その反応混合物を水性 NH_4Cl ($10 mL$) でクエンチした。それを DCM ($2 \times 10 mL$) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、濃縮して、**Int-59e** が得られた。粗製生成物は、それ以上精製することなく次の段階で使用した。

LCMS分析 $C_{20}H_{24}N_3O_4$ に対する計算値: 371.2 ; 実測値: $372.2 (M+H)^+$.

【0169】

段階E — 化合物**Int-59f**の合成

アセトニトリル ($1 mL$) 中の**Int-59e** ($7 mg$, $0.019 mmol$) の混合物に、メタンスルホン酸 ($20 mg$, $0.208 mmol$) を N_2 下で添加した。その混合物を $70^\circ C$ で 1.5 時間撹拌した。完了時に、その混合物を濃縮した。残渣を、溶離溶媒として水 (0.1% TFA 調節剤含有) 中の $0-100\%$ ACN を使用する **Phenomenex Synergi C18** カラム ($150 mm \times 30 mm \times 4 \mu m$) を用いる **prep HPLC** で精製して、**Int-59f** が得られた。

LCMS分析 $C_{20}H_{23}N_3O_3$ に対する計算値: 353.2 ; 実測値: $354.2 (M+H)^+$.

【0170】

段階F — 化合物**Int-59f-P1**及び化合物**Int-59f-P2**の調製

Int-59f ($33.5 mg$, $0.095 mmol$) を **SFC** で分割して、1 番目の溶出ピーク **Int-59f-P1** 及び 2 番目の溶出ピーク **Int-59f-P2** が得られた。**SFC** 条件: **Dai-Cell@chiralpak AD** カラム ($250 \times 30 mm$, $10 \mu m$); 40% IPA (調節剤として 0.1% NH_3H_2O 含有); $60 mL / 分$ 。

LCMS分析 $C_{20}H_{23}N_3O_3$ に対する計算値: 353.2 ; 実測値: $354.2 (M+H)^+$.

【0171】

段階G — 化合物**59A**及び化合物**59B**の合成

ACN ($3 mL$) 中の **Int-59f-P1** ($15 mg$, $0.042 mmol$) の撹拌混合物に、臭化マグネシウム ($23.44 mg$, $0.127 mmol$) を $20^\circ C$ で添加した。その混合物を、 N_2 雰囲気下、 $20^\circ C$ で 2 時間撹拌した。完了時に、その反応物を **MeOH** ($0.2 mL$) でクエンチした。それを溶離溶媒として水 (0.1% TFA 調節剤含有) 中の $0-100\%$ ACN を使用する **Phenomenex Synergi C18** カラム ($150 mm \times 30 mm \times 4 \mu m$) での **prep HPLC** を用いて精製して、**59A** が得られた。

LCMS分析 $C_{19}H_{21}N_3O_3$ に対する計算値: 339.2 ; 実測値: $340.2 (M+H)^+$. ^1H NMR ($500 MHz$, メタノール- d_4) δ 7.01-7.50 (m, 5H), 6.01 (d, $J = 7.32 Hz$, 1H), 4.12 (dd, $J = 2.90, 11.75 Hz$, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.59 (br dd, $J = 2.52, 15.34 Hz$, 1H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 1H), 1.98 (br d, $J = 13.73 Hz$, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H), 1.72 (tq, $J = 3.47, 13.61 Hz$, 1H), 1.43 (s, 3H).

【0172】

実施例8の化合物**59A**を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物**59B**を **Int-59f-P2** から調製した。

LCMS分析 $C_{19}H_{21}N_3O_3$ に対する計算値: 339.2 ; 実測値: $340.2 (M+H)^+$. ^1H NMR ($500 MHz$, メタノール- d_4) δ 7.07-7.46 (m, 5H), 6.01 (d, $J = 7.32 Hz$, 1H), 4.12 (dd, $J = 2.82, 11.83 Hz$, 1H), 3.20-3.29 (m, 3H), 2.59 (dd, $J = 2.67, 15.34 Hz$, 1H), 2.25 (dq, $J = 4.04, 12.84 Hz$, 1H), 2.05-2.16 (m, 1H), 1.98 (td, $J = 2.86, 13.66 Hz$, 1H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.40-1.46 (m, 3H).

【0173】

実施例9

化合物**60A**及び化合物**60B**の調製

6-ヒドロキシ-4-メチル-1-フェニル-2, 3, 3a, 4-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] ピロロ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアジン-5, 7-ジオン

10

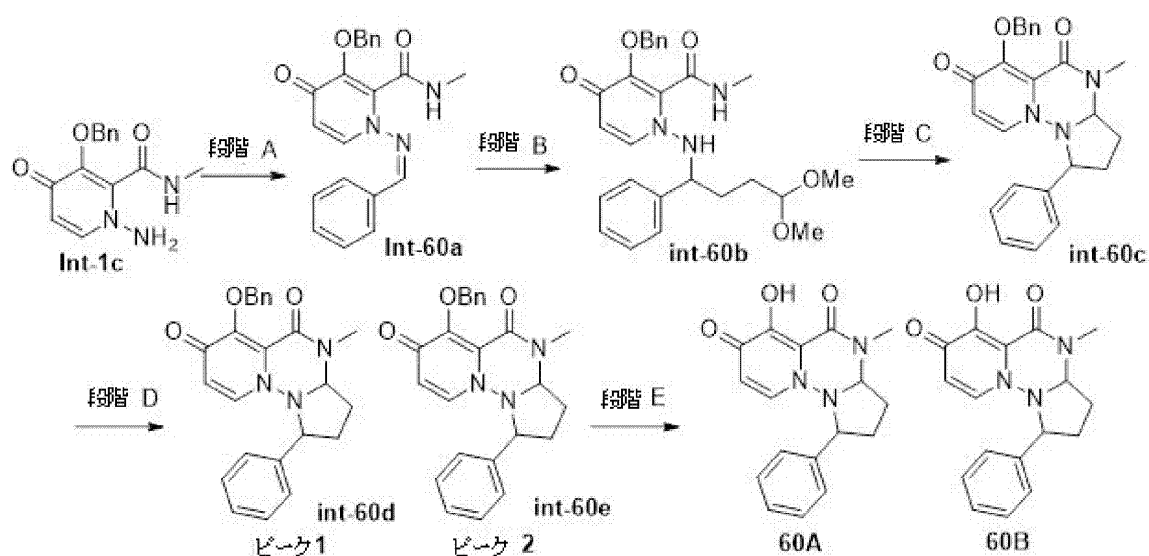
20

30

40

50

【化 17】



段階 A — 化合物 Int-60a の合成

Int-1c (1 g, 3.66 mmol) の EtOH (10 mL) 中の溶液に、ベンズアルデヒド (0.777 g, 7.32 mmol) を N_2 下で添加した。その反応物を 80 °C で 10 時間撹拌した。完了時に、その反応物を濃縮し、溶離溶媒として DCM 中の 0 ~ 10 % MeOH を使用する 40 g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、Int-60a が得られた。

LCMS 分析 $C_{21}H_{19}N_3O_3$ に対する計算値: 361.1; 実測値: 362.2 ($M+H$)⁺.

【0174】

段階 B — 化合物 Int-60b の合成

10-(3,5-ジメトキシフェニル)-9-メチル-1,3,6,8-テトラメトキシアクリジン-10-イウム テトラフルオロボレート (8.87 mg, 0.014 mmol) と Na_2CO_3 (73.3 mg, 0.692 mmol) と Int-60a (50 mg, 0.138 mmol) のジオキサン (1384 μ L) 中の溶液に、 N_2 を 2 分間通気し、続いて、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチル-2-(トリメチルシリル)トリシラン-2-オール (36.6 mg, 0.138 mmol) 及び 3-ブromo-1,1-ジメトキシプロパン (101 mg, 0.553 mmol) を添加した。得られた混合物に Kessil Lamps (Kessil KSH150B Grow Light Blue (34 w)、反応容器から 7 cm 離して 20 °C で 15 時間) を 16 時間照射した。完了時に、粗製生成物を水 (0.1 % TFA 調節剤含有) 中の 30-100 % ACN を使用する C18 逆相カラム (YMC-Actus Triart C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m) で精製して、Int-60b が得られた。

LCMS 分析 $C_{26}H_{31}N_3O_5$ に対する計算値: 465.2; 実測値: 466.2 ($M+H$)⁺.

【0175】

段階 C — 化合物 Int-60c の合成

Int-60b (10 mg, 0.021 mmol) の ACN (1 mL) と H_2O (0.2 mL) 中の溶液に、 $MsOH$ (4.18 μ L, 0.064 mmol) を添加した。その混合物を 60 °C で 2 時間撹拌した。完了時に、その反応混合物を水 (0.1 % TFA 調節剤含有) 中の 30-100 % ACN を使用する分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 150 $\times$ 30 mm $\times$ 5 μ m) で直接精製して、Int-60c が得られた。

LCMS 分析 $C_{24}H_{23}N_3O_3$ に対する計算値: 401.2; 実測値: 402.0 ($M+H$)⁺.

【0176】

段階D — 化合物Int-60d及び化合物Int-60eの合成

Int-27c (35 mg、0.087 mmol) をSFCで分割して、1番目の溶出ピークInt-60d及び2番目の溶出ピークInt-60eが得られた。SFC条件：Daicel@chiralpak AD-Hカラム (250×30 mm、5 μm)；30% EtOH (0.1% NH₃H₂O 含有)；60 mL/分。

LCMS分析 C₂₄H₂₃N₃O₃に対する計算値：401.2；実測値：402.0 (M+H)⁺。

【0177】

段階E — 化合物60Aの合成

Int-60d (17 mg、0.042 mmol) のACN (2 mL) 中の溶液に、臭化マグネシウム (39.0 mg、0.212 mmol) を25℃で添加し、それを16時間攪拌した。完了時に、その混合物をMeOH (0.2 mL) で希釈し、溶離溶媒として水 (0.1% TFA 調節剤含有) 中の0-100% ACNを使用する逆相HPLC (Agela DuraShell C18 150 mm×25 mm×5 μm) で精製して、60Aが得られた。

LCMS分析 C₁₇H₁₇N₃O₃に対する計算値：311.2；実測値：312.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.34-7.46 (m, 1H), 7.38 (br d, J = 8.24 Hz, 4H), 7.07 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 3.97 Hz, 1H), 4.30-4.52 (m, 1H), 2.50-2.72 (m, 3H), 2.12-2.19 (m, 1H)。

【0178】

実施例9の化合物60Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物60Bを調製した。

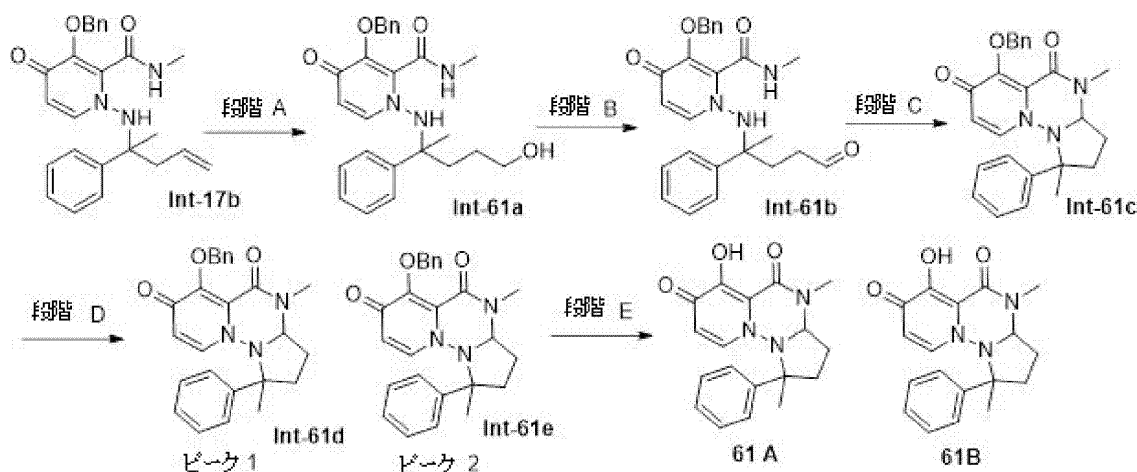
LCMS分析 C₁₇H₁₇N₃O₃に対する計算値：311.2；実測値：312.1 (M+H)⁺。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.33-7.49 (m, 5H), 7.09 (d, J = 7.48 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 4.12 Hz, 1H), 4.36-4.51 (m, 1H), 2.50-2.74 (m, 3H), 2.05-2.25 (m, 1H)。

【0179】

実施例10**化合物61A及び化合物61Bの調製**

6-ヒドロキシ-1, 4-ジメチル-1-フェニル-2, 3, 3a, 4-テトラヒドロ-1H-ピロリド [2, 1-f] ピロロ [1, 2-b] [1, 2, 4] トリアジン-5, 7-ジオン

【化18】

**段階A — 化合物Int-61aの合成**

Int-17b (420 mg、1.006 mmol) の無水THF (12 mL) 中の攪拌溶液に、0℃で、9-ボラビシクロ [3.3.1] ノナン (THF中0.5 M) (8.

0.5 mL、4.02 mmol) を滴下して加えた。得られた溶液を 0℃で 0.5 時間攪拌し、次いで、室温で 2 時間攪拌した。その反応物に追加の 9-BBN (THF 中 0.5 M) (4.02 mL、2.012 mmol) を添加した。得られた混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。完了時に、その冷却した混合物に、酢酸ナトリウム (825 mg、10.06 mmol) の水 (5 mL) 中の溶液及び過酸化水素 (水中 35%) (1.321 mL、15.09 mmol) を 0℃で滴下して加えた。得られた混合物を 0℃で 30 分間攪拌し、次いで、室温で 5 時間攪拌した。次いで、得られた反応物を EtOAc (100 mL) と水 (25 mL) の間で分配させた。水層を EtOAc でさらに 2 回抽出した (2 × 50 mL)。合わせた有機層を水中 10% Na₂S₂O₃ (約 50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒として EtOH 中の 0-100% EtOAc (3:1) / ヘキサンを使用する 100 g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、Int-61a が得られた。

LCMS m/z C₂₅H₂₉N₃O₄ に対する計算値: 435.2; 実測値 436.4 (M+H)⁺.

[0180]

段階 B - 化合物 Int-61b の合成

Int-61a (240 mg、0.551 mmol) の DCM (9184 μL) 中の攪拌懸濁液に、デスーマーチンペルヨージナン (280 mg、0.661 mmol) を 0℃で添加した。その混合物を室温で 2 時間攪拌した。完了時に、その反応混合物を DCM (200 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ (約 50 mL) で洗浄し、次いで、水中 10% Na₂S₂O₃ (約 50 mL) で洗浄した。その有機層を分離し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮して、Int-61b が得られた。

LCMS m/z C₂₅H₂₇N₃O₄ に対する計算値: 433.2; 実測値 434.4 (M+H)⁺.

[0181]

段階 C - 化合物 Int-61c の合成

Int-61b (100 mg、0.231 mmol) の DMF (3 mL) 中の攪拌溶液に、AcOH (262 μL) を室温で添加した。次いで、その混合物を 120℃で 2 時間攪拌した。完了時に、その混合物を室温まで冷却し、次いで、溶離溶媒として 0-100% アセトニトリル-水 (0.05% TFA で緩衝されている) を使用する Isco システム (RediSep Rf Gold C18 カラム 100 g) を用いる逆相 HPLC で精製して、Int-61c の TFA 塩形態 (88 mg、0.166 mmol) が得られた。次いで、上記生成物を DCM に再溶解させ、TEA (32 μL、0.23 mmol) を添加して中和し、溶離溶媒として 0-100% EtOAc-EtOH (3:1) / ヘキサンを使用する Isco システム (40 g シリカゲル gold カラム) を用いるフラッシュクロマトグラフィーで再精製して、Int-61c の遊離塩基形態が得られた。

LCMS m/z C₂₅H₂₅N₃O₃ に対する計算値: 415.2; 実測値 416.3 (M+H)⁺.

[0182]

段階 D - 化合物 Int-61d 及び化合物 Int-61e の合成

Int-28c (32 mg、0.077 mmol) を SFC で分割して、1 番目の溶出ピーク Int-61d 及び 2 番目の溶出ピーク Int-61e が得られた。SFC 条件: Daicel@ chiralpak OJ-H カラム (250 × 21 mm、5 μm); 30% IPA (0.2% DIPEA 含有); 50 mL/分。

LCMS m/z C₂₅H₂₅N₃O₃ に対する計算値: 415.2; 実測値 416.3 (M+H)⁺.

[0183]

段階 E - 化合物 61A の合成

丸底フラスコにパラジウム (炭素担持 10%) (17.93 mg、0.017 mmol) を添加し、続いて、EtOH (12 mL) 中の Int-61d (14 mg、0.034 mmol) を添加した。そのフラスコに水素バルーンを取り付けた。そのシステムを脱ガス及び H₂ によるフラッシュに 2 回付した。その混合物を、H₂ 下、室温で 40 分間攪拌した。完了時に、その触媒を濾去し、その濾液を濃縮した。残渣を、溶離溶媒として 5-100% アセトニトリル-水 (0.05% TFA で緩衝されている) を使用する Gilso

n System (Sunfire Prep 30×150mmカラム) を用いる逆相 HPLC で精製して、61A が得られた。

LCMS m/z $C_{18}H_{19}N_3O_3$ に対する計算値: 325.1; 実測値 326.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.59 (dd, J = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 12.5, 7.8 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H).

【0184】

実施例 10 の化合物 61A を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物 61B を Int-61e から調製した。

LCMS m/z $C_{18}H_{19}N_3O_3$ に対する計算値: 325.1; 実測値 326.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.33 (s, 9H), 3.18 (s, 3H), 2.60 (dd, J = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.24 (dd, J = 12.6, 7.9 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H).

【0185】

表 3 中の実施例は、実施例 10 に記載されている手順と同様の手順を用いて、適切な出発物質から調製した。

【0186】

10

20

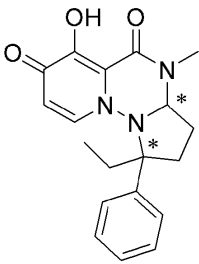
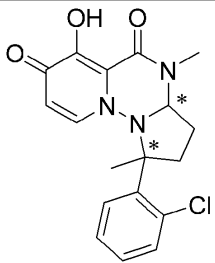
30

40

50

【表 4】

表 3

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
62A, 62B, 62C, 62D		340.2
	1-エチル-6-ヒドロキシ-4-メチル-1-フェニル-2,3,3a,4-テトラヒドロ-1H-ピリ ト [2,1-f]ピロ [1,2-b][1,2,4]トリアジソン-5,7-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak AD-H(250 mm * 30 mm, 5 μm), 条件: 0.1%NH ₃ .H ₂ O, MeOH, 60 mL/分、及び、 Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH ₃ .H ₂ O, MeOH, 70 mL/分	
63A (早いピーク) 63B (遅いピーク)		360.1
	1-(2-クロロフェニル)-6-ヒドロキシ-1,4-ジメチル-2,3,3a,4-テトラヒドロ-1 H-ピリト [2,1-f]ピロ [1,2-b][1,2,4]トリアジソン-5,7-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak OJ-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 30% MeOH (0.2% DIPA含有); 70 mL/分	

【 0 1 8 7 】

実施例 1 1

化合物 6 4 A、化合物 6 4 B、化合物 6 4 C 及び化合物 6 4 D の調製
2-アリル-1-(2-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1, 2, 3,
4, 4 a, 5-ヘキサヒドロジピリド [1, 2-b: 2', 1'-f] [1, 2, 4] トリ
アジン-6, 8-ジオン

10

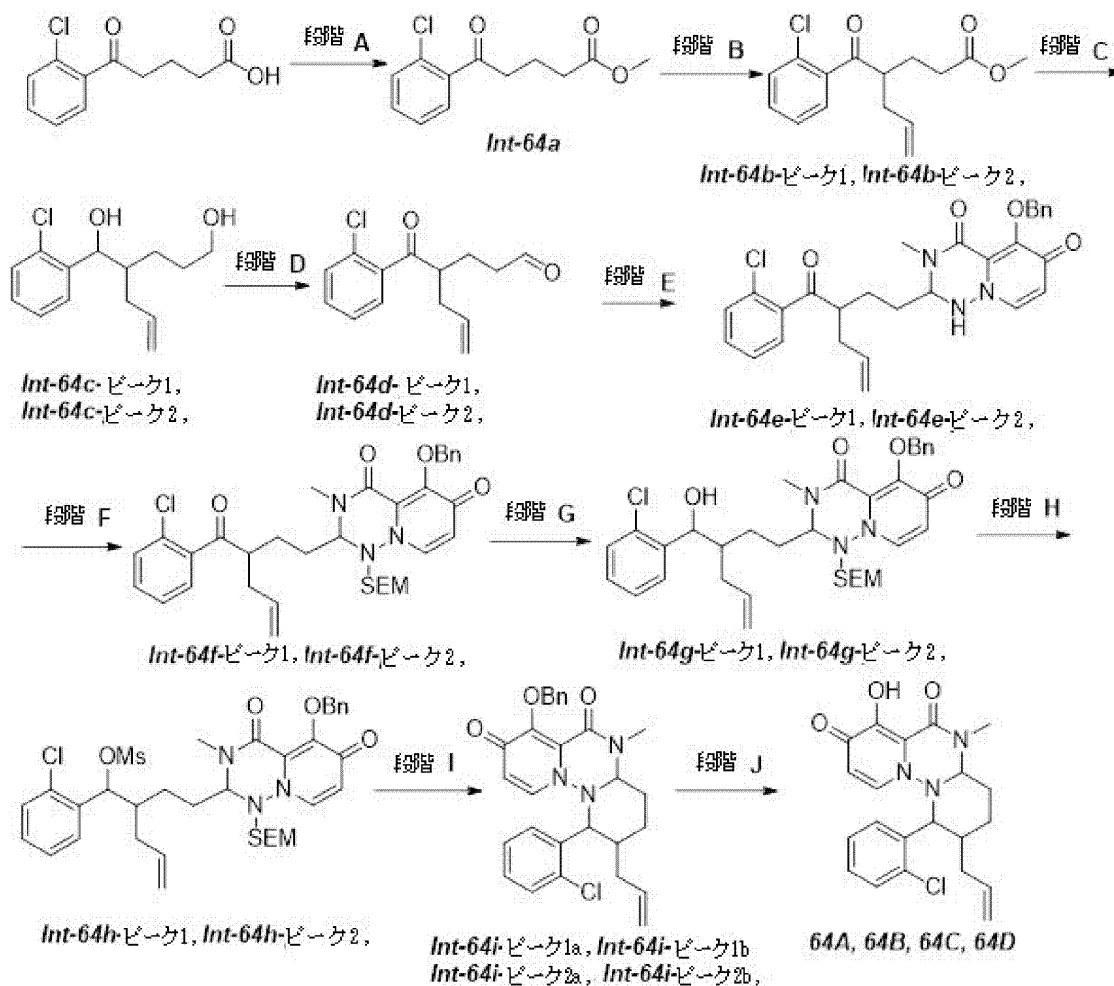
20

30

40

50

【化 19】



段階 A — 化合物 Int-64a の合成

窒素下、TMS-ジアゾメタン (16.68 mL、33.4 mmol、2 M) を、5-(2-クロロフェニル)-5-オキソペンタン酸 (5.04 g、22.24 mmol) の DCM (50 mL) とメタノール (16.6 mL) 中の溶液に 0℃ で添加した。その混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてヘキサン中の 0-50% EtOAc を使用する 80 g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、Int-64a が得られた。

LCMS 分析 $C_{12}H_{13}ClO_3$ に対する計算値: 240.1; 実測値: 241.2 (M+H)⁺

【0188】

段階 B — 化合物 Int-64b の合成

Int-64a (4.64 g、19.28 mmol) の THF (20 mL) 中の溶液に、N₂ 下、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド (19.33 mL、19.33 mmol、1 M) を室温で添加し、続いて、3-ブロモプロパー-1-エン (3.50 g、28.9 mmol) を添加した。その反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。完了時に、メタノール (10 mL) を添加した。その混合物を濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を添加した。その混合物を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機フラクションを Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてヘキサン中の 0-100% EtOAc を使用する 80 g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、メチル 4-(2-クロロベンゾイル)ヘプター-6-エノエートが得られた。その物質を、次いで、溶離溶媒として 10% MeOH を使用するキラル AD-H カラム (50 × 250 mm、5 μm) で分割して、Int-64b-ピーク 1 及び Int-64b-ピーク 2 が得られた。

LCMS分析 $C_{15}H_{17}ClO_3$ に対する計算値: 280.1; 実測値: 281.2 (M+H)⁺.
【0189】

段階C — 化合物Int-64c-ピーク1の合成

Int-64b-ピーク1 (993mg、3.54mmol) のTHF (35.4mL) 中の溶液に、LAH (189mg、4.98mmol) を0℃で少量ずつ添加し、1時間攪拌した。完了時に、上記反応物に、順次、水 (0.38mL)、15% NaOH (0.19mL) 及び水 (0.95mL) を添加した。それを、次いで、EtOAc (10mL) で希釈し、無水MgSO₄ (4g) を添加した。その混合物を室温で0.5時間攪拌し、濾過し、濃縮して、Int-64c-ピーク1が得られた。

LCMS分析 $C_{14}H_{19}ClO_2$ に対する計算値: 254.1; 実測値: 277.3 (M+Na)⁺.
【0190】

実施例11の化合物Int-64c-ピーク1を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物Int-64c-ピーク2を調製した。

LCMS分析 $C_{14}H_{19}ClO_2$ に対する計算値: 254.1; 実測値: 277.2 (M+Na)⁺.
【0191】

段階D — 化合物Int-64d-ピーク1の合成

デスーマーチンペルヨージナン (3090mg、7.29mmol) を、Int-64c-ピーク1 (928mg、3.64mmol) のジクロロメタン (36.40mL) 中の溶液に0℃で添加した。その混合物を室温で3時間攪拌した。完了時に、その反応物を濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてヘキサン中の0-100% EtOAcを使用する120g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、Int-64d-ピーク1が得られた。

LCMS分析 $C_{14}H_{15}ClO_2$ に対する計算値: 250.08; 実測値: 251.15 (M+H)⁺.
【0192】

実施例11の化合物Int-64d-ピーク1を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物Int-64d-ピーク2を調製した。

LCMS分析 $C_{14}H_{15}ClO_2$ に対する計算値: 250.0; 実測値: 250.9 (M+H)⁺.
【0193】

段階E — 化合物Int-64e-ピーク1の合成

封管内で、Int-64d-ピーク1 (710mg、2.83mmol) を、DMF (5.5mL) とAcOH (0.550mL) 中の1-アミノ-3-(ベンジルオキシ)-N-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド (774mg、2.83mmol) に添加した。得られた反応物を120℃で1.5時間攪拌した。完了時に、その反応物を冷却し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてDCM中の0-10% MeOHを使用する80g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、Int-64e-ピーク1 (1902mg、2.158mmol) が得られた。

LCMS分析 $C_{28}H_{28}ClN_3O_4$ に対する計算値: 505.18; 実測値: 506.26 (M+H)⁺.
【0194】

実施例11の化合物Int-64e-ピーク1を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物Int-64e-ピーク2を調製した。

LCMS分析 $C_{28}H_{28}ClN_3O_4$ に対する計算値: 505.2; 実測値: 506.3 (M+H)⁺.
【0195】

段階F — 化合物Int-64f-ピーク1の合成

Int-64e-ピーク1 (199mg、0.393mmol) のDCM (10mL) 中の攪拌溶液に、DIEA (0.137mL、0.787mmol) を添加し、続いて、SEMCL (0.070mL、0.393mmol) を0℃で添加した。得られた反応物を室温で16時間攪拌した。完了時に、それを濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてDCM中の0-10% MeOHを使用する40g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、Int-64f-ピーク1が得られた。

LCMS分析 $C_{34}H_{42}ClN_3O_5Si$ に対する計算値: 635.26; 実測値: 636.52 (M+H)⁺.

10

20

30

40

50

【0196】

実施例11の化合物Int-64f-ピーク1を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物Int-64f-ピーク2を調製した。

LCMS分析 $C_{34}H_{42}ClN_3O_5Si$ に対する計算値: 635.3; 実測値: 636.4 (M+H)⁺.

【0197】

段階G — 化合物Int-64g-ピーク1の合成

N₂下、ジクロロメタン (4 mL) とメタノール (2 mL) の混合物中のInt-64f-ピーク1 (193 mg、0.303 mmol) を-5℃まで冷却し、次いで、NaBH₄ (9.18 mg、0.243 mmol) を添加し、その混合物を1.5時間攪拌した。完了時に、その反応物を0.4 mLの1N HClでクエンチし、濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてDCM中の0-10% MeOHを使用する40 g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、Int-64g-ピーク1が得られた。

LCMS分析 $C_{34}H_{44}ClN_3O_5Si$ に対する計算値: 637.27; 実測値: 638.54 (M+H)⁺.

【0198】

実施例11の化合物Int-64g-ピーク1を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物Int-64g-ピーク2を調製した。

LCMS分析 $C_{34}H_{44}ClN_3O_5Si$ に対する計算値: 637.3; 実測値: 638.4 (M+H)⁺.

【0199】

段階H — 化合物Int-64h-ピーク1の合成

5.0 mLのDCM中の、Int-64g-ピーク1 (166 mg、0.260 mmol) の溶液を0℃まで冷却し、トリエチルアミン (0.181 mL、1.30 mmol) を添加し、続いて、メタンスルホニルクロリド (0.07 mL、0.898 mmol) を添加した。その反応物を室温で1.5時間攪拌した。完了時に、その反応物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、水で洗浄した。その有機層を分離し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮して、Int-64h-ピーク1が得られた。

LCMS分析 $C_{35}H_{46}ClN_3O_7SSi$ に対する計算値: 715.25; 実測値: 716.36 (M+H)⁺.

【0200】

実施例11の化合物Int-64h-ピーク1を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物Int-64h-ピーク2を調製した。

LCMS分析 $C_{35}H_{46}ClN_3O_7SSi$ に対する計算値: 715.3; 実測値: 716.4 (M+H)⁺.

【0201】

段階I — 化合物Int-64i-ピーク1aの合成

テトラブチルアンモニウムフルオリド (1.577 mL、1.577 mmol、1 M) を、5 mLのTHF中のInt-64h-ピーク1 (226 mg、0.315 mmol) の溶液に添加した。得られた反応物を60℃で2時間加熱した。追加のテトラブチルアンモニウムフルオリド (1.577 mL、1.577 mmol、1 M) を添加し、その混合物を1.5時間加熱した。完了時に、得られた反応物を濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてDCM中の0-10% MeOHを使用する24 g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、ラセミ物質が得られた。その物質を溶離溶媒として40% IPAを使用するキラルAS-Hカラム (21×250 mm、5 μM) を用いて分割して、Int-64i-ピーク1a及びInt-64i-ピーク1bが得られた。

LCMS分析 $C_{28}H_{28}ClN_3O_3$ に対する計算値: 489.18; 実測値: 490.35 (M+H)⁺.

【0202】

実施例11の化合物Int-31i-ピーク1を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物Int-64i-ピーク2a及び化合物Int-64i-ピーク2bを調製した。

LCMS分析 $C_{28}H_{28}ClN_3O_3$ に対する計算値: 489.2; 実測値: 490.3 (M+H)⁺.

【0203】

段階J — 化合物64Aの合成

Int-64i-ピーク1a (20 mg、0.041 mmol) の1 mLのDMF中の

10

20

30

40

50

溶液に、塩化リチウム（17.30mg、0.408mmol）を添加し、それを100℃で2.5時間攪拌した。完了時に、その反応物を濃縮した。残渣を、溶離溶媒として水（0.05% TFA調節剤）中の0-100%アセトニトリルを使用する逆相C18カラムを用いる分取HPLCで精製して、化合物64Aが得られた。

LCMS分析 $C_{21}H_{22}ClN_3O_3$ に対する計算値: 399.1; 実測値: 400.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.83 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.25 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.65 (dddd, J = 16.8, 10.2, 7.9, 6.5 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 5.02 – 4.95 (m, 1H), 4.95 – 4.87 (m, 1H), 4.79 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.58 (dq, J = 15.4, 3.2 Hz, 1H), 2.44 – 2.22 (m, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 1H), 1.89 – 1.72 (m, 2H), 1.48 (qd, J = 14.1, 3.4 Hz, 1H).

10

【0204】

実施例11の化合物64Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物64Bを調製した。

LCMS分析 $C_{21}H_{22}ClN_3O_3$ に対する計算値: 399.13; 実測値: 400.34 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.84 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 5.65 (dddd, J = 16.8, 10.2, 7.9, 6.5 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 4.98 (ddd, J = 10.1, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 17.0, 1.8 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.59 (dq, J = 15.6, 3.2 Hz, 1H), 2.33 (dddt, J = 48.0, 15.4, 14.0, 4.0 Hz, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 2H), 1.48 (tdd, J = 14.0, 11.9, 3.5 Hz, 1H).

20

【0205】

実施例11の化合物64Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物64Cを調製した。

LCMS分析 $C_{21}H_{22}ClN_3O_3$ に対する計算値: 399.1; 実測値: 400.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.84 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.8, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 5.65 (dddd, J = 16.8, 10.2, 7.9, 6.5 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 4.98 (ddt, J = 10.1, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.59 (dq, J = 15.6, 3.2 Hz, 1H), 2.38 (dt, J = 10.5, 8.1, 4.1 Hz, 1H), 2.29 (ddt, J = 17.3, 15.5, 3.7 Hz, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 1H), 1.49 (tdd, J = 14.1, 11.9, 3.5 Hz, 1H).

30

【0206】

実施例11の化合物64Cを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物64Dを調製した。

LCMS分析 $C_{21}H_{22}ClN_3O_3$ に対する計算値: 399.1; 実測値: 400.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.84 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.8, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.65 (dddd, J = 16.8, 10.2, 7.9, 6.5 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 5.02 – 4.94 (m, 1H), 4.99 – 4.87 (m, 1H), 4.80 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.60 (dq, J = 15.5, 3.2 Hz, 1H), 2.39 (dt, J = 10.5, 8.1, 4.1 Hz, 1H), 2.29 (ddt, J = 15.5, 14.0, 3.6 Hz, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 1H), 1.84 – 1.73 (m, 1H), 1.49 (tdd, J = 14.1, 11.9, 3.5 Hz, 1H).

40

【0207】

実施例12

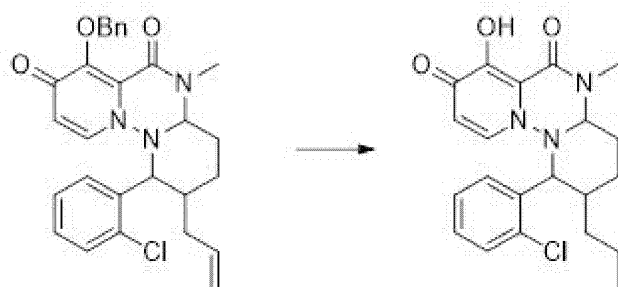
化合物65A及び化合物65Bの調製

1 – (2 – クロロフェニル) – 7 – ヒドロキシ – 5 – メチル – 2 – プロピル – 1, 2, 3

50

， 4， 4 a， 5－ヘキサヒドロジピリド [1， 2－b： 2'， 1'－f] [1， 2， 4] トリアジン－6， 8－ジオン

【化 2 0】



(Int-64i-ピーク1a， Int-64i-ピーク1b)

化合物 65A & B

10

段階 A — 化合物 6 5 A の合成

5 mL の酢酸エチル中の Int 6 4 i－ピーク 1 a (3 3 mg、0 . 0 6 7 mmol) の溶液に、C 担持 Pd (7 . 1 7 mg、0 . 0 6 7 mmol) を添加した。その混合物を脱ガスし、H₂ をフラッシュし、H₂ バルーン下で 5 時間攪拌した。その反応物を濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒として水 (0 . 0 5 % TFA 調節剤含有) 中のアセトニトリルを使用する C 1 8 カラムを用いる分取逆相 HPLC で精製して、化合物 6 5 A が得られた。

20

LCMS 分析 C₂₁H₂₄ClN₃O₃ に対する計算値: 401.2; 実測値: 402.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 7.4, 3.4 Hz, 1H), 6.09 – 6.02 (m, 1H), 5.35 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.60 (dq, J = 15.5, 3.3 Hz, 1H), 2.35–2.22 (m, 2H), 2.08 (dq, J = 14.0, 3.8 Hz, 1H), 1.50–1.29 (m, 2H), 1.23–1.09 (m, 1H), 1.05 (dtd, J = 14.4, 9.6, 4.7 Hz, 1H), 0.95 (dddd, J = 13.6, 10.0, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

【0 2 0 8】

実施例 1 2 の化合物 6 5 A を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物 6 5 B を Int－6 4 i－ピーク 1 b から調製した。

30

LCMS 分析 C₂₁H₂₄ClN₃O₃ に対する計算値: 401.2; 実測値: 402.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.82 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 8.7, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.60 (dq, J = 15.5, 3.3 Hz, 1H), 2.35–2.23 (m, 2H), 2.08 (dq, J = 13.9, 3.7 Hz, 1H), 1.51–1.29 (m, 2H), 1.16 (dddd, J = 13.2, 10.0, 7.4, 6.2 Hz, 1H), 1.05 (dtd, J = 14.4, 9.6, 4.7 Hz, 1H), 0.95 (dddd, J = 13.7, 10.0, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

【0 2 0 9】

40

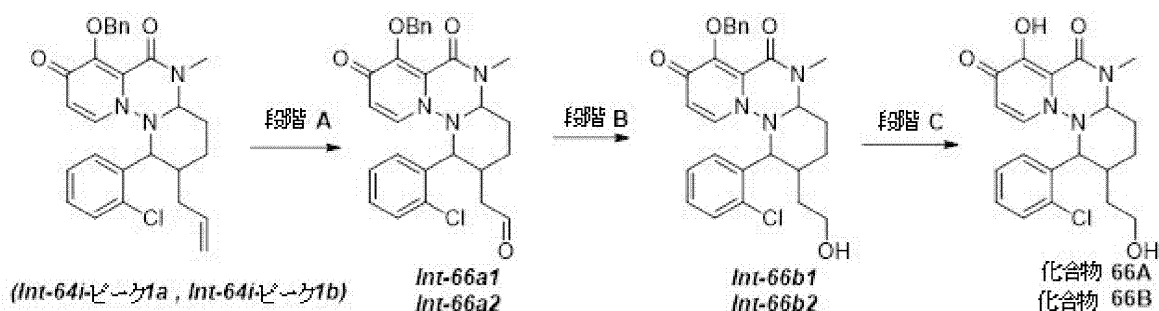
実施例 1 3

化合物 6 6 A 及び化合物 6 6 B の調製

1－(2－クロロフェニル)－7－ヒドロキシ－2－(2－ヒドロキシエチル)－5－メチル－1， 2， 3， 4， 4 a， 5－ヘキサヒドロジピリド [1， 2－b： 2'， 1'－f] [1， 2， 4] トリアジン－6， 8－ジオン

50

【化 2 1】



10

段階 A — 化合物 Int-66a1 の合成

Int-64i-ピーク1a (33.7 mg, 0.069 mmol) のアセトン (0.5 mL) と水 (0.5 mL) の混合物中の溶液に、 N_2 下 $0^\circ C$ で、過ヨウ素酸ナトリウム (58.8 mg, 0.275 mmol) を添加し、続いて、オスミウム酸カリウム二水和物 (1.014 mg, 2.75 μ mol) を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。完了時に、その反応物を濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解した。その有機層をチオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、Int-66a1 が得られた。

LCMS分析 $C_{27}H_{26}ClN_3O_4$ に対する計算値: 491.2; 実測値: 492.2 ($M+H$)⁺.

20

【0210】

実施例13の化合物 Int-66a1 を製造するのに使用した方法に本質的に従って、Int-66a2 を調製した。

LCMS分析 $C_{27}H_{26}ClN_3O_4$ に対する計算値: 491.2; 実測値: 492.1 ($M+H$)⁺.

【0211】

段階 B — 化合物 Int-66b1 の合成

Int-66a1 (30 mg, 0.061 mmol) の DCM (4 mL) と MeOH (2 mL) の混合物中の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (2.307 mg, 0.061 mmol) を $0^\circ C$ で添加し、1.5時間攪拌した。完了時に、その反応物を 1N HCl (0.06 mL) でクエンチし、濃縮した。残渣を、溶離溶媒として DCM 中の 0-10% MeOH を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、Int-66b1 が得られた。

LCMS分析 $C_{27}H_{28}ClN_3O_4$ に対する計算値: 493.2; 実測値: 494.4 ($M+H$)⁺.

30

【0212】

実施例13の化合物 Int-66b1 を製造するのに使用した方法に本質的に従って、Int-66b2 を調製した。

LCMS分析 $C_{27}H_{28}ClN_3O_4$ に対する計算値: 493.2; 実測値: 494.1 ($M+H$)⁺.

【0213】

段階 C — 化合物 66A の合成

塩化リチウム (45.3 mg, 1.06 mmol) を、Int-66b1 (26.4 mg, 0.053 mmol) の 2 mL の DMF 中の溶液に添加した。その反応物を $100^\circ C$ で 4.5時間攪拌した。完了時に、その混合物を冷却し、溶離溶媒として水 (0.05% TFA 調節剤含有) 中のアセトニトリルを使用する C18 カラムでの分取逆相 HPLC で精製して、化合物 66A が得られた。

40

LCMS分析 $C_{20}H_{22}ClN_3O_4$ に対する計算値: 403.1; 実測値 404.2: ($M+H$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 7.82 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41-7.25 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 9.5, 7.5 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 20.0, 7.4 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 14.9, 10.7 Hz, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 3.47 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.61 (ddd, J = 15.4, 7.0, 3.3 Hz, 1H), 2.44 (dt, J = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.12 (dq, J = 10.1, 3.4

50

Hz, 1H), 1.68–1.38 (m, 2H), 1.25 (q, J = 6.6 Hz, 1H).

【0214】

実施例13の化合物66Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物66Bを調製した。

LCMS分析 $C_{20}H_{22}ClN_3O_4$ に対する計算値: 403.1; 実測値: 404.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 7.85–7.78 (m, 1H), 7.52–7.42 (m, 1H), 7.42–7.26 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 10.0, 7.4 Hz, 1H), 6.08–5.99 (m, 1H), 5.36 (q, J = 2.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 14.8, 10.6 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 7.5, 5.5 Hz, 1H), 3.50–3.42 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.61 (ddq, J = 13.7, 6.4, 3.2 Hz, 1H), 2.44 (qt, J = 9.9, 5.1 Hz, 1H), 2.36–2.24 (m, 1H), 2.12 (ddq, J = 13.8, 7.1, 3.7 Hz, 1H), 1.62–1.39 (m, 2H), 1.33–1.21 (m, 1H).

10

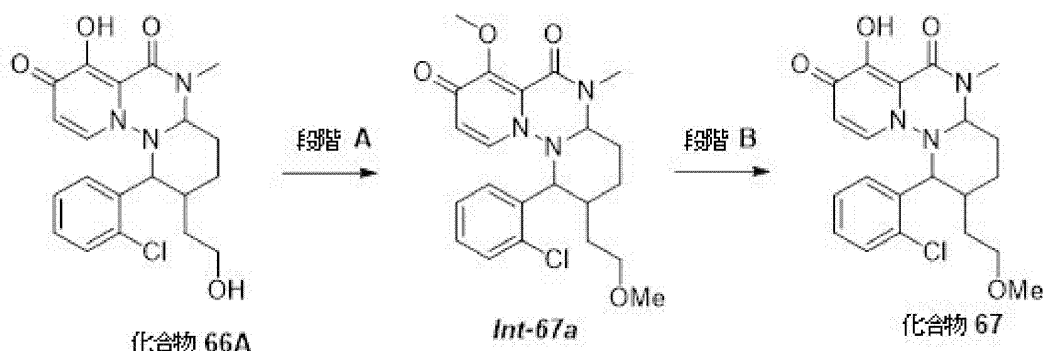
【0215】

実施例14

化合物67の調製

1-(2-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-2-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロジピリド[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン

【化22】



20

段階A — 化合物Int-67aの合成

30

化合物66A (3.6 mg, 6.95 μ mol) のDMF (1 mL) 中の溶液に、 N_2 下、水素化ナトリウム (1.668 mg, 0.042 mmol) を添加し、続いて、ヨードメタン (1.912 μ L, 0.03 mmol) を添加し、それを室温で16時間撹拌した。完了時に、得られた反応物を濾過し、溶離溶媒として水 (0.05% TFA 調節剤含有) 中の0–100% アセトニトリルを使用するC18カラムでの分取逆相HPLCで精製して、Int-67aが得られた。

LCMS分析 $C_{22}H_{26}ClN_3O_4$ に対する計算値: 431.2; 実測値: 432.2 (M+H)⁺.

【0216】

段階B — 化合物67の合成

40

塩化リチウム (4.658 mg, 0.110 mmol) を、Int-67a (2 mg, 0.0037 mmol) の2 mLのDMF中の溶液に添加し、それを2.5時間100°Cに加熱した。完了時に、その混合物を濃縮した。残渣を、溶離溶媒として水 (0.05% TFA 調節剤含有) 中の0–100% アセトニトリルを使用するC18カラムでの分取逆相HPLCで精製して、化合物67が得られた。

LCMS分析 $C_{21}H_{24}ClN_3O_4$ に対する計算値: 417.2; 実測値: 418.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 7.80 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (td, J = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.7, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.28–3.18 (m, 4H), 2.58 (dd, J = 15.4, 3.2 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.33–2.21 (m, 1H), 2.08 (dd, J = 13.8, 3.8 Hz, 1H),

50

1.54–1.42 (m, 1H), 1.31 (s, 2H), 1.31–1.20 (m, 1H).

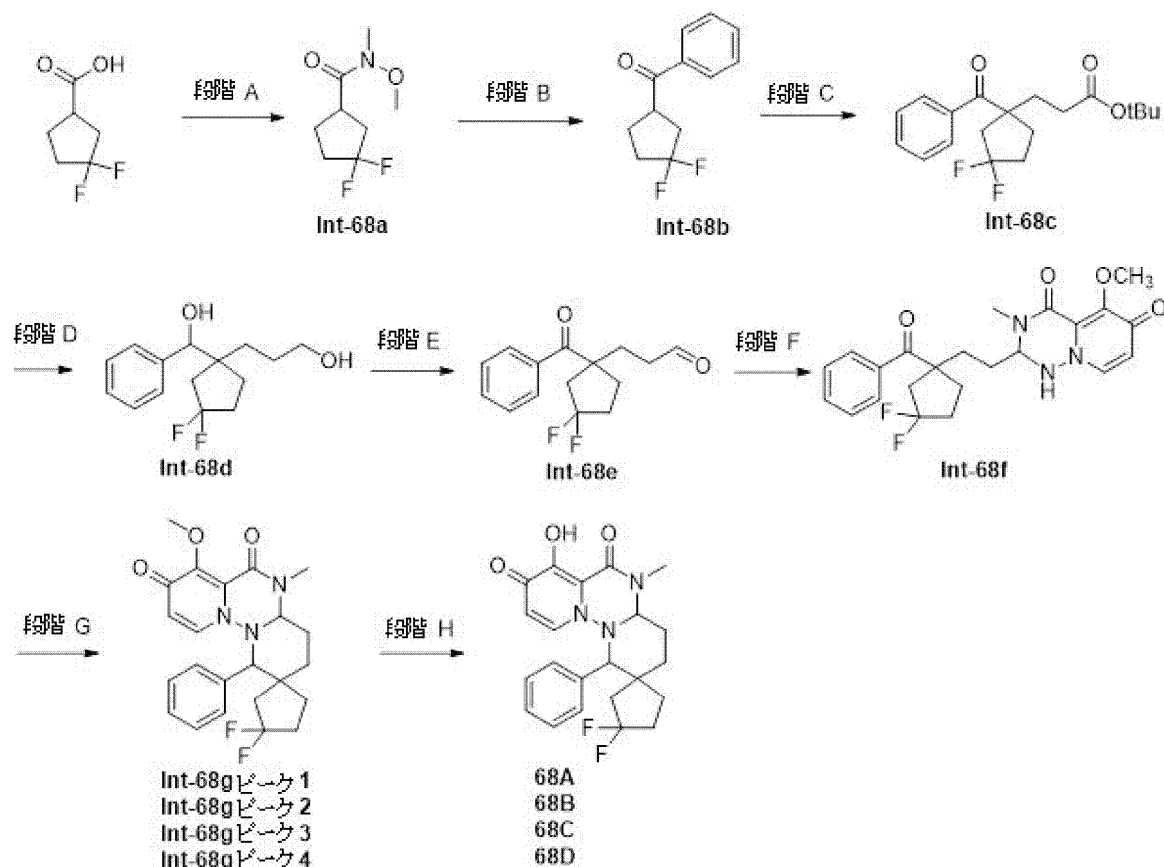
【0217】

実施例 15

化合物 68A、化合物 68B、化合物 68C、化合物 68D の調製

3, 3-ジフルオロ-7'-ヒドロキシ-5'-メチル-1'-フェニル-3', 4', 4a', 5'-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロペンタン-1, 2'-ジピリド[1, 2-b:2', 1'-f][1, 2, 4]トリアジン]-6', 8'-ジオン

【化23】



段階 A — 化合物 Int-68a の合成

3, 3-ジフルオロシクロペンタン-1-カルボン酸 (10 g、66.6 mmol) の 250 mL の DCM 中の溶液に、0℃で、HATU (25.3 g、66.6 mmol) 及び N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (25.8 g、200 mmol) を添加した。その溶液を室温で一晩攪拌した。完了時に、その反応混合物を水 (約 100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてヘキサン中の 0–80% EtOAc を使用する 220 g シリカゲルカラムで精製して、Int-68a が得られた。

LCMS 分析 C₈H₁₃F₂NO₂ に対する計算値: 193.19; 実測値: 194.4 (M+H)⁺

【0218】

段階 B — 化合物 Int-68b の合成

N₂ 下、Int-68a (10.5 g、54.3 mmol) を 200 mL の THF に溶解させ、次いで、フェニルマグネシウムブロミド (70.7 mL, 1M、70.7 mmol) を 0℃で添加した。その反応物を室温で 24 時間攪拌した。完了時に、飽和 NH₄Cl (約 100 mL) を添加し、その有機層を EtOAc (200 mL) で抽出した。その有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒として 0–80% EtOAc / ヘキサンを使用する 220 g シリカゲルカラムで精製して、Int-68b が得られた。

LCMS分析 $C_{12}H_{12}F_2O$ に対する計算値: 210.22; 実測値: 211.1 (M+H)⁺

【0219】

段階C — 化合物Int-68cの合成

N_2 下、Int-68b (2.508 g、11.93 mmol) のTHF (100 mL) 中の溶液に、0℃で、アクリル酸tert-ブチル (1.77 g、13.50 mmol) を添加し、続いて、ナトリウムt-ブトキシド (6.75 mL、2 M、13.50 mmol) を添加した。得られた反応物を2時間攪拌した。完了時に、その混合物をNH₄Cl水溶液の中に注ぎ入れ、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてヘキサン中の0-50% EtOAcを使用する80 g シリカゲルカラムで精製して、Int-68c が得られた。

10

LCMS分析 $C_{19}H_{24}F_2O_3$ に対する計算値: 338.39; 実測値: 361.01 (M+Na)⁺.

【0220】

段階D — 化合物Int-68dの合成

Int-68c (1.705 g、5.04 mmol) のTHF (45 mL) 中の溶液に、0℃で、LAH (0.269 g、7.09 mmol) を添加した。その反応物を室温で90分間攪拌した。完了時に、それを0.54 mLのH₂O、0.27 mLの15% NaOH、1.35 mLのH₂Oでクエンチし、次いで、EtOAc (25 mL) で希釈し、MgSO₄ (5 g) と一緒に室温で1時間攪拌した。それを濾過し、濃縮して、Int-68d が得られた。

20

LCMS分析 $C_{15}H_{20}F_2O_2$ に対する計算値: 270.32; 実測値: 253.2 (M-OH)⁺

【0221】

段階E — 化合物Int-68eの合成

デスーマーチンペルヨージナン (4971 mg、11.72 mmol) を、Int-68d (1440 mg、5.33 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 中の溶液に、0℃で添加した。その混合物を室温で2時間攪拌した。完了時に、その反応物を濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてヘキサン中の0-100% EtOAcを使用する80 g シリカゲルフラッシュカラムで精製して、Int-68e が得られた。

LCMS分析 $C_{15}H_{16}F_2O_2$ に対する計算値: 266.11; 実測値: 267.2 (M+H)⁺.

【0222】

段階F — 化合物Int-68fの合成

Int-68e (528 mg、1.98 mmol) のDMF (8.5 mL) 中の溶液に、酢酸 (0.9 mL) を添加し、続いて、1-アミノ-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド (391 mg、1.983 mmol) を添加し、120℃で2.5時間加熱した。完了時に、その混合物を濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂中の0-10% MeOHを使用する80 g シリカゲルカラムで精製して、Int-68f が得られた。

LCMS分析 $C_{23}H_{25}F_2N_3O_4$ に対する計算値: 445.18; 実測値: 446.2 (M+H)⁺.

【0223】

段階G — 化合物Int-68gの合成

Int-68f (633 mg、1.42 mmol) のトリフルオロエタノール (15 mL) 中の溶液に、トリエチルシラン (1.362 mL、8.53 mmol) 及びトリフル酸 (0.757 mL、8.53 mmol) を添加し、次いで、その混合物を35℃で16時間攪拌した。その反応物を冷却し、飽和水性NaHCO₃ (16 mL) で中和した。その混合物をDCMで抽出した。その有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を、最初に、CH₂Cl₂中の0-10% MeOHを使用する120 g シリカゲルカラムで精製し、次いで、水 (0.05% TFA調節剤含有) 中のACNを使用するSunFire C18 OBD Prepカラム (19×100 mm、5 μm) を用いる分取HPLCで精製して、ラセミInt-68g が得られた。その物質を溶離溶媒として70 mL / 分の25% EtOH (0.2% DIPEA 含有) を使用するAS-H (21×250 mm

40

50

、5 μ m) キラルカラムを用いて分割して、Int-68g-ピーク1、Int-68g-ピーク2、Int-68g-ピーク3及びInt-68g-ピーク4が得られた。

LCMS分析 $C_{23}H_{25}F_2N_3O_3$ に対する計算値: 429.19; 実測値: 430.2 (M+H)⁺ .

【0224】

段階H — 化合物68A、化合物68B、化合物68C及び化合物68Dの合成

DMF (1 mL) 中のInt-68g-ピーク1 (4 mg、9.31 μ mol) の攪拌混合物に、塩化リチウム (47 mg、1.1 mmol) を室温で添加した。その混合物を100°Cで5時間攪拌した。完了時に、その混合物を冷却した。残渣を、溶離溶媒として水 (0.05% TFA 調節剤含有) 中のACNを使用するSunFire C18 OBD Prepカラム (19×100 mm、5 μ m) での分取HPLCで精製して、化合物68Aが得られた。

10

LCMS分析 $C_{22}H_{23}F_2N_3O_3$ に対する計算値: 415.17; 実測値: 416.17 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.91 (ddd, J = 13.6, 9.0, 4.0 Hz, 1H), 2.50 – 2.34 (m, 2H), 2.09 (t, J = 13.0 Hz, 1H), 2.00 – 1.88 (m, 3H), 1.88 – 1.68 (m, 3H).

【0225】

実施例15の68Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、68Bを調製した。

LCMS分析 $C_{22}H_{23}F_2N_3O_3$ に対する計算値: 415.17; 実測値: 416.17 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.95 – 7.79 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.22 – 2.97 (m, 1H), 2.51 (dq, J = 15.8, 3.1 Hz, 1H), 2.44 – 2.22 (m, 2H), 1.97 – 1.71 (m, 3H), 1.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.11 (tdd, J = 21.0, 13.0, 8.6 Hz, 1H).

20

【0226】

実施例15の68Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、68Cを調製した。

LCMS分析 $C_{22}H_{23}F_2N_3O_3$ に対する計算値: 415.17; 実測値: 416.17 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.91 (ddd, J = 13.6, 9.1, 4.0 Hz, 1H), 2.52 – 2.32 (m, 2H), 2.18 – 2.03 (m, 1H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.90 – 1.64 (m, 4H).

30

【0227】

実施例15の68Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、68Dを調製した。

LCMS分析 $C_{22}H_{23}F_2N_3O_3$ に対する計算値: 415.17; 実測値: 416.19 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.86 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.18 – 3.06 (m, 1H), 2.51 (dq, J = 15.9, 3.1 Hz, 1H), 2.39 – 2.25 (m, 2H), 1.91 – 1.74 (m, 3H), 1.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.11 (tdd, J = 21.1, 13.3, 8.7 Hz, 1H).

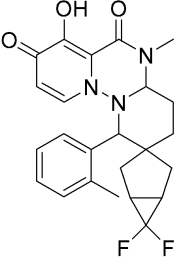
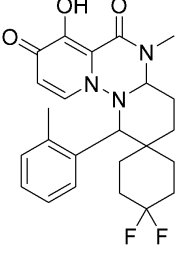
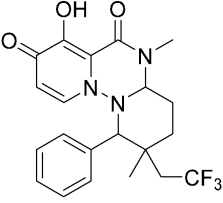
40

【0228】

表4中の実施例は、実施例15に記載されている手順と同様の手順を用いて、適切な出発物質から調製した。

【0229】

【表 5】
表4

実施例	構 造	実測値 <i>m/z</i> [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
69A (ピーク1) 69B (ピーク2) 69C (ピーク3)		442.2
	6,6-ジフルオロ-7'-ヒドロキシ-5'-メチル-1'-(<i>o</i> -トリル)-3',4',4a',5'-テトラヒドロ-1'H-スピロ[ヒンクロ[3.1.0]ヘキサ-3,2'-ジヒドリド[1,2- <i>b</i> :2',1'- <i>f</i>][1,2,4]トリアジン]-6',8'-ジエン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak AD-H(250 mm *21 mm, 5 μm), 条件:40% IPA (0.2% DIPA含有), 50 mL/分	
70A (ピーク1) 70B (ピーク2)		444.2
	4,4-ジフルオロ-7'-ヒドロキシ-5'-メチル-1'-(<i>o</i> -トリル)-3',4',4a',5'-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロヘキサ-1,2'ジヒドリド[1,2- <i>b</i> :2',1'- <i>f</i>][1,2,4]トリアジン]-6',8'-ジエン,	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 40% EtOH; 50 mL/分	
71A (ピーク1) 71B (ピーク2)		422.2
	7-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-1-フェニル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,	

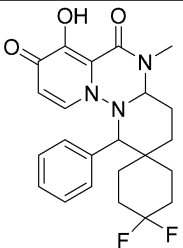
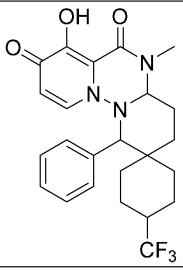
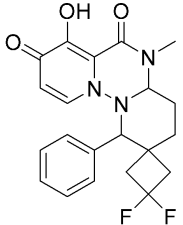
10

20

30

40

50

	4a,5-ヘキサヒドロシニトリド[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオリ ン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak AS (250 mm * 30 mm, 5 µm), 条件: 0.1% NH ₃ ·H ₂ O, 30% MeOH, 60 mL/分	
72A (ピーク1) 72B (ピーク2)		430.2
	4,4-ジフルオロ-7'-ヒドロキシ-5'-メチル-1'-フェニル-3',4',4a',5'-テトラヒドロ- 1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-シニトリド[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ ン]-6',8'-ジオリ ン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm * 30 mm, 5 µm), 条件: 0.1% NH ₃ ·H ₂ O, 45% EtOH, 60 mL/分	
73A (ピーク1) 73B (ピーク2) 73C (ピーク3) 73D (ピーク4)		462.3
	7'-ヒドロキシ-5'-メチル-1'-フェニル-4-(トリフルオロメチル)-3',4',4a',5'-テトラヒ ドロ-1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-シニトリド[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]ト リアジン]-6',8'-ジオリ ン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak AD-H カラム (250*21 mm, 10 µm); 30% EtOH; 0.2% DIPA, 50 mL/分	
74A (ピーク1) 74B (ピーク2) 74C (ピーク3) 74D (ピーク4)		402.3
	3,3-ジフルオロ-7'-ヒドロキシ-5'-メチル-1'-フェニル-3',4',4a',5'-テトラヒドロ- ロ-	

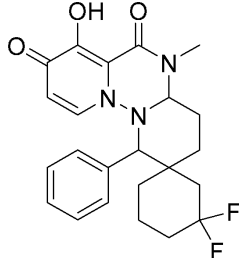
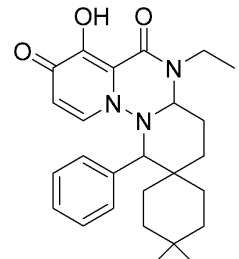
10

20

30

40

50

	1'H-スピロ[シクロフタン-1,2'-ジヒドリド[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン]-6',8'-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 30% MeOH; 0.2% DIPA, 70 mL/分	
75A (ピーク1) 75B (ピーク2) 75C (ピーク3) 75D (ピーク4)	 3,3-ジフルオロ-7'-ヒドロキシ-5'-メチル-1'-フェニル-3',4',4a',5'-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-ジヒドリド[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン]-6',8'-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel®chiralpak AD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 35% EtOH, 50g/分 (ピーク1及び2の場合); 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel®chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 25% EtOH, 50g/分 (ピーク3及び4の場合)	430.4
76A (ピーク1) 76B (ピーク2)	 5'-エチル-4,4-ジフルオロ-7'-ヒドロキシ-1'-フェニル-3',4',4a',5'-テトラヒドロ-1'H-スピロ[シクロヘキサン-1,2'-ジヒドリド[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン]-6',8'-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel®chiralpak AD-H カラム (250 mm * 30 mm, 5 μm), 条件: 0.1%NH₃.H₂O, 50% EtOH, 60 mL/分	444.2

10

20

30

40

50

77A (ピーク1) 77B (ピーク2) 77C (ピーク3) 77D (ピーク4)	1-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak IG カラム (250 mm * 30 mm, 5 μm), 条件: 0.1%NH₃.H₂O, 20% EtOH, 60 mL/分	440.2
78A (ピーク1) 78B (ピーク2)	7-ヒドロキシ-4a,5-ジメチル-1-フェニル-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AD カラム (250 mm * 30 mm, 5 μm), 条件: 0.1%NH₃.H₂O, 25% EtOH, 60 mL/分	436.2
79A (ピーク1) 79B (ピーク2)	7-ヒドロキシ-4,5-ジメチル-1-(o-トリル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 30% EtOH, 0.2% DIPA, 60 mL/分	436.3

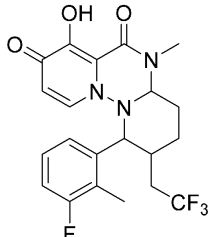
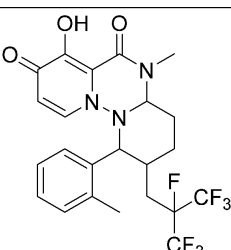
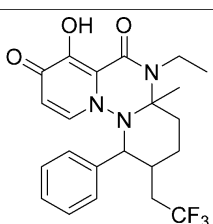
10

20

30

40

50

80A (ピーク1) 80B (ピーク2)		440.1
	1-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-ヒト [°] ロキシ-5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト [°] ロシ [°] ヒ [°] リト [°] [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ [°] ン-6,8-ジ [°] オン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 5 μm); 20% EtOH; 70 mL/分	
81A (ピーク1) 81B (ピーク2)		522.1
	7-ヒト [°] ロキシ-5-メチル-2-(2,3,3,3-テトラフルオロ-2-(トリフルオロメチル)フ [°] ロヒ [°] ル)-1-(o-トリル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト [°] ロシ [°] ヒ [°] リト [°] [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ [°] ン-6,8-ジ [°] オン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralcel OD-H カラム (250*21 mm, 5 μm); 25%EtOH; 50 mL/分	
82A (ピーク1) 82B (ピーク2)		436.1
	5-エチル-7-ヒト [°] ロキシ-4a-メチル-1-フェニル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト [°] ロシ [°] ヒ [°] リト [°] [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ [°] ン-6,8-ジ [°] オン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AD カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH ₃ .H ₂ O, 45% EtOH, 60 mL/分	

83A (ピーク1) 83B (ピーク2)	1-(3-ブロモフェニル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AS-H カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 30% EtOH, 60 mL/分	488.2, 489.3
84A (ピーク1) 84B (ピーク2)	2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak IC カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH₃.H₂O, 50% EtOH, 60 mL/分	442.3
85A (ピーク1) 85B (ピーク2) 85C (ピーク3) 85D (ピーク4)	7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-2-(2,3,4-トリフルオロフェニル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AD カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH₃.H₂O, 30% EtOH, 60 mL/分	456.3

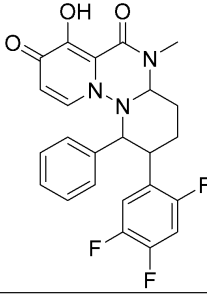
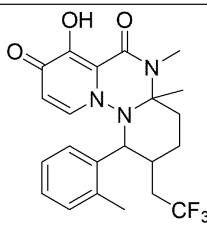
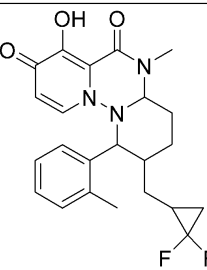
10

20

30

40

50

86A (ピーク1) 86B (ピーク2) 86C (ピーク3) 86D (ピーク4)		456.3	10
	7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-2-(2,4,5-トリフルオロフェニル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノピリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン		
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AD カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH ₃ .H ₂ O, 45% EtOH, 60 mL/分		
87A (ピーク1) 87B (ピーク2)		435.8	20
	7-ヒドロキシ-4a,5-ジメチル-1-(o-トリル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノピリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン		
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AD カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH ₃ .H ₂ O, 20% EtOH, 60 mL/分		
88A (ピーク1) 88B (ピーク2) 88C (ピーク3) 88D (ピーク4)		430.1	30
	2-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-(o-トリル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノピリト [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン		
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Phenomenex-Cellulose-2カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH ₃ .H ₂ O, 50% EtOH, 60 mL/分		

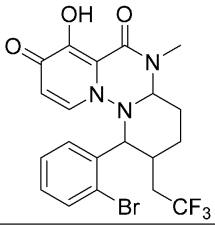
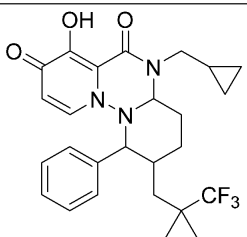
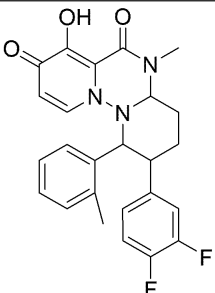
10

20

30

40

50

89A (ピーク1) 89B (ピーク2)		500.2, 502.3
	1-(2-ブロモフェニル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AD-Hカラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 30% EtOH, 60 mL/分	
90A (ピーク1) 90B (ピーク2)		488.1
	5-(シクロプロピルメチル)-7-ヒドロキシ-1-フェニル-2-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak IC カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH ₃ .H ₂ O, 45% MeOH, 60 mL/分	
91A (ピーク1) 91B (ピーク2)		452.1
	2-(3,4-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-(o-トリル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AD カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH ₃ .H ₂ O, 40% EtOH, 60 mL/分	

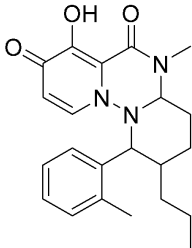
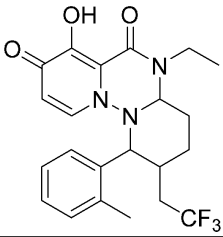
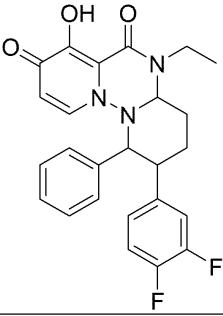
10

20

30

40

50

92A (ピーク1) 92B (ピーク2)		382.1	10
	7-ヒト ^ロ キシ-5-メチル-2-プロピ ^ル -1-(o-トリル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト ^ロ シ ^ビ リト ^ン [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ ^ン -6,8-ジ ^ン オン		
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AS カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH ₃ .H ₂ O, 40% EtOH, 60 mL/分		
93A (ピーク1) 93B (ピーク2)		436.1	20
	5-エチル-7-ヒト ^ロ キシ-1-(o-トリル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト ^ロ シ ^ビ リト ^ン [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ ^ン -6,8-ジ ^ン オン		
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AS カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH ₃ .H ₂ O, 50% EtOH, 60 mL/分		
94A (ピーク1) 94B (ピーク2)		452.3	30
	2-(3,4-ジ ^{フル} オロフェニル)-5-エチル-7-ヒト ^ロ キシ-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト ^ロ シ ^ビ リト ^ン [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ ^ン -6,8-ジ ^ン オン		
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 20% MeOH; 70 mL/分		

10

20

30

40

50

95A (ピーク1) 95B (ピーク2)	7-ヒト^{ロキシ}-5-メチル-1-(o-トリル)-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト^{ロシ}ヒ^{リト} [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ^ン-6,8-ジ^{オン} 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak OD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 20% IPA, 0.2% DIPA; 70 mL/分	436.2
96A (ピーク1) 96B (ピーク2)	5-エチル-1-(2-フルオロフェニル)-7-ヒト^{ロキシ}-2-プロピル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト^{ロシ}ヒ^{リト} [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ^ン-6,8-ジ^{オン} 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Phenomenex-Cellulose-2カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH₃.H₂O, 45% EtOH, 60 mL/分	400.1
97A (ピーク1) 97B (ピーク2)	5-エチル-7-ヒト^{ロキシ}-1-フェニル-2-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト^{ロシ}ヒ^{リト} [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ^ン-6,8-ジ^{オン} 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak IC カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH₃.H₂O, 50% EtOH, 60 mL/分	462.1

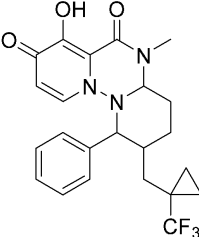
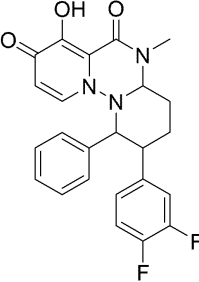
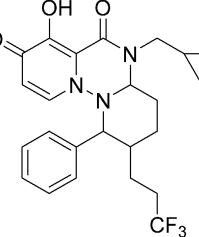
10

20

30

40

50

98A (ピーク1) 98B (ピーク2)	 7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-2-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシズビリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak OD-Hカラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH₃.H₂O, 25% EtOH, 60 mL/分	462.2
99A (ピーク1) 99B (ピーク2)	 2-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシズビリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 35% MeOH, 70 mL/分	438.2
100A (ピーク1) 100B (ピーク2)	 5-(シクロプロピルメチル)-7-ヒドロキシ-1-フェニル-2-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシズビリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak IC カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH₃.H₂O, 40% EtOH, 60 mL/分	462.1

10

20

30

40

50

101A (ピーク1) 101B (ピーク2)	2-(3,3-ジフルオロプロピル)-5-エチル-1-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak IC カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH₃.H₂O, 55% MeOH, 60 mL/分	436.1
102A (ピーク1) 102B (ピーク2)	2-(3,3-ジフルオロプロピル)-5-エチル-7-ヒドロキシ-1-(o-トリル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak OD カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 20% EtOH, 60 mL/分	432.4
103A (ピーク1) 103B (ピーク2)	2-(3,3-ジフルオロプロピル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-(o-トリル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AD カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm),	418.4

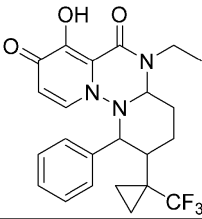
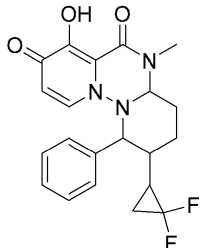
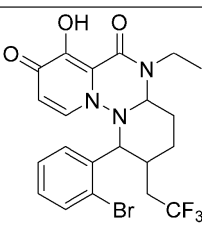
10

20

30

40

50

	条件: 20% EtOH, 60 mL/分	
104A (ピーク1) 104B (ピーク2)		448.2
	5-エチル-7-ヒドロキシ-1-フェニル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak OD-H カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH ₃ .H ₂ O, 25% EtOH, 60 mL/分	
105A (ピーク1) 105B (ピーク2)		402.1
	2-(2,2-シフルオロシクロプロピル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AD カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH ₃ .H ₂ O, 25% EtOH, 60 mL/分	
106A (ピーク1) 106B (ピーク2)		500.2, 502.3
	1-(2-ブロモフェニル)-5-エチル-7-ヒドロキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak OD-Hカラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 15% EtOH, 60 mL/分	

10

20

30

40

50

107A (ピーク1) 107B (ピーク2)	1-(2-シクロプロピルフェニル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AD カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH₃.H₂O, 25% EtOH, 60 mL/分	448.1
108A (ピーク1) 108B (ピーク2)	7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-2-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak OD-Hカラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH₃.H₂O, 25% EtOH, 60 mL/分	434.1
109A (ピーク1) 109B (ピーク2)	7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-2-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	422.2

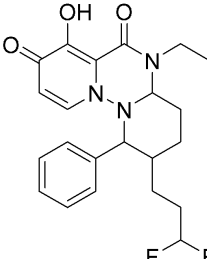
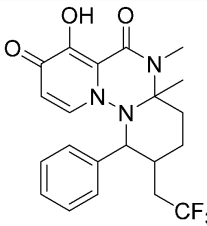
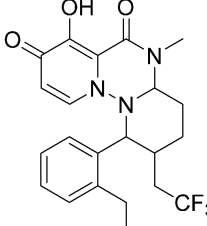
10

20

30

40

50

110A (ピーク1) 110B (ピーク2)		418.2	10
	2-(3,3-ジフルオロプロピル)-5-エチル-7-ヒドロキシ-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン		
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AD-Hカラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH ₃ .H ₂ O, 40% EtOH, 60 mL/分		
111A (ピーク1) 111B (ピーク2)		436.1	20
	7-ヒドロキシ-4a,5-ジメチル-1-フェニル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン		
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AD-Hカラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH ₃ .H ₂ O, 20% EtOH, 60 mL/分		
112A (ピーク1) 112B (ピーク2)		436.2	30
	1-(2-エチルフェニル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン		
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralcel OD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 25% MeOH, 50 mL/分		

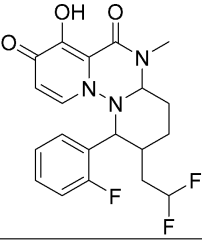
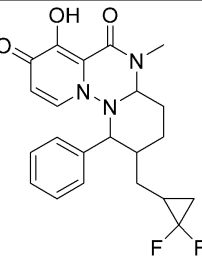
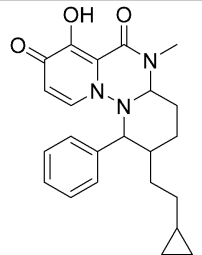
10

20

30

40

50

113A (ピーク1) 113B (ピーク2)	 2-((2,2-ジフルオロエチル)-1-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシンドロ[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジノン	408.2
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AS カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 0.1%NH ₃ .H ₂ O, 30% EtOH, 60 mL/分	
114A (ピーク1) 114B (ピーク2) 114C (ピーク3) 114D (ピーク4)	 2-(((2,2-ジフルオロシクロプロピル)メチル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシンドロ[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジノン	416.1
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AS カラム (250 mm * 30 mm, 10 μm), 条件: 30% EtOH, 60 mL/分	
115A (ピーク1) 115B (ピーク2) 115C (ピーク3) 115D (ピーク4)	 2-(2-(シクロプロピルメチル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシンドロ[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジノン	394.2
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 5 μm); 35% EtOH (0.2% DIPA含有); 70 mL/分 Daicel@ chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 5 μm);	

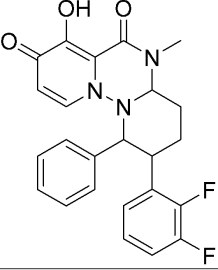
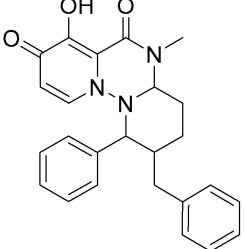
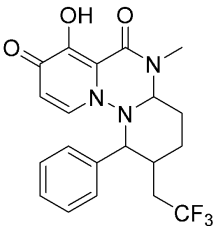
10

20

30

40

50

	50% EtOH (0.2% DIPA含有); 50 mL/分	
116A (ピーク1) 116B (ピーク2)		438.2
	2-(2,3-ジフルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 35% MeOH, 70 mL/分	
117A (ピーク1) 117B (ピーク2)		416.3
	2-ベンジル-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 30% EtOH, 70 mL/分	
118A (ピーク1) 118B (ピーク2)		408.2
	7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AS カラム (250*21 mm, 5 μm); 30% EtOH (0.2% NH ₃ H ₂ O含有); 70 mL/分	

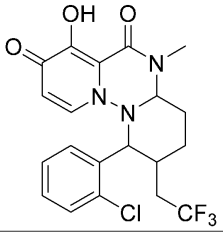
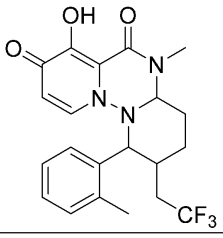
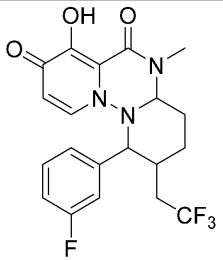
10

20

30

40

50

119A (ピーク1) 119B (ピーク2)		442.0	10
	1-(2-クロロフェニル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン		
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AD カラム (250*21 mm, 5 μm); 30% EtOH (0.2% NH ₃ H ₂ O含有); 70 mL/分		
120A (ピーク1) 120B (ピーク2)		422.1	20
	7-ヒドロキシ-5-メチル-1-(o-トリル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン		
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AD カラム (250*21 mm, 5 μm); 25% MeOH; 70 mL/分		
121A (ピーク1) 121B (ピーク2)		426.3	30
	1-(3-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン		
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 25% EtOH; 50 mL/分		

40

50

122A (ピーク1) 122B (ピーク2)	1-(4-フルオロフェニル)-7-ヒト^ロキシ-5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト^ロシ^ビリト^ロ [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジ^ンオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AD-H(250 mm* 21 mm, 5 μm), 条件: 15%EtOH, 70 mL/分	426.3
123A (ピーク1) 123B (ピーク2) 123C (ピーク3) 123D (ピーク4)	1-(2,6-ジ^{フル}オロフェニル)-7-ヒト^ロキシ-5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト^ロシ^ビリト^ロ [1,2-b:2',1'-f][1,2,4] トリアジン-6,8-ジ^ンオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 5 μm); 25% EtOH (0.2% DIPA 含有); 70 mL/分	444.2
124A (ピーク1) 124B (ピーク2)	2-(3,3-ジ^{フル}オロプロ^ロピ^ル)-7-ヒト^ロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト^ロシ^ビリト^ロ [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジ^ンオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AD-H カラム (250*21 mm, 5 μm); 15% MeOH (0.2% DIPA 含有); 70 mL/分	404.2

10

20

30

40

50

125A (ピーク1) 125B (ピーク2)	7-ヒドロキシ-1-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジノン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 5 μm); 25% MeOH; 70 mL/分	438.3
126A (ピーク1) 126B (ピーク2)	2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジノン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak AD-H カラム (250*21 mm, 5 μm); 20% MeOH, 0.1% DEA; 70 mL/分	404.3
127A (ピーク1) 127B (ピーク2)	1-(2-フルオロフェニル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシノリト[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジノン-6,8-ジオン 前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak IC カラム (250*21 mm, 5 μm); 50% MeOH (0.1% NH₃H₂O含有); 70 mL/分	426.3

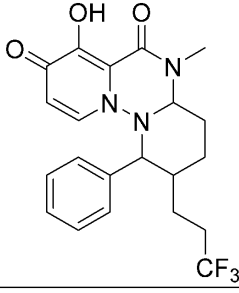
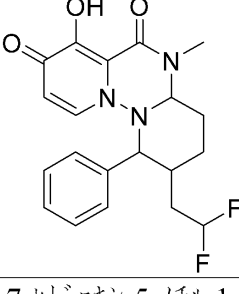
10

20

30

40

50

128A (ピーク1) 128B (ピーク2)		422.1	10
	7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-2-(3,3,3-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5,5-ヘキサヒドロジピリド [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン		
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak AD カラム (250*21 mm, 5 μm); 25% EtOH (0.1% NH ₃ H ₂ O含有); 70 mL/分		
129A (ピーク1) 129B (ピーク2) 129C (ピーク3) 129D (ピーク4)		390.2	20
	2-(2,2-ジフルオロエチル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5,5-ヘキサヒドロジピリド [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン		
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel@ chiralpak OD カラム (250*21 mm, 5 μm); 25% EtOH (0.1% NH ₃ H ₂ O含有); 70 mL/分		

30

【 0 2 3 0 】

実施例 1 6

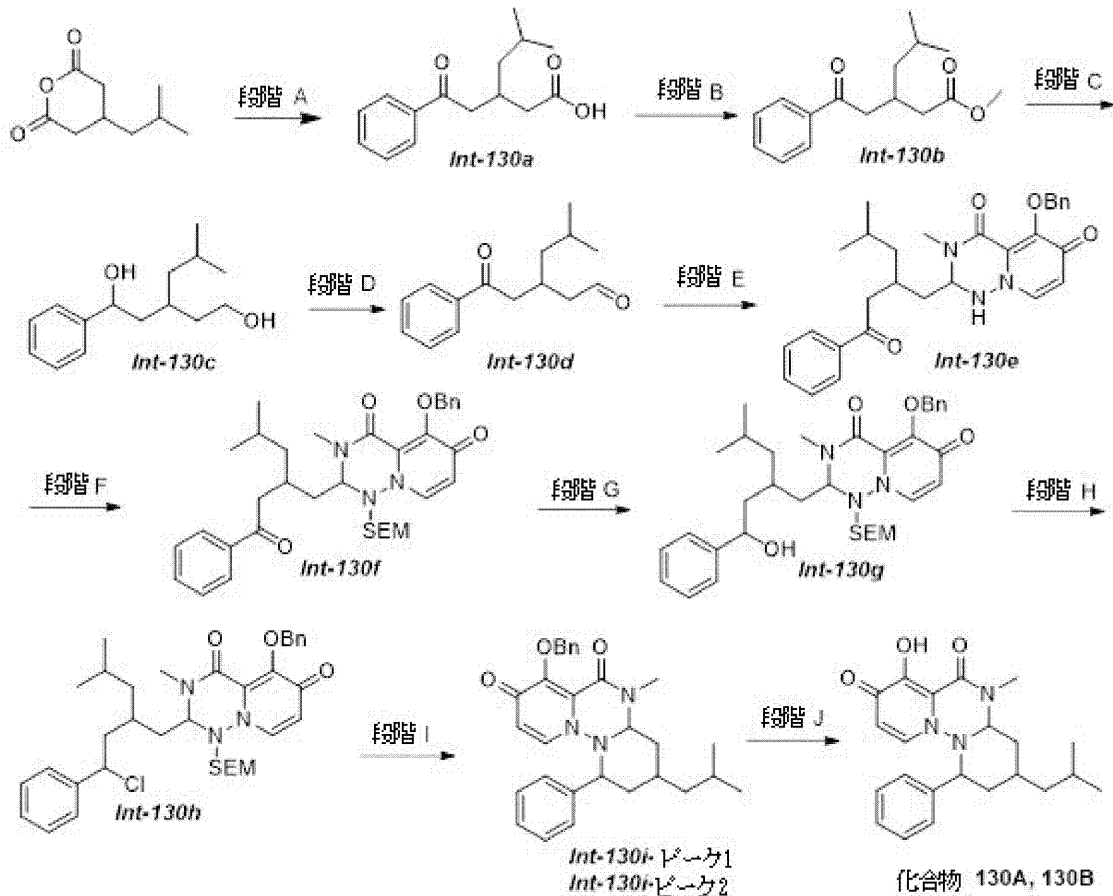
化合物 1 3 0 A 及び化合物 1 3 0 B の調製

7-ヒドロキシ-3-イソブチル-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5,5-ヘキサヒドロジピリド [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン

40

50

【化 2 4】

**段階 A — 化合物 *Int-130a* の合成**

4-イソブチルジヒドロ-2*h*-ピラン-2, 6 (3*h*)-ジオン (0.8 g、4.70 mmol) のトルエン (25 mL) 中の溶液を、トルエン (15 mL) 中の (−)−スパールテイン (1.404 mL、6.11 mmol) とフェニルマグネシウムクロリド (3.06 mL、6.11 mmol) の混合物に、N₂ 下、−78℃で添加した。その混合物を7時間攪拌した後、それを飽和塩化アンモニウム溶液 (12 mL) 及び2*N* NaOH (47 mL) でクエンチした。その混合物を50 mLのエーテルで抽出した。水層を6*N* HClで酸性化してpH 2とした。それをEtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、*Int-130a* が得られた。

LCMS分析 C₁₅H₂₀O₃ に対する計算値: 248.1; 実測値: 249.4 (M+H)⁺.

【0231】

段階 B — 化合物 *Int-130b* の合成

TMS-ジアゾメタン (3.56 mL、7.13 mmol) を、DCM (9.0 mL) とMeOH (3.0 mL) の混合物中の *Int-130a* (885 mg、3.56 mmol) に0℃で添加した。得られた反応物を1時間攪拌した。完了時に、それを濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてヘキサン中の0–100% EtOAcを使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、510 mgのラセミ物質が得られた。そのラセミ化合物を溶離溶媒として5% IPA (0.1% DI PA) を使用するキラル AD-H (21×250 mm、5 μm) カラムで分割して、*Int-130b*–ピーク1及び*Int-130b*–ピーク2が得られた。

LCMS分析 C₁₆H₂₂O₃ に対する計算値: 262.2; 実測値: 263.3 (M+H)⁺.

【0232】

段階 C — 化合物 *Int-130c* の合成

Int-130b-ピーク1 (181.4 mg、0.691 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液に、N₂ 下、水素化アルミニウムリチウム (39 mg、1.028 mmol) を 0℃ で添加した。その混合物をこの温度で 1 時間撹拌した。完了時に、水 (0.08 mL)、15% NaOH 溶液 (0.04 mL) 及び水 (0.2 mL) を順次添加した。それを酢酸エチル (50 mL) で希釈し、MgSO₄ (2 g) を添加した。混合物を室温で 0.5 時間撹拌した。それを濾過し、濃縮して、Int-130c が得られた。

LCMS分析 C₁₅H₂₄O₂ に対する計算値: 236.2; 実測値: 260.2 (M+Na)⁺.

【0233】

段階D — 化合物 Int-130d の合成

デスーマーチンペルヨージナン (607 mg、1.430 mmol) を、Int-130c (169 mg、0.715 mmol) の DCM (10 mL) 中の溶液に、0℃ で添加した。得られた反応物を室温で 1 時間撹拌した。完了時に、その反応物を濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてヘキサン中の 0-100% EtOAc を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、Int-130d が得られた。

LCMS分析 C₁₅H₂₀O₂ に対する計算値: 232.2; 実測値: 233.3 (M+H)⁺.

【0234】

段階E — 化合物 Int-130e の合成

酢酸 (0.25 mL) を含む、Int-130d (0.0536 g、0.231 mmol) と 1-アミノ-3-(ベンジルオキシ)-N-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド (0.063 g、0.231 mmol) の DMF (2.5 mL) 中の溶液を、封管内で 120℃ で 2 時間加熱した。完了時に、その反応混合物を濃縮した。残渣を、溶離溶媒として DCM 中の 0-10% MeOH を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、Int-130e が得られた。

LCMS分析 C₂₉H₃₃N₃O₄ に対する計算値: 487.3; 実測値: 488.4 (M+H)⁺.

【0235】

段階F — 化合物 Int-130f の合成

Int-130e (41 mg、0.084 mmol) の DCM (5.0 mL) 中の溶液に、DIEA (0.032 mL、0.185 mmol) を添加し、続いて、SEMCl (0.016 mL、0.092 mmol) を 0℃ で添加した。その反応物を室温で 1.5 時間撹拌した。完了時に、その反応物を濃縮した。残渣を、溶離溶媒として DCM 中の 0-10% MeOH を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、Int-130f が得られた。

LCMS分析 C₃₅H₄₇N₃O₅Si に対する計算値: 617.3; 実測値: 618.5 (M+H)⁺.

【0236】

段階G — 化合物 Int-130g の合成

DCM (2 mL) と MeOH (1 mL) の混合物中の Int-130f (39.5 mg、0.064 mmol) を 0℃ とし、NaBH₄ (4.84 mg、0.128 mmol) を添加した。得られた混合物をこの温度で 2 時間撹拌した。完了時に、その反応物を濃縮した。残渣を、溶離溶媒として DCM 中の 0-10% MeOH を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、Int-130g が得られた。

LCMS分析 C₃₅H₄₉N₃O₅Si に対する計算値: 619.3; 実測値: 620.3 (M+H)⁺.

【0237】

段階H — 化合物 Int-130h の合成

DCM (3.0 mL) 中の Int-130g (37.2 mg、0.060 mmol) を 0℃ まで冷却し、続いて、トリエチルアミン (0.042 mL、0.300 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (0.014 mL、0.180 mmol) を添加した。その反応物を室温で 1.5 時間撹拌した。完了時に、その反応物を DCM (15 mL) で希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、Int-130h が得られた。

LCMS分析 C₃₅H₄₈ClN₃O₄Si に対する計算値: 437.3; 実測値: 638.3 (M+H)⁺.

【0238】

段階Ⅰ — 化合物Int-130iの合成

テトラブチルアンモニウムフルオリド (0.501 mL、0.501 mmol) を、Int-130h (64 mg、0.100 mmol) の THF (5 mL) 中の溶液に室温で添加した。得られた混合物を 60 °C で 16 時間加熱した。完了時に、その反応物を濃縮した。残渣を、溶離溶媒として DCM 中の 0-10% MeOH を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで精製して、Int-130i (20 mg、0.057 mmol) が得られた。Int-130i を溶離溶媒として 30% IPA (0.2% DIPEA) を使用するキラル AD-H カラム (21 × 250 mm、5 μm) を用いて分割して、Int-130i-ピーク1及びInt-130i-ピーク2が得られた。

LCMS分析 C₂₉H₃₃N₃O₃に対する計算値: 471.2; 実測値: 472.3 (M+H)⁺.

【0239】

段階Ⅱ — 化合物130Aの合成

Int-130i-ピーク1 (3 mg、0.0064 mmol) の DMF (1 mL) 中の溶液に、塩化リチウム (8.08 mg、0.19 mmol) を添加し、その混合物を 100 °C で 3 時間撹拌した。完了時に、その反応物を濃縮した。残渣を、溶離溶媒として水 (0.05% TFA 調節剤) 中の ACN を使用する C18 カラムでの分取逆相 HPLC で精製して、化合物130Aが得られた。

LCMS分析 C₂₂H₂₇N₃O₃に対する計算値: 381.2; 実測値: 382.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.30 (s, b, 5H), 7.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.35 – 5.25 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.59 – 2.41 (m, 3H), 2.21 (s, b, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.70 (dt, J = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 1.61 (ddd, J = 15.2, 9.2, 6.1 Hz, 1H), 1.49 (dt, J = 13.9, 7.2 Hz, 1H), 0.98 (dd, J = 19.8, 6.5 Hz, 6H).

【0240】

実施例16の化合物130Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物130Bを調製した。

LCMS分析 C₂₂H₂₇N₃O₃に対する計算値: 381.2 実測値: 382.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.72 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.31 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.54 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.07 – 1.86 (m, 4H), 1.76 (tt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.31 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 6.3 Hz, 6H).

【0241】

実施例17

化合物131A、化合物131B、化合物131C、化合物131D、化合物131E及び化合物131Fの調製

5-エチル-7-ヒドロキシ-10-(メトキシメチル)-1-フェニル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロジピリド[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン

10

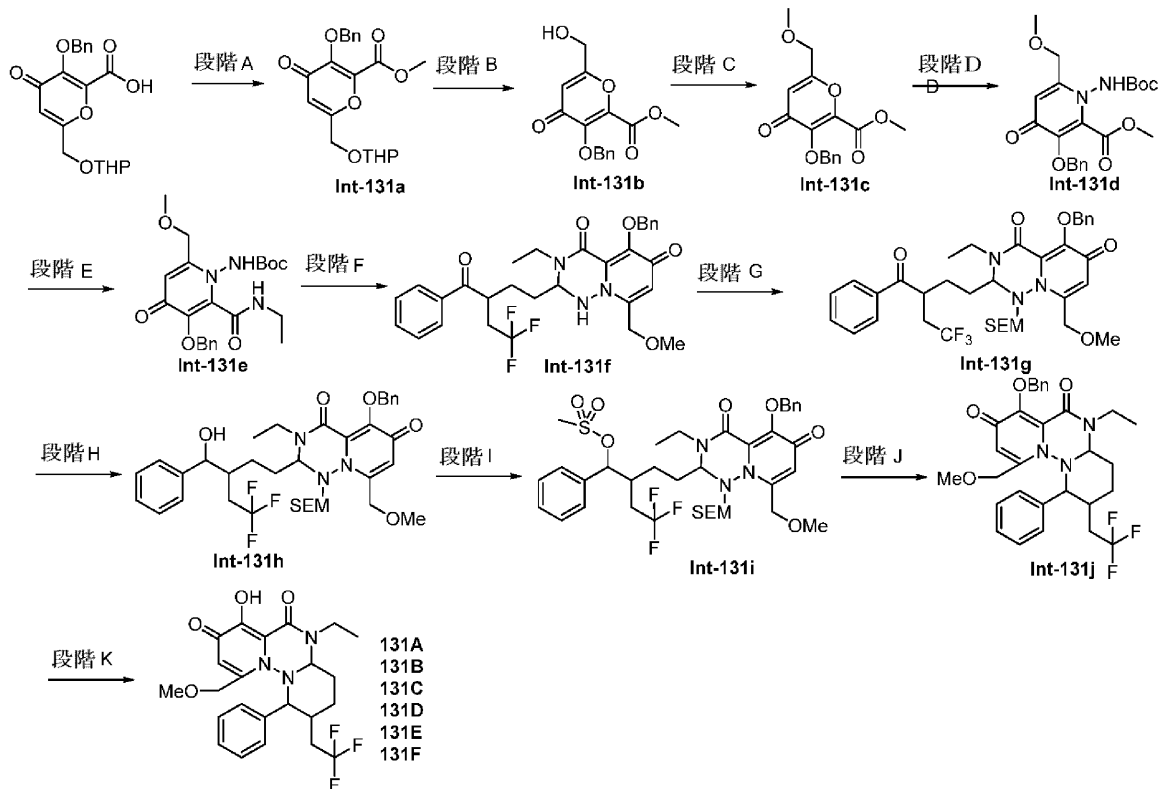
20

30

40

50

【化 2 5】



段階 A — 化合物 Int-131a の合成

N₂下、3-（ベンジルオキシ）-4-オキソ-6-（（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）メチル）-4H-ピラン-2-カルボン酸（5 g、13.87 mmol）を100 mLの1:1のMeOH/CH₂Cl₂に溶解させ、次いで、0℃まで冷却した。（トリメチルシリル（Trimethylsilyl））ジアゾメタン（6.94 mL、13.87 mmol）を滴下して加えた。得られた混合物を0℃で攪拌した。完了時に、それを濃縮して、Int-131aが得られた。粗製物は、それ以上精製することなく使用した。

LCMS分析 C₂₀H₂₂O₇に対する計算値: 374.3; 実測値: 375.2 (M+H)⁺.

【0242】

段階 B — 化合物 Int-131b の合成

Int-131a（5.1 g、13.62 mmol）のMeOH（15 mL）中の溶液に、N₂下室温で、ジオキサン中の塩化水素（10.22 mL、40.9 mmol）を添加した。その反応物をこの温度で1時間攪拌した。完了時に、それを濃縮した。残渣を100 mLのEtOAcで希釈し、続いて、100 mLの飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。その有機層をMgSO₄で脱水し、濃縮して、Int-131bが得られた。

LCMS分析 C₁₅H₁₄O₆に対する計算値: 290.2; 実測値: 291.0 (M+H)⁺.

【0243】

段階 C — 化合物 Int-131c の合成

Int-131b（5 g、17.23 mmol）のDMF（150 mL）中の攪拌溶液に、0℃で、ヨードメタン（2.93 g、20.67 mmol）を添加し、続いて、水素化ナトリウム（0.827 g、20.67 mmol）を添加した。得られた混合物をこの温度で1時間攪拌した。完了時に、それを100 mLの水でゆっくりとクエンチした。その混合物を2×100 mLのEtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてDCM中の0-10% MeOHを使用する120 g シリカゲルカラムで精製して、Int-131cが得られた。

LCMS分析 C₁₆H₁₆O₆に対する計算値: 304.3; 実測値: 305.0 (M+H)⁺.

【0244】

段階D — 化合物Int-131dの合成

ピリジニウム-p-トルエンスルホネート (4.68 g、18.63 mmol) と Int-131d (2.1 g、6.90 mmol) のDMA (40 mL) 中の溶液を、60℃まで加熱した。その後、その反応溶液に、tert-ブチルカルバゼート (1.277 g、9.66 mmol) のDMA (10 mL) 中の溶液を10分間かけてゆっくりと添加した。その反応溶液を60℃で48時間攪拌した。完了時に、その混合物に50 mLの水を添加した。それを2×50 mLのEtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離溶媒として0-100% EtOAc/ヘキサンを使用する120 g シリカゲルカラムで精製して、Int-131dが得られた。

LCMS分析 C₂₁H₂₆N₂O₇に対する計算値: 418.4; 実測値: 419.2 (M+H)⁺.

【0245】

段階E — 化合物Int-131eの合成

THF (14.34 mL、28.7 mmol) 中のInt-131d (1.2 g、2.87 mmol) とエタンアミンの混合物を、80℃で一晩加熱した。完了時に、それを濃縮した。上記残渣に、5 mLのDCM及び5 mLのTFAを添加した。それを室温で2時間攪拌した後、濃縮した。得られた残渣を、水 (0.05% TFA調節剤) 中の0-40% ACNを使用する100 g C18逆相カラムに付して、Int-131eが得られた。

LCMS分析 C₁₇H₂₁N₃O₄に対する計算値: 331.4 実測値: 332.1 (M+H)⁺.

【0246】

段階F — 化合物Int-131fの合成

Int-131e (240 mg、0.724 mmol) と4-ベンゾイル-6,6,6-トリフルオロヘキサナールを、密閉された20 mL容マイクロ波管の中で混合させた。その反応物を120℃で2.5時間攪拌した。完了時に、その反応物を冷却し、濃縮した。残渣を、0-10% CH₂Cl₂/MeOHで溶離させるISCO Redi-Sep 24カラムでのMPLC ISCO Combiflashで精製して、Int-131fが得られた。

LCMS分析 C₃₀H₃₂F₃N₃O₅に対する計算値: 571.6; 実測値: 572.4 (M+H)⁺.

【0247】

段階G — 化合物Int-131gの合成

N₂下、Int-131f (590 mg、1.032 mmol) のDCM (20 mL) 中の溶液に、DIEA (0.397 mL、2.271 mmol) 及びSEM-Cl (0.201 mL、1.135 mmol) を0℃で添加した。その反応物を25℃で一晩攪拌した後、それを濃縮した。残渣を、0-10% CH₂Cl₂/MeOHで溶離させるISCO Redi-Sep 40 gカラムでのMPLC ISCO Combiflashで精製して、Int-131gが得られた。

LCMS分析 C₃₆H₄₆F₃N₃O₆Siに対する計算値: 304; 実測値: 305.0 (M+H)⁺.

【0248】

段階H — 化合物Int-131hの合成

N₂下、Int-131g (680 mg、0.969 mmol) のDCM (10 mL) /MeOH (5 mL) 中の溶液に、NaBH₄ (36.7 mg、0.969 mmol) を0℃で添加した。その反応物を室温で1.5時間攪拌した。完了時に、その反応物を0℃まで冷却し、1N HCl (0.5 mL) でクエンチし、次いで、濃縮した。残渣を、0-10% CH₂Cl₂/MeOHで溶離させるISCO Redi-Sep 40 gカラムでのMPLC ISCO Combiflashで精製して、Int-131hが得られた。

LCMS分析 C₃₆H₄₈F₃N₃O₆Siに対する計算値: 703.8; 実測値: 704.6 (M+H)⁺.

【0249】

段階I — 化合物Int-131iの合成

N₂下、Int-131h (605 mg、0.860 mmol) のDCM (10 mL)

中の溶液に、TEA (599 μ L、4.30 mmol) を添加し、続いて、Ms-Cl (201 μ L、2.58 mmol) を0℃で添加した。その反応物を室温で1.0時間攪拌した。完了時に、その反応物をDCM (15 mL) で希釈し、次いで、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、Int-131i が得られた。これは、精製することなく次の段階に使用した。

LCMS分析 C₃₇H₅₀F₃N₃O₈SSi に対する計算値: 781.9 実測値: 782.4 (M+H)⁺.

【0250】

段階J — 化合物Int-131jの合成

N₂下、Int-131i (712 mg、0.911 mmol) のTHF (10 mL) 中の溶液に、THF中のTBAF (3.821 μ L、3.821 mmol) を60℃で添加した。その反応物をこの温度で4.0時間攪拌し、冷却し、濃縮した。残渣を、0-20%CH₂Cl₂/MeOHで溶離させるISCO Redi-Sep 40 gカラムでのMPLC ISCO Combiflashで精製して、2つのフラクションが得られた。両方のフラクションをSFC分割に付した。極性が低い方のフラクションは、SFC分割からの2つのピーク (Int-131j-ピーク1、及び、Int-131j-ピーク2) をもたらした。極性が高い方のフラクションは、SFC分割からの4つのピーク (Int-131j-ピーク3、Int-131j-ピーク4、Int-131j-ピーク5、及び、Int-131j-ピーク6) をもたらした。(SFC条件: Daicel@chiralpak OD-Hカラム (250×21 mm、5 μ m); 35% EtOH (0.1% DIEA 含有); 70 mL/分)。

LCMS分析 C₃₀H₃₂F₃N₃O₄ に対する計算値: 555.6 実測値: 556.5 (M+H)⁺.

【0251】

段階K — 化合物Int-131hの合成

Int-131j-ピーク1 (7 mg、0.013 mmol) をMeOH (1 mL) に溶解させた。そのフラスコを窒素で2回パージし、続いて、Pd/C (9.39 mg、8.82 μ mol) を添加した。それを水素で3回パージし、H₂バルーン下で1時間攪拌した。得られた反応混合物を、シリンジフィルターを通して濾過した後、濃縮した。残渣を、0-90%アセトニトリル/水 (0.1% TFA 調節剤含有) で溶離させる分取HPLC Reverse phase (C-18カラム) で精製して、131A が得られた。

LCMS分析 C₂₃H₂₆F₃N₃O₄ に対する計算値: 465.4; 実測値: 466.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.34 – 6.85 (m, 6 H), 5.27 (s, 1 H), 4.93 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 4.63 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 4.57 (s, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 2.93 – 2.81 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 1.97 (d, J = 9.7 Hz, 1 H).

【0252】

実施例17の化合物131Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物131Bを調製した。

LCMS分析 C₂₃H₂₆F₃N₃O₄ に対する計算値: 465.4; 実測値: 466.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.33 – 6.92 (m, 6 H), 5.29 (s, 1 H), 4.95 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 4.68 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 4.56 (s, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 2.93 – 2.68 (m, 3 H), 2.52 (s, 3 H), 1.98 (d, J = 9.2 Hz, 1 H).

【0253】

実施例17の化合物131Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物131Cを調製した。

LCMS分析 C₂₃H₂₆F₃N₃O₄ に対する計算値: 465.4; 実測値: 466.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.84 – 6.57 (m, 6 H), 6.18 (s, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 4.52 (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 4.14 (d, J = 10.9 Hz, 1 H), 3.90 (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 2.86 (q, J = 10.4 Hz, 1 H), 2.64 – 1.52 (m, 7 H).

【0254】

実施例17の化合物131Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物131Dを調製した。

LCMS分析 $C_{23}H_{26}F_3N_3O_4$ に対する計算値: 465.4; 実測値: 466.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 7.53 – 7.22 (m, 7 H), 6.29 (s, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 4.76 – 4.64 (m, 2 H), 4.22 (d, J = 14.3 Hz, 1 H), 3.38 (s, 4 H), 3.33 (s, 5 H), 2.84 – 2.67 (m, 2 H), 2.68 – 2.44 (m, 4 H), 2.10 – 1.96 (m, 2 H).

【0255】

実施例17の化合物131Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物131Eを調製した。

LCMS分析 $C_{23}H_{26}F_3N_3O_4$ に対する計算値: 465.4; 実測値: 466.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 7.30 (tt, J = 15.8, 6.8 Hz, 5 H), 6.24 (s, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 4.76 – 4.64 (m, 2 H), 4.22 (d, J = 14.2 Hz, 1 H), 3.50 – 3.34 (m, 5 H), 2.83 – 2.66 (m, 2 H), 2.65 – 2.43 (m, 3 H), 2.10 – 1.92 (m, 2 H).

【0256】

実施例17の化合物131Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物131Fを調製した。

LCMS分析 $C_{23}H_{26}F_3N_3O_4$ に対する計算値: 465.4; 実測値: 466.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.29 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 4.63 – 4.38 (m, 2 H), 4.19 (t, J = 12.5 Hz, 1 H), 3.96 (t, J = 14.8 Hz, 1 H), 3.36 – 3.26 (m, 6 H), 2.92 (d, J = 10.1 Hz, 1 H), 2.61 (d, J = 15.0 Hz, 1 H), 2.48 – 1.48 (m, 5 H).

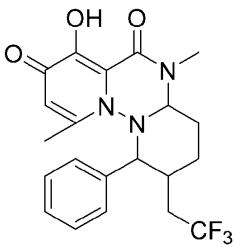
【0257】

表5中の実施例は、実施例17に記載されている手順と同様の手順を用いて、適切な出発物質から調製した。

【0258】

【表6】

表5

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
132A (ピーク1) 132B (ピーク2) 132C (ピーク3) 132D (ピーク4)		422.2
	7-ヒト [®] ロキシ-5,10-ジ [®] メチル-1-フェニル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒト [®] ロジ [®] ヒ [®] リト [®] [1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジ [®] ン-6,8-ジ [®] オン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel [®] chiralpak AS-H カラム (250*21 mm, 5 μ m); 50%EtOH; 50 mL/分、及び、 Daicel [®] chiralpak AD-H カラム (250*21 mm, 5 μ m); 25%EtOH (0.2% DIPA含有); 70 mL/分	

10

20

30

40

50

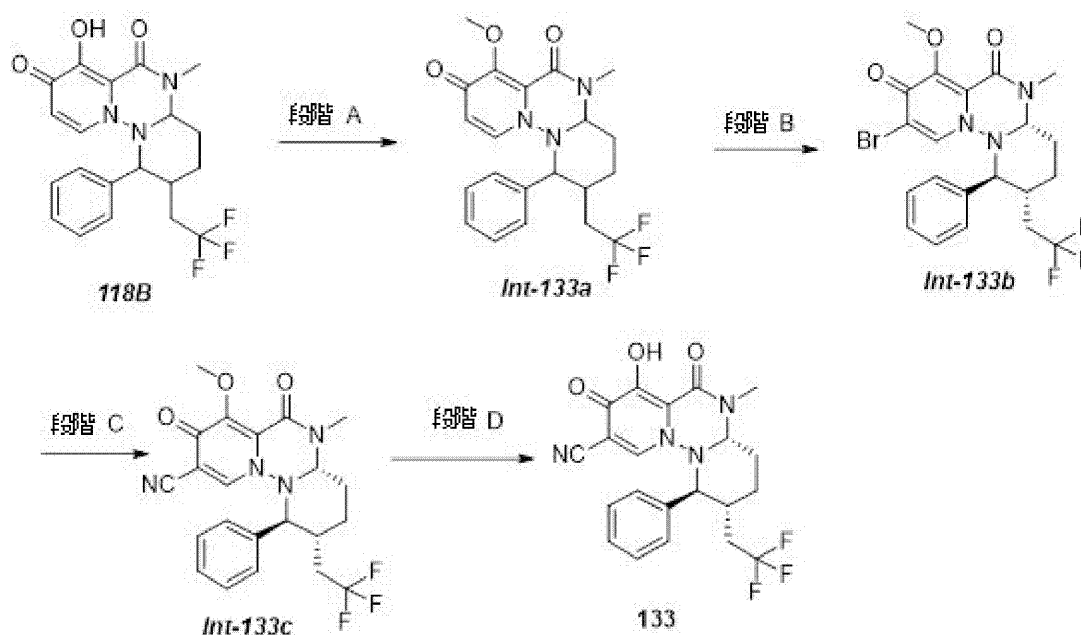
【 0 2 5 9 】

実施例 1 8

化合物 1 3 3 の調製

7-ヒドロキシ-5-メチル-6,8-ジオキソ-1-フェニル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5,6,8-オクタヒドロジピリド [1,2-b:2',1'-f] [1,2,4] トリアジン-9-カルボニトリル

【化 2 6】



段階 A — 化合物 Int-133a の合成

火炎乾燥させたフラスコ中で、 N_2 雰囲気下、118B (320mg、0.785mmol) を、無水 DCM (10mL) と無水 MeOH (3mL) に溶解させた。TMS-ジアゾメタン (エーテル中 2M) (707 μ L、1.414mmol) を 15 分間かけて滴下して加え、その反応物を室温で攪拌した。2 時間経過した後、TMS-ジアゾメタン (エーテル中 2M) (450 μ L) を添加し、室温でさらに 1 時間攪拌した。さらに TMS-ジアゾメタン (エーテル中 2M) (500 μ L) を添加し、その反応物を室温でさらに 1 時間攪拌した。その反応物を酢酸 (180 μ L、3.14mmol) でクエンチし、数分間攪拌した後、水及び DCM で希釈した。それを DCM (3 $\times$) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を DCM に溶解させ、勾配条件 0-100% (26% EtOH-EtOAc / EtOAc) 下で溶離させる順相シリカゲル (24 g ISCO gold カラム) で精製した。適切なフラクションを収集し、減圧下で濃縮した。残渣を、トルエン / ACN と一緒に減圧下で濃縮することによって乾燥させ、次いで、高真空下で乾燥させて、Int-133a が得られた。

LCMS 分析 $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3$ に対する計算値: 421.4; 実測値: 422.2 ($M+H$)⁺.

【 0 2 6 0 】

段階 B — 化合物 Int-133b の合成

Int-133a (255mg、0.605mmol) を、 N_2 雰囲気下、無水 DCM (10mL) に溶解させた。この溶液に N-ブロモスクシンイミド (162mg、0.908mmol) を添加し、その反応物を室温で 90 分間攪拌した。さらに N-ブロモスクシンイミド (115mg) を添加し、その反応物を室温でさらに 45 分間攪拌した。完了時に、その反応体積を減圧下で低減させ、勾配条件 0-40% (26% EtOH-EtOAc / EtOAc) 下で溶離させる順相シリカゲル (24 g ISCO gold カラム) に直接付した。適切なフラクションを収集し、減圧下で濃縮し、次いで、高真空下で乾燥

させて、Int-133bが得られた。

LCMS分析 $C_{21}H_{21}BrF_3N_3O_3$ に対する計算値: 499.1; 実測値: 500.0 (M+H)⁺.

【0261】

段階C — 化合物Int-133cの合成

マイクロ波反応バイアル内で、N₂雰囲気下、Int-133b (175mg、0.350mmol) とシアン化亜鉛 (205mg、1.749mmol) を無水DMF (4mL) 中で混合させ、N₂ガス流でパージした。ビス(トリートーブチルホスフィン)パラジウム(0) (89mg、0.175mmol) を添加し、その反応物を密閉し、予熱ブロック内で100℃で3時間加熱した。その反応物を冷却し、DCMと水の間で分配させた。その混合物をDCM (4×) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をDCM/EtOAcに溶解させ、勾配条件0-20% (26% EtOH-EtOAc/EtOAc) 下で溶離させる順相シリカゲル (12g ISCO goldカラム) で精製した。適切なフラクションを収集し、減圧下で濃縮し、次いで、高真空下で乾燥させて、Int-133cが得られた。

LCMS分析 $C_{22}H_{21}F_3N_4O_3$ に対する計算値: 446.4; 実測値: 447.2 (M+H)⁺.

【0262】

段階D — 化合物133の合成

Int-133c (9mg、0.020mmol) と臭化マグネシウム (12mg、0.065mmol) を無水THF (3mL) 中で混合させ、室温で2時間撹拌した。次いで、その反応物を減圧下で濃縮した。残渣を5:1のDMF/水に再溶解させ、Sunfire Prepカラム (C18、30×150mm) において逆相 (25-75% CH₃CN/水 (0.1% TFA調節剤)) で12分間勾配溶離させることで精製した。適切なフラクションを凍結乾燥させて、133が得られた。

LCMS分析 $C_{21}H_{19}F_3N_4O_3$ に対する計算値: 432.4; 実測値: 433.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 12.36 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.00 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 1H).

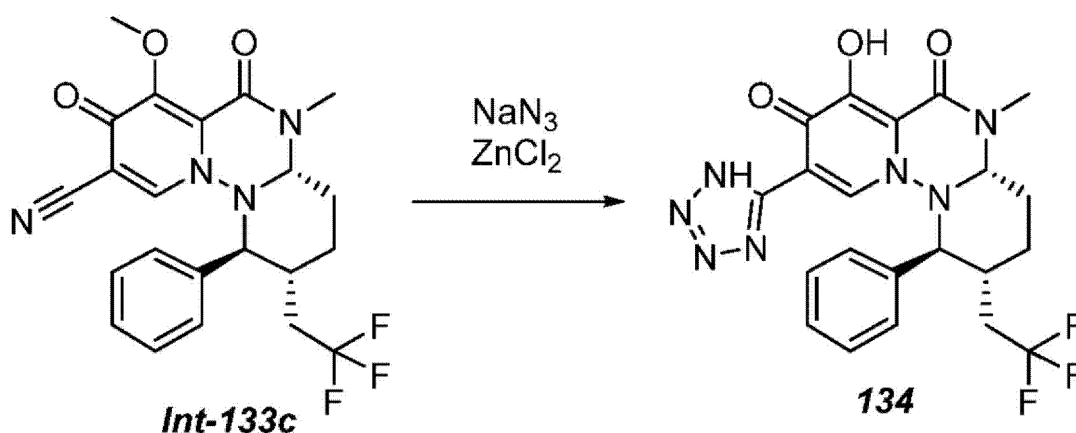
【0263】

実施例19

化合物134の調製

7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-9-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロジピリド [1,2-b:2',1'-f] [1,2,4] トリアジン-6,8-ジオン

【化27】



バイアル内で、Int-133c (11mg、0.025mmol) とナトリウムアジ

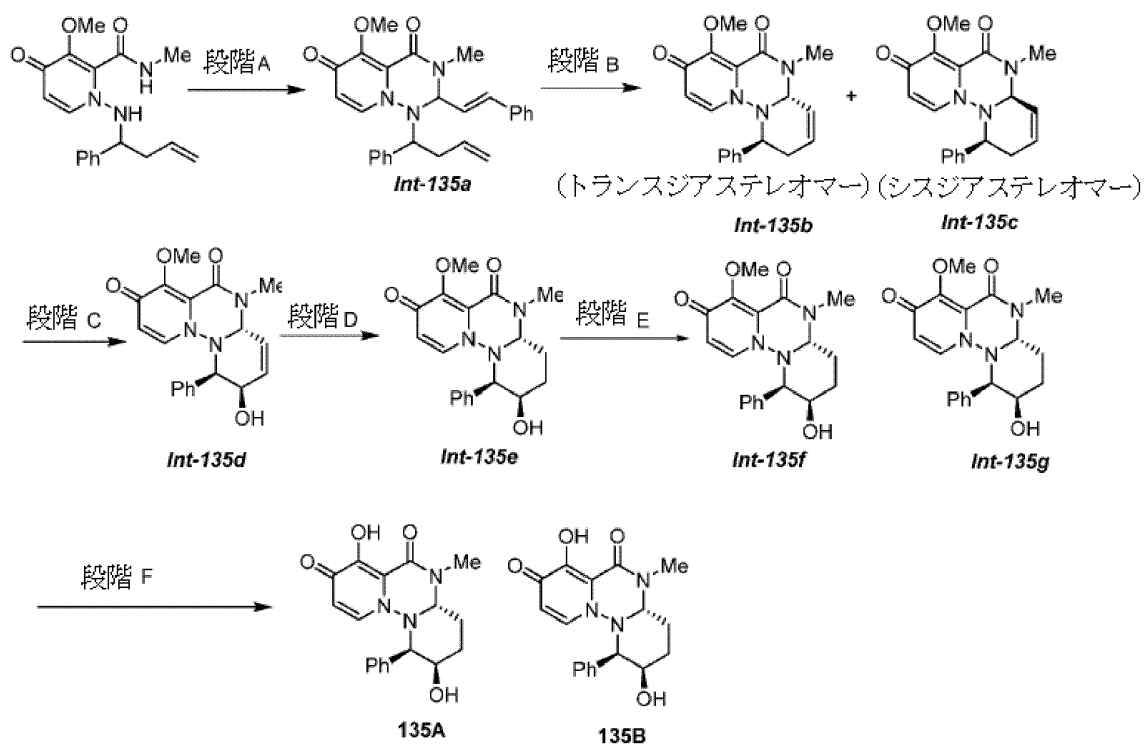
ド (3.20 mg、0.049 mmol) と塩化亜鉛 (3.36 mg、0.025 mmol) を、DMF (1 mL) 中で混合させた。そのバイアルを密閉し、予熱ブロック内で 100℃ で 3 時間加熱した。次いで、その反応物にナトリウムアジド (16 mg) 及び塩化亜鉛 (2 mg) を再度装入し、100℃ で一晩攪拌した。完了時に、その反応物を水で希釈し、Sunfire Prep C18 カラム (30×150 mm) において逆相 (15–65% CH₃CN/水 (0.1% TFA)) で 12 分間勾配溶離させることで精製した。適切なフラクションを凍結乾燥させて、標題化合物が得られた。

LCMS 分析 C₂₁H₂₀F₃N₇O₃ に対する計算値: 475.4; 実測値: 476.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 12.30 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.06 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.53 – 2.46 (m, 1H), 2.29 – 2.21 (m, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.79 – 1.67 (m, 1H), 1.62 – 1.52 (m, 1H). [0264]

実施例 20

化合物 135A 及び化合物 135B の調製

2,7-ジヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロジピリド [1,2-b:2',1'-f] [1,2,4] トリアジン-6,8-ジオン [化28]



段階 A — 化合物 Int-135a の合成

DCE (1.00 L) 中の 3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-1-((1-フェニルブタ-3-エン-1-イル)アミノ)-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド (154.00 g、471.553 mmol) とシンナマル (124.50 g、943.106 mmol) とトリフルオロ酢酸 (80.64 g、707.3301 mmol) の混合物を、120℃ で 3 日間攪拌した。冷却後、その反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムに付し、(30% EtOH/EA) / PE = 0–60% で溶離させて、Int-135a が得られた。

LCMS 分析 C₂₇H₂₇N₃O₃ に対する計算値: 441.2; 実測値: 442.2 (M+H)⁺.

【0265】

段階B — 化合物Int-135b及び化合物Int-135cの合成

Int-135a (10.00 g、22.648 mmol) と TFA (2.59 g、22.715 mmol) と Hoveyda-Grubbs 第2世代触媒 (5.79 g、6.820 mmol) の混合物を、80℃で4時間撹拌した。冷却後、その反応混合物を濃縮した。残渣を0-15%ジクロロメタン/メタノールを使用するシリカゲルカラムに適用して、混合物 (110 g) が得られた。これを、溶離溶媒として水 (0.05% TFA 調節剤) 中の30-80% ACN を使用する Sunfire Prep C18 カラムでさらに精製して、40 g の混合物が得られた。その混合物を、CHIRAL ART Cellulose-SB カラム (S-5 μm 50×250 mm、50 mm×250 mm、5 μm; 移動相、CO₂ (50%) 及び MeOH) を使用する Prep-SFC でさらに精製して、Int-1b (22.52 g、5.562 mmol) 及び Int-1c (3.17 g、0.783 mmol) が得られた。

LCMS 分析 C₁₉H₁₉N₃O₃ に対する計算値: 337.2; 実測値: 338.3 (M+H)⁺.

【0266】

段階C — 化合物Int-135dの合成

Int-135c (0.300 g、0.89 mmol) のジオキサン (9 mL) 中の溶液に、二酸化セレン (0.197 g、1.78 mmol) を添加した。得られた反応混合物を95℃で一晩撹拌した。冷却後、その混合物を濃縮し、溶離溶媒として0-50% H₂O/ACN (0.05% TFA 調節剤含有) を使用する ISCO 逆相 C18 カラムクロマトグラフィーで精製して、Int-135d (0.09 g、0.276 mmol) が得られた。

LCMS 分析 C₁₉H₁₉N₃O₄ に対する計算値: 353.1; 実測値: 354.1 (M+H)⁺.

【0267】

段階D — 化合物Int-135eの合成

Int-135d (0.142 g、0.40 mmol) の MeOH (5 mL) 中の溶液に、25℃で撹拌しながら10% Pd-C (0.070 g) を添加した。得られた黒色の懸濁液を水素 (バルーン) 雰囲気下に3時間置いた。その反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、その固体を MeOH で十分に洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、Int-135e が得られた。

LCMS 分析 C₁₉H₂₁N₃O₄ に対する計算値: 355.2; 実測値: 356.3 (M+H)⁺.

【0268】

段階E — 化合物Int-135f及び化合物Int-135gの調製

Int-135e (0.57 g) を AD-H カラム (50×250 mm) 及び共溶媒としての40% MeOH を使用する SFC で分離して、Int-135f (ピーク1) 及び Int-135g (ピーク2) が得られた。

LCMS 分析 C₁₉H₂₁N₃O₄ に対する計算値: 355.2; 実測値: 356.3 (M+H)⁺.

【0269】

段階F — 化合物135A及び化合物135Bの合成

Int-135f (10.0 mg、0.04 mmol) の ACN (1 mL) 中の溶液に、MgBr₂ (36.8 mg、0.20 mmol) を25℃で添加した。その反応物を25℃で3時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を調節剤として0.05% TFA を使用する HPLC (Sunfire Prep C18 カラム) で精製して、135A (10.6 mg) が得られた。

LCMS 分析 C₁₈H₁₉N₃O₄ に対する計算値: 341.2; 実測値: 342.6 (M+H)⁺.

【0270】

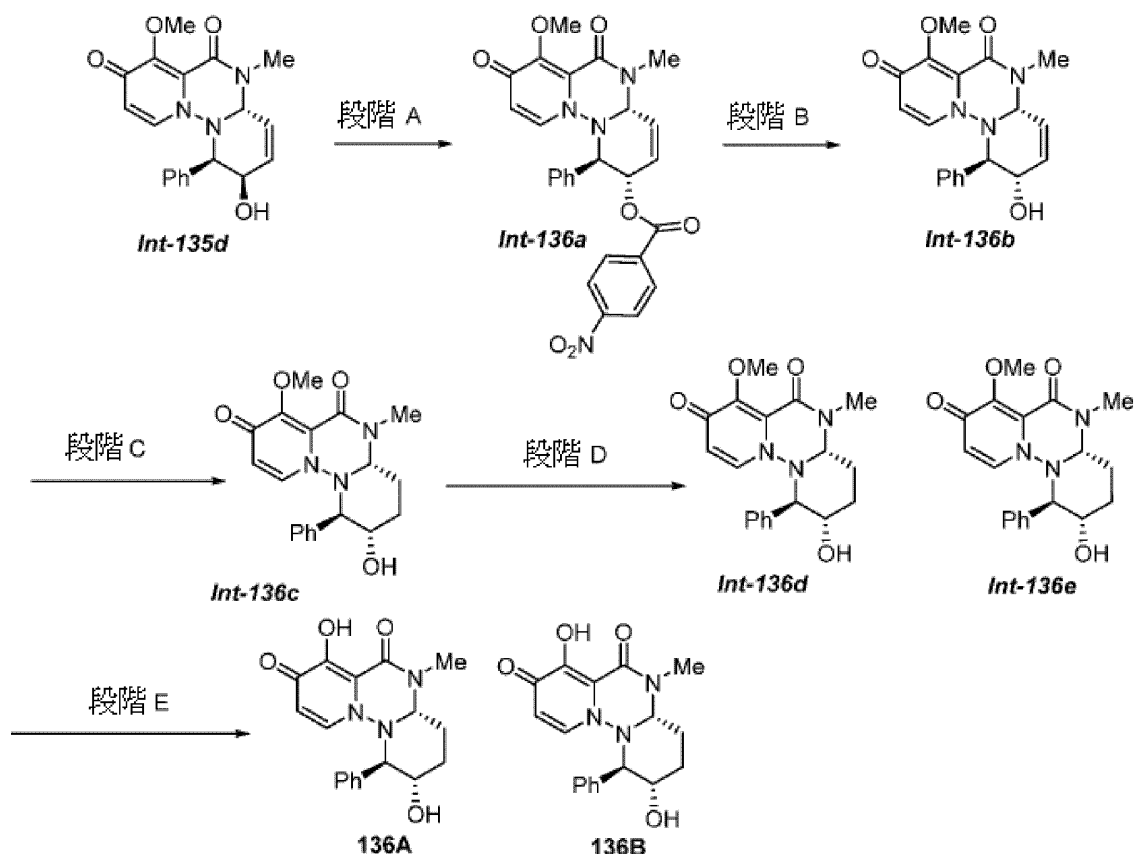
段階Fの化合物135Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物135Bを調製した。

LCMS 分析 C₁₈H₁₉N₃O₄ に対する計算値: 341.2; 実測値: 342.6 (M+H)⁺.

【0271】

実施例 2 1**化合物 1 3 6 A 及び化合物 1 3 6 B の調製**

2, 7-ジヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1, 2, 3, 4, 4a, 5-ヘキサヒドロジピリド [1, 2-b:2', 1'-f] [1, 2, 4] トリアジン-6, 8-ジオン
【化 2 9】

**段階 A — 化合物 Int-136a の合成**

DEAD の溶液 (0.20 mL、トルエン中の 40% 溶液、0.458 mmol) を、無水 THF (3 mL) 中の Int-135d (54 mg、0.153 mmol) と 4-ニトロ安息香酸 (77 mg、0.453 mmol) とトリフェニルホスフィン (120 mg、0.453 mmol) の混合物に、窒素雰囲気下室温で滴下して加えた。得られた反応混合物を一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液として DCM 中の 0→5% MeOH を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ISCO 4 g カラム) で精製して、Int-136a が得られた。

LCMS 分析 $C_{26}H_{22}N_4O_7$ に対する計算値: 502.2; 実測値: 503.2 ($M+1$)⁺.

【0272】

段階 B — 化合物 Int-136b の合成

Int-136a (48.8 mg、0.097 mmol) の MeOH (1 mL) 中の溶液に、炭酸カリウム (1 mg) を室温で添加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の 0→10% MeOH を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ISCO 12 g カラム) で精製して、Int-136b が得られた。

LCMS 分析 $C_{19}H_{19}N_3O_4$ に対する計算値: 353.1; 実測値: 354.3 ($M+H$)⁺.

【0273】

段階 C、段階 D、段階 E — 化合物 136A 及び化合物 136B の調製

化合物 135A 及び化合物 135B を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物 136A 及び化合物 136B を調製した。

LCMS分析 $C_{18}H_{19}N_3O_4$ に対する計算値: 341.1; 実測値: 342.3 ($M+1$)⁺.

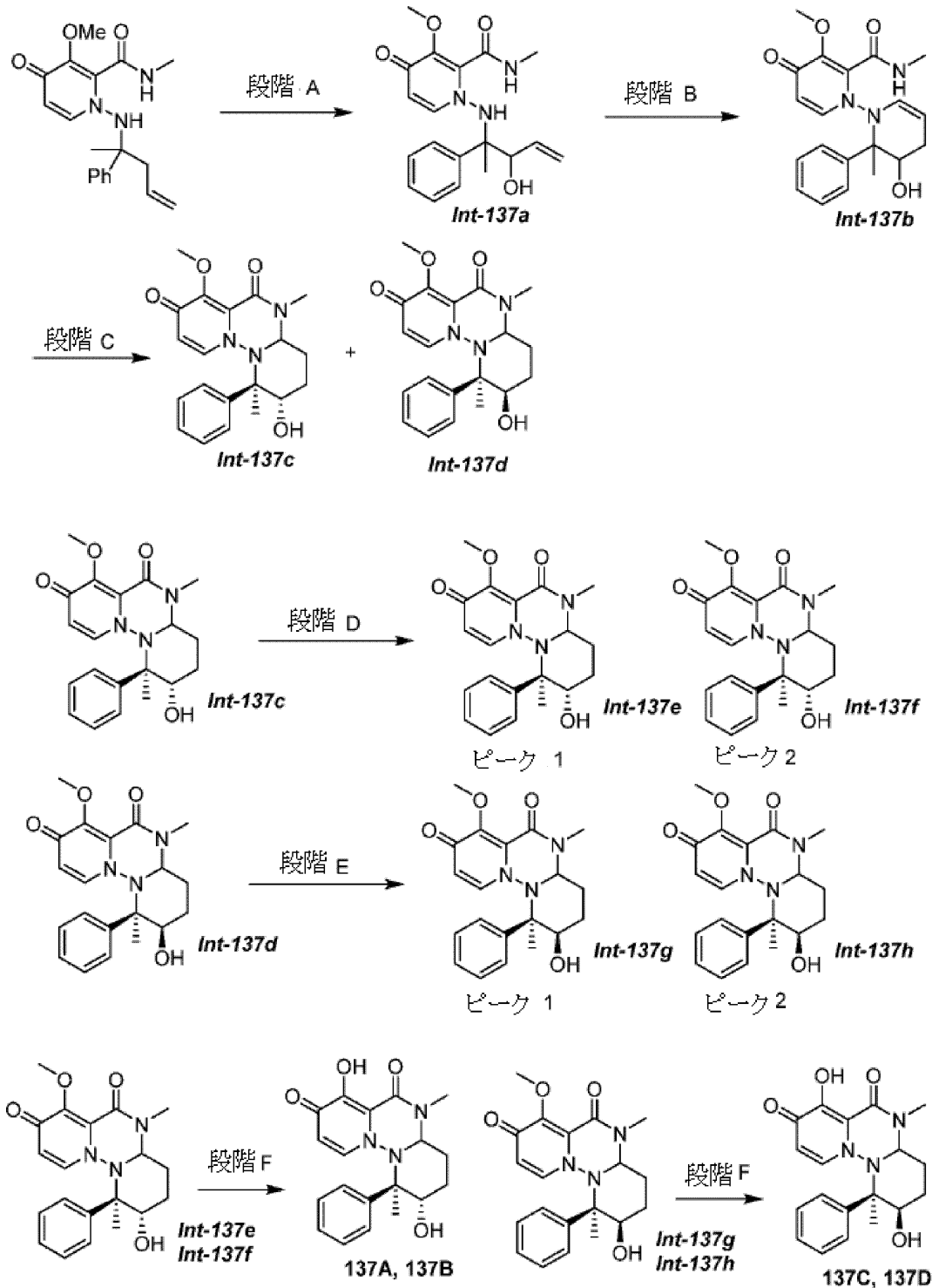
【0274】

実施例 22

化合物 137A、化合物 137B、化合物 137C 及び化合物 137D の調製

2,7-ジヒドロキシー-1,5-ジメチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロジピリド [1,2-b:2',1'-f] [1,2,4] トリアジン-6,8-ジオン

【化30】



段階 A — 化合物 *Int-137a* の合成

3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-1-((2-フェニルペンタ-4-エン-2

10

20

30

40

50

－イル) アミノ) －1, 4－ジヒドロピリジン－2－カルボキサミド (97.00 g、284.115 mmol) と SeO_2 (157.63 g、1420.58 mmol) と *tert*-ブチルヒドロペルオキシド (デカン中 285 mL、5 当量) の DCM (2.91 L) 中の溶液を、窒素雰囲気下、40℃で32時間攪拌した。その反応混合物を、氷/塩浴を用いて－10℃まで冷却した。それを、次いで、2 L の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液を添加することによってクエンチした。固体を濾去した。得られた溶液をジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてジクロロメタン/メタノール (20:1) を使用する 330 g シリカゲルカラムに適用して、Int-137a が得られた。

LCMS分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ に対する計算値: 357.4; 実測値: 358.3 (M+H)⁺.

【0275】

段階 B — 化合物 Int-137b の合成

2 L 容高圧タンク反応器に、ACN (680.00 mL)、Int-137a (34.00 g、95.129 mmol)、BiPhePhos (1.50 g、1.906 mmol)、カルボニルトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) ヒドリド (1.75 g、1.903 mmol)、CO (0.5 MPa) を入れた。上記反応器に、 H_2 (g) (0.5 MPa) を80℃で導入した。得られた混合物を80℃で20時間攪拌した。完了時にそれを冷却した。その反応混合物を10 V に濃縮し、直接次の段階に使用した。

【0276】

段階 C — 化合物 Int-137c 及び化合物 Int-137d の合成

1 L 容4つ口丸底フラスコに、前の段階からの反応混合物及び AcOH (68 g) を入れた。得られた溶液を80℃で3日間攪拌した。完了時に、得られた混合物を濃縮した。残渣を ACN で希釈し、溶離溶媒として H_2O 中の 10–100% ACN を使用する逆相 C18 (220 g) を用いる Flash-Prep-HPLC で精製して、Int-137c 及び Int-137d が得られた。

LCMS分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ に対する計算値: 369.2; 実測値: 370.2 (M+H)⁺.

【0277】

段階 D — 化合物 Int-137e 及び化合物 Int-137f の調製

Int-137c (1.0 g) を共溶媒として 35% MeOH を使用する OD-H カラム (21×250 mm) を用いる SFC で分割して、Int-137e (ピーク 1: 0.433 g) 及び Int-137f (ピーク 2: 0.423 g) が得られた。

LCMS分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ に対する計算値: 369.2; 実測値: 370.2 (M+H)⁺.

【0278】

段階 E — 化合物 Int-137g 及び化合物 Int-137h の調製

Int-137d (1.0 g) を、OJ-H カラム (21×250 mm) 並びに共溶媒としての 30% MeOH 及び 0.2% DIPEA を使用する SFC で分割して、Int-137g (ピーク 1) 及び Int-137f (ピーク 2) が得られた。

LCMS分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ に対する計算値: 369.2; 実測値: 370.3 (M+H)⁺.

【0279】

段階 F — 化合物 137A、化合物 137B、化合物 137C 及び化合物 137D の合成

化合物 135A 及び化合物 135B を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物 137A、化合物 137B、化合物 137C 及び化合物 137D を調製した。

LCMS分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ に対する計算値: 355.2; 実測値: 356.2 (M+H)⁺.

【0280】

実施例 23

化合物 138A 及び化合物 138B の調製

7-ヒドロキシ-1, 5-ジメチル-1-フェニル-3, 4, 4a, 5-テトラヒドロジピリド [1, 2-b: 2', 1'-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 6, 8 (1H)-トリオン

10

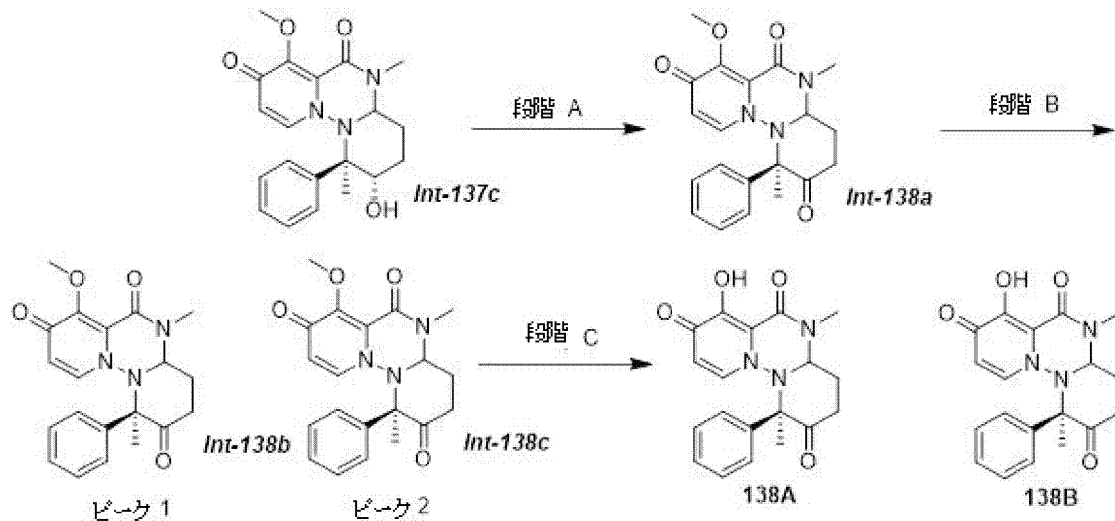
20

30

40

50

【化 3 1】



10

段階 A — 化合物 Int-138a の合成

デスーマーチンペルヨージナン (0.230 g、0.541 mmol) を、Int-137c (0.100 g、0.271 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に添加した。得られた反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の 0→5% MeOH を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-138a (0.083 g、0.228 mmol) が得られた。

20

LCMS 分析 $C_{20}H_{21}N_3O_4$ に対する計算値: 367.2; 実測値: 368.3 ($M+H$)⁺.

【0281】

段階 B — 化合物 Int-138b 及び化合物 Int-138c の調製

Int-138a (0.083 g) を AD-H カラム (21×250 mm) 並びに共溶媒としての 30% IPA 及び 0.2% DIPa を使用する SFC で分割して、Int-138b (ピーク 1) 及び Int-138c (ピーク 2) が得られた。

30

LCMS 分析 $C_{20}H_{21}N_3O_4$ に対する計算値: 367.2; 実測値: 368.3 ($M+1$)⁺.

【0282】

段階 C — 化合物 138A 及び化合物 138B の合成

化合物 135A 及び化合物 135B を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物 138A 及び化合物 138B を調製した。

LCMS 分析 $C_{19}H_{19}N_3O_4$ に対する計算値: 355.2; 実測値: 354.2 ($M+H$)⁺.

【0283】

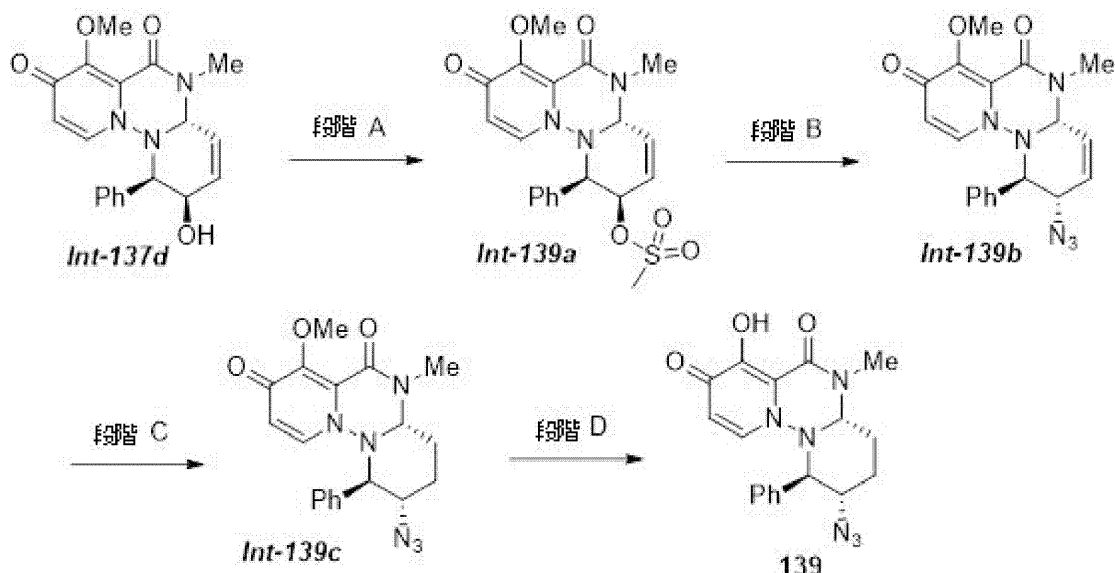
実施例 24化合物 139 の調製

(1R, 2S, 4aS) - 2-アジド-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1, 2, 3, 4, 4a, 5-ヘキサヒドロジピリド [1, 2-b:2', 1'-f] [1, 2, 4] トリアジン-6, 8-ジオン

40

50

【化 3 2】

段階 A — 化合物 Int-139a の合成

トリエチルアミン (0.197 mL、1.42 mmol) を、Int-137d (0.250 g、0.707 mmol) 及びメチルスルホニルクロリド (0.082 mL、1.05 mmol) の無水ジクロロメタン (1 mL) 中の溶液に添加した。得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、追加のトリエチルアミン (0.197 mL) 及びメチルスルホニルクロリド (0.082 mL) を添加した。さらに 1 時間攪拌した後、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の 0→5% MeOH を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-139a が得られた。

LCMS 分析 $C_{20}H_{21}N_3O_6S$ に対する計算値: 432.1; 実測値: 432.3 ($M+H$)⁺.

【0284】

段階 B — 化合物 Int-139b の合成

ナトリウムアジド (0.113 g、1.74 mmol) を、Int-139a (0.250 g、0.579 mmol) の無水 DMF (1 mL) 中の溶液に添加した。得られた反応混合物を 40℃で一晩攪拌した。冷却後、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の 0→5% MeOH を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-139b が得られた。

LCMS 分析 $C_{19}H_{18}N_6O_3$ に対する計算値: 378.2; 実測値: 379.3 ($M+H$)⁺.

【0285】

段階 C — 化合物 Int-139c の合成

ウィルキンソン触媒 (0.012 g、1.74 mmol) を、Int-139b (0.024 g、0.063 mmol) の THF (1 mL) とメタノール (1 mL) の混合物中の溶液に添加した。得られた反応混合物を、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の 0→5% MeOH を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-139c が得られた。

LCMS 分析 $C_{19}H_{20}N_6O_3$ に対する計算値: 380.3; 実測値: 381.3 ($M+H$)⁺.

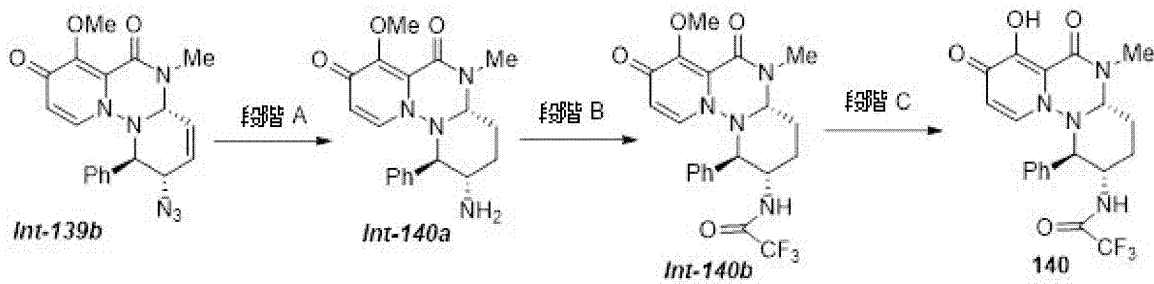
【0286】

段階 D — 化合物 139 の合成

化合物 135A 及び化合物 135B を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物 139 を調製した。

LCMS 分析 $C_{18}H_{18}N_6O_3$ に対する計算値: 366.2; 実測値: 367.3 ($M+H$)⁺.

【0287】

実施例 2 5**化合物 1 4 0 の調製****【化 3 3】****段階 A — 化合物 Int-140a の合成**

Pd-C (10%、10mg) を、Int-139b (19.5mg、0.052mmol) のメタノール (3mL) 中の溶液に添加した。得られた黒色の懸濁液を水素 (バルーン) 雰囲気下に一晩置いた。その反応物をセライトのパッドを通して濾過した。その固体をメタノールで十分に洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、Int-140a が得られた。

LCMS分析 $C_{19}H_{22}N_4O_3$ に対する計算値: 354.2; 実測値: 355.3 (M+H)⁺.

【0288】

段階 B — 化合物 Int-140b の合成

トリフルオロ酢酸無水物 (0.007mL、0.053mmol) を、Int-140a (12.5mg、0.035mmol) とトリエチルアミン (0.009mL、0.07mmol) の無水ジクロロメタン (1mL) 中の溶液に添加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の 0→10% MeOH を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-140b が得られた。

LCMS分析 $C_{21}H_{21}F_3N_4O_4$ に対する計算値: 450.2; 実測値: 451.3 (M+H)⁺.

【0289】

段階 C — 化合物 140 の合成

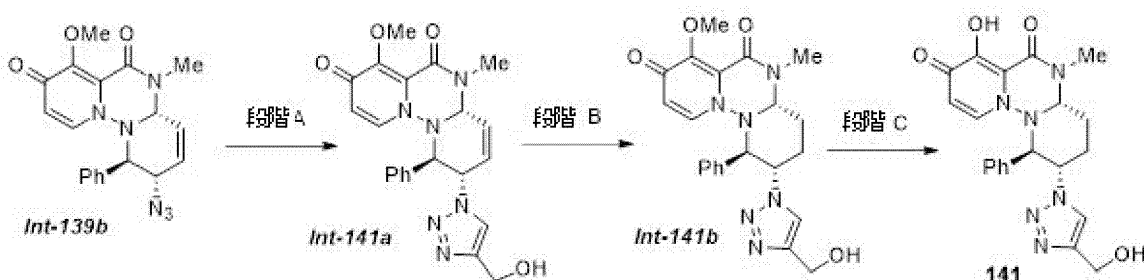
化合物 135A 及び化合物 135B を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物 140 を調製した。

LCMS分析 $C_{20}H_{19}F_3N_4O_4$ に対する計算値: 436.2; 実測値: 437.3 (M+H)⁺.

【0290】

実施例 2 6**化合物 141 の調製**

(1R, 2S, 4aS) - 7-ヒドロキシ-2-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-5-メチル-1-フェニル-1, 2, 3, 4, 4a, 5-ヘキサヒドロジピリド [1, 2-b:2', 1'-f] [1, 2, 4] トリアジン-6, 8-ジオン

【化 3 4】

段階 A — 化合物 Int-141a の合成

水 (1 mL) 中の硫酸銅 (II) (264 mg、1.05 mmol) とナトリウム (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 - オレート (2.094 mg、10.57 μ mol) の混合物を、tBuOH (1 mL) 中の Int-5b (40.0 mg、0.106 mmol) とプロパルギルアルコール (6.79 mL、0.116 mmol) の混合物に室温で添加した。得られた反応混合物を一晩攪拌した。追加の硫酸銅 (II) (264 mg、1.05 mmol) 及びナトリウム (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 - オレート (2.094 mg、10.57 μ mol) を水 (1 mL) に添加し、さらに 24 時間攪拌を続けた。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の 0 → 10 % MeOH を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-141a が得られた。

LCMS 分析 C₂₂H₂₂N₆O₄ に対する計算値: 434.2; 実測値: 435.3 (M+H)⁺.

[0291]

段階 B — 化合物 Int-141b の合成

Pd-C (10%、10 mg) を、Int-141a (20 mg、0.046 mmol) のメタノール (3 mL) 中の溶液に添加した。得られた懸濁液を水素 (バルーン) 雰囲気下一晩置いた。その反応物をセライトのパッドを通して濾過し、メタノールで十分に洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、Int-141b が得られた。

LCMS 分析 C₂₂H₂₄N₆O₄ に対する計算値: 436.2; 実測値: 437.3 (M+H)⁺.

[0292]

段階 C — 化合物 141 の合成

化合物 135A 及び化合物 135B を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物 141 を調製した。

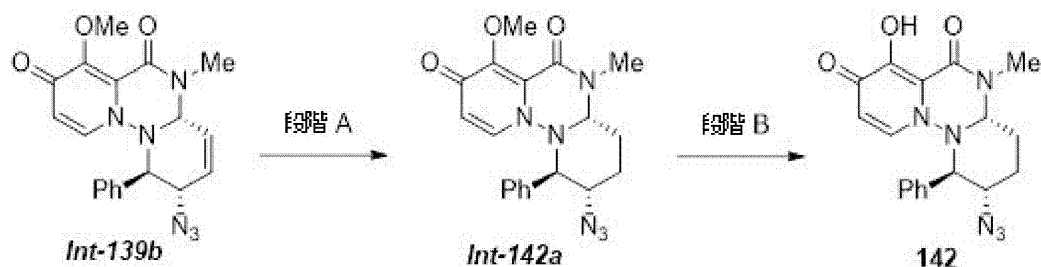
LCMS 分析 C₂₁H₂₂N₆O₄ に対する計算値: 422.2; 実測値: 423.3 (M+H)⁺.

[0293]

実施例 27化合物 142 の調製

(1R, 2S, 4aS) - 2 - アジド - 7 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 1 - フェニル - 1, 2, 3, 4, 4a, 5 - ヘキサヒドロジピリド [1, 2-b:2', 1'-f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン

[化 35]

段階 A — 化合物 Int-142a の合成

ウィルキンソン触媒 (12 mg、0.013 mmol) を、Int-139b (24 mg、0.063 mmol) のメタノール (1 mL) と THF (1 mL) 中の溶液に添加した。得られた混合物を水素 (バルーン) 雰囲気下一晩置いた。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液として水 (調節剤として 0.05 % TFA) 中の 0 - 100 % ACN を使用する逆相 HPLC で精製した。合わせたフラクションを減圧下で濃縮して、Int-142a が得られた。

LCMS 分析 C₁₉H₂₀N₆O₃ に対する計算値: 380.2; 実測値: 381.3 (M+H)⁺.

[0294]

10

20

30

40

50

段階 B — 化合物 142 の合成

化合物 135 A 及び化合物 135 B を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物 142 を調製した。

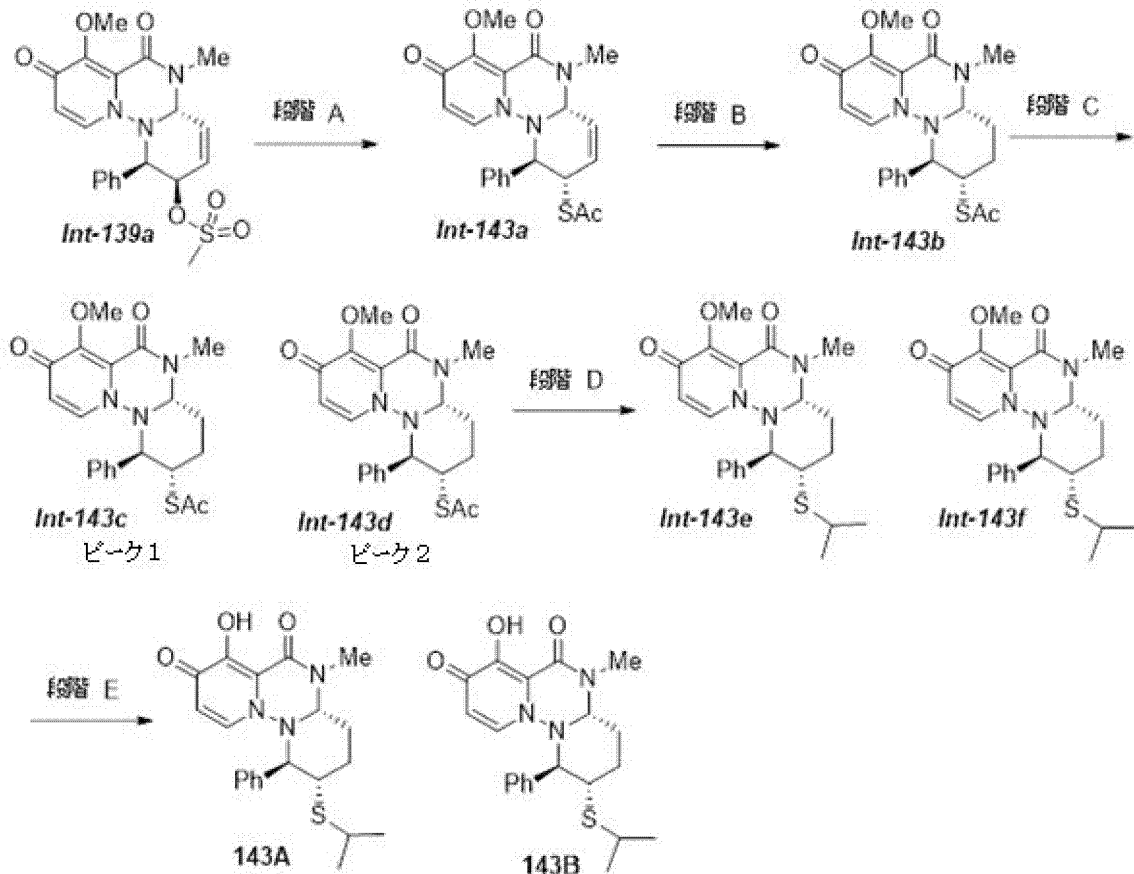
LCMS 分析 $C_{18}H_{18}N_6O_3$ に対する計算値: 366.1; 実測値: 367.3 ($M+1$)⁺.

【0295】

実施例 28

化合物 143 A 及び化合物 143 B の調製

【化 36】

段階 A — 化合物 Int-143a の合成

チオ酢酸カリウム (338 mg、2.96 mmol) を、Int-139a (426 mg、0.987 mmol) の無水 DMF (25 mL) と THF (1 mL) 中の溶液に添加した。得られた混合物を、窒素雰囲気下、4 時間 40 °C に加熱した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の 0→10% MeOH を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-143a が得られた。

LCMS 分析 $C_{21}H_{21}N_3O_4S$ に対する計算値: 411.1; 実測値: 411.2 ($M+H$)⁺.

【0296】

段階 B — 化合物 Int-143b の合成

ウィルキンソン触媒 (112 mg、0.122 mmol) を、Int-143a (50 mg、0.122 mmol) のメタノール (4 mL) と THF (4 mL) 中の溶液に添加した。得られた混合物を水素 (バルーン) 雰囲気下に一晩置いた。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の 0→5% MeOH を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-143b が得られた。

LCMS 分析 $C_{21}H_{23}N_3O_4S$ に対する計算値: 413.1; 実測値: 414.2 ($M+H$)⁺.

【0297】

段階 C — 化合物 Int-143c 及び化合物 Int-143d の調製

Int-143b (0.016 g) を、AD-H カラム (21 × 250 mm) 並びに共溶媒としての 30% EtOH を使用する SFC で分割して、Int-9c (ピーク 1) 及び Int-9d (ピーク 2) が得られた。

LCMS 分析 $C_{21}H_{23}N_3O_4S$ に対する計算値: 413.1; 実測値: 414.2 (M+H)⁺.

【0298】

段階 D - 化合物 Int-143e 及び化合物 Int-143f の合成

水性 1 M 水酸化ナトリウム (0.034 mL、0.034 mmol) を、Int-143c (7 mg、0.017 mmol) の THF (1 mL) 中の溶液に添加した。得られた混合物を一晩 40 °C に加熱した。揮発性物質を減圧下で除去して、Int-143e が得られた。残渣は、精製することなく次の段階で使用した。

LCMS 分析 $C_{22}H_{27}N_3O_3S$ に対する計算値: 413.2; 実測値: 414.2 (M+H)⁺.

【0299】

化合物 Int-143e を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物 Int-143f を調製した。

LCMS 分析 $C_{22}H_{27}N_3O_3S$ に対する計算値: 413.2; 実測値: 414.2 (M+1)⁺.

【0300】

段階 E - 化合物 143A 及び化合物 143B の合成

化合物 135A 及び化合物 135B を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物 143A 及び化合物 143B を調製した。

LCMS 分析 $C_{21}H_{25}N_3O_3S$ に対する計算値: 399.1; 実測値: 400.1 (M+H)⁺.

【0301】

実施例 29

化合物 144 及び化合物 145 の調製

N-((1S, 4S, 4aS)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 8-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 8-オクタヒドロジピリド [1, 2-b:2', 1'-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) アセトアミド、及び、N-((1S, 4S, 4aS)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6, 8-ジオキソ-1-フェニル-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 8-オクタヒドロジピリド [1, 2-b:2', 1'-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-イル) -N-メチルアセトアミド

10

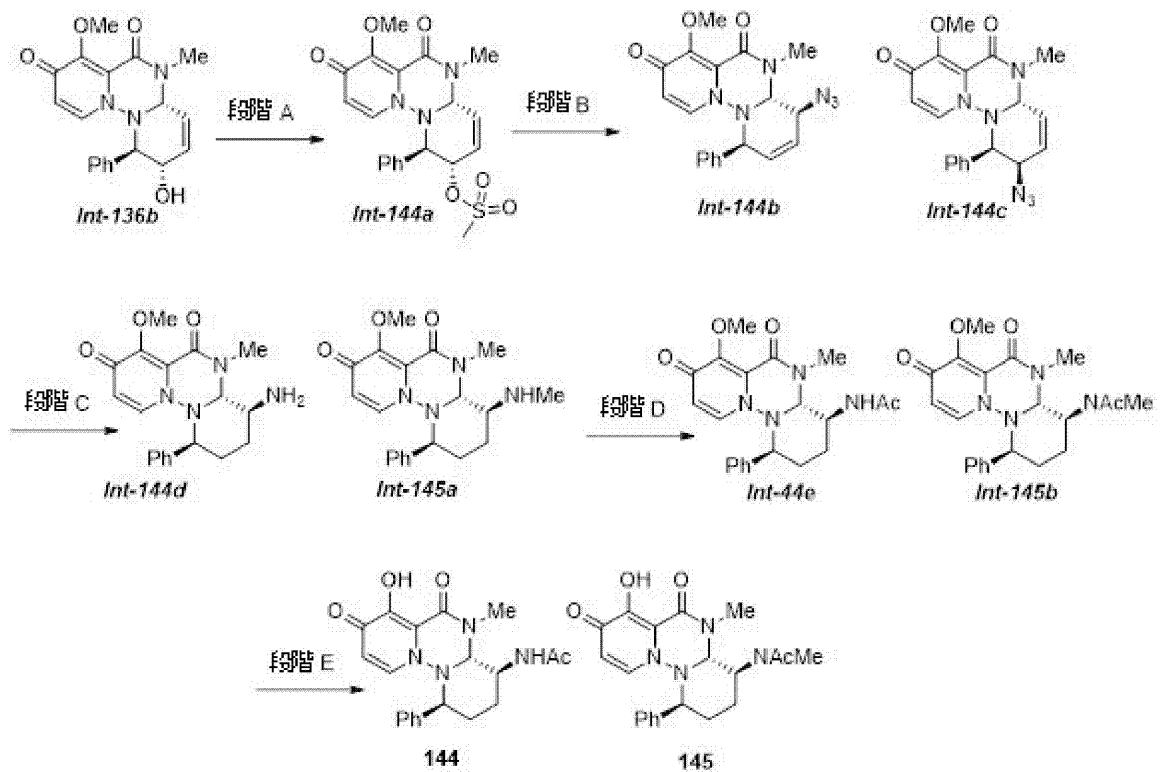
20

30

40

50

【化 3 7】

**段階 A — 化合物 Int-144a の合成**

トリエチルアミン (0.059 mL、0.424 mmol) を、Int-136b (0.250 g、0.707 mmol) とメチルスルホニルクロリド (0.022 mL、0.283 mmol) の無水ジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に添加した。得られた反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の 0→10% MeOH を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-144a が得られた。

LCMS 分析 $C_{20}H_{21}N_3O_6S$ に対する計算値: 431.2; 実測値: 432.6 ($M+H$)⁺.

【0302】

段階 B — 化合物 Int-144b 及び化合物 Int-144c の合成

ナトリウムアジド (25.8 mg、0.396 mmol) を、Int-144a (57 mg、0.707 mmol) の無水 DMF (2 mL) 中の溶液に添加した。得られた反応混合物を 40℃で一晩撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液として水 (調節剤として 0.05% TFA) 中の 0-100% ACN を使用する逆相 HPLC で精製して、Int-144b 及び Int-144c が得られた。

LCMS 分析 $C_{19}H_{18}N_6O_3$ に対する計算値: 378.1; 実測値: 379.2 ($M+H$)⁺.

【0303】

段階 C — 化合物 Int-144d 及び化合物 Int-145a の合成

Pd-C (10%、5 mg) を、Int-144b (14 mg、0.037 mmol) のメタノール (3 mL) 中の溶液に添加した。得られた懸濁液を水素 (バルーン) 雰囲気下一晩置いた。その反応物をセライトのパッドを通して濾過し、その固体をメタノールで十分に洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、Int-144d と Int-145a の混合物が得られた。それは、精製することなく次の段階で使用した。

【0304】

段階 D — 化合物 Int-144e 及び化合物 Int-145b の合成

無水酢酸 (ピペットから 1 滴) を、無水ジクロロメタン (1 mL) 中の Int-144d と Int-145a (13 mg) とトリエチルアミン (0.05 mL) の混合物に添加

した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。その反応物を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液として水（調節剤として0.05% TFA）中の0-100% ACNを使用する逆相HPLCで精製して、Int-144e及びInt-145bが得られた。

Int-144e： LCMS分析 $C_{21}H_{24}N_4O_4$ に対する計算値：386.2；実測値：397.2 ($M+H$)⁺、

及び、

Int-145b： LCMS分析 $C_{22}H_{26}N_4O_4$ に対する計算値：410.2；実測値：411.3 ($M+H$)⁺、

【0305】

段階E — 化合物144及び化合物145の合成

化合物135A及び化合物135Bを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物144及び化合物145を調製した。

144： LCMS分析 $C_{20}H_{22}N_4O_4$ に対する計算値：382.2；実測値：383.3 ($M+1$)⁺

145： LCMS分析 $C_{21}H_{24}N_4O_4$ に対する計算値：396.2；実測値：397.3 ($M+H$)⁺。

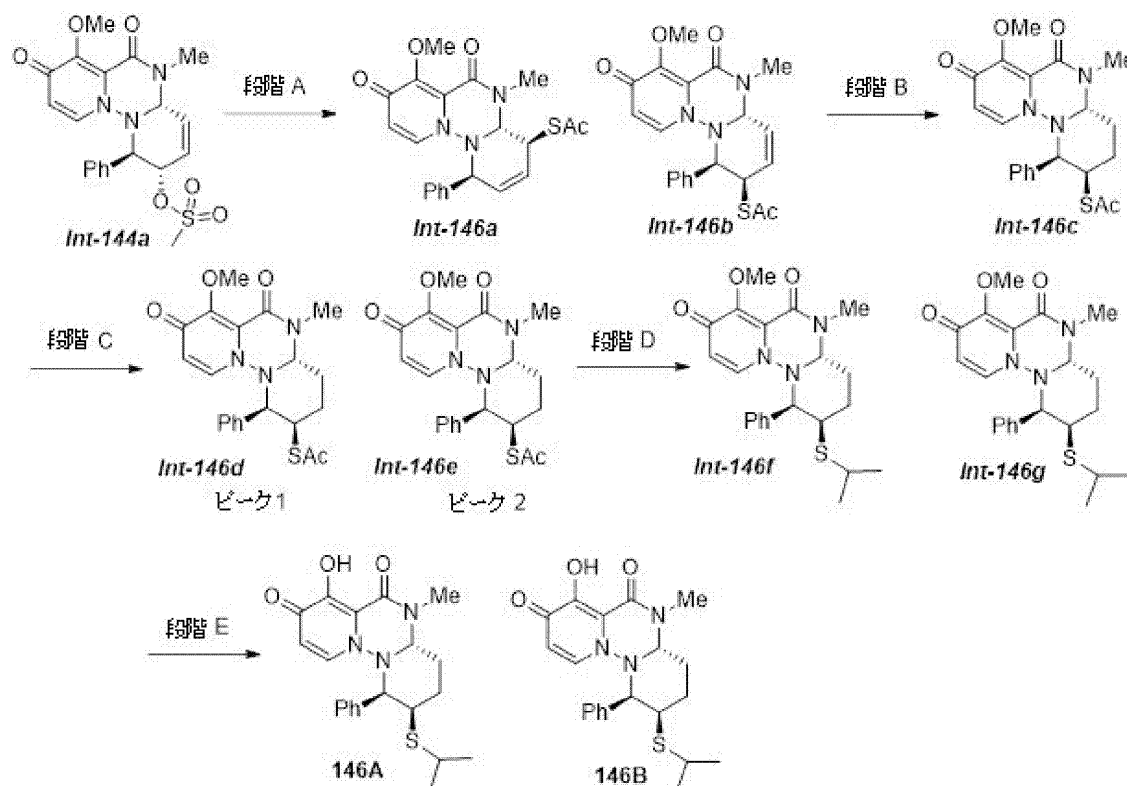
【0306】

実施例30

化合物146A及び化合物146Bの調製

2-(イソプロピルチオ)-7-メトキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロジピリド[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン

【化38】



段階A — 化合物Int-146a及び化合物Int-146bの合成

チオ酢酸カリウム（144mg、1.259mmol）を、Int-144a（181mg、0.420mmol）の無水DMF（8mL）中の溶液に添加した。得られた反応混合物を40℃で4時間攪拌した。冷却後、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の0→10% MeOHを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-146a及びInt-146bが得られた。

LCMS分析 $C_{21}H_{21}N_3O_4S$ に対する計算値: 411.2; 実測値: 412.3 (M+H)⁺.

【0307】

段階B — 化合物Int-146cの合成

ウィルキンソン触媒 (117mg、0.126mmol) を、Int-146b (52mg、0.126mmol) のメタノール (4mL) とTHF (4mL) 中の溶液に添加した。得られた混合物を水素 (バルーン) 雰囲気下に一晩置いた。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の0→10% MeOHを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-146cが得られた。

LCMS分析 $C_{21}H_{23}N_3O_4S$ に対する計算値: 413.2; 実測値: 414.3 (M+H)⁺.

【0308】

段階C — 化合物Int-146d及び化合物Int-146eの調製

Int-146c (0.048g) を、ODカラム (21×250mm) 及び共溶媒としての35% EtOHを使用するSFCで分割して、Int-146d (ピーク1) 及びInt-146e (ピーク2) が得られた。

LCMS分析 $C_{21}H_{23}N_3O_4S$ に対する計算値: 413.2; 実測値: 414.3 (M+H)⁺.

【0309】

段階D — 化合物Int-146f及び化合物Int-146gの合成

水性1M水酸化ナトリウム (0.076mL、0.076mmol) を、Int-146d (15.7mg、0.038mmol) とヨウ化イソプロピル (4mL、0.038mmol) のTHF (1mL) 中の溶液に添加した。得られた混合物を一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、Int-146fが得られた。残渣は、精製することなく次の段階で使用した。

LCMS分析 $C_{22}H_{22}N_3O_3S$ に対する計算値: 413.2; 実測値: 414.3 (M+H)⁺.

【0310】

化合物Int-146fを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物Int-146gを調製した。

LCMS分析 $C_{22}H_{22}N_3O_3S$ に対する計算値: 413.2; 実測値: 414.3 (M+H)⁺.

【0311】

段階E — 化合物146A及び化合物146Bの合成

化合物135A及び化合物135Bを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物146A及び化合物146Bを調製した。

LCMS分析 $C_{21}H_{25}N_3O_3S$ に対する計算値: 399.2; 実測値: 400.2 (M+H)⁺.

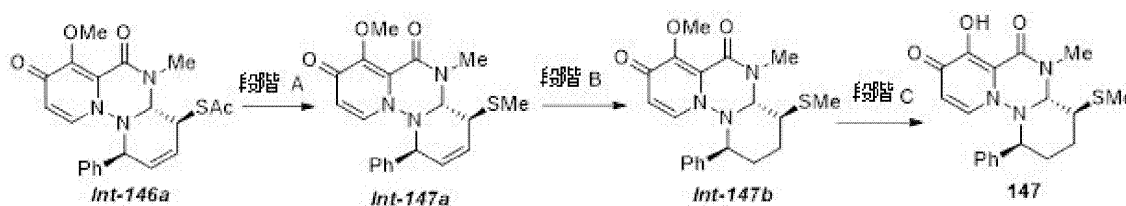
【0312】

実施例31

化合物147の調製

(1S, 4S, 4aS) - 7-ヒドロキシ-5-メチル-4-(メチルチオ)-1-フェニル-1, 2, 3, 4, 4a, 5-ヘキサヒドロジピリド [1, 2-b: 2', 1'-f] [1, 2, 4] トリアジン-6, 8-ジオン

【化39】



段階A — 化合物Int-147aの合成

水性1M水酸化ナトリウム (0.170mL、0.170mmol) を、Int-146a (35mg、0.085mmol) とヨードメタン (11mL、0.170mmol)

）のTHF（2 mL）中の溶液に添加した。得られた混合物を40℃一晩で加熱した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣は、精製することなく次の段階で使用した。

LCMS分析 $C_{20}H_{21}N_3O_3S$ に対する計算値：383.1；実測値：384.7 (M+H)⁺。

【0313】

段階B — 化合物Int-147bの合成

ウィルキンソン触媒（74.8 mg、0.081 mmol）を、Int-147a（段階Aからの粗製生成物）のメタノール（3 mL）とTHF（3 mL）中の溶液に添加した。得られた混合物を水素（バルーン）雰囲気下に一晩置いた。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液として水（調節剤として0.05% TFA）中の0–100% ACNを使用する逆相HPLCで精製して、Int-147bが得られた。

LCMS分析 $C_{20}H_{23}N_3O_3S$ に対する計算値：385.2；実測値：386.2 (M+H)⁺。

【0314】

段階C — 化合物147の合成

化合物135A及び化合物135Bを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物147を調製した。

LCMS分析 $C_{19}H_{21}N_3O_3S$ に対する計算値：371.2；実測値：372.3 (M+H)⁺。

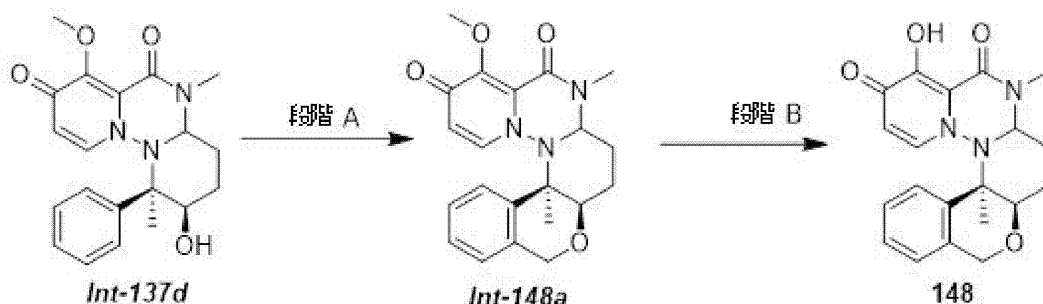
【0315】

実施例32

化合物148の調製

7-ヒドロキシ-5, 12a-ジメチル-2a, 3, 4, 4a, 5, 12a-ヘキサヒドロ-1H-イソクロメノ[3', 4': 5, 6]ピリド[1, 2-b]ピリド[2, 1-f] [1, 2, 4]トリアジン-6, 8-ジオン

【化40】



段階A — 化合物Int-148aの合成

塩化亜鉛（29.5 mg、0.217 mmol）を、Int-137d（20 mg、0.054 mmol）とMOMCl（0.107 mL、1.41 mmol）の無水ジクロロメタン（1 mL）中の溶液に添加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の0→10% MeOHを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-148aが得られた。

LCMS分析 $C_{21}H_{23}N_3O_4$ に対する計算値：381.2；実測値：382.3 (M+H)⁺。

【0316】

段階B — 化合物148の合成

化合物135A及び化合物135Bを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物148を調製した。

LCMS分析 $C_{18}H_{19}N_3O_3S$ に対する計算値：367.2；実測値：368.3 (M+H)⁺。

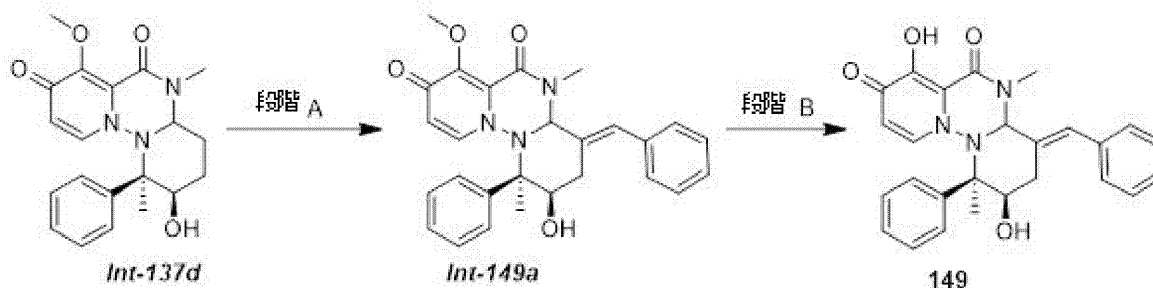
【0317】

実施例33

化合物149の調製

(1R, 2R)-4-((E)-ベンジリデン)-2, 7-ジヒドロキシ-1, 5-ジメ

チル-1-フェニル-1, 2, 3, 4, 4a, 5-ヘキサヒドロジピリド [1, 2-b : 2', 1'-f] [1, 2, 4] トリアジン-6, 8-ジオン
【化 41】



10

段階 A — 化合物 Int-149a の合成

5 mL 容マイクロ波バイアル内で、Int-137d (20 mg、0.054 mmol) とベンズアルデヒド (0.100 mL、0.987 mmol) の無水 1, 2-ジクロロエタン (1 mL) 中の溶液に、p-TsOH (5.15 mg、0.03 mmol) を添加した。そのバイアルにキャップをし、マイクロ波反応器中に 120 °C で 2 時間置いた。冷却後、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の 0 → 10 % MeOH を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-149a が得られた。

20

LCMS 分析 $C_{27}H_{27}N_3O_4$ に対する計算値: 457.2; 実測値: 458.4 (M+H)⁺.

【0318】

段階 B — 化合物 149 の合成

化合物 135A 及び化合物 135B を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物 148 を調製した。

LCMS 分析 $C_{26}H_{25}N_3O_4$ に対する計算値: 443.2; 実測値: 444.3 (M+H)⁺.

【0319】

実施例 34

化合物 150 の調製

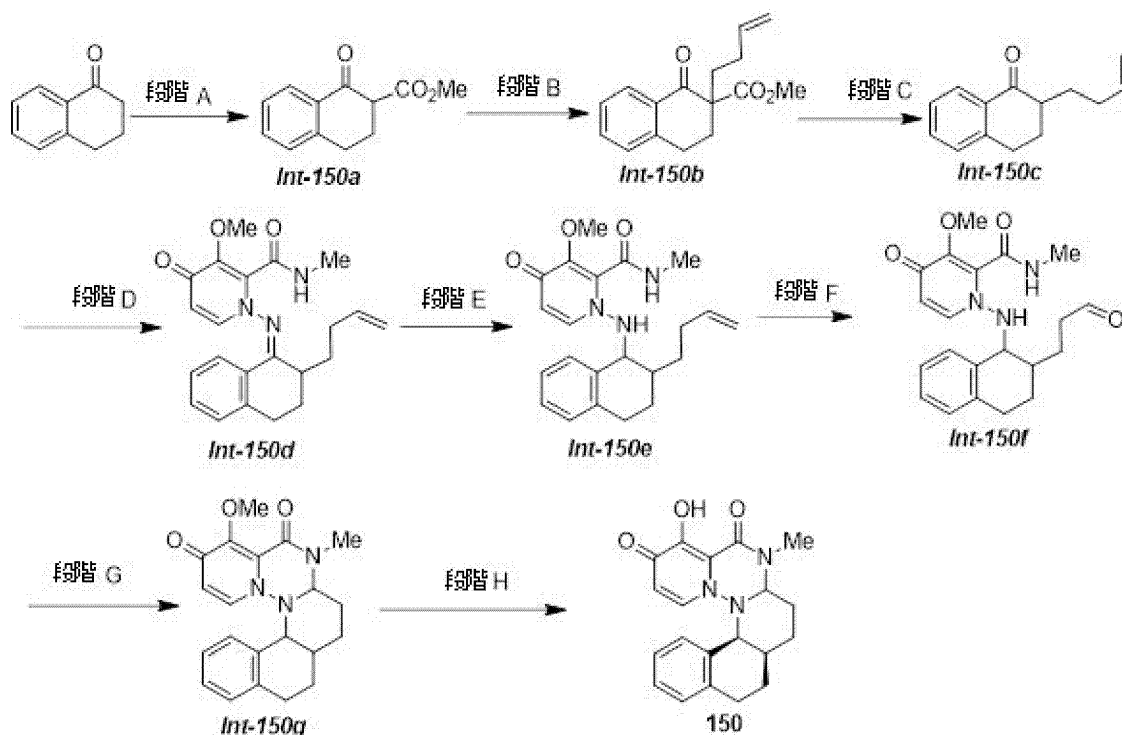
シス-16-ヒドロキシ-2-メチル-2, 2a, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b-オクタヒドロベンゾ [h] ピリド [1', 2' : 1, 6] [1, 2, 4] トリアジノ [2, 3-a] キノリン-1, 15-ジオン

30

40

50

【化 4 2】



段階 A — 化合物 Int-150a の合成

無水 THF (20 mL) 中のテトラロン (2.66 mL、20.0 mmol) を、窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (2.48 g、鉢油中 60% 懸濁液、62.0 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を 80℃ に加熱しながら、炭酸ジメチル (4.25 mL、50.0 mmol) の無水 THF (20 mL) 中の溶液を滴下して加えた。添加が完了したとき、その反応物をその温度で 2 時間維持した。冷却後、その混合物をジクロロメタンと水性 1 N HCl の間で分配させた。水層を分離し、ジクロロメタン (2×) でさらに抽出した。合わせた有機層を脱水した (MgSO₄)。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてヘキサン中の 0→10% EtOAc を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-150a が得られた。LCMS 分析 C₁₂H₁₂O₃ に対する計算値: 204.1; 実測値: 205.1 (M+H)⁺。

【0320】

段階 B — 化合物 Int-150b の合成

無水 DMF (10 mL) 中の Int-150a (1.60 g、7.83 mmol) を、窒素雰囲気下、水素化ナトリウム (0.94 g、鉢油中 60% 懸濁液、23.5 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、4-プロモブター 1-エンを 1 回で添加した。得られた反応混合物を 40℃ で一晩攪拌した。冷却後、その混合物をジクロロメタンと飽和水性塩化アンモニウムの間で分配させた。水層を分離し、ジクロロメタン (2×) でさらに抽出した。合わせた有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残渣を、溶離液としてヘキサン中の 0-100% EtOAc を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-150b が得られた。LCMS 分析 C₁₆H₁₈O₃ に対する計算値: 258.1; 実測値: 259.2 (M+H)⁺。

【0321】

段階 C — 化合物 Int-150c の合成

水性 1.0 M 水酸化ナトリウム (9.68 mL、9.68 mmol) を、Int-150b (0.500 g、1.94 mmol) の THF (15 mL) 中の溶液に添加した。得られた反応混合物を 100℃ 一晩で加熱した。冷却後、その混合物をジクロロメタンと水性 1 N HCl の間で分配させた。水層を分離し、ジクロロメタン (2×) でさらに抽出した。合わせた有機層を脱水し (MgSO₄)、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を

、溶離液としてヘキサン中の0→10% EtOAcを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-150cが得られた。

LCMS分析 $C_{14}H_{16}O$ に対する計算値: 200.1; 実測値: 201.2 (M+H)⁺.

【0322】

段階D — 化合物Int-150dの合成

トリフル酸 (0.141 mL、1.59 mmol) を、1-アミノ-3-メトキシ-N-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボキサミド (0.157 g、0.80 mmol) と Int-150c (0.159 g、0.80 mmol) とパラジウムジアセテート (0.65 mg、2.89 mmol) の無水ジオキサン (5 mL) 中の溶液に、窒素下で添加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の0→10% MeOHを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-150dが得られた。

LCMS分析 $C_{22}H_{25}N_3O_3$ に対する計算値: 379.2; 実測値: 380.3 (M+H)⁺.

【0323】

段階E — 化合物Int-150eの合成

水素化ホウ素ナトリウム (61.8 mg、1.63 mmol) を、Int-150d (0.062 g、0.334 mmol) のメタノール (1 mL) 中の溶液に、窒素雰囲気下で添加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の0→10% MeOHを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-150eが得られた。

LCMS分析 $C_{22}H_{27}N_3O_3$ に対する計算値: 381.2; 実測値: 382.4 (M+H)⁺.

【0324】

段階F — 化合物Int-150fの合成

Int-150e (27 mg、0.07 mmol) のTHF (1 mL) と水 (0.3 mL) の混合物中の溶液に、窒素下室温で四酸化オスミウム (9 mL、tBuOH中4%溶液、1.41 mmol) を添加し、続いて、過ヨウ素酸ナトリウム (45.4 mg、0.212 mmol) を添加した。得られた反応混合物を一晩攪拌し、次いで、水性10%チオ硫酸ナトリウムを添加することでクエンチし、1時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、ジクロロメタン (50 mL) 中の20% MeOHで十分に抽出した。合わせた抽出物を脱水した (硫酸ナトリウム)。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の0→10% MeOHを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-150fが得られた。

LCMS分析 $C_{21}H_{25}N_3O_4$ に対する計算値: 383.2; 実測値: 384.4 (M+H)⁺.

【0325】

段階G — 化合物Int-150gの合成

DMF (1 mL) とAcOH (0.1 mL) の混合物中のInt-150f (13 mg、0.034 mmol) を120℃で1時間加熱した。冷却後、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の0→10% MeOHを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-150gが得られた。

LCMS分析 $C_{21}H_{23}N_3O_3$ に対する計算値: 365.2; 実測値: 366.1 (M+H)⁺.

【0326】

段階H — 化合物150の合成

化合物135A及び化合物135Bを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物150を調製した。

LCMS分析 $C_{20}H_{21}N_3O_3$ に対する計算値: 351.2; 実測値: 352.1 (M+1)⁺.

【0327】

実施例35

化合物151の調製

10

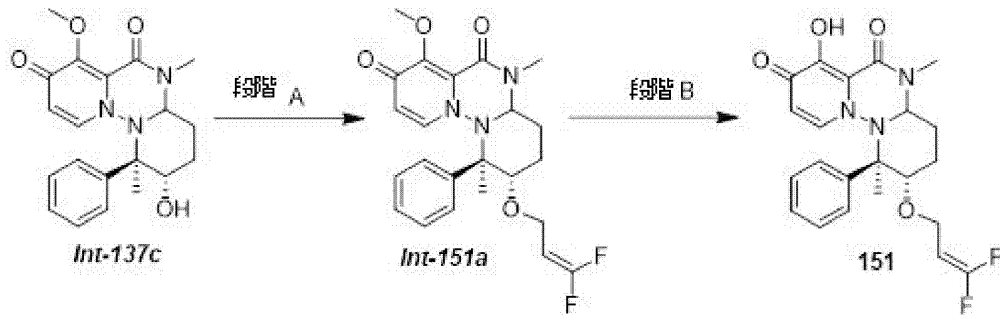
20

30

40

50

【化 4 3】



10

段階 A — 化合物 Int-151a の合成

Int-137c (20 mg, 0.054 mmol) を、水素化ナトリウム (6.5 mg、鈹油中 60% 懸濁液、0.162 mmol) の無水 THF 中の懸濁液に、窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。上記反応物に、無水 THF (0.5 mL) 中の 3-ブromo-3,3-ジフルオロプロパー-1-エン (8.5 mg (0.054 mmol)) を添加した。得られた反応混合物を一晩攪拌した。完了時に、それを飽和水性塩化アンモニウム (0.5 mL) を添加することによってクエンチした。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を逆相 HPLC で精製して、Int-151a が得られた。

LCMS 分析 $C_{23}H_{25}F_2N_3O_4$ に対する計算値: 445.2; 実測値: 446.4 (M+H)⁺.

20

【0328】

段階 B — 化合物 151 の合成

化合物 135A 及び化合物 135B を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物 151 を調製した。

LCMS 分析 $C_{22}H_{23}F_2N_3O_4$ に対する計算値: 431.2; 実測値: 432.3 (M+1)⁺.

【0329】

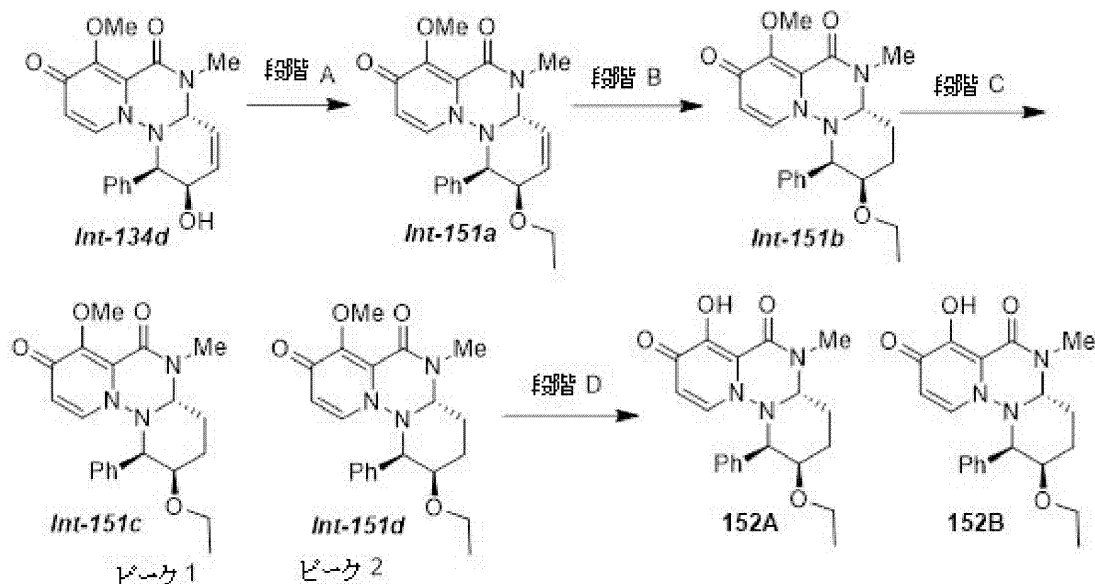
実施例 36

化合物 152A 及び化合物 152B の調製

2-エトキシ-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロジピリド [1,2-b:2',1'-f] [1,2,4] トリアジン-6,8-ジオン

30

【化 4 4】



40

段階 A — 化合物 Int-151a の合成

50

Int-134d (50 mg、0.142 mmol) の無水DMF (2.4 mL) 中の溶液を、窒素雰囲気下、氷浴中で冷却し、それに、水素化ナトリウム (5.7 mg、鉍油中60%懸濁液、0.143 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で10分間攪拌した。ヨードエタン (0.024 mL、0.297 mmol) を添加した。得られた反応混合物を3時間室温まで昇温させた。その混合物をEtOAcと水の間で分配させた。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、脱水した (硫酸ナトリウム)。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン中の0→10% MeOHを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-151aが得られた。

LCMS分析 $C_{21}H_{23}N_3O_4$ に対する計算値: 381.2; 実測値: 382.2 (M+H)⁺.

【0330】

段階B — 化合物Int-151bの合成

Pd-C (10%、12.6 mg) を、Int-151a (45 mg、0.118 mmol) のMeOH (2.4 mL) 中の溶液に添加した。得られた懸濁液を水素 (バルーン) 雰囲気下に5時間置いた。混合物を濾過し、MeOH (1 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、Int-151bが得られた。これは、それ以上精製することなく次の段階で使用した。

【0331】

段階C — 化合物Int-151c及び化合物Int-151dの調製

Int-151b (段階Bからの粗製物) を、AD-Hカラム (21×250 mm) 及び共溶媒としての20% MeOHを使用するSFCで分離して、Int-151c及びInt-151dが得られた。

LCMS分析 $C_{21}H_{25}N_3O_4$ に対する計算値: 383.2; 実測値: 384.3 (M+H)⁺.

【0332】

段階D — 化合物152A及び化合物152Bの合成

塩化リチウム (1.66 mg、0.039 mmol) を、Int-151c (3 mg、7.82 mmol) をDMF (0.16 mL) 中の溶液に添加した。得られた反応混合物を100℃で3時間加熱した。冷却後、溶液を、溶離液として水 (調節剤として0.05% TFA) 中の0-100% ACNを使用する逆相HPLCで直接精製して、152Aが得られた。

LCMS分析 $C_{20}H_{23}N_3O_4$ に対する計算値: 369.2; 実測値: 370.3 (M+H)⁺.

【0333】

化合物152Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物152Bを調製した。

LCMS分析 $C_{20}H_{23}N_3O_4$ に対する計算値: 369.2; 実測値: 370.3 (M+H)⁺.

【0334】

表6中の実施例は、実施例36に記載されている手順と同様の手順を用いて、適切な出発物質から調製した。

【0335】

10

20

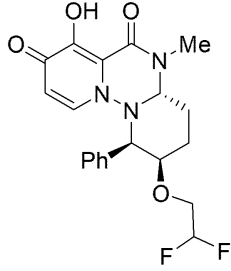
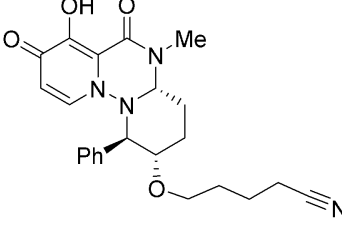
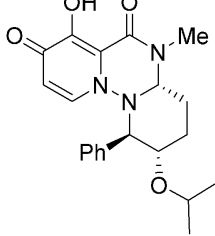
30

40

50

【表 7】

表 6

実施例	構 造	実測値 m/z [M + H] ⁺
	名 称	
	前駆体SFC分離条件	
153A (ピーク1) 153B (ピーク2)		406.3
	(1R,2R,4aS)-2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシンドロ[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	
	前駆体は、SFCで分割した。SFC条件: Daicel® chiralpak AD-H カラム (250*21 mm, 10 μm); 20% MeOH; 70 mL/分	
154		423.2
	5-(((1R,2S,4aS)-7-ヒドロキシ-5-メチル-6,8-ジオキソ-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5,6,8-オクタヒドロシンドロ[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)オキシ)ペンタンニトリル	
155		384.2
	(1R,2S,4aS)-7-ヒドロキシ-2-イソプロポキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4a,5-ヘキサヒドロシンドロ[1,2-b:2',1'-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン	

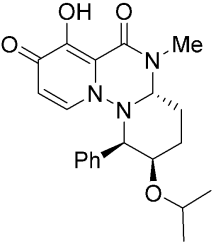
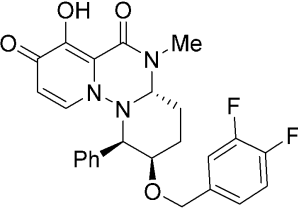
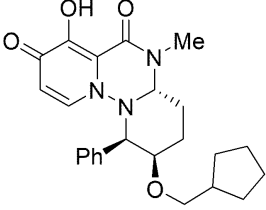
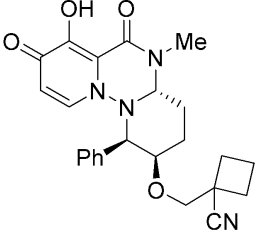
10

20

30

40

50

156		384.2
	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>aS</i>)-7-ヒト [°] ロキシ-2-イソプロポキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5-ヘキサヒト [°] ロシ [°] ヒ [°] リト [°] [1,2- <i>b</i> :2',1'- <i>f</i>][1,2,4]トリアジ [°] ン-6,8-シ [°] オン	
157		468.2
	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>aS</i>)-2-((3,4-シ [°] フルオロヘ [°] ンジ [°] ル)オキシ)-7-ヒト [°] ロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5-ヘキサヒト [°] ロシ [°] ヒ [°] リト [°] [1,2- <i>b</i> :2',1'- <i>f</i>][1,2,4]トリアジ [°] ン-6,8-シ [°] オン	
158		424.2
	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>aS</i>)-2-(シクロペンチルメトキシ)-7-ヒト [°] ロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5-ヘキサヒト [°] ロシ [°] ヒ [°] リト [°] [1,2- <i>b</i> :2',1'- <i>f</i>][1,2,4]トリアジ [°] ン-6,8-シ [°] オン	
159		435.2
	1-(((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>aS</i>)-7-ヒト [°] ロキシ-5-メチル-6,8-シ [°] オキシ-1-フェニル-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,8-オクタヒト [°] ロシ [°] ヒ [°] リト [°] [1,2- <i>b</i> :2',1'- <i>f</i>][1,2,4]トリアジ [°] ン-2-イル)オキシ)メチル)シクロプロ [°] タン-1-カルボ [°] ニトリル	

10

20

30

40

50

160		410.2	10
	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>aS</i>)-2-(シクロプロピルメチル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5-ヘキサヒドロジヒピリド[1,2- <i>b</i> :2',1'- <i>f</i>][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン		
161		412.2	20
	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>aS</i>)-7-ヒドロキシ-2-(イソペンチル)-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5-ヘキサヒドロジヒピリド[1,2- <i>b</i> :2',1'- <i>f</i>][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン		
162		388.2	30
	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>aS</i>)-2-(2-フルオロエチル)-7-ヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5-ヘキサヒドロジヒピリド[1,2- <i>b</i> :2',1'- <i>f</i>][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン		
163		414.2	40
	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>aS</i>)-7-ヒドロキシ-2-(3-メトキシプロピル)-5-メチル-1-フェニル-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5-ヘキサヒドロジヒピリド[1,2- <i>b</i> :2',1'- <i>f</i>][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン		

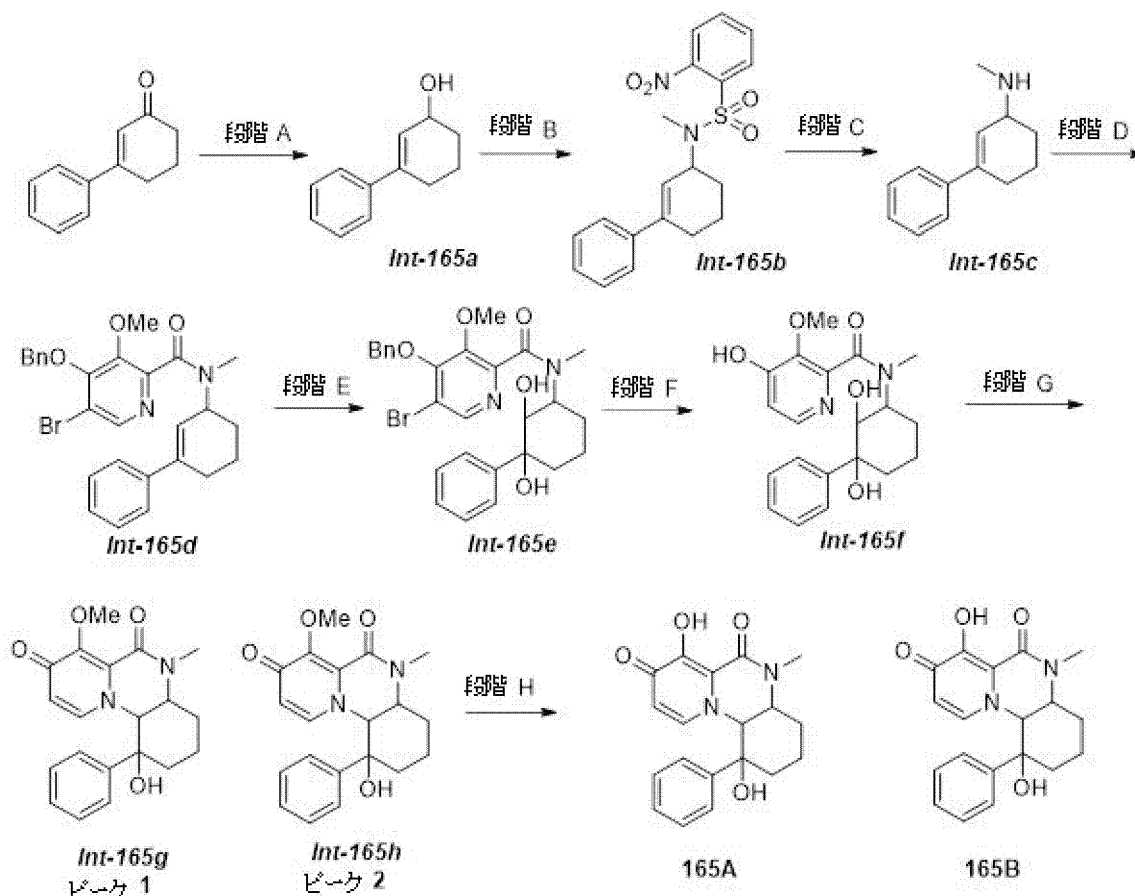
【 0 3 3 6 】

実施例 3 8

化合物 1 6 5 A 及び化合物 1 6 5 B の調製

1, 7-ジヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-1, 3, 4, 4a, 5, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピリド[1, 2-a]キノキサリン-6, 8-ジオン

【化 4 5】



段階 A — 化合物 Int-165a の合成

5, 6-ジヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-3(4H)-オン (400 mg、2.323 mmol) の MeOH (4.0 mL) 中の溶液に、0℃で、水素化ホウ素ナトリウム (52.7 mg、1.394 mmol) を2つの等しい部分に分けて5分間かけて添加した。混合物を周囲温度で30分間攪拌した後、それを20 mLの EtOAc で希釈し、1 N HCl (2 mL)、水 (2×3 mL)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮した。得られた残渣を、溶離溶媒としてヘキサン中の0-15% EtOAc を使用するシリカゲルカラムでのカラムクロマトグラフィーで精製して、Int-165a が得られた。

LCMS分析 C₁₂H₁₄O に対する計算値: 174.2; 実測値: 175.2 (M+H)⁺.

【0337】

段階 B — 化合物 Int-165b の合成

DCM (20 mL) 中の N-メチル-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (447 mg、2.066 mmol) と Int-165a (360 mg、2.066 mmol) と 2-(ジフェニルホスファニル)ピリジン (816 mg、3.10 mmol) の攪拌混合物に、DIAD (603 μL、3.10 mmol) を添加した。混合物を室温で4時間攪拌した。後処理することなく、その混合物を溶離溶媒としてヘキサン中の0-90% EtOAc を使用する100 g シリカゲルカラムに付して、Int-165b が得られた。

LCMS分析 C₁₉H₂₀N₂O₄S に対する計算値: 372.4; 実測値: 395.2 (M+Na)⁺.

【0338】

段階 C — 化合物 Int-165c の合成

ベンゼンチオール (1302 mg、11.81 mmol) を、アセトニトリル (100 mL) 中の Int-165b (2.2 g、5.89 mmol) と炭酸カリウム (3266 mg、23.63 mmol) の混合物に室温で添加した。その混合物を室温で一晩攪拌し

た。完了時に、それを濃縮した。残渣をDCM (100 mL) に再度溶解させ、濾過し、濃縮し、溶離溶媒としてMeOH中の0-5% EtOAcを使用する100 gシリカゲルカラムで精製して、Int-165cが得られた。

LCMS分析 $C_{13}H_{17}N$ に対する計算値: 187.3; 実測値: 188.2 (M+H)⁺.

【0339】

段階D — 化合物Int-165dの合成

Int-165c (300 mg、1.6 mmol) と4-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-3-メトキシピコリン酸 (650 mg、1.922 mmol) のDMF (16 mL) 中の攪拌溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (621 mg、4.81 mmol) を添加し、続いて、HATU (914 mg、2.403 mmol) を室温で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。完了時に、その反応物を溶離溶媒としてEtOAc/ヘキサン中の0-100% 30% EtOHを使用する100 gシリカゲルカラムに付して、Int-165dが得られた。

LCMS分析 $C_{27}H_{27}BrN_2O_3$ に対する計算値: 507.4; 実測値: 507.3, 509.3 (M+H)⁺.

【0340】

段階E — 化合物Int-165eの合成

Int-165d (670 mg、1.320 mmol) のTHF (11 mL) と水 (2.2 mL) 中の攪拌溶液に、4-メチルモルホリン4-オキシド (309 mg、2.64 mmol)、酸化オスミウム(VIII) (839 μ L、0.132 mmol) を添加した。得られた溶液を50°Cで24時間加熱した。完了時に、それを冷却し、0.5 gのメタ重亜硫酸ナトリウムを添加し、その混合物を1時間攪拌した後、それを濾過した。その濾液を濃縮した。残渣を、溶離溶媒としてEtOAc/ヘキサン中の0-100% 30% EtOHを使用する120 gシリカゲルカラムに付して、Int-165eが得られた。

LCMS分析 $C_{27}H_{29}BrN_2O_5$ に対する計算値: 541.4; 実測値: 541.3, 543.3 (M+H)⁺.

【0341】

段階F — 化合物Int-165fの合成

Int-165e (650 mg、1.20 mmol) のMeOH (12 mL) 中の攪拌溶液に、炭素担持パラジウム (128 mg、0.120 mmol) を添加した。得られた混合物にN₂をフラッシュし、H₂バルーンと1時間連結した。完了時に、反応混合物をセライトのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮して、Int-165fが得られた。

LCMS分析 $C_{20}H_{24}N_2O_5$ に対する計算値: 372.4; 実測値: 373.4 (M+H)⁺.

【0342】

段階G — 化合物Int-165g及び化合物Int-165hの合成

Int-165f (410 mg、1.101 mmol) のDCM (11 mL) 中の攪拌溶液に、トリエチルアミン (334 mg、3.30 mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (277 mg、2.422 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。完了時に、それを濃縮して、DCMの大部分を除去した。残渣に、20 mLのEtOAc及び5 mLの0.2 N HCl水溶液を添加した。有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濃縮して、粗製生成物が得られた。

【0343】

その粗製生成物に10 mLのDMF及び炭酸カリウム (761 mg、5.50 mmol) を添加した。その混合物を100°Cで4時間攪拌した。完了時に、それを濾過した。濾液を、溶離溶媒として水 (0.05% TFA調節剤含有) 中の0-100% ACNを使用するC18カラム (220 g) に付してラセミ物質 (82 mg、0.231 mmol) が得られた。そのラセミ物質を、溶離溶媒として30% MeOHを使用するAD-H (4.6 × 250 mm、5 μ m) カラムでのSFCを用いてさらに分割して、早く溶出するピークInt-165g及び遅く溶出するピークInt-165hが得られた。

LCMS分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4$ に対する計算値: 354.4; 実測値: 355.4 (M+H)⁺.

【0344】

段階H — 化合物165Aの合成

DMF (1 mL) 中の Int-165 g (10 mg、0.028 mmol) の攪拌混合物に、室温で、塩化リチウム (11.96 mg、0.282 mmol) を添加した。その混合物を 100 °C で一晩攪拌した。完了時に、その混合物を冷却した。それを、水 (0.1 % TFA 調節剤含有) 中の ACN を使用する 40 g C18 カラムでの逆相分取 HPLC で精製して、化合物 165 A が得られた。

LCMS 分析 $C_{19}H_{20}N_2O_4$ に対する計算値: 340.4; 実測値: 341.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 8.3-8.1 (br, 1H), 7.3-6.95 (m, 6H), 4.85 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.75-2.62 (br, 1H), 2.62-2.39 (br, 1H), 2.27-2.02 (m, 4H). [0345]

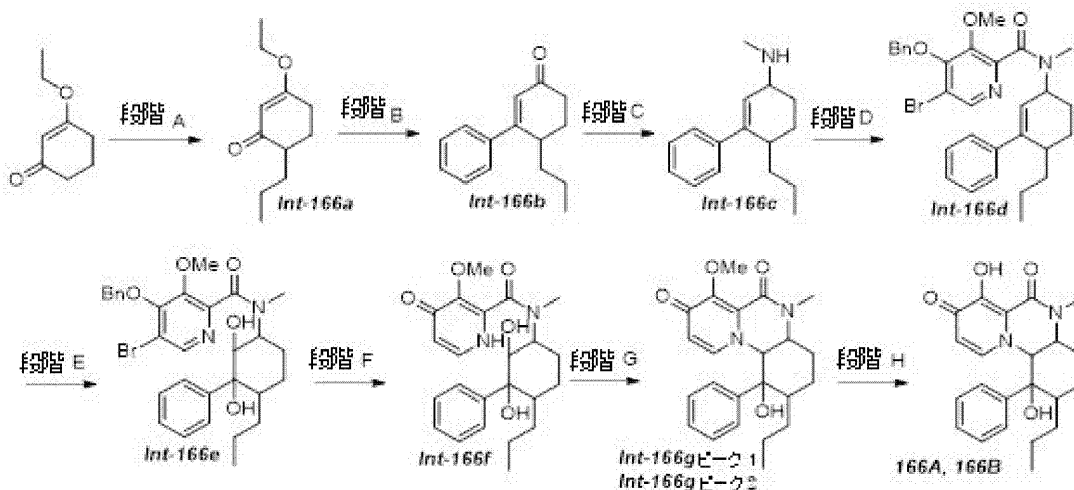
化合物 165 A を製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物 165 B を Int-165 h から調製した。

LCMS 分析 $C_{19}H_{20}N_2O_4$ に対する計算値: 340.4; 実測値: 341.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 8.27-8.07 (br, 1H), 7.3-6.9 (m, 6H), 4.83 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.73-2.62 (br, 1H), 2.62-2.39 (br, 1H), 2.26-2.04 (m, 4H). [0346]

実施例 39

化合物 166 A 及び化合物 166 B の調製

1, 7-ジヒドロキシ-5-メチル-1-フェニル-2-プロピル-1, 3, 4, 4a, 5, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] キノキサリン-6, 8-ジオン
[化 46]



段階 A — 化合物 Int-166 a の合成

THF (178 mL) 中の 3-エトキシシクロヘキサ-2-エン-1-オン (5 g、35.7 mmol) とヘキサメチルホスホルアミド (12.78 g、71.3 mmol) と 1-ヨードプロパン (7.28 g、42.8 mmol) の混合物に、N₂下、リチウムジイソプロピルアミド (35.7 mL、71.3 mmol) を -78 °C で滴下して加えた。その混合物を 2 時間にわたって室温までゆっくりと昇温させた。その反応物を 0 °C の塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、攪拌しながら室温まで昇温させた。その混合物をエーテルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で脱水し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (10 : 3 ヘキサン-酢酸エチル) に付して、Int-166 a が得られた。

LCMS 分析 $C_{11}H_{18}O_2$ に対する計算値: 182.2; 実測値: 183.2 (M+H)⁺. [0347]

段階 B — 化合物 Int-166 b の合成

Int-166 a (3.3 g、18.11 mmol) の THF (91 mL) 中の溶液に、フェニルマグネシウムブロミド (23.54 mL、23.54 mmol) を -78 °C で添加した。得られた混合物をこの温度で 10 分間攪拌した後、30 分間、0 °C まで昇温さ

せた。完了時に、それを100 mLのNH₄Cl水溶液でクエンチした。その混合物を3 × 100 mLのEtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で脱水し、濃縮して、5 gの粗製生成物が得られた。

【0348】

上記粗製物を100 mLのMeOHと50 mLの水に添加し、続いて、2 mLのTFAを添加した。得られた混合物を室温で24時間攪拌した。完了時に、それを濃縮して、MeOHの大部分を除去した。残渣を100 mLのEtOAcに添加した。有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濃縮した。残渣を、溶離液としてヘキサン中の20% EtOAcを使用する220 gシリカゲルカラムに付して、Int-166bが得られた。

LCMS分析 C₁₅H₁₈Oに対する計算値: 214.3; 実測値: 215.6 (M+H)⁺.

10

【0349】

段階C — 化合物Int-166cの合成

MeOH中のメタンアミン(40.8 mL、82 mmol)とInt-166b(3.5 g、16.33 mmol)の混合物を、0.2 mLのTFAと5 gの無水MgSO₄に添加した。得られた反応物を室温で4時間攪拌した。それを濾過し、濾液を濃縮した。上記残渣に100 mLのDCM及び10 mLのMeOHを添加し、続いて、水素化ホウ素ナトリウム(0.989 g、26.1 mmol)を少量ずつ添加した。完了時に、それを10 mLの2N HCl水溶液でクエンチした。反応混合物をMgSO₄で脱水し、濃縮した。残渣を、溶離液としてDCM中の0-20% MeOHを使用する120 gシリカゲルカラムで精製してInt-166cが得られた。

20

LCMS分析 C₁₆H₂₃Nに対する計算値: 229.4 実測値: 230.4 (M+H)⁺.

【0350】

段階D — 化合物Int-166dの合成

DCM(100 mL)中のInt-166c(1700 mg、7.41 mmol)と4-(ベンジルオキシ)-5-ブロモ-3-メトキシピコリン酸(2506 mg、7.41 mmol)とトリエチルアミン(1500 mg、14.82 mmol)とHATU(3382 mg、8.89 mmol)の混合物を、室温で5時間攪拌した。完了時に、100 mLの0.2 N HCl水溶液を添加した。有機層を分離し、MgSO₄で脱水し、濃縮した。残渣を、ヘキサン中の0-100% EtOAcを使用する120 gシリカゲルカラムに付して、Int-166dが得られた。

30

LCMS分析 C₃₀H₃₃BrN₂O₃に対する計算値: 549.5 実測値: 550.4 (M+H)⁺.

【0351】

段階E — 化合物Int-166eの合成

Int-166d(2.3 g、4.19 mmol)のTHF(35.9 mL)／水(5.98 mL)中の攪拌溶液に、4-メチルモルホリン4-オキシド(0.981 g、8.37 mmol)及び酸化オスミウム(VIII)(2.66 mL、0.419 mmol)を添加した。得られた混合物を50℃で一晩攪拌した。完了時に、5 gの固形メタ重亜硫酸ナトリウム及び5 gのMgSO₄を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。それを濾過し、濾液を濃縮した。残渣を、水(0.05% TFA調節剤含有)中の0-100% ACNを使用する120 g C18カラムで精製して、Int-166eが得られた。

40

LCMS分析 C₃₀H₃₅BrN₂O₅に対する計算値: 583.5; 実測値: 584.4 (M+H)⁺.

【0352】

段階F — 化合物Int-166fの合成

Int-166e(1.1 g、1.885 mmol)のメタノール(20 mL)／DCM(2 mL)中の攪拌溶液に、炭素担持パラジウム(0.201 g、0.189 mmol)を添加した。得られた混合物を、H₂バルーン下、室温で1時間水素化した。完了時に、それを濾過し、濾液を濃縮して、Int-166fが得られた。

LCMS分析 C₂₃H₃₀N₂O₅に対する計算値: 414.5; 実測値: 415.4 (M+H)⁺.

【0353】

50

段階G — 化合物Int-166gの合成

Int-166f (760mg、1.834mmol) の20mLのTHF中の攪拌溶液に、トリエチルアミン (649mg、6.42mmol) 及びメタンスルホニルクロリド (462mg、4.03mmol) を0℃で添加した。得られた混合物をこの温度で1時間攪拌した。完了時に、それを濾過し、その濾液を濃縮し、50mLのEtOAcを添加した。それを0.1N HCl水溶液で洗浄し、MgSO₄で脱水した。それを濃縮して、粗製生成物が得られた。

【0354】

上記粗製生成物に、DMF (20mL) 及び炭酸カリウム (1267mg、9.17mmol) を添加した。得られた混合物を100℃で一晩攪拌した。完了時に、それを冷却し、100mLの水及び100mLのEtOAcを添加した。その有機層を分離し、MgSO₄で脱水した。それを濃縮し、残渣を、溶離液として水 (0.05% TFA調節剤) 中の0-100% ACNを使用する100g C18カラムに付して、Int-166g (320mg、0.807mmol) が得られた。これをSFC分割 (AD-H、4.6×250mm、EtOH) に付して、Int-166g-ピーク1及びInt-166g-ピーク2が得られた。

LCMS分析 C₂₃H₂₈N₂O₄に対する計算値: 396.5; 実測値: 397.4 (M+H)⁺.

【0355】

段階H — 化合物166A及び化合物166Bの合成

Int-166g-ピーク1 (15mg、0.038mmol) を、DMF (1000μL) 中のLiCl (16.04mg、0.378mmol) の懸濁液に溶解させ、その混合物を100℃で1時間攪拌した。その懸濁液を濾過した。濾液を、10-90% アセトニトリル/水 (0.1% TFA調節剤含有) で溶離させる逆相分取HPLC (SunFire C18 OBD Prepカラム) で精製して、166Aが得られた。

LCMS分析 C₂₂H₂₆N₂O₄に対する計算値: 382.5; 実測値: 383.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.14 (s, 1H), 7.26 – 6.94 (m, 5H), 4.68 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.67 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.30 – 2.00 (m, 5H), 1.68 – 1.26 (m, 5H).

【0356】

化合物166Aを製造するのに使用した方法に本質的に従って、化合物166BをInt-166g-ピーク2から調製した。

LCMS分析 C₂₂H₂₆N₂O₄に対する計算値: 382.5; 実測値: 383.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 8.14 (s, 1H), 7.26 – 6.94 (m, 5H), 4.68 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.67 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.30 – 2.00 (m, 5H), 1.68 – 1.28 (m, 5H).

【0357】

実施例40化合物167の調製

7-ヒドロキシ-1-メトキシ-5-メチル-1-フェニル-1, 3, 4, 4a, 5, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ピリド [1, 2-a] キノキサリン-6, 8-ジオン

10

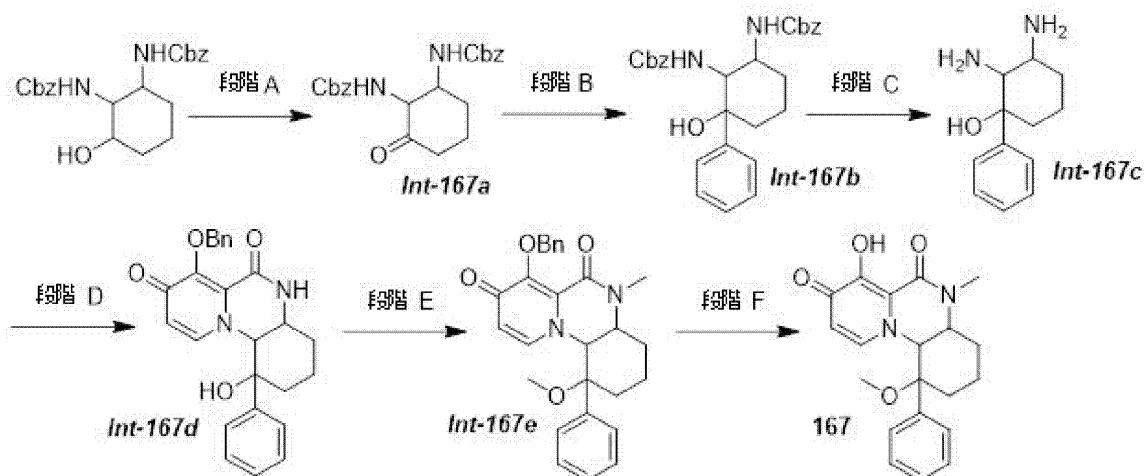
20

30

40

50

【化 4 7】

**段階 A — 化合物 Int-167a の合成**

ジベンジル（3-ヒドロキシシクロヘキサン-1,2-ジイル）ジカルバメート（2 g、5.02 mmol）の CH_2Cl_2 （50.2 mL）中の攪拌溶液に、デスーマーチンペルヨージナン（3.19 g、7.53 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。1滴の水を添加し、その沈澱物をセライトのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮した。残渣を、溶離液として EtOAc 中の 0-100% 30% EtOH / ヘキサンを使用する 120 g シリカゲルカラムに付して、Int-167a が得られた。LCMS 分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ に対する計算値: 396.4; 実測値: 397.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0358】

段階 B — 化合物 Int-167b の合成

Int-167a（1800 mg、4.54 mmol）の THF（50 mL）中の攪拌溶液に、フェニルリチウム（9559 μL 、18.16 mmol）を -78°C で添加した。得られた混合物を1時間にわたって 0°C までゆっくりと昇温させた。完了時に、それを20 mL の NH_4Cl 水溶液でクエンチした。混合物を $2 \times 30\text{ mL}$ の EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残渣を、 EtOAc / ヘキサン中の 0-100% 30% EtOH を使用する 100 g シリカゲルカラムで精製して、Int-167b が得られた。これは、それ以上精製することなく次の段階に移した。

LCMS 分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ に対する計算値: 474.5; 実測値: 475.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0359】

段階 C — 化合物 Int-167c の合成

Int-167b（700 mg、1.475 mmol）の MeOH（20 mL）中の攪拌溶液に、炭素担持パラジウム（157 mg、0.148 mmol）を添加した。得られた混合物を H_2 バルーン下で3時間水素化した。それをセライトのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮して、Int-167c が得られた。

LCMS 分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ に対する計算値: 206.3; 実測値 207.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0360】

段階 D — 化合物 Int-167d の合成

Int-167c（399 mg、1.454 mmol）と2,3-ジアミノ-1-フェニルシクロヘキサン-1-オール（300 mg、1.454 mmol）の *n*-メチルイミダゾール（5 mL）中の攪拌溶液を、 80°C で一晩加熱した。完了時に、それを冷却した。その反応物を溶離液として水中の 0-100% ACN を使用する 100 g C18 カラムに付して、粗製生成物が得られた。その粗製生成物を、次いで、溶離液として水（0.1% TFA 調節剤）中の 0-100% ACN を使用する SunFire C18 OBD Prep カラムを用いる Gilson に付して、Int-167d が得られた。

LCMS分析 $C_{25}H_{24}N_2O_4$ に対する計算値: 416.5; 実測値 417.2 (M+H)⁺.

【0361】

段階 E — 化合物 Int-167e の合成

Int-167d (40 mg、0.096 mmol) の DMF (960 μ L) 中の攪拌溶液に、ヨードメタン (40.9 mg、0.288 mmol) 及び水素化ナトリウム (11.52 mg、0.288 mmol) を 0°C で添加した。得られた混合物をこの温度で 1 時間攪拌した。完了時に、それを 2 滴の 1 N 塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。混合物を、溶離液として水 (調節剤として 0.05% TFA) 中の 0–100% ACN を使用する 50 g C18 カラムに付して、Int-167e が得られた。

LCMS分析 $C_{27}H_{28}N_2O_4$ に対する計算値: 444.5; 実測値 445.2 (M+H)⁺.

【0362】

段階 F — 化合物 167 の合成

メタノール中の、Int-167e (24 mg、0.054 mmol) の、攪拌され、室温に冷却された混合物に、Pd/C (5.75 mg、5.40 μ mol) を添加した。その混合物を室温で 3 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過した。濾液を 50 g C18 カラムに付し、0–100% アセトニトリル/水 (0.05% TFA) で溶離させて、167 が得られた。

LCMS分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4$ に対する計算値: 354.4; 実測値: 355.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ 7.38 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.33 (s, 13H), 3.25 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.05 (s, 2H).

【0363】

Flu A ノイラミニダーゼ抗ウイルスアッセイ

Flu A に対する抗ウイルス化合物を評価するために、感染細胞におけるインフルエンザ由来ノイラミニダーゼ (NA) 酵素の活性をモニタリングする蛍光アッセイを開発した。NA 活性は、感染細胞からのインフルエンザビリオンの放出を可能にするだけでなく、さらに、ウイルスの放出のために化学的介入を必要とする Madin-Darby イヌ腎臓 (MDCK) 上皮細胞のような細胞表面で感染性ウイルスを保持する細胞培養システムでも機能する。NA 活性は、2'-(4-メチルウンベリフェリル)- α -D-N-アセチルノイラミン酸 (MUNANA) の酵素基質切断から生成物として放出される MUNAN (4-メチルウンベリフェロン) の蛍光の増大によってモニターすることができる。蛍光の量は、ウイルスの複製に伴って増大する NA 酵素活性の量に比例する。

【0364】

MDCK (Sigma) 細胞を、5% 熱不活化ウシ胎児血清 (Thermo Fisher) 及び 1% Pen-Strep (Thermo-Fisher) を含む Glutamax 及びピルビン酸を含む DMEM (Thermo Fisher) の増殖培地の中で、5% CO₂ 及び湿度 > 85% の雰囲気中で、37°C でインキュベートする。アッセイ当日、細胞を 15–20 mL の PBS (Thermo Fisher) で洗浄し、続いて、1.5 mL の 0.25% トリプシン-EDTA (Thermo Fisher) 溶液を加え、37°C で 2–5 分間インキュベートする。細胞がプレートから剥がれた後、6–8 mL の増殖培地を加えて細胞を再懸濁させる。細胞を ViCell Counter (Beckman) で計数し、増殖培地を加えて細胞密度を 80,000 細胞/mL に調節する。3.4 E+08 pfu/mL の FLUA (PR/8/34) を MDCK 細胞懸濁液で 1:25,000 に希釈する。

【0365】

DMSO で希釈した化合物を滴定し (10 点、3 倍希釈)、防音 (acoustic) 分注 (200 nL、Labcyte Echo) によって、384 ウェル黒色ポリスチレン組織培養処理マイクロプレート (Corning) に添加する。細胞とウイルスの懸濁液 (25 μ L) を、アッセイプレートの各ウェルに分配する。そのプレートを、短時間、(300 rpm × 30 秒) まで遠心分離し、5% CO₂ 及び湿度 > 85% の雰囲気中で、37°C で 48 時間インキュベートする。NA 活性を検出するために、MUNANA 基質 (M

10

20

30

40

50

P B i o m e d i c a l) を dH_2O で 2.5 mM の濃度に希釈する。その基質をアッセイバッファー (66.6 mM MES、8 mM $CaCl_2$ 、pH 6.5) でさらに希釈して、200 μ M の濃度にする。6 μ L の体積のその基質希釈液をアッセイプレートの各ウェルに加え、1 分間振盪して混合し、37 °C で 1 時間、インキュベーターに戻す。次いで、 dH_2O 中の 25 μ L の MUNANA Stop Solution (0.2 M 炭酸ナトリウム、Fisher) を各ウェルに加えた後、1 分間振盪した。Envision プレートリーダー (Perkin Elmer) を使用して、各ウェルの蛍光強度 ($E_x = 355$ nm、 $E_m = 460$ nm) を測定した。

【0366】

各試験ウェルからの生データを、100 % 阻害されたウェル (最大効果 ; 100 % 阻害) 及びウイルス感染細胞のみ (最小効果 ; 0 % 阻害) の平均シグナルに対して正規化して、以下の式を使用して阻害 % を計算する : $\text{阻害 \%} = 100 \times (\text{試験 Cmpd} - \text{最大効果}) / (\text{最小効果} - \text{最大効果})$ 。Activity Base (IDBS) を使用してデータを解析し、阻害 % (Y 軸) 対 $\log_{10}$ 化合物濃度 (X 軸) をプロットすることにより、用量反応曲線を作成した。IC₅₀ 値は、非線形回帰 4 パラメーターシグモイド用量反応モデルを使用して計算する。

【0367】

本発明の化合物を記載されているアッセイで試験した。その結果は、以下の表に示されている。

【0368】

10

20

30

40

50

【表 8】

実施例	Flu A EC50	実施例	Flu A EC50	実施例	Flu A EC50
1A	>8100	56A	>8100	104A	8
1B	39.6	56B	6853	104B	>810
2A	109	56C	>8100	105A	413.2
2B	5920	56D	37.7	105B	>810
3A	1016	57A	95.5	106A	6.4
3B	>2700	57B	>8100	106B	87.8
4A	>8100	58A	>8100	107A	4799
4B	>8100	58B	>8100	107B	14.4
5A	1530	58C	>8100	108A	5423
5B	1700	58D	>8100	108B	9.4
6A	372.2	59A	7284	109A	802.9
6B	7756	59B	12.1	109B	5.4
7A	>8100	60A	>8100	110A	1119
7B	255.9	60B	883.9	110B	5.5
8A	>8100	61A	122.5	111A	>8100
8B	65.6	61B	2733	111B	3.3
9A	6206	62A	>8100	112A	3.7
9B	165.9	62B	>8100	112B	161.5
9C	>8100	62C	7487	113A	3445
9D	>8100	62D	7966	113B	7.3
10A	1609	63A	>8100	114A	>8100
10B	86.5	63B	160.2	114B	>8100
11A	>8100	64A	3786	114C	5.3
11B	>8100	64B	28.4	114D	2.3
12A	>8100	64C	673.5	115A	>8100
12B	>8100	64D	4.6	115B	>8100
13A	>8100	65A	396.1	115C	2.7
13B	783.1	65B	2.8	115D	6.9
14A	>8100	66A	>8100	116A	6199
14B	>8100	66B	182.3	116B	6.9
15A	>8100	67	16.4	117A	3531
15B	1447	68A	349.3	117B	112.6
16	4100	68B	>810	118A	>8100
17A	3508	68C	11.4	118B	3.1
17B	102.6	68D	11.8	119A	3078
18A	7.1	69A	2.3	119B	2.7
18B	355.9	69B	57	120A	2723
19A	>8100	69C	88.4	120B	1.9
19B	348.4	70A	299	121A	431.4
20A	564	70B	2	121B	5.8
20B	4.6	71A	5906	122A	343
21A	>8100	71B	18.5	122B	5.2
21B	2.6	72A	>810	123A	>8100
21C	1601	72B	3.8	123B	4.2
21D	1551	73A	>810	123C	>8100
22A	>8100	73B	>810	123D	26.9
22B	5287	73C	104.6	124A	870.8
22C	>8100	73D	6.6	124B	1.6
22D	11	74A	>810	125A	1019
23A	>8100	74B	15.7	125B	2.5

10

20

30

40

50

23B	2.6	74C	32.5	126A	>8100
24A	2.1	74D	442	126B	16.1
24B	1236	75A	>810	127A	3503
25A	3.5	75B	8	127B	3
25B	70.7	75C	139.9	128A	799.3
26A	8.4	75D	19.2	128B	1.5
26B	1801	76A	>810	129A	2.3
27A	859	76B	2.0	129B	196.3
27B	17.1	77A	3.3	129C	6.6
28A	5.2	77B	3.2	129D	92
28B	278.4	77C	>810	130A	>8100
29A	1861	77D	1.9	130B	1411
29B	286.5	78A	>810	131A	>810
30A	16.6	78B	2.9	131B	>810
30B	5300	79A	83.8	131C	>810
31A	282.6	79B	2.3	131D	>810
31B	>8100	80A	59.6	131E	6.8
32A	>8100	80B	3.3	131F	12.5
32B	156.2	81A	19.1	132A	>810
33A	49.5	81B	744.1	132B	21.3
33B	1883	82A	>810	132C	>810
33C	1315	82B	2.3	132D	>810
33D	2.3	83A	152.1	133	>810
34A	3091	83B	2.2	134	453.2
34B	4.9	84A	>810	135A	428
35A	137.6	84B	42	135B	>8100
35B	>8100	85A	>810	136A	1919
36A	3.2	85B	9.7	136B	>8100
36B	1290	85C	>810	137A	790.2
37A	11.4	85D	218	137B	>8100
37B	1235	86A	4.3	137C	>8100
38A	>8100	86B	>810	137D	49.3
38B	5.8	86C	229.8	138A	19.7
39A	>8100	86D	>810	138B	1715
39B	10.1	87A	>810	139	23.6
40A	14.4	87B	3.6	140	2396
40B	>8100	88A	>810	141	>8100
41A	>8100	88B	>810	142	23.6
41B	11.1	88C	4	143A	>8100
42A	>8100	88D	2.9	143B	15.3
42B	49.5	89A	298.2	144	>810
43A	1167	89B	2.4	145	>810
43B	1105	90A	772.1	146A	18.7
43C	14.1	90B	29.3	146B	237.2
43D	7.8	91A	485.1	147	16.8
44A	>8100	91B	7.3	148	38
44B	15.2	92A	4573	149	>810
45A	>8100	92B	3.3	150	69.6
45B	10.6	93A	474.9	151	>810
46A	40.3	93B	2.9	152A	4305
46B	>8100	94A	397.1	152B	36.1
47A	25.7	94B	8.6	153A	3063
47B	4376	95A	137.1	153B	94.4

10

20

30

40

50

48A	>8100	95B	7.5	154	>810
48A	7.8	96A	>810	155	185
49A	>8100	96B	2.2	156	38
49B	26.5	97A	>810	157	335.5
50A	>8100	97B	24.2	158	102.5
50B	9	98A	21.9	159	210.2
51A	>8100	98A	>810	160	18.1
51B	16.3	99A	565.2	161	119.9
52A	113.8	99B	7.4	162	194.6
52B	>2700	100A	>810	163	269.5
53A	>810	100B	5.4	165A	>8100
53B	8.3	101A	148.4	165B	>8100
54A	>810	101B	5.6	166A	>8100
54B	24.9	102A	2.9	166B	>8100
55A	>810	102B	36.5	167	109.4
55B	18.5	103A	>810		
		103B	5.3		

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/55 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/53

A 6 1 K 31/55

1 9 8 0 5 North Creek Parkway, Bothell, WA 9 8 0 1 1 U . S
 . A .

(74)代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(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 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐

(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 100172683

弁理士 綾 聡平

(74)代理人 100219265

弁理士 鈴木 崇大

(74)代理人 100203208

弁理士 小笠原 洋平

(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 ジャン, ヨンリアン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 3 3、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロー
 ド・2 0 0 0

(72)発明者 マコーレー, ジョン・エー

アメリカ合衆国、1 9 4 8 6・ペンシルバニア、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・
 7 7 0

(72)発明者 ロー, マイケル・マンチュー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 3 3、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロー
 ド・2 0 0 0

(72)発明者 グォ, リャンチン

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 3 3、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロー
 ド・2 0 0 0

(72)発明者 ザオ, ケイク

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 3 3、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロー

- ド・２０００
- (72)発明者 ベネット、フランク
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 キム、ロナルド・エム
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 デヘスス、レイナルダ・ケー
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 シャートレフ、ヴァレリー・ダブリュー
アメリカ合衆国、１９４８６・ペンシルバニア、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
- (72)発明者 デ・レラ・ルイス、マニュエル
アメリカ合衆国、１９４８６・ペンシルバニア、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
- (72)発明者 プロトキン、マイケル・エー
アメリカ合衆国、１９４８６・ペンシルバニア、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
- (72)発明者 スー、ホア
アメリカ合衆国、１９４８６・ペンシルバニア、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
- (72)発明者 フェルズ、ジェームズ
アメリカ合衆国、１９４８６・ペンシルバニア、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
- (72)発明者 グローリー、ブレンダン・エム
アメリカ合衆国、１９４８６・ペンシルバニア、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
- (72)発明者 チョバニアン、ハリー・アール
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 エンブリー、マーク・ダブリュー
アメリカ合衆国、１９４８６・ペンシルバニア、ウエスト・ポイント、サムニータウン・パイク・７７０
- (72)発明者 モリエロ、グレゴリー・ジェイ
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
- 審査官 吉田 早希
- (56)参考文献 国際公開第２０２０／０５５８５８（WO，A１）
国際公開第２０１２／０３９４１４（WO，A１）
国際公開第２０１９／２３０８５８（WO，A１）
国際公開第２００７／０４９６７５（WO，A１）
特表２０１７－５３８７１３（JP，A）
国際公開第２０１９／２３０８５７（WO，A１）
- (58)調査した分野 (Int.Cl.，DB名)
C 0 7 D
A 6 1 P
A 6 1 K
CAp l u s／REGISTRY（STN）