

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-514681

(P2010-514681A)

(43) 公表日 平成22年5月6日(2010.5.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 403/12 (2006.01)	C O 7 D 403/12	4 C O 6 4
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)	A 6 1 K 31/4035	4 C O 7 2
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	4 C O 8 4
C O 7 D 413/12 (2006.01)	C O 7 D 413/12	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 399 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-543158 (P2009-543158)
 (86) (22) 出願日 平成19年12月19日 (2007.12.19)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年8月20日 (2009.8.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/088032
 (87) 国際公開番号 W02008/079836
 (87) 国際公開日 平成20年7月3日 (2008.7.3)
 (31) 優先権主張番号 60/870,864
 (32) 優先日 平成18年12月20日 (2006.12.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/984,460
 (32) 優先日 平成19年11月1日 (2007.11.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

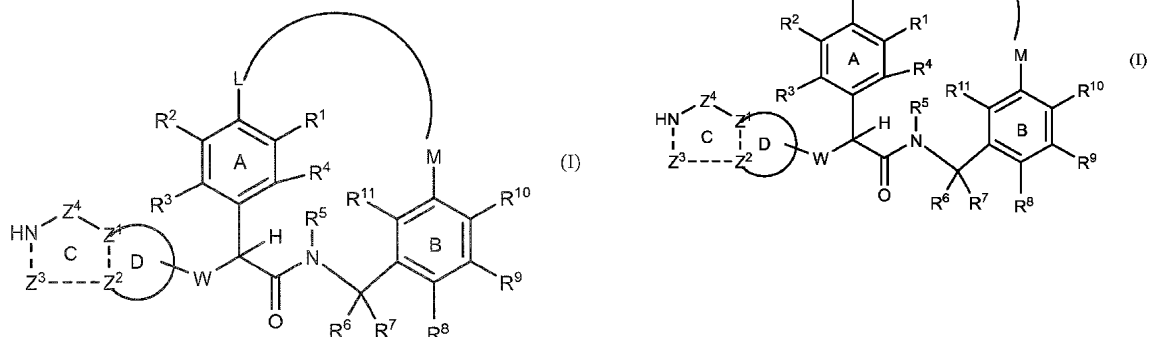
(71) 出願人 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
 4 ニューヨーク パーク アベニュー
 345
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗凝血剤として有用な大環状第V I I A 因子阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、一般に、式 (I) の新規大環状分子：



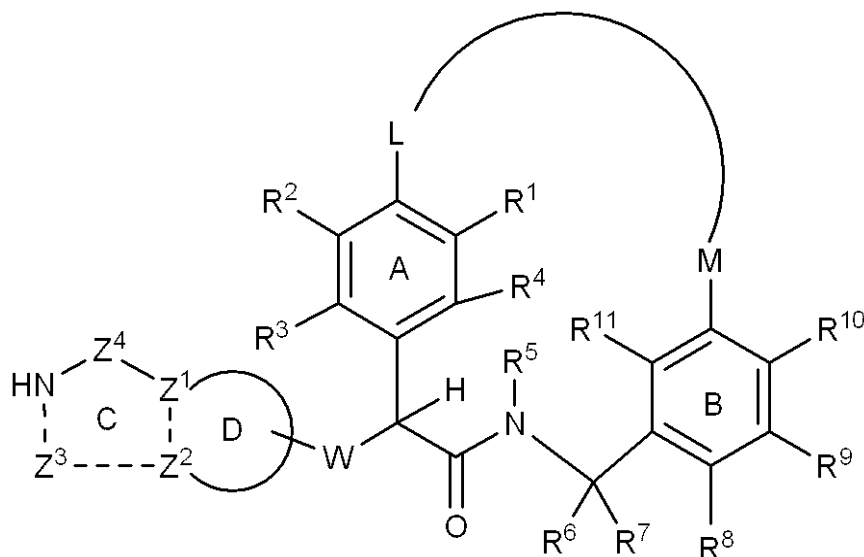
またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグに関する（式中、変数A、B、C、D、L、M、W、Z¹、Z²、Z³、Z⁴、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、およびR¹⁰は、本明細書中で定義したとおりである）。これらの化合物は、医薬品として使用することができる、第V I I a 因子の選択的阻害剤である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

[式中、

環 A は、式 (I) の環 A 中の CR^1 、 CR^2 、 CR^3 、または CR^4 のうちの 1 つを N で置き換えることによって定義されるフェニルまたはピリジル異性体であり；

環 B は、式 (I) の環 B 中の CR^8 、 CR^9 、 CR^{10} 、または CR^{11} のうちの 1 つを N で置き換えることによって定義されるフェニルまたはピリジル異性体であり；

Z^1 は、C または N であり；

Z^2 は、C または N であるが；

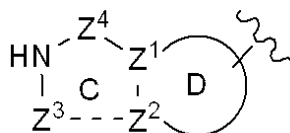
ただし、 Z^1 が N である場合、 Z^2 は C であるか；または Z^2 が N である場合、 Z^1 は C であり；

Z^3 の定義については、左から右に記載し、原子の結合は $-NH-Z^3-Z^2-$ の順序であり；

Z^3 は、 $-CR^{18}R^{18}-$ 、 $-NR^{19}-$ 、 $-O-$ 、 $S(O)_p-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-CR^{18}=CR^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}=N-$ 、 $-CR^{18}R^{18}NR^{19}-$ 、 $-NR^{19}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-C(O)CR^{18}R^{18}-$ 、 $-C(O)NR^{19}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}SO_2-$ 、 $-CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}=CR^{18}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}CR^{18}=CR^{18}-$ 、 $-N=CR^{18}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}CR^{18}=N-$ 、 $-CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}O-$ 、 $-NR^{19}CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}NR^{19}-$ 、 $-C(O)CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}C(O)CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}C(O)-$ 、 $-CR^{18}=CR^{18}C(O)-$ 、 $-C(O)CR^{18}=CR^{18}-$ 、 $-N=CR^{18}C(O)-$ 、 $-C(O)CR^{18}=N-$ 、 $-C(O)CR^{18}R^{18}O-$ 、 $-NR^{19}C(O)CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}C(O)NR^{19}-$ 、 $-NR^{19}CR^{18}R^{18}C(O)-$ 、 $-C(O)CR^{18}R^{18}NR^{19}-$ 、 $-C(O)NR^{19}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-SO_2CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}SO_2CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}SO_2-$ 、 $-CR^{18}=CR^{18}SO_2-$ 、 $-SO_2CR^{18}=CR^{18}-$ 、 $-N=CR^{18}SO_2-$ 、 $-SO_2CR^{18}=N-$ 、 $-SO_2CR^{18}R^{18}O-$ 、 $-NR^{19}SO_2CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}SO_2NR^{19}-$ 、 $-NR^{19}CR^{18}R^{18}SO_2-$ 、 $-SO_2CR^{18}R^{18}NR^{19}-$ 、または $-SO_2NR^{19}CR^{18}R^{18}-$ であるが；

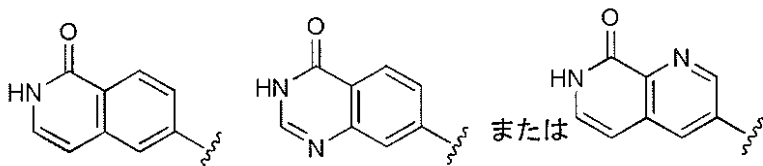
ただし、

【化 2】



は、

【化 3】



10

以外であり；

Z^4 は、 $C(O)$ 、 $CR^{20}R^{20}$ または SO_2 であり；

環Cと縮合した2個の原子 Z^1 および Z^2 が含まれる環Dは、0～3個の R^{21} で置換されたフェニル、または炭素原子、ならびにN、O、およびSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子からなる、5～6員のヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルは、0～3個の R^{21} で置換されており；

LおよびMの定義については、左から右に記載し、原子の結合は（環A）—L—M—（環B）の順序であり； 20

Mは、 $-CONH-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-NHCO-$ 、または $-NHSO_2-$ であり；

Mが $-CONH-$ である場合、Lは、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})Y-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})Y-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})Y-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})Y-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})Y-$ 、および $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})Y-$ から 30

Mが $-SO_2NH-$ である場合、Lは、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})Y-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})Y-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})Y-$ 、および $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})Y-$ から選択され；

Mが $-NHCO-$ である場合、Lは、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、および $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ から選択され； 40

Mが $-NHSO_2-$ である場合、Lは、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、および $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ から選択され；

Wは、 NR^h 、OまたはSであり；

Xは、O、 $S(O)_p$ 、または NR^{16} であり；

50

Yは、OまたはNR^{16a}であり；

R¹は、H、F、Cl、Br、I、0～1個のOHで置換されたC₁～₄アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、C₂～₄アルケニル、C₂～₄アルキニル、C₁～₄アルコキシ、C₁～₄アルキルチオ、またはC₃～₆シクロアルキルであり；

R²は、H、F、Cl、Br、I、 $-(CH_2)_sOR^a$ 、 $-(CH_2)_sSR^b$ 、 $-(CH_2)_sCF_3$ 、 $-(CH_2)_sOCF_3$ 、 $-(CH_2)_sOCHF_2$ 、 $-(CH_2)_sOCH_2F$ 、 $-(CH_2)_sCN$ 、 $-(CH_2)_sNO_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sC(O)R^a$ 、 $-(CH_2)_sCO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_sNR^cC(O)R^a$ 、 $-(CH_2)_sC(O)NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sNR^cC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_sOC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_sNR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sOC(O)NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sSO_2NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sNR^cSO_2NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sNR^cSO_2R^b$ 、 $-(CH_2)_sNR^cSO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_sSO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_sS(O)_2R^b$ 、0～2個のR^eで置換されたC₁～₆アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、0～2個のR^eで置換されたC₂～₄アルケニル、0～2個のR^eで置換されたC₂～₄アルキニル、0～2個のR^fで置換された $-(CH_2)_sC_{3\sim6}$ 炭素環、 $-(CH_2)_s-(5\sim6\text{員のヘテロ環})$ 、 $-(CH_2)_s-NR^c-(5\sim6\text{員のヘテロ環})$ 、または $-(CH_2)_s-O-(5\sim6\text{員のヘテロ環})$ であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、NR^c、O、およびS(O)_pから選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個のR^gで置換されており；

R³は、H、F、Cl、Br、I、 $-(CH_2)_sOR^a$ 、 $-(CH_2)_sSR^b$ 、 $-(CH_2)_sCF_3$ 、 $-(CH_2)_sOCF_3$ 、 $-(CH_2)_sOCHF_2$ 、 $-(CH_2)_sOCH_2F$ 、 $-(CH_2)_sCN$ 、 $-(CH_2)_sNO_2$ 、 $-(CH_2)_sNR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sC(O)R^a$ 、 $-(CH_2)_sCO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_sNR^cC(O)R^a$ 、 $-(CH_2)_sC(O)NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sNR^cC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_sOC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_sNR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sOC(O)NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sSO_2NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sNR^cSO_2NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sNR^cSO_2R^b$ 、 $-(CH_2)_sNR^cSO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_sSO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_sS(O)_2R^b$ 、 $-O(CH_2)_nCO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_sSO_2NHCO_2R^b$ 、 $-(CH_2)_sCONHSO_2R^b$ 、0～2個のR^eで置換されたC₁～₆アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、0～2個のR^eで置換されたC₂～₄アルケニル、0～2個のR^eで置換されたC₂～₄アルキニル、 $-O(CO_2R^a$ で置換されたベンジル)、 $-(CH_2)_s$ テトラゾリル、0～2個のR^{f1}で置換された $-(CH_2)_s-C_{3\sim6}$ 炭素環、 $-(CH_2)_s-(5\sim6\text{員のヘテロ環})$ 、 $-(CH_2)_s-NR^c-(5\sim6\text{員のヘテロ環})$ 、または $-(CH_2)_s-O-(5\sim6\text{員のヘテロ環})$ であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、NR^c、O、およびS(O)_pから選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個のR^{g1}で置換されているか；

あるいは、R²とR³は、一体となって5～7員の炭素環、または炭素原子、ならびにN、NR^c、O、およびS(O)_pから選択される0～2個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成してもよく；前記炭素環およびヘテロ環は、0～3個のR^{g1}で置換されており；

R⁴は、H、F、Cl、Br、I、またはC₁～₄アルキルであり；

R⁵は、H、 $-(CH_2)_qOR^a$ 、 $-(CH_2)_qSR^b$ 、 $-(CH_2)_rCF_3$ 、 $-(CH_2)_qOCF_3$ 、 $-(CH_2)_qOCHF_2$ 、 $-(CH_2)_qOCH_2F$ 、 $-(CH_2)_qCN$ 、 $-(CH_2)_qNO_2$ 、 $-(CH_2)_qNR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sC(O)R^a$ 、 $-(CH_2)_sCO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_qNR^cC(O)R^a$ 、 $-(CH_2)_sC(O)NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_qNR^cC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_qOC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_qNR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_qOC(O)NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_qNR^cSO_2NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_qNR^cSO_2R^b$ 、 $-(CH_2)_qNR^cSO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_qSO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_qS(O)_2R^b$ 、 $-(CH_2)_qSO_2NHCO_2R^b$ 、 $-(CH_2)_sCONHSO_2R^b$ 、 $-O(CO_2R^a$ で置換されたベンジル)、 $-(CH_2)_s$ テトラゾリル、0～2個のR^eで置換されたC₁～₆アルキル、0～2個のR^eで置換されたC₂～₄アルケニル、0～2個のR^eで置換されたC₂～₄アルキニル、0～2個のR^{f1}で置換された $-(CH_2)_s-C_{3\sim6}$ 炭素環、または $-(CH_2)_s-5\sim6\text{員のヘテロ環}$ であり；前記ヘテ

ロ環は、炭素原子、ならびにN、NR^c、O、およびS(O)_pから選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個のR^{g1}で置換されており；

R⁶は、H、 $-(CH_2)_rOR^a$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 、 $-(CH_2)_sCF_3$ 、 $-(CH_2)_rOCF_3$ 、 $-(CH_2)_rOCHF_2$ 、 $-(CH_2)_rOCH_2F$ 、 $-(CH_2)_sCN$ 、 $-(CH_2)_sNO_2$ 、 $-(CH_2)_rNR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sC(O)R^a$ 、 $-(CH_2)_sCO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_rNR^cC(O)R^a$ 、 $-(CH_2)_sC(O)NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_rNR^cC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_rOC(O)NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_rSO_2NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_rNR^cSO_2NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_rNR^cSO_2R^b$ 、 $-(CH_2)_rNR^cSO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_rSO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_2R^b$ 、 $-(CH_2)_rSO_2NHCOR^b$ 、 $-(CH_2)_sCONHSO_2R^b$ 、0～2個のR^eで置換されたC₁～₆アルキル、0～2個のR^eで置換されたC₂～₄アルケニル、0～2個のR^eで置換されたC₂～₄アルキニル、0～2個のR^{f1}で置換された $-(CH_2)_s-C_{3\sim6}$ 炭素環、または $-(CH_2)_s-5\sim6$ 員のヘテロ環であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、NR^c、O、およびS(O)_pから選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個のR^{g1}で置換されているか；

あるいは、R⁵とR⁶は、一緒になって、0～1個のR^{f1}で置換されていてもよい2～5員のアルキレン鎖を形成することができ；

R⁷は、HまたはC₁～₆アルキルであるか；

あるいは、R⁶とR⁷は、一緒になって、3～7員の炭素環またはヘテロ環を形成することができ；前記炭素環は0～2個のR^{f1}で置換されていてもよく；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、NR^c、O、およびS(O)_pから選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個のR^{g1}で置換されており；

R⁸は、H、F、Cl、Br、CN、CH₂F、CHF₂、 $-(CH_2)_sCF_3$ 、 $-(CH_2)_sCN$ 、 $-(CH_2)_sNO_2$ 、C₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆アルキニル、 $-(CH_2)_n-OR^i$ 、 $-(CH_2)_n-SR^j$ 、 $-(CH_2)_n-NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sC(O)R^a$ 、 $-(CH_2)_sCO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_sNR^cC(O)R^a$ 、 $-(CH_2)_sCONR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sSO_2R^j$ 、 $-(CH_2)_sSO_2NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sNR^cC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_sOC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_sNR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sOC(O)NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sNR^cSO_2NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sNR^cSO_2R^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^cSO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_sSO_2CF_3$ 、 $-O(CH_2)_nC(O)_2R^a$ 、 $-(CH_2)_sSO_2NHCOR^b$ 、 $-(CH_2)_sCONHSO_2R^j$ 、 $-O(CO)_2R^a$ で置換されたベンジル)、 $-(CH_2)_s$ テトラゾリル、0～3個のR^eで置換されたC₁～₆アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、0～3個のR^eで置換されたC₂～₄アルケニル、0～3個のR^eで置換されたC₂～₄アルキニル、0～3個のR^{f1}で置換された $-(CH_2)_s-C_{3\sim6}$ 炭素環；炭素原子、ならびにN、NR^c、O、およびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_n-5\sim10$ 員のヘテロ環であり、前記フェニルおよびヘテロ環は、0～3個のR^{g1}で置換されているか、または炭素原子、ならびにN、NR^c、O、およびS(O)_pから選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-O-5\sim10$ 員のヘテロ環であり、前記フェニルおよびヘテロ環は、0～3個のR^{g1}で置換されており；

R⁹、R¹⁰、およびR¹¹は、各々独立して、H、F、Cl、Br、I、C₁～₄アルキル、またはC₁～₄アルコキシであり；

R¹²およびR¹³は、各々独立して、F、Cl、OR^a、SR^b、CF₃、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、CN、NO₂、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cSO_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cSO_2R^b$ 、 $-NR^cSO_2CF_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、0～2個のR^eで置換されたC₁～₆アルキル、0～2個のR^eで置換されたC₂～₄アルケニル、0～2個のR^eで置換されたC₂～₄アルキニル、0～2個のR^{f1}で置換された $-(CH_2)_s-C_{3\sim6}$ 炭素環、 $-(CH_2)_s-(5\sim6$ 員のヘテロ環)、 $-NR^c-(5\sim6$ 員のヘテロ環)、また

10

20

30

40

50

は—O—（5～6員のヘテロ環）であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、NR^c、O、およびS（O）_pから選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個のR^{g1}で置換されているか；

あるいは、同一の炭素または2つの隣接炭素と結合した任意の2つのR¹²またはR¹³は、一緒になって、3～7員の炭素環、または炭素原子、ならびにN、NR^c、O、およびS（O）_pから選択される0～3個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成してもよく、前記炭素環またはヘテロ環は、0～3個のR^gで置換されているか；

あるいは、同一の炭素原子上の2つのR¹²またはR¹³はオキソで置き換えることができ；

L中の隣接炭素原子上の2つのR¹²またはR¹³は、2つの炭素原子間の二重結合で置き換えられていてもよいか、または、L中の隣接炭素原子上の4つのR¹²またはR¹³は、2つの炭素原子間の三重結合で置き換えられていてもよく；

R¹⁶は、各々独立して、H、C₁～₆アルキル、C₃～₆シクロアルキル、フェニル、ベンジル、—C（O）R^a、—C（O）NR^cR^d、—C（O）OR^b、—CH₂C（O）OR^b、—SO₂NR^cR^d、—SO₂CF₃、—S（O）₂R^b、または—（CH₂）_s—（5～6員のヘテロ環）であり；前記アルキルまたはシクロアルキルは、0～2個のR^eで適宜置換されており、前記フェニルおよびベンジルは、0～2個のR^fで適宜置換されており、前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、NR^c、O、およびS（O）_pから選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個のR^gで置換されており；

R^{16a}は、各々独立して、H、C₁～₆アルキル、C₃～₆シクロアルキル、フェニル、ベンジル、—C（O）R^a、—C（O）NR^cR^d、—C（O）OR^b、—CH₂C（O）OR^b、—SO₂NR^cR^d、—SO₂CF₃、—S（O）₂R^b、または5～6員のヘテロ環であり；前記アルキルまたはシクロアルキルは、0～2個のR^eで適宜置換されており、前記フェニルおよびベンジルは、0～2個のR^fで適宜置換されており、前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、NR^c、O、およびS（O）_pから選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個のR^gで置換されており；

R¹⁷は、各々独立して、HまたはMeであり；

R¹⁸は、各々独立して、H、F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、CN、C₁～₄アルコキシ、C₁～₄ハロアルキル、C₁～₄アルキル、C₂～₄アルケニル、C₂～₄アルキニル、またはC₃～₆シクロアルキルであり；

R¹⁹は、各々独立して、H、C₁～₄アルキル、C₂～₄アルケニル、またはC₂～₄アルキニルであり；

R²⁰は、各々独立して、H、CF₃、0～2個のR^eで置換されたC₁～₆アルキル、C₁～₄ハロアルキル、0～2個のR^eで置換されたC₂～₄アルケニル、0～2個のR^eで置換されたC₂～₄アルキニル、または—（CH₂）_s—（5～6員のヘテロ環）であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、NR^c、O、およびS（O）_pから選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個のR^{g1}で置換されており；

R²¹は、各々独立して、F、Cl、Br、I、CN、OH、CF₃、C₁～₄アルキル、C₁～₄ハロアルキル、C₁～₄アルコキシ、またはC₃～₆シクロアルキルであり；

R^aは、各々独立して、H、C₁～₄アルキル、C₃～₆シクロアルキル、フルオロアルキル、フェニル、またはベンジルであり；前記アルキルおよびシクロアルキルは、0～2個のR^eで適宜置換されており、前記フェニルおよびベンジルは、0～2個のR^fで適宜置換されており；

R^bは、各々独立して、C₁～₄アルキル、C₃～₆シクロアルキル、フルオロアルキル、フェニル、またはベンジルであり；前記アルキルおよびシクロアルキルは、0～2個のR^eで適宜置換されており、前記フェニルおよびベンジルは、0～2個のR^fで適宜置換されており；

R^cおよびR^dは、各々独立して、H、C₁～₄アルキル、C₃～₆シクロアルキル、フルオロアルキル、フェニル、またはベンジルであるか；

あるいは、R^cとR^dは、同一の窒素原子と結合している場合、一体となって炭素原子、

10

20

30

40

50

ならびにN、O、およびS (O)_pから選択される0～2個の追加のヘテロ原子を含む4～7員のヘテロ環を形成し；前記ヘテロ環は、0～2個のR^gで置換されており；

R^eは、各々独立して、F、CF₃、OH、またはC₁～₃アルコキシであり；

R^fは、各々独立して、F、Cl、Br、CF₃、OH、C₁～₃アルキル、またはC₁～₃アルコキシであり；

R^{f1}は、各々独立して、R^f、-CO₂R^a、-C(O)NR^cR^d、-CONHSO₂R^b、または-CH₂CONHSO₂R^bであり；

R^gは、各々独立して、=O、F、Cl、Br、CF₃、OH、C₁～₃アルキル、C₁～₃フルオロアルキル、C₁～₃アルコキシまたはC₁～₃フルオロアルコキシであり；

R^{g1}は、各々独立して、R^g、-CO₂R^a、-C(O)NR^cR^d、-CONHSO₂R^b、または-CH₂CONHSO₂R^bであり；

R^hは、各々独立して、HまたはC₁～₃アルキルであり；

Rⁱは、各々独立して、H、C₁～₄アルキル、C₃～₆シクロアルキル、フェニル、またはベンジルであり；前記アルキルおよびシクロアルキルは、0～2個のR^kおよび0～5個のFで適宜置換されており；前記フェニルおよびベンジルは、0～2個のR^fで適宜置換されており；

R^jは、各々独立して、C₁～₄アルキル、C₃～₆シクロアルキル、フェニル、またはベンジルであり；前記アルキルおよびシクロアルキルは、0～2個のR^kおよび0～5個のFで適宜置換されており、前記フェニルおよびベンジルは、0～2個のR^fで適宜置換されており；

R^kは、各々独立して、CF₃、OH、またはC₁～₃アルコキシであり；

nは、各々、0、1、2、3、および4から選択され；

pは、各々、0、1、および2から選択され；

qは、各々、2または3から選択され；

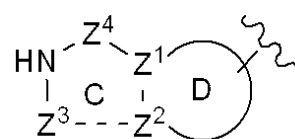
rは、各々、1、2、または3から選択され；並びに

sは、各々、0、1、および2から選択される]

の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物。

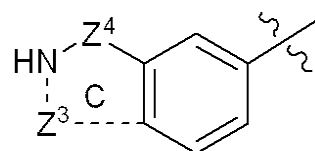
【請求項2】

【化4】



が、

【化5】

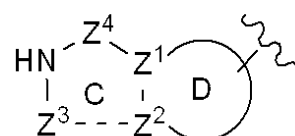


であり；

フェニル環が0～3個のR²¹で置換されている、請求項1に記載の化合物。

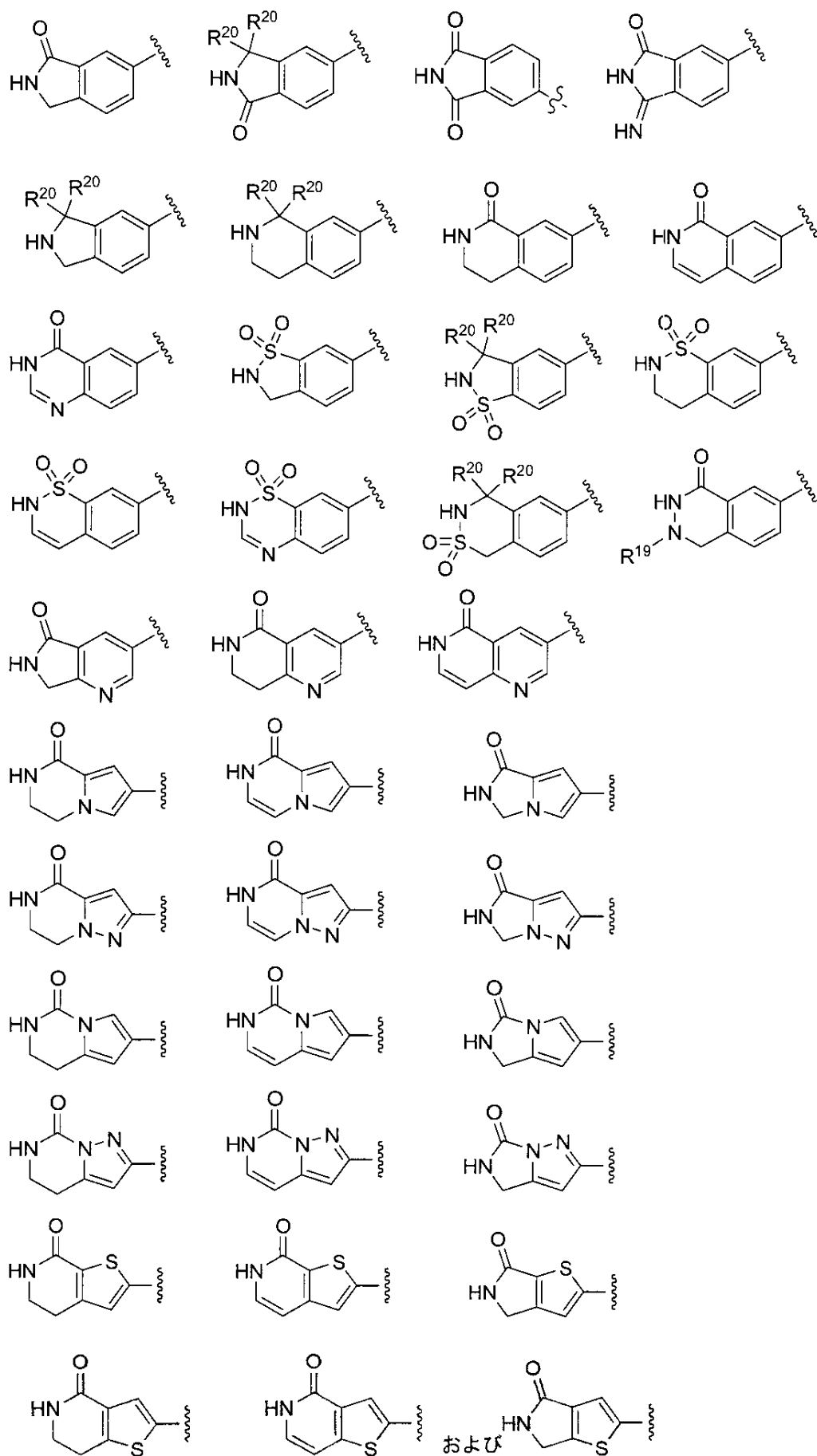
【請求項3】

【化6】



が、以下から選択され：

【化 7】



環 C が、0 ～ 2 個の R^{18} で置換されており；環 D が、0 ～ 2 個の R^{21} で置換されており

;

Mが、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、または $-\text{NHSO}_2-$ であり；

Mが $-\text{CONH}-$ である場合、Lは、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{Y}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{Y}-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{Y}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{Y}-$ 、および $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{Y}-$ から選択され；

10

Mが $-\text{SO}_2\text{NH}-$ である場合、Lは、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、および $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ から選択され；

Mが $-\text{NHCO}-$ である場合、Lは、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、および $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ から選択され；

20

Mが $-\text{NHSO}_2-$ である場合、Lは、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、および $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ から選択され；

Xが、O、S、または NR^{16} であり；

Wが、NHまたはOであり；

R^2 が、H、F、Cl、Br、I、 OR^a 、 SR^b 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、CN、 NO_2 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルケニル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルキニル、0～2個の R^f で置換された $\text{C}_{3\sim6}$ 炭素環、 $-(\text{CH}_2)_s-$ （5～6員のヘテロ環）、 $-\text{NR}^c-$ （5～6員のヘテロ環）、または $-\text{O}-$ （5～6員のヘテロ環）であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、 NR^c 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^g で置換されており；

30

R^3 が、H、F、Cl、Br、I、 OR^a 、 SR^b 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、CN、 NO_2 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCO}\text{R}^b$ 、 $-\text{CONH}\text{SO}_2\text{R}^b$ 、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルケニル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルキニル、 $-\text{O}(\text{CO}_2\text{R}^a)$ で置換されたベンジル、またはテトラゾリルであるか；

40

あるいは、 R^2 と R^3 が、一体となって5～7員の炭素環、または炭素原子、ならびにN、 NR^c 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される0～2個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成してもよく；前記炭素環およびヘテロ環は、0～3個の R^g で置換されており；

R^5 が、H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$

50

NR^cR^d 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHSO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHSO}_2\text{R}^b$ 、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、0～2個の R^f で置換された $-(\text{CH}_2)_s-\text{C}_{3\sim6}$ 炭素環、または $-(\text{CH}_2)_s-5\sim6$ 員のヘテロ環であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^g で置換されており；

R^6 が、 H 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 CN 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHSO}_2\text{R}^b$ 、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、0～2個の R^f で置換された $-(\text{CH}_2)_s-\text{C}_{3\sim6}$ 炭素環、または $-(\text{CH}_2)_s-5\sim6$ 員のヘテロ環であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^g で置換されているか；

あるいは、 R^5 と R^6 が、一緒になって、0～1個の R^{f1} で置換されていてもよい2～5員のアルキレン鎖を形成することができ；

R^7 が、 H または $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルであるか；

あるいは、 R^6 と R^7 が、一緒になって、3～7員の炭素環またはヘテロ環を形成することができ；前記炭素環は0～2個の R^{f1} で置換されていてもよく；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^{g1} で置換されており；

R^9 が、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、または $\text{C}_{1\sim4}$ アルコキシであり；

R^{10} および R^{11} が、各々独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、または $\text{C}_{1\sim4}$ アルキルであり；

R^{12} および R^{13} が、各々独立して、 F 、 Cl 、 OR^a 、 SR^b 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、 CN 、 NO_2 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルケニル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルキニル、0～2個の R^f で置換された $-(\text{CH}_2)_s-\text{C}_{3\sim6}$ 炭素環、 $-(\text{CH}_2)_s-(5\sim6$ 員のヘテロ環)、 $-\text{NR}^c-(5\sim6$ 員のヘテロ環)、または $-\text{O}-(5\sim6$ 員のヘテロ環)であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^{g1} で置換されているか；

あるいは、同一の炭素または2つの隣接炭素と結合した任意の2つの R^{12} または R^{13} が、一体となって5～7員の炭素環、または炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される0～3個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成してもよく、前記炭素環またはヘテロ環は、0～3個の R^g で置換されており；並びに

L 中の隣接炭素原子上の2つの R^{12} または R^{13} は、2つの炭素原子間の二重結合で置き換えられていてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

環Aが、式(I)の環A中の CR^1 、 CR^2 、 CR^3 、または CR^4 のうちの1つを N で置き換えることによって定義されるフェニルまたはピリジル異性体であり；

環Bが、式(I)の環B中の CR^8 、 CR^9 、 CR^{10} 、または CR^{11} のうちの1つを N で置き換えることによって定義されるフェニルまたはピリジル異性体であるが；

ただし、環Aがピリジルである場合、環Bはピリジルではなく；

M が、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、または $-\text{NHSO}_2-$ であり；

M が $-\text{CONH}-$ である場合、 L は、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{Y}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})$

$R^{12}R^{13})Y-$ 、および $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})Y-$ から選択され；

Mが $-SO_2NH-$ である場合、Lは、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、および $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ から選択され；

Mが $-NHCO-$ である場合、Lは、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、および $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ から選択され；

10

Mが $-NH SO_2-$ である場合、Lは、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、および $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ から選択され；

Wが、NHまたはOであり；並びに

R^4 が、HまたはFである、

請求項1、請求項2または請求項3に記載の化合物。

20

【請求項5】

環Aが、フェニルであり；

環Bが、フェニルであり；

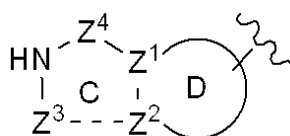
Mが、 $-CONH-$ または $-NH SO_2-$ であり；

Mが $-CONH-$ である場合、Lは、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})Y-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})-$ 、および $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})Y-$ から選択され；

Mが $-NH SO_2-$ である場合、Lは、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、および $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ から選択され；

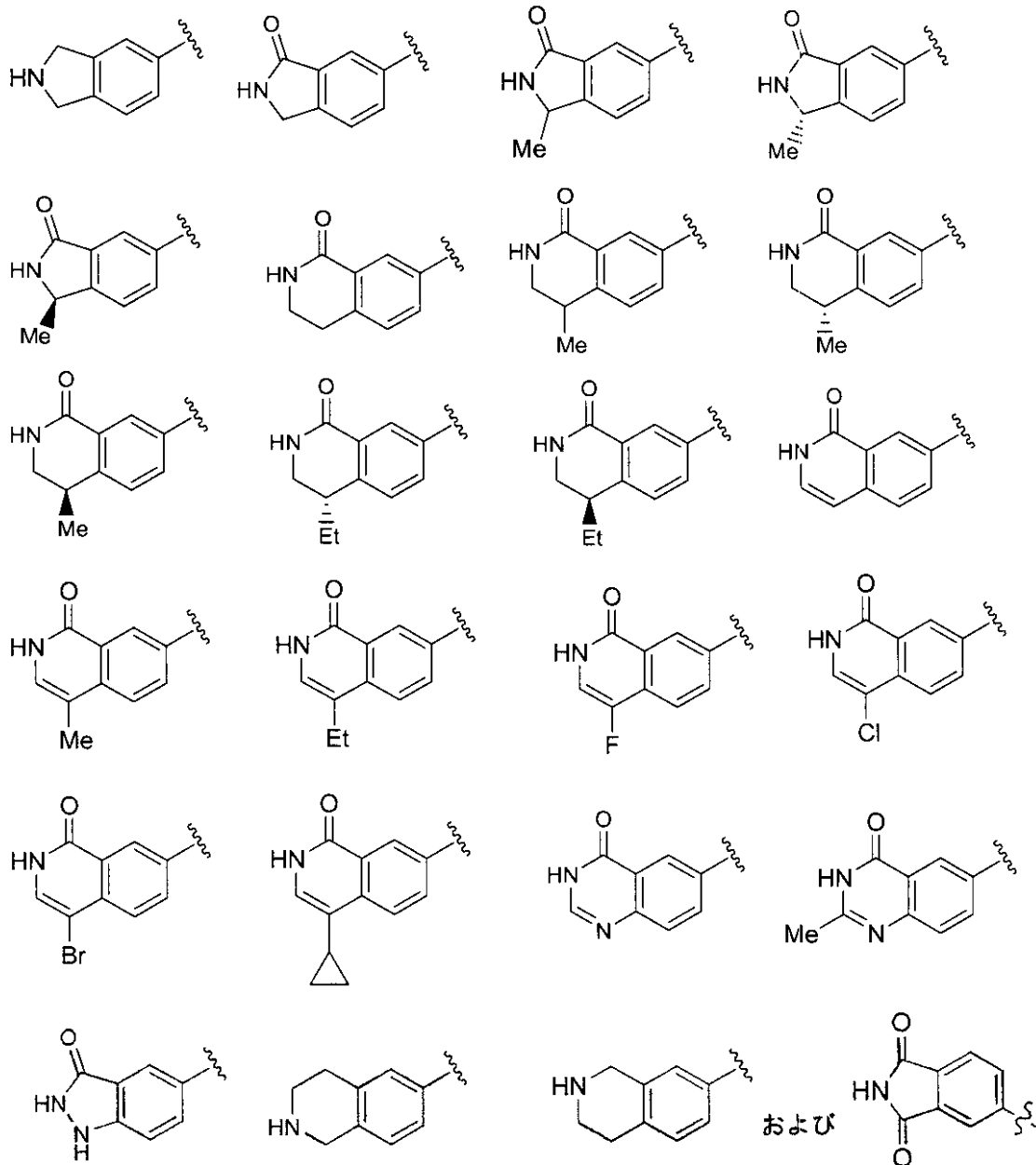
30

【化8】



が、以下から選択され：

【化 9】



10

20

30

〔式中、環 D は、0 ～ 1 個の F で適宜置換されている〕；

W が、NH であり；

R¹ が、H、Cl、Br、メチル、エチル、1-ヒドロキシエチル、プロピル、イソプロピル、ビニル、アリル、2-プロペニル、エチニル、1-プロピニル、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルであり；

40

R² が、H、F、Cl、OR^a、0 ～ 2 個の R^e で置換された C₁ ～ 6 アルキル、0 ～ 2 個の R^e で置換された C₂ ～ 4 アルケニル、0 ～ 2 個の R^e で置換された C₂ ～ 4 アルキニル、または -O- (5 ～ 6 員のヘテロ環) であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびに N、N R^c、O、および S (O)_p から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含み、かつ 0 ～ 2 個の R^g で置換されており；

R³ が、H、F、Cl、OR^a、-O(CH₂)_nCO₂R^a、0 ～ 2 個の R^e で置換された C₁ ～ 6 アルキル、0 ～ 2 個の R^e で置換された C₂ ～ 4 アルケニル、0 ～ 2 個の R^e で置換された C₂ ～ 4 アルキニル、または -O(CO₂R^a で置換されたベンジル) であり；

R⁴ が、H であり；

R⁵ が、H、C₁ ～ 4 アルキル、-CH₂CH₂OR^a、-CH₂CH₂CH₂OR^a、-CH₂

50

CO_2R^a 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ であり；

R^6 が、 H 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 CN 、 $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、または $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ であり；

R^7 が、 H であり；

R^8 が、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 CH_2F 、 CHF_2 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^i$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{SR}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{R}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^j$ 、 $\text{NR}^c\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CO}_2\text{R}^a\text{で置換されたベンジル})$ 、 $0\sim3$ 個の R^e で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim4}$ フルオロアルキル、 $0\sim3$ 個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルケニル、 $0\sim3$ 個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルキニル、 $0\sim3$ 個の R^{f1} で置換された $-(\text{CH}_2)_s-\text{C}_{3\sim6}$ 炭素環；炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される $1\sim4$ 個のヘテロ原子を含む $-(\text{CH}_2)_n-5\sim10$ 員のヘテロ環であり、前記フェニルおよびヘテロ環は、 $0\sim3$ 個の R^{g1} で置換されているか、または炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される $1\sim4$ 個のヘテロ原子を含む $-\text{O}-5\sim10$ 員のヘテロ環であり、前記フェニルおよびヘテロ環は、 $0\sim3$ 個の R^{g1} で置換されており；並びに

10

R^9 、 R^{10} および R^{11} が、各々独立して、 H 、 F 、または Cl である、
請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項6】

環Aが、フェニルであり；

環Bが、フェニルであり；

Mが、 $-\text{CONH}-$ であり；

Lが、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{Y}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、および $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{Y}-$ から選択され；

Wが、 NH であり；

R^1 が、 H 、 Cl 、 Br 、メチル、エチル、ビニル、2-プロペニル、アリル、エチニル、1-プロピニル、メトキシ、エトキシ、またはシクロプロピルであり；

30

R^8 が、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^i$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{SR}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 CONR^cR^d 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{R}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^j$ 、 $\text{NR}^c\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CO}_2\text{R}^a\text{で置換されたベンジル})$ 、 $0\sim3$ 個の R^e で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim4}$ フルオロアルキル、 $0\sim3$ 個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルケニル、 $0\sim3$ 個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルキニル、 $0\sim3$ 個の R^{f1} で置換された $-(\text{CH}_2)_s-\text{C}_{3\sim6}$ 炭素環；炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される $1\sim4$ 個のヘテロ原子を含む $-(\text{CH}_2)_n-5\sim10$ 員のヘテロ環であり、前記フェニルおよびヘテロ環は、 $0\sim3$ 個の R^{g1} で置換されているか、または炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される $1\sim4$ 個のヘテロ原子を含む $-\text{O}-5\sim10$ 員のヘテロ環であり、前記フェニルおよびヘテロ環は、 $0\sim3$ 個の R^{g1} で置換されている、

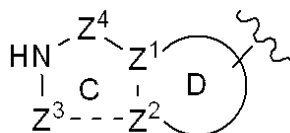
40

請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

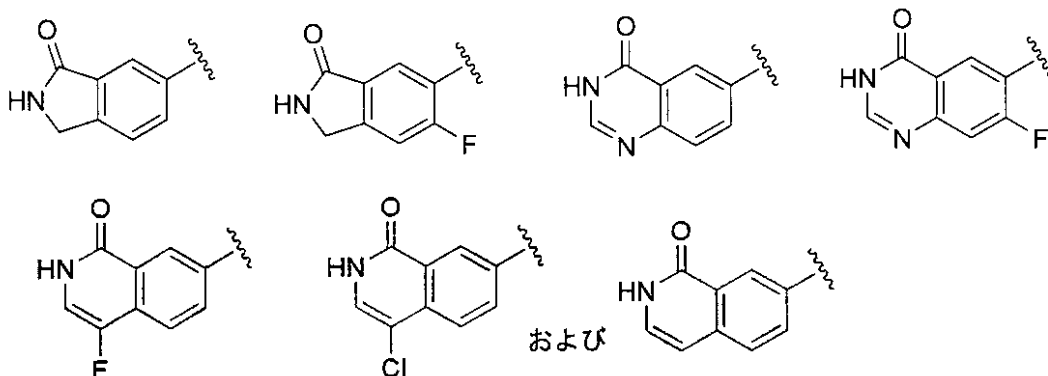
Lが、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{NR}^{16}\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{Y}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{NR}^{16}-$ または $-\text{OC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ から選択され；

【化 1 0】



が、以下から選択され：

【化 1 1】



10

；

Y が、O または NMe であり；

20

R¹ が、H、Cl、Br、メチル、エチル、ビニル、2-プロペニル、エチニル、メトキシ、またはエトキシであり；

R³ が、H、F、Cl、Me、OCH₂CO₂H であり；

R⁵ が、H、C₁~₄アルキル、-CH₂CH₂OR^a、-CH₂CO₂R^a、-CH₂CH₂CO₂R^a、-CH₂CH₂CH₂CO₂R^a、-CH₂CH₂NHCO₂R^b、-CH₂NR^cR^d、-CH₂C(O)NR^cR^d、または-CH₂CH₂C(O)NR^cR^d であり；

R⁶ が、H、C₁~₄アルキル、-CO₂R^a、-C(O)NR^cR^d、-CH₂CO₂R^a、または-CH₂C(O)NR^cR^d であり；

R¹² および R¹³ が、各々独立して、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、OH、CH₂OH、OCH₂OMe、またはNHCO₂Bn であるが、ただし、L 中の R¹² および R¹³ の 2 つ以下は H 以外であり；並びに

30

R¹⁶ が、H、C₁~₄アルキル、-C(O)R^a、-C(O)NR^cR^d、-C(O)OR^b、-CH₂C(O)OR^b、または-S(O)₂R^b である、

請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

L が、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)CH₂-、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)O-、-C(R¹²R¹³)NR¹⁶C(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)NH-、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)NMe-、-C(R¹²R¹³)NHCH₂-、-C(R¹²R¹³)CH₂-、-CH₂NMe-、または-OCH₂- であり；

40

R¹ が、H、Cl、Br、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシであり；

R² が、H、Cl、Br、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシであり；

R³ が、H または F であり；

R⁵ が、H、C₁~₄アルキル、-CH₂CH₂OR^a、-CH₂CO₂R^a、-CH₂CH₂CO₂R^a、-CH₂CH₂CH₂CO₂R^a、-CH₂CH₂NHCO₂R^b、-CH₂CH₂NR^cR^d、-CH₂C(O)NR^cR^d、または-CH₂CH₂C(O)NR^cR^d であり；

R⁶ が、H、メチル、エチル、-CO₂H または-CH₂CO₂H であり；

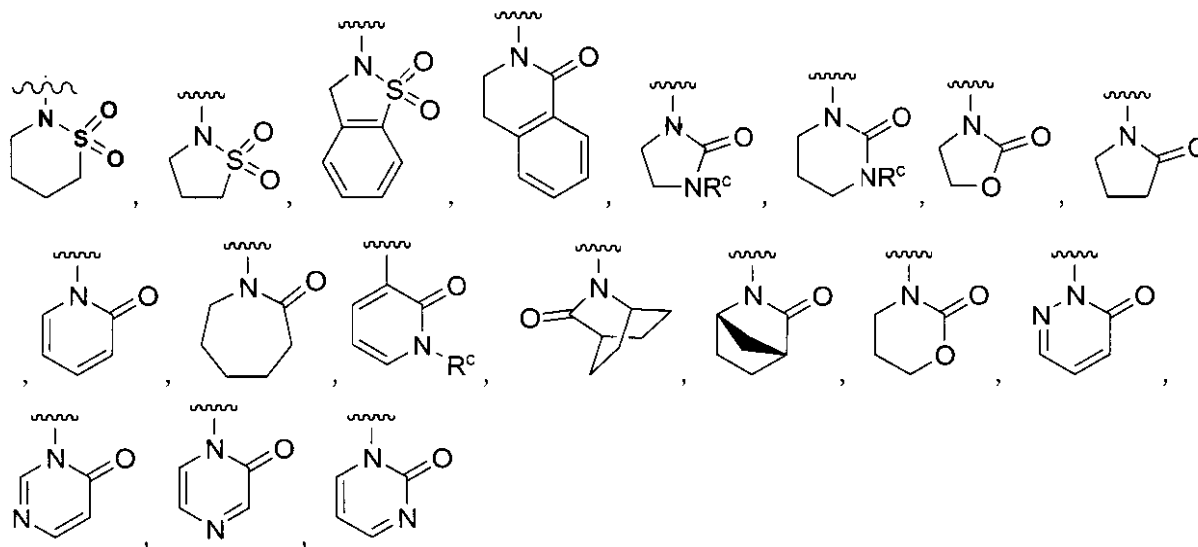
R⁷ が、H であり；並びに

R⁸ が、H、F、Cl、Br、CN、0~3 個の R^e で置換された C₁~₆アルキル、ORⁱ、-CH₂ORⁱ、-CONR^cR^d、-SO₂R^j、-SO₂NR^cR^d、フェニル、O-フ

50

エニル、以下から選択される 5～10 員のヘテロ環：モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ジヒドロイソキノリニル、

【化 1 2】



10

、または以下から選択される 5～10 員のヘテロ環：イミダゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリル、テトラヒドロフランル、チアジアゾリル、チアゾリル、チオフェニル、もしくはトリアゾリルであり、前記フェニルおよびヘテロ環は、0～2 個の R⁸で置換されており；並びに

20

R⁹、R¹⁰および R¹¹が、各々独立して、H、F、または Cl である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

環 A が、フェニルであり；

環 B が、フェニルであり；

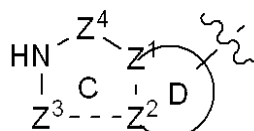
M が、-CONH-であり；

30

L が、-CH₂CH₂CH₂-、-CH(Me)CH₂CH₂-、-CH₂CH₂O-、-CHFCH₂O-、-CH(Me)CH₂O-、-CH(Et)CH₂O-、-、-CH(OH)CH₂O-、-CH(OMe)CH₂O-、-CH(OEt)CH₂O-、-CH(CH₂OH)CH₂O-、-CH(OCH₂OMe)CH₂O-、-CH(NHCO₂Bn)CH₂O-、-CH(Me)CH₂NH-、-CH(Me)CH₂N(Me)-、-CH₂N(Me)-、-CH₂NHCH₂-、-CH₂N(Me)CH₂-、-CH₂N(Et)CH₂-、-CH₂N(Pr)CH₂-、-CH₂N(i-Pr)CH₂-、-CH₂N(COMe)CH₂-、-CH₂N(COEt)CH₂-、-CH₂N(CO(i-Pr))CH₂-、-CH₂N(CO₂Me)CH₂-、-CH₂N(CH₂CO₂H)CH₂-、-CH(Me)NHCH₂-、-CH(Me)N(COMe)CH₂-、-CH(Me)N(CO₂Me)CH₂-、または -CH(Me)N(CO₂Bn)CH₂-であり；

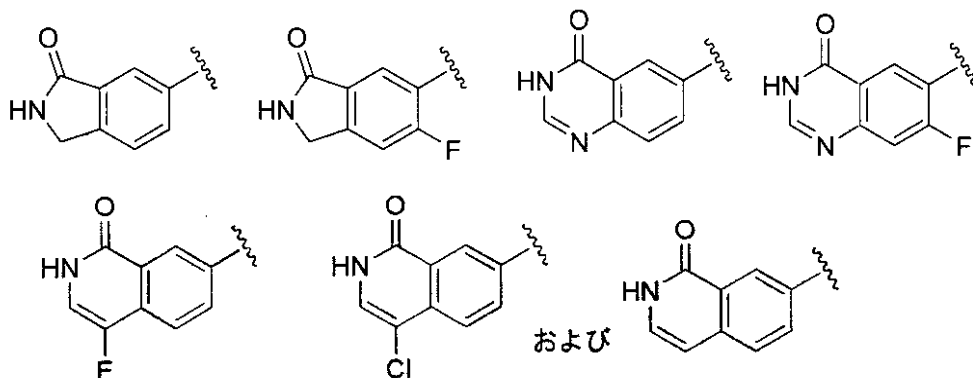
40

【化 1 3】



が、以下から選択され：

【化 1 4】



10

;

R^1 が、H、Cl、Br、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシであり；

R^2 が、H、Cl、Br、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシであり；

R^3 が、HまたはFであり；

R^4 が、Hであり；

R^5 が、H、メチル、エチル、プロピル、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2(\text{t-Bu})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHMe}$ であり；

20

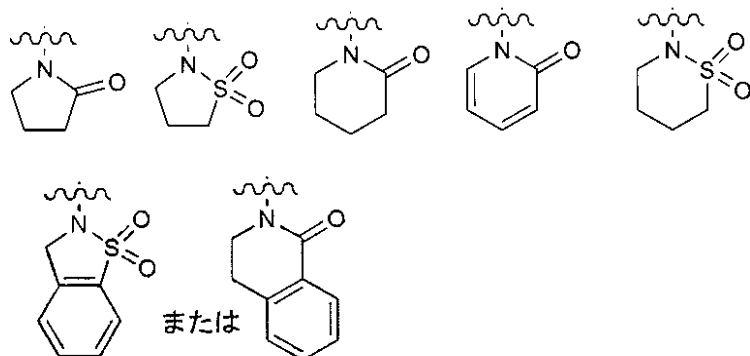
R^6 が、H、メチル、エチル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ または $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ であり；

R^7 が、Hであり；

R^8 が、H、F、Cl、Br、CN、OH、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 CO_2H 、 $-\text{SO}_2\text{Et}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{i-Pr})$ 、 $-\text{SO}_2$ -シクロプロピル、フェニル、2- OCF_3 -フェニル、3- CO_2H -フェニル、3- CO_2Me -フェニル、2, 6-ジF-フェニル、2-F-5- CO_2H -フェニル、1H-ピラゾール-1-イル、1-Me-1H-ピラゾール-4-イル、1-Me-1H-ピラゾール-5-イル、1-Et-1H-ピラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、3, 5-ジMe-イソオキサゾール-4-イル、2-チアゾリル、1H-イミダゾール-1-イル、1-Me-1H-イミダゾール-2-イル、1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、

30

【化 1 5】



40

であり；並びに

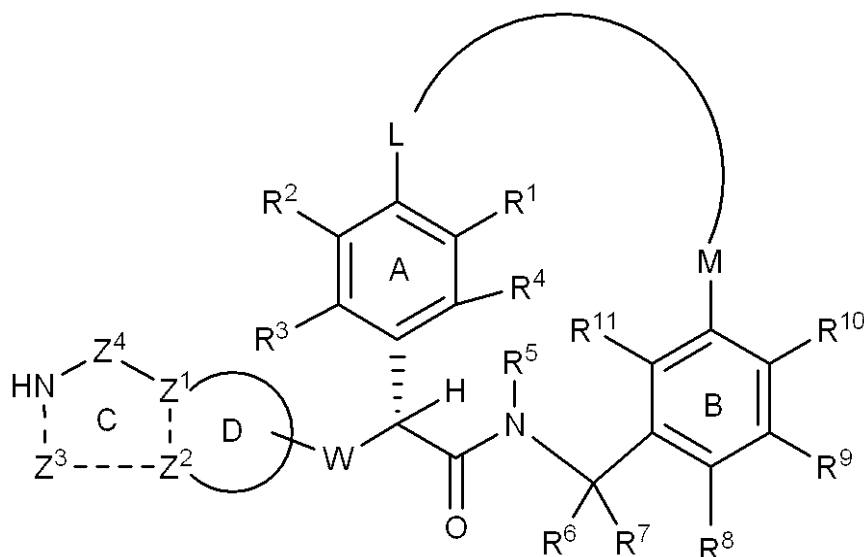
R^9 、 R^{10} 、および R^{11} が、Hである、

請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

式 (I a)：

【化 1 6】



(I a)

10

を有する化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

20

1 つもしくは複数の例示した実施例またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

医薬上許容される担体および請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物を含む医薬組成物。

【請求項 13】

治療上有効な量の請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物を、治療が必要な患者に投与することを特徴とする、血栓塞栓性障害の治療方法。

30

【請求項 14】

血栓塞栓性障害が、動脈心血管血栓塞栓性障害、静脈心血管血栓塞栓性障害、および心室または末梢循環内の血栓塞栓性障害からなる群から選択される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

血栓塞栓性障害が、不安定狭心症、急性冠血管症候群、心房細動、心筋梗塞、一過性虚血性発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓症、大脳動脈血栓症、大脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、および血液が血栓症を促進する人工表面に露出される医療用移植片、装置、または手順から生じる血栓症から選択される、請求項 13 に記載の方法。

40

【請求項 16】

治療上有効な量の請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、もしくは溶媒和物を、治療が必要な患者に投与することを特徴とする、血栓塞栓性障害の一次予防方法。

【請求項 17】

血栓塞栓性障害が、動脈心血管血栓塞栓性障害、静脈心血管血栓塞栓性障害、および心室または末梢循環内の血栓塞栓性障害からなる群から選択される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

血栓塞栓性障害が、不安定狭心症、急性冠血管症候群、心房細動、心筋梗塞、虚血性突

50

然死、一過性虚血性発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓症、大脳動脈血栓症、大脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、および血液が血栓症を促進する人工表面に露出される医療用移植片、装置、または手順から生じる血栓症から選択される、請求項16に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、それぞれ本明細書中に参照により組み込まれている、2006年12月20日出願の米国特許仮出願第60/870,864号、および2007年11月1日出願の第60/984,460号の優先権を主張するものである。 10

【0002】

本発明は、セリンプロテアーゼ凝固因子V I I aの選択的阻害剤である新規大環状化合物およびその類似体を提供する。本発明はまた、これらの化合物を含む医薬組成物およびその使用方法にも関する。

【背景技術】

【0003】

血栓塞栓性疾患は、ワルファリン（Coumadin（登録商標））、ヘパリン、低分子量ヘパリン（LMWH）、および合成五糖などの抗凝血剤ならびにアスピリンおよびクロピドグレル（Plavix（登録商標））などの抗血小板剤が利用可能であるにもかかわらず、依然として先進国における主要な死因である。経口抗凝血剤ワルファリンは、凝固因子V I I、I X、Xおよびプロトロンビンの翻訳後成熟を阻害し、静脈および動脈の血栓症のどちらに対しても有効性が証明されている。しかし、その治療指数が狭いこと、治療効果の発現が遅いこと、数々の食事および薬物と相互作用すること、ならびに監視および用量調節が必要なことが原因で、その使用は制限されている。したがって、広範囲の血栓塞栓性障害を予防および治療するための安全かつ有効な経口抗凝血剤を発見および開発することがますます重要となっている。 20

【0004】

その一手法は、凝固因子V I I a（F V I I a）の阻害を標的とすることによって、トロンビンの産生を阻害することである。第V I I因子は、凝血カスケードの開始に参与している血漿セリンプロテアーゼである。これはヒト血液中に約500 ng/mLの濃度で存在し、合計量の約1%がタンパク質分解活性型の第V I I a因子である（Morrissey, J. H. et al. Blood 1993, 81, 734-744）。第V I I a因子は、カルシウムイオンの存在下で、その補因子である組織因子と高い親和性で結合して、タンパク質分解活性が増強された複合体を形成する（Carson, S.D. and Brozna, J..P. Blood Coag. Fibrinol. 1993, 4, 281-292）。組織因子は通常、血管構造を包囲する細胞中で発現され、血管傷害またはアテローム硬化斑の破裂によって血液中の第V I I a因子に露出される。形成された後、組織因子/第V I I a因子の複合体は、第X因子から第X a因子、第I X因子から第I X a因子へのタンパク質分解的切断、およびさらなる第V I I因子から第V I I a因子への自己活性化によって、血液凝固を開始する。組織因子/第V I I a因子によって直接、または第I X a因子の作用によって間接的に産生される第X a因子は、プロトロンビンからトロンビンへの変換を触媒する。トロンビンはフィブリノーゲンをフィブリンへと変換し、これが重合して血餅の構造的フレームワークを形成し、凝血の主要な細胞成分である血小板を活性化させる（Hoffman, M. Blood Reviews 2003, 17, S1-S5）。さらに、組織因子が、恐らくは、血餅形成中には翻訳される暗号化された形態で血液中に存在するという証拠もある。（Giesen, P. L. A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 2311-2315; Himber, J. et al. J. Thromb. Haemost. 2003, 1, 889-895）。血液由来の組織因子に由来する組織因子/第V I I a因子の複合体は、凝血カスケードの伝播（血餅の成長）および血管壁傷害のない血栓形成（すなわち、深部静脈血栓症または敗血症によって誘発 30 40 50

される鬱血)において重要な役割を果たし得る。血液由来の組織因子の供給源は積極的な研究分野である(Morrissey, J. H. J. Thromb. Haemost. 2003, 1, 878-880)。したがって、第V I I a因子はこの増幅ループの伝播に主要な役割を果たし、したがって抗血栓治療の魅力的な標的である。

【0005】

(発明の概要)

本発明は、その立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含めた、セリンプロテアーゼ酵素、特に第V I I a因子の選択的阻害剤として有用な新規大環状化合物およびその類似体を提供する。

【0006】

本発明はまた、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを作製するためのプロセスおよび中間体も提供する。

【0007】

本発明はまた、医薬的に許容される担体および本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも1つを含む医薬組成物も提供する。

【0008】

本発明はまた、そのような治療または予防を必要としている患者に、治療上有効な量の、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも1つを投与することを含む、血栓塞栓性障害を治療または予防する方法も提供する。

【0009】

本発明はまた、治療で使用するための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグも提供する。

【0010】

本発明はまた、血栓塞栓性障害を治療または予防する医薬品を製造するための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグの使用も提供する。

【0011】

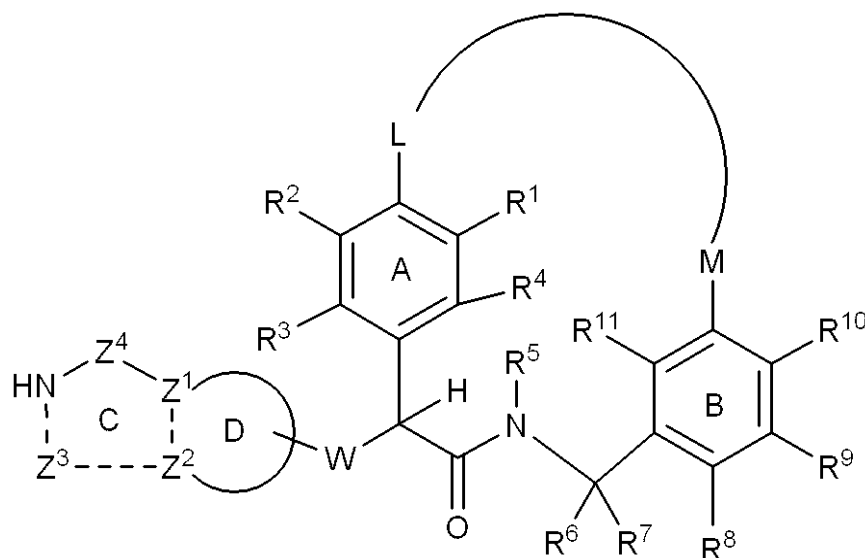
本発明のこれらおよび他の特長を、続けて以下の開示に広範に記載する。

【0012】

(発明の詳細な説明)

第1の態様では、本発明は、とりわけ、式(I)の化合物：

【化1】



(I)

またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する

[式中:]

環Aは、式(I)の環A中の CR^1 、 CR^2 、 CR^3 、または CR^4 のうちの1つをNで置き換えることによって定義されるフェニルまたはピリジル異性体であり;

環Bは、式(I)の環B中の CR^8 、 CR^9 、 CR^{10} 、または CR^{11} のうちの1つをNで置き換えることによって定義されるフェニルまたはピリジル異性体であり;

Z^1 は、CまたはNであり;

Z^2 は、CまたはNであり;

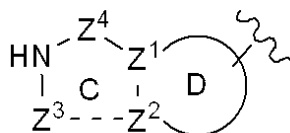
ただし、 Z^1 がNである場合、 Z^2 はCであるか; または Z^2 がNである場合、 Z^1 はCであり;

Z^3 の定義については、左から右に記載し、原子の結合は $-NH-Z^3-Z^2-$ の順序であり;

Z^3 は、 $-CR^{18}R^{18}-$ 、 $-NR^{19}-$ 、 $-O-$ 、 $S(O)_p-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-CR^{18}=CR^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}=N-$ 、 $-CR^{18}R^{18}NR^{19}-$ 、 $-NR^{19}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-C(O)CR^{18}R^{18}-$ 、 $-C(O)NR^{19}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}C(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}SO_2-$ 、 $-CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}=CR^{18}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}CR^{18}=CR^{18}-$ 、 $-N=CR^{18}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}CR^{18}=N-$ 、 $-CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}O-$ 、 $-NR^{19}CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}NR^{19}-$ 、 $-C(O)CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}C(O)CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}C(O)-$ 、 $-CR^{18}=CR^{18}C(O)-$ 、 $-C(O)CR^{18}=CR^{18}-$ 、 $-N=CR^{18}C(O)-$ 、 $-C(O)CR^{18}=N-$ 、 $-C(O)CR^{18}R^{18}O-$ 、 $-NR^{19}C(O)CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}C(O)NR^{19}-$ 、 $-NR^{19}CR^{18}R^{18}C(O)-$ 、 $-C(O)CR^{18}R^{18}NR^{19}-$ 、 $-C(O)NR^{19}CR^{18}R^{18}$ 、 $-SO_2CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}SO_2CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}CR^{18}R^{18}SO_2-$ 、 $-CR^{18}=CR^{18}SO_2-$ 、 $-SO_2CR^{18}=CR^{18}-$ 、 $-N=CR^{18}SO_2-$ 、 $-SO_2CR^{18}=N-$ 、 $-SO_2CR^{18}R^{18}O-$ 、 $-NR^{19}SO_2CR^{18}R^{18}-$ 、 $-CR^{18}R^{18}SO_2NR^{19}-$ 、 $-NR^{19}CR^{18}R^{18}SO_2-$ 、 $-SO_2CR^{18}R^{18}NR^{19}-$ 、または $-SO_2NR^{19}CR^{18}R^{18}-$ であり;

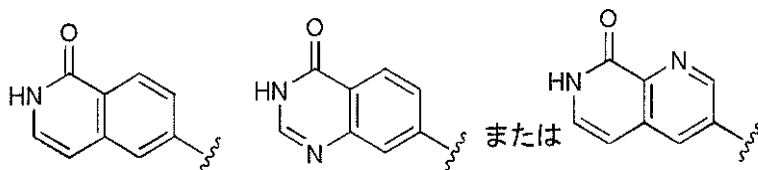
ただし、

【化2】



は、

【化3】



以外であり;

Z^4 は、 $C(O)$ 、 $CR^{20}R^{20}$ または SO_2 であり;

環Cと縮合した2個の原子 Z^1 および Z^2 が含まれる環Dは、0~3個の R^{21} で置換されたフェニル、または炭素原子、ならびにN、O、およびSからなる群から選択される1~4個のヘテロ原子からなる、5~6員のヘテロアリアルであり、前記ヘテロアリアルは、0~3個の R^{21} で置換されており;

10

20

30

40

50

LおよびMの定義については、左から右に記載し、原子の結合は（環A）-L-M-（環B）の順序であり；

Mは、-CONH-、-SO₂NH-、-NHCO-、または-NHSO₂-であり；

Mが-CONH-である場合、Lは、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-XC(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)Y-、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-XC(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)XC(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)Y-、-XC(R¹²R¹³)Y-、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-XC(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)XC(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)Y-、-XC(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)Y-、および-C(R¹²R¹³)XC(R¹²R¹³)Y-から選択され；

Mが-SO₂NH-である場合、Lは、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-XC(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-XC(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)XC(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)Y-、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)Y-、-XC(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)Y-、および-C(R¹²R¹³)XC(R¹²R¹³)Y-から選択され；

Mが-NHCO-である場合、Lは、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-XC(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-XC(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、および-C(R¹²R¹³)XC(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-から選択され；

Mが-NHSO₂-である場合、Lは、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-XC(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、-XC(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-、および-C(R¹²R¹³)XC(R¹²R¹³)C(R¹²R¹³)-から選択され；

Wは、NR^h、OまたはSであり；

Xは、O、S(O)_p、またはNR¹⁶であり；

Yは、OまたはNR^{16a}であり；

R¹は、H、F、Cl、Br、I、0～1個のOHで置換されたC₁～₄アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、C₂～₄アルケニル、C₂～₄アルキニル、C₁～₄アルコキシ、C₁～₄アルキルチオ、またはC₃～₆シクロアルキルであり；

R²は、H、F、Cl、Br、I、-(CH₂)_sOR^a、-(CH₂)_sSR^b、-(CH₂)_sCF₃、-(CH₂)_sOCF₃、-(CH₂)_sOCHF₂、-(CH₂)_sOCH₂F、-(CH₂)_sCN、-(CH₂)_sNO₂、-(CH₂)_sNR^cR^d、-(CH₂)_sC(O)R^a、-(CH₂)_sCO₂R^a、-(CH₂)_sNR^cC(O)R^a、-(CH₂)_sC(O)NR^cR^d、-(CH₂)_sNR^cC(O)OR^b、-(CH₂)_sOC(O)OR^b、-(CH₂)_sNR^cC(O)NR^cR^d、-(CH₂)_sOC(O)NR^cR^d、-(CH₂)_sSO₂NR^cR^d、-(CH₂)_sNR^cSO₂NR^cR^d、-(CH₂)_sNR^cSO₂R^b、-(CH₂)_sNR^cSO₂CF₃、-(CH₂)_sSO₂CF₃、-(CH₂)_sS(O)₂R^b、0～2個のR^eで置換されたC₁～₆アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、0～2個のR^eで置換されたC₂～₄アルケニル、0～2個のR^eで置換されたC₂～₄アルキニル、0～2個のR^fで置換された-(CH₂)_sC₃～₆炭素環、-(CH₂)_s-(5～6員のヘテロ環)、-(CH₂)_s-NR^c-(5～6員のヘテロ環)、または-(CH₂)_s-O-(5～6員のヘテロ環)であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、NR^c、O、およびS(O)_pから選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個のR^gで置換されており；

R³は、H、F、Cl、Br、I、-(CH₂)_sOR^a、-(CH₂)_sSR^b、-(CH₂)_sCF₃、-(CH₂)_sOCF₃、-(CH₂)_sOCHF₂、-(CH₂)_sOCH₂F、-(CH₂)_sCN、-(CH₂)_sNO₂、-(CH₂)_sNR^cR^d、-(CH₂)_sC(O)R^a、-(CH₂)_sCO₂R^a、-(CH₂)_sNR^cC(O)R^a、-(CH₂)_sC(O)NR^cR^d、-(CH₂)_sNR^cC(O)OR^b、-(CH₂)_sOC(O)OR^b、-(CH₂)_sNR^cC(O)NR^cR^d、-(CH₂)_sOC(O)NR^cR^d、-(CH₂)_sSO₂NR^cR^d、-(CH₂)_sNR^cSO₂NR^cR^d、-(CH₂)_sNR^cSO₂R^b、-(CH₂)_sNR^cSO₂CF₃、-(CH₂)_sSO₂CF₃、-(CH₂)_sS(O)₂R^b、0～2個のR^eで置換されたC₁～₆アルキル、C₁～₄フルオロアルキル、0～2個のR^eで置換されたC₂～₄アルケニル、0～2個のR^eで置換されたC₂～₄アルキニル、0～2個のR^fで置換された-(CH₂)_sC₃～₆炭素環、-(CH₂)_s-(5～6員のヘテロ環)、-(CH₂)_s-NR^c-(5～6員のヘテロ環)、または-(CH₂)_s-O-(5～6員のヘテロ環)であり；

$\text{)}_s \text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{OCF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{C}(\text{O}) \text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{CO}_2 \text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{NR}^c \text{C}(\text{O}) \text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{C}(\text{O}) \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{NR}^c \text{C}(\text{O}) \text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{OC}(\text{O}) \text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{NR}^c \text{C}(\text{O}) \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{OC}(\text{O}) \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{SO}_2 \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{NR}^c \text{SO}_2 \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{NR}^c \text{SO}_2 \text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{NR}^c \text{SO}_2 \text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{SO}_2 \text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^b$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n \text{CO}_2 \text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{SO}_2 \text{NHCO} \text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{CONH} \text{SO}_2 \text{R}^b$ 、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 4$ フルオロアルキル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_2 \sim 4$ アルケニル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_2 \sim 4$ アルキニル、 $-\text{O}(\text{CO}_2 \text{R}^a$ で置換されたベンジル)、 $-(\text{CH}_2)_s$ テトラゾリル、0～2個の R^{f1} で置換された $-(\text{CH}_2)_s - \text{C}_3 \sim 6$ 炭素環、 $-(\text{CH}_2)_s - (5 \sim 6 \text{員のヘテロ環})$ 、 $-(\text{CH}_2)_s - \text{NR}^c - (5 \sim 6 \text{員のヘテロ環})$ 、または $-(\text{CH}_2)_s - \text{O} - (5 \sim 6 \text{員のヘテロ環})$ であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、 NR^c 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^{g1} で置換されているか；

10

あるいは、 R^2 と R^3 は、一体となって5～7員の炭素環、または炭素原子、ならびにN、 NR^c 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される0～2個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成してもよく；前記炭素環およびヘテロ環は、0～3個の R^{g1} で置換されており；

R^4 は、H、F、Cl、Br、I、または $\text{C}_1 \sim 4$ アルキルであり；

R^5 は、H、 $-(\text{CH}_2)_q \text{OR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{SR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{OCF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{C}(\text{O}) \text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{CO}_2 \text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^c \text{C}(\text{O}) \text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{C}(\text{O}) \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^c \text{C}(\text{O}) \text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{OC}(\text{O}) \text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^c \text{C}(\text{O}) \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{OC}(\text{O}) \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{SO}_2 \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^c \text{SO}_2 \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^c \text{SO}_2 \text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{NR}^c \text{SO}_2 \text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{SO}_2 \text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_q \text{SO}_2 \text{NHCO} \text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{CONH} \text{SO}_2 \text{R}^b$ 、 $-\text{O}(\text{CO}_2 \text{R}^a$ で置換されたベンジル)、 $-(\text{CH}_2)_s$ テトラゾリル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_2 \sim 4$ アルケニル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_2 \sim 4$ アルキニル、0～2個の R^{f1} で置換された $-(\text{CH}_2)_s - \text{C}_3 \sim 6$ 炭素環、または $-(\text{CH}_2)_s - 5 \sim 6 \text{員のヘテロ環}$ であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、 NR^c 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^{g1} で置換されており；

20

30

R^6 は、H、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{SR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OCF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OCHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{C}(\text{O}) \text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{CO}_2 \text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^c \text{C}(\text{O}) \text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{C}(\text{O}) \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^c \text{C}(\text{O}) \text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OC}(\text{O}) \text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^c \text{C}(\text{O}) \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{OC}(\text{O}) \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{SO}_2 \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^c \text{SO}_2 \text{NR}^c \text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^c \text{SO}_2 \text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^c \text{SO}_2 \text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{SO}_2 \text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{S}(\text{O})_2 \text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r \text{SO}_2 \text{NHCO} \text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_s \text{CONH} \text{SO}_2 \text{R}^b$ 、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_2 \sim 4$ アルケニル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_2 \sim 4$ アルキニル、0～2個の R^{f1} で置換された $-(\text{CH}_2)_s - \text{C}_3 \sim 6$ 炭素環、または $-(\text{CH}_2)_s - 5 \sim 6 \text{員のヘテロ環}$ であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、 NR^c 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^{g1} で置換されているか；

40

あるいは、 R^5 と R^6 は、一緒になって0～1個の R^{f1} で置換されていてもよい2～5員のアルキレン鎖を形成することができ；

R^7 は、Hまたは $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルであるか；

あるいは、 R^6 と R^7 は、一緒になって3～7員の炭素環またはヘテロ環を形成すること

50

ができ；前記炭素環は0～2個の R^{f1} で置換されていてもよく；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、 NR^c 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^{g1} で置換されており；

R^8 は、H、F、Cl、Br、CN、 CH_2F 、 CHF_2 、 $-(CH_2)_sCF_3$ 、 $-(CH_2)_sCN$ 、 $-(CH_2)_sNO_2$ 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $-(CH_2)_n-OR^i$ 、 $-(CH_2)_n-SR^j$ 、 $-(CH_2)_n-NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sC(O)R^a$ 、 $-(CH_2)_sCO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_sNR^cC(O)R^a$ 、 $-(CH_2)_sCONR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sSO_2R^j$ 、 $-(CH_2)_sSO_2NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sNR^cC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_sOC(O)OR^b$ 、 $-(CH_2)_sNR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sOC(O)NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sNR^cSO_2NR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_sNR^cSO_2R^j$ 、 $-(CH_2)_sNR^cSO_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_sSO_2CF_3$ 、 $-O(CH_2)_nC(O)_2R^a$ 、 $-(CH_2)_sSO_2NHCOOR^b$ 、 $-(CH_2)_sCONHSO_2R^j$ 、 $-O(CO)_2R^a$ で置換されたベンジル)、 $-(CH_2)_s$ テトラゾリル、0～3個の R^e で置換された $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 4$ フルオロアルキル、0～3個の R^e で置換された $C_2\sim 4$ アルケニル、0～3個の R^e で置換された $C_2\sim 4$ アルキニル、0～3個の R^{f1} で置換された $-(CH_2)_s-C_3\sim 6$ 炭素環；炭素原子、ならびにN、 NR^c 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-(CH_2)_n-5\sim 10$ 員のヘテロ環であり、前記フェニルおよびヘテロ環は、0～3個の R^{g1} で置換されているか、または炭素原子、ならびにN、 NR^c 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む $-O-5\sim 10$ 員のヘテロ環であり、前記フェニルおよびヘテロ環は、0～3個の R^{g1} で置換されてお

り； R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は、各々独立して、H、F、Cl、Br、I、 $C_1\sim 4$ アルキル、または $C_1\sim 4$ アルコキシであり；

R^{12} および R^{13} は、各々独立して、F、Cl、 OR^a 、 SR^b 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、CN、 NO_2 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-NR^cC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)OR^b$ 、 $-NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $-OC(O)NR^cR^d$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cSO_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cSO_2R^b$ 、 $-NR^cSO_2CF_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、0～2個の R^e で置換された $C_1\sim 6$ アルキル、0～2個の R^e で置換された $C_2\sim 4$ アルケニル、0～2個の R^e で置換された $C_2\sim 4$ アルキニル、0～2個の R^{f1} で置換された $-(CH_2)_s-C_3\sim 6$ 炭素環、 $-(CH_2)_s-(5\sim 6$ 員のヘテロ環)、 $-NR^c-(5\sim 6$ 員のヘテロ環)、または $-O-(5\sim 6$ 員のヘテロ環)であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、 NR^c 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^{g1} で置換されているか；

あるいは、同一の炭素または2つの隣接炭素と結合した任意の2つの R^{12} または R^{13} は、一緒になって、3～7員の炭素環、または炭素原子、ならびにN、 NR^c 、O、および $S(O)_p$ から選択される0～3個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成してもよく、前記炭素環またはヘテロ環は、0～3個の R^g で置換されているか；

あるいは、同一の炭素原子上の2つの R^{12} または R^{13} はオキソで置き換えることができ

；
 所望により、L中の隣接炭素原子上の2つの R^{12} または R^{13} は、2つの炭素原子間の二重結合で置き換えられていてもよい、または、L中の隣接炭素原子上の4つの R^{12} または R^{13} は、2つの炭素原子間の三重結合で置き換えられていてもよく；

R^{16} は、各々独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CH_2C(O)OR^b$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、または $-(CH_2)_s-(5\sim 6$ 員のヘテロ環)であり；前記アルキルまたはシクロアルキルは、0～2個の R^e で適宜置換されており、前記フェニルおよびベンジルは、0～2個の R^f で適宜置換されており、前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、 NR^c 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^g で置換されており；

R^{16a} は、各々独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-CH_2C(O)OR^b$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、または5～6員のヘテロ環であり；前記アルキルまたはシクロアルキルは、0～2個の R^e で適宜置換されており、前記フェニルおよびベンジルは、0～2個の R^f で適宜置換されており、前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、 NR^c 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^g で置換されており；

R^{17} は、各々独立して、HまたはMeであり；

R^{18} は、各々独立して、H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、CN、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、 $C_2 \sim 4$ アルキニル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり；

R^{19} は、各々独立して、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_2 \sim 4$ アルケニル、または $C_2 \sim 4$ アルキニルであり；

R^{20} は、各々独立して、H、 CF_3 、0～2個の R^e で置換された $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、0～2個の R^e で置換された $C_2 \sim 4$ アルケニル、0～2個の R^e で置換された $C_2 \sim 4$ アルキニル、または $-(CH_2)_s-$ (5～6員のヘテロ環)であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、 NR^c 、O、および $S(O)_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^{g1} で置換されており；

R^{21} は、各々独立して、F、Cl、Br、I、CN、OH、 CF_3 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり；

R^a は、各々独立して、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フルオロアルキル、フェニル、またはベンジルであり；前記アルキルおよびシクロアルキルは、0～2個の R^e で適宜置換されており、前記フェニルおよびベンジルは、0～2個の R^f で適宜置換されており；

R^b は、各々独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フルオロアルキル、フェニル、またはベンジルであり；前記アルキルおよびシクロアルキルは、0～2個の R^e で適宜置換されており、前記フェニルおよびベンジルは、0～2個の R^f で適宜置換されており；

R^c および R^d は、各々独立して、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フルオロアルキル、フェニル、またはベンジルであるか；

あるいは、 R^c と R^d は、同一の窒素原子と結合している場合、一体となって炭素原子、ならびにN、O、および $S(O)_p$ から選択される0～2個の追加のヘテロ原子を含む4～7員のヘテロ環を形成し；前記ヘテロ環は、0～2個の R^g で置換されており；

R^e は、各々独立して、F、 CF_3 、OH、または $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

R^f は、各々独立して、F、Cl、Br、 CF_3 、OH、 $C_1 \sim 3$ アルキル、または $C_1 \sim 3$ アルコキシであり；

R^{f1} は、各々独立して、 R^f 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-CONHSO_2R^b$ 、または $-CH_2CONHSO_2R^b$ であり；

R^g は、各々独立して、 $=O$ 、F、Cl、Br、 CF_3 、OH、 $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシまたは $C_1 \sim 3$ フルオロアルコキシであり；

R^{g1} は、各々独立して、 R^g 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-CONHSO_2R^b$ 、または $-CH_2CONHSO_2R^b$ であり；

R^h は、各々独立して、Hまたは $C_1 \sim 3$ アルキルであり；

R^i は、各々独立して、H、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、またはベンジルであり；前記アルキルおよびシクロアルキルは、0～2個の R^k および0～5個のFで適宜置換されており；前記フェニルおよびベンジルは、0～2個の R^f で適宜置換されており；

R^j は、各々独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、またはベンジルであり；前記アルキルおよびシクロアルキルは、0～2個の R^k および0～5個のFで適宜置換されており、前記フェニルおよびベンジルは、0～2個の R^f で適宜置換さ

10

20

30

40

50

れており；

R^k は、各々独立して、 CF_3 、OH、または $C_{1\sim3}$ アルコキシであり；

n は、各々、0、1、2、3、および4から選択され；

p は、各々、0、1、および2から選択され；

q は、各々、2または3から選択され；

r は、各々、1、2、または3から選択され；

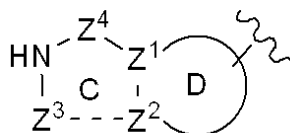
s は、各々、0、1、および2から選択される]。

【0013】

別の態様では、本発明には、

【化4】

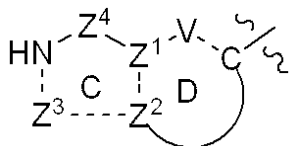
10



が、

【化5】

20



であり；

$Z^1 = C$ である場合、 V は、 CR^{21} 、S、OおよびNから選択されるか；または、 $Z^1 = N$ である場合、 $V = CR^{21}$ である、

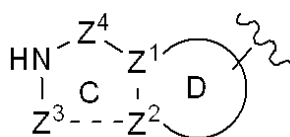
第1の態様の範囲内にある式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが含まれる。

【0014】

第2の態様では、本発明には、

【化6】

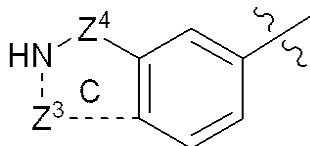
30



が、

【化7】

40



であり；

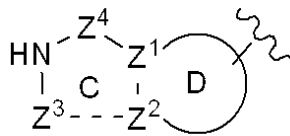
フェニル環が0～3個の R^{21} で置換されている、

第1の態様の範囲内にある式(I)の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが含まれる。

【0015】

第3の態様では、本発明には、

【化 8】



が、以下から選択され：

Chemical structures 1-30 are shown in the figure, representing various substituted benzimidazole, benzothiazine, and benzoxazine derivatives. The structures are arranged in a grid, with substituents R²⁰ and R¹⁹ indicated. The structures include various ring systems (benzene, imidazole, thiazine, oxazine) and functional groups (carbonyl, sulfonyl, sulfonamide, etc.).

40

;

Mが、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、または $-\text{NHSO}_2-$ であり；

Mが $-\text{CONH}-$ である場合、Lは、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{Y}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{Y}-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{Y}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{Y}-$ 、および $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{Y}-$ から選択され；

10

Mが $-\text{SO}_2\text{NH}-$ である場合、Lは、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、および $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ から選択され；

Mが $-\text{NHCO}-$ である場合、Lは、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、および $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ から選択され；

20

Mが $-\text{NHSO}_2-$ である場合、Lは、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、および $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ から選択され；

Xが、O、S、または NR^{16} であり；

Wが、NHまたはOであり；

R^2 が、H、F、Cl、Br、I、 OR^a 、 SR^b 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、CN、 NO_2 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルケニル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルキニル、0～2個の R^f で置換された $\text{C}_{3\sim6}$ 炭素環、 $-(\text{CH}_2)_s-$ （5～6員のヘテロ環）、 $-\text{NR}^c-$ （5～6員のヘテロ環）、または $-\text{O}-$ （5～6員のヘテロ環）であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびにN、 NR^c 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^g で置換されており；

30

R^3 が、H、F、Cl、Br、I、 OR^a 、 SR^b 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、CN、 NO_2 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHCO}\text{R}^b$ 、 $-\text{CONH}\text{SO}_2\text{R}^b$ 、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルケニル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルキニル、 $-\text{O}(\text{CO}_2\text{R}^a)$ で置換されたベンジル、またはテトラゾリルであるか；

40

あるいは、 R^2 と R^3 が、一体となって5～7員の炭素環、または炭素原子、ならびにN、 NR^c 、O、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される0～2個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成してもよく；前記炭素環およびヘテロ環は、0～3個の R^g で置換されており；

R^5 が、H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$

50

NR^cR^d 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHSO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHSO}_2\text{R}^b$ 、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、0～2個の R^f で置換された $-(\text{CH}_2)_s-\text{C}_{3\sim6}$ 炭素環、または $-(\text{CH}_2)_s-5\sim6$ 員のヘテロ環であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^g で置換されており；

R^6 が、 H 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 CN 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHSO}_2\text{R}^b$ 、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、0～2個の R^f で置換された $-(\text{CH}_2)_s-\text{C}_{3\sim6}$ 炭素環、または $-(\text{CH}_2)_s-5\sim6$ 員のヘテロ環であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^g で置換されているか；

あるいは、 R^5 と R^6 が、一緒になって、0～1個の R^{f1} で置換されていてもよい2～5員のアルキレン鎖を形成することができ；

R^7 が、 H または $\text{C}_{1\sim6}$ アルキルであるか；

あるいは、 R^6 と R^7 が、一緒になって、3～7員の炭素環またはヘテロ環を形成することができ；前記炭素環は0～2個の R^{f1} で置換されていてもよく；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^{g1} で置換されており；

R^9 が、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、または $\text{C}_{1\sim4}$ アルコキシであり；

R^{10} および R^{11} が、各々独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、または $\text{C}_{1\sim4}$ アルキルであり；

R^{12} および R^{13} が、各々独立して、 F 、 Cl 、 OR^a 、 SR^b 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、 CN 、 NO_2 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^b$ 、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルケニル、0～2個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルキニル、0～2個の R^f で置換された $-(\text{CH}_2)_s-\text{C}_{3\sim6}$ 炭素環、 $-(\text{CH}_2)_s-(5\sim6$ 員のヘテロ環)、 $-\text{NR}^c-(5\sim6$ 員のヘテロ環)、または $-\text{O}-(5\sim6$ 員のヘテロ環)であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される1～3個のヘテロ原子を含み、かつ0～2個の R^{g1} で置換されているか；

あるいは、同一の炭素または2つの隣接炭素と結合した任意の2つの R^{12} または R^{13} が、一体となって5～7員の炭素環、または炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される0～3個のヘテロ原子を含むヘテロ環を形成してもよく、前記炭素環またはヘテロ環は、0～3個の R^g で置換されており；

所望により、 L 中の隣接炭素原子上の2つの R^{12} または R^{13} は、2つの炭素原子間の二重結合で置き換えられていてもよい、

第1の態様の範囲内にある式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが含まれる。

【0016】

第4の態様では、本発明には、

環Aが、式(I)の環A中の CR^1 、 CR^2 、 CR^3 、または CR^4 のうちの1つを N で置き換えることによって定義されるフェニルまたはピリジル異性体であり；

環Bが、式(I)の環B中の CR^8 、 CR^9 、 CR^{10} 、または CR^{11} のうちの1つを N で置き換えることによって定義されるフェニルまたはピリジル異性体であり；

ただし、環Aがピリジルである場合、環Bはピリジルではなく；

M が、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、または $-\text{NHSO}_2-$ であり；

M が $-\text{CONH}-$ である場合、 L は、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}$

10

20

30

40

50

$^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})Y-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})-$ 、 $XC(R^{12}R^{13})Y-$ 、および $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})Y-$ から選択され；

Mが $-SO_2NH-$ である場合、Lは、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、および $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ から選択され；

Mが $-NHCO-$ である場合、Lは、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、および $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ から選択され；

Mが $-NHSO_2-$ である場合、Lは、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、および $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ から選択され；

Wが、NHまたはOであり；

R^4 が、HまたはFである、

第1、第2、または第3の態様の範囲内にある式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが含まれる。

【0017】

第5の態様では、本発明には、

環Aが、フェニルであり；

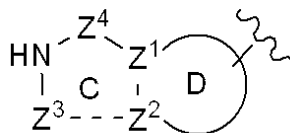
環Bが、フェニルであり；

Mが、 $-CONH-$ または $-NHSO_2-$ であり；

Mが $-CONH-$ である場合、Lは、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})Y-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})-$ 、および $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})Y-$ から選択され；

Mが $-NHSO_2-$ である場合、Lは、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、および $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ から選択され；

【化10】



が、以下から選択され；

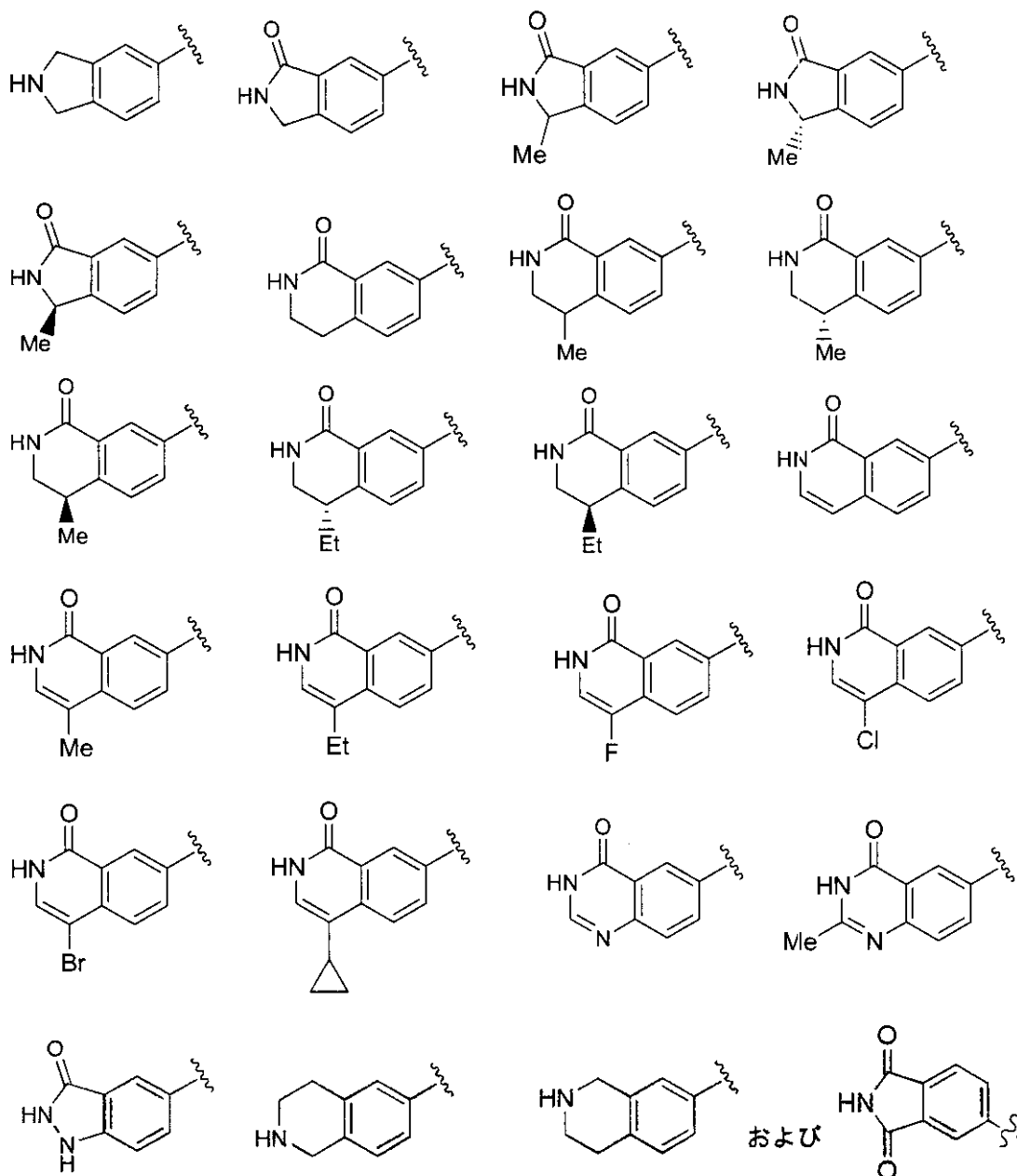
10

20

30

40

【化 1 1】



[式中、環 D は、0～1 個の F で適宜置換されている]；

W が、NH であり；

R¹ が、H、Cl、Br、メチル、エチル、1-ヒドロキシエチル、プロピル、イソプロピル、ビニル、アリル、2-プロペニル、エチニル、1-プロピニル、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルであり；

R² が、H、F、Cl、OR^a、0～2 個の R^e で置換された C₁～₆ アルキル、0～2 個の R^e で置換された C₂～₄ アルケニル、0～2 個の R^e で置換された C₂～₄ アルキニル、または -O- (5～6 員のヘテロ環) であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびに N、N R^c、O、および S (O)_p から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含み、かつ 0～2 個の R^g で置換されており；

R³ が、H、F、Cl、OR^a、-O (CH₂)_n CO₂ R^a、0～2 個の R^e で置換された C₁～₆ アルキル、0～2 個の R^e で置換された C₂～₄ アルケニル、0～2 個の R^e で置換された C₂～₄ アルキニル、または -O (CO₂ R^a で置換されたベンジル) であり；

R⁴ が、H であり；

R⁵ が、H、C₁～₄ アルキル、-CH₂CH₂OR^a、-CH₂CH₂CH₂OR^a、-CH₂

10

20

30

40

50

CO_2R^a 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ であり；

R^6 が、 H 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 CN 、 $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル、 $-\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^a$ 、または $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ であり；

R^7 が、 H であり；

R^8 が、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 CH_2F 、 CHF_2 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^i$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{SR}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{CO}_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{R}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^j$ 、 $\text{NR}^c\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CO}_2\text{R}^a$ で置換されたベンジル)、 $0\sim3$ 個の R^e で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim4}$ フルオロアルキル、 $0\sim3$ 個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルケニル、 $0\sim3$ 個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルキニル、 $0\sim3$ 個の R^{f1} で置換された $-(\text{CH}_2)_s-\text{C}_{3\sim6}$ 炭素環；炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される $1\sim4$ 個のヘテロ原子を含む $-(\text{CH}_2)_n-5\sim10$ 員のヘテロ環であり、前記フェニルおよびヘテロ環は、 $0\sim3$ 個の R^{g1} で置換されているか、または炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される $1\sim4$ 個のヘテロ原子を含む $-\text{O}-5\sim10$ 員のヘテロ環であり、前記フェニルおよびヘテロ環は、 $0\sim3$ 個の R^{g1} で置換されており；

10

20

R^9 、 R^{10} および R^{11} が、各々独立して、 H 、 F 、または Cl である、
第1、第2、第3、または第4の態様の範囲内にある式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが含まれる。

【0018】

第6の態様では、本発明には、

環Aが、フェニルであり；

環Bが、フェニルであり；

Mが、 $-\text{CONH}-$ であり；

Lが、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{Y}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{XC}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、および $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{Y}-$ から選択され；

30

Wが、 NH であり；

R^1 が、 H 、 Cl 、 Br 、メチル、エチル、ビニル、2-プロペニル、アリル、エチニル、1-プロピニル、メトキシ、エトキシ、またはシクロプロピルであり；

R^8 が、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^i$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{SR}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 CONR^cR^d 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{R}^j$ 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^j$ 、 $\text{NR}^c\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}(\text{CO}_2\text{R}^a$ で置換されたベンジル)、 $0\sim3$ 個の R^e で置換された $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、 $\text{C}_{1\sim4}$ フルオロアルキル、 $0\sim3$ 個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルケニル、 $0\sim3$ 個の R^e で置換された $\text{C}_{2\sim4}$ アルキニル、 $0\sim3$ 個の R^{f1} で置換された $-(\text{CH}_2)_s-\text{C}_{3\sim6}$ 炭素環；炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される $1\sim4$ 個のヘテロ原子を含む $-(\text{CH}_2)_n-5\sim10$ 員のヘテロ環であり、前記フェニルおよびヘテロ環は、 $0\sim3$ 個の R^{g1} で置換されているか、または炭素原子、ならびに N 、 NR^c 、 O 、および $\text{S}(\text{O})_p$ から選択される $1\sim4$ 個のヘテロ原子を含む $-\text{O}-5\sim10$ 員のヘテロ環であり、前記フェニルおよびヘテロ環は、 $0\sim3$ 個の R^{g1} で置換されている、
上記態様のうちの任意の1つの範囲内にある式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが含まれる。

40

【0019】

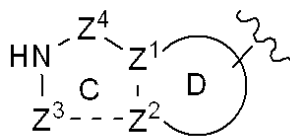
第7の態様では、本発明には、

Lが、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{NR}^{16}\text{C}$

50

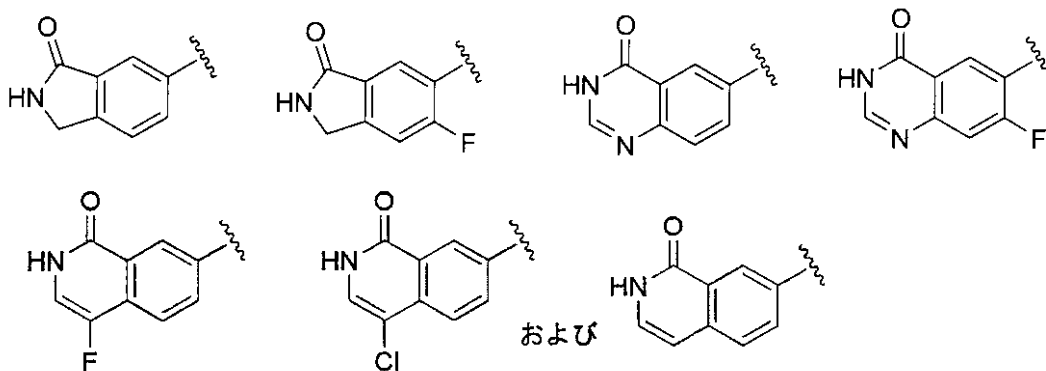
($R^{12}R^{13}$)—、—C($R^{12}R^{13}$)C($R^{12}R^{13}$)Y—、—C($R^{12}R^{13}$)C($R^{12}R^{13}$)—、—C($R^{12}R^{13}$)NR¹⁶—または—OC($R^{12}R^{13}$)—から選択され；

【化 1 2】



が、以下から選択され；

【化 1 3】



10

20

；

Yが、OまたはNMeであり；

R¹が、H、Cl、Br、メチル、エチル、ビニル、2-プロペニル、エチニル、メトキシ、またはエトキシであり；

R³が、H、F、Cl、Me、OCH₂CO₂Hであり；

R⁵が、H、C₁~₄アルキル、—CH₂CH₂OR^a、—CH₂CO₂R^a、—CH₂CH₂CO₂R^a、—CH₂CH₂CH₂CO₂R^a、—CH₂CH₂NHCO₂R^b、—CH₂NR^cR^d、—CH₂C(O)NR^cR^d、または—CH₂CH₂C(O)NR^cR^dであり；

R⁶が、H、C₁~₄アルキル、—CO₂R^a、—C(O)NR^cR^d、—CH₂CO₂R^a、または—CH₂C(O)NR^cR^dであり；

30

R¹²およびR¹³が、各々独立して、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、t-ブチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、OH、CH₂OH、OCH₂OMe、またはNHCO₂Bnであり、ただし、L中のR¹²およびR¹³の2つ以下はH以外であり；

R¹⁶が、H、C₁~₄アルキル、—C(O)R^a、—C(O)NR^cR^d、—C(O)OR^b、—CH₂C(O)OR^b、または—S(O)₂R^bである、

上記態様のうちの任意の1つの範囲内にある式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが含まれる。

【0020】

第8の態様では、本発明には、

40

Lが、—C($R^{12}R^{13}$)C($R^{12}R^{13}$)CH₂—、—C($R^{12}R^{13}$)C($R^{12}R^{13}$)O—、—C($R^{12}R^{13}$)NR¹⁶C($R^{12}R^{13}$)—、—C($R^{12}R^{13}$)C($R^{12}R^{13}$)NH—、—C($R^{12}R^{13}$)C($R^{12}R^{13}$)NMe—、—C($R^{12}R^{13}$)NHCH₂—、—C($R^{12}R^{13}$)CH₂—、—CH₂NMe—、または—OCH₂—であり；

R¹が、H、Cl、Br、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシであり；

R²が、H、Cl、Br、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシであり；

R³が、HまたはFであり；

R⁵が、H、C₁~₄アルキル、—CH₂CH₂OR^a、—CH₂CO₂R^a、—CH₂CH₂CO₂R^a、—CH₂CH₂CH₂CO₂R^a、—CH₂CH₂NHCO₂R^b、—CH₂CH₂NR^cR^d、—CH₂C(O)NR^cR^d、または—CH₂CH₂C(O)NR^cR^dであり；

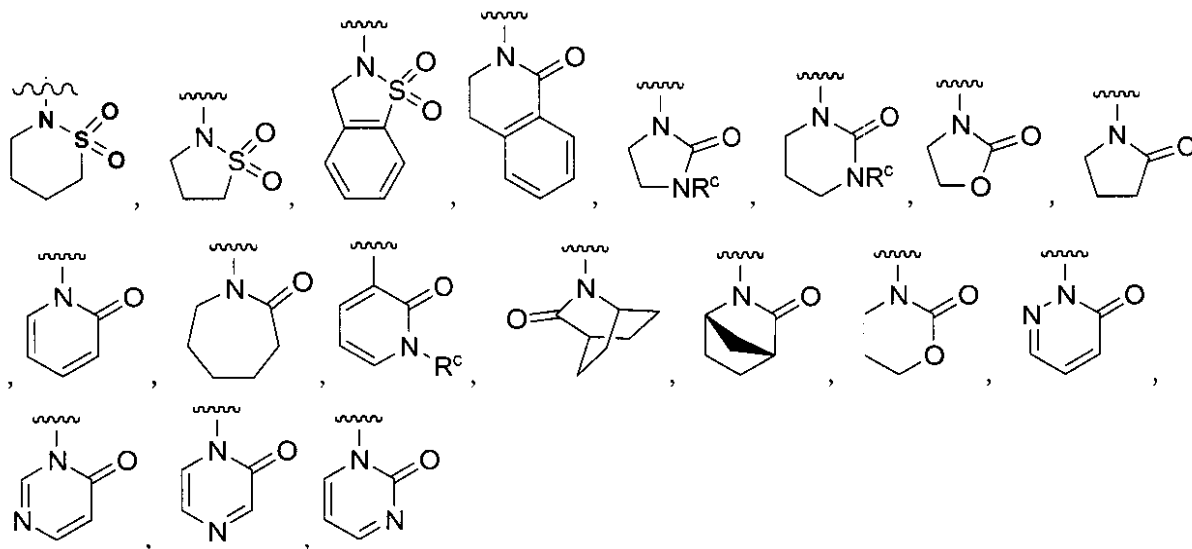
50

R^6 が、H、メチル、エチル、 $-CO_2H$ または $-CH_2CO_2H$ であり；

R^7 が、Hであり；

R^8 が、H、F、Cl、Br、CN、0～3個の R^e で置換された $C_1\sim_6$ アルキル、 OR^i 、 $-CH_2OR^i$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2R^j$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、フェニル、 O -フェニル、以下から選択される5～10員のヘテロ環：モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ジヒドロイソキノリニル、

【化14】



10

20

、または以下から選択される5～10員のヘテロ環：イミダゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリル、テトラヒドロフラン、チアジアゾリル、チアゾリル、チオフェニル、もしくはトリアゾリルであり、前記フェニルおよびヘテロ環は、0～2個の R^8 で置換されており；

R^9 、 R^{10} および R^{11} が、各々独立して、H、F、またはClである、

上記態様のうちの任意の1つの範囲内にある式(I)の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが含まれる。

30

【0021】

第9の態様では、本発明には、

環Aが、フェニルであり；

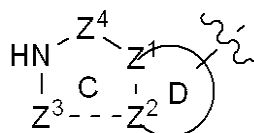
環Bが、フェニルであり；

Mが、 $-CONH-$ であり；

Lが、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(Me)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CHFCH_2O-$ 、 $-CH(Me)CH_2O-$ 、 $-CH(Et)CH_2O-$ 、 $-$ 、 $-CH(OH)CH_2O-$ 、 $-CH(OMe)CH_2O-$ 、 $-CH(OEt)CH_2O-$ 、 $-CH(CH_2OH)CH_2O-$ 、 $-CH(OCH_2OMe)CH_2O-$ 、 $-CH(NHCO_2Bn)CH_2O-$ 、 $-CH(Me)CH_2NH-$ 、 $-CH(Me)CH_2N(Me)-$ 、 $-CH_2N(Me)-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 、 $-CH_2N(Me)CH_2-$ 、 $-CH_2N(Et)CH_2-$ 、 $-CH_2N(Pr)CH_2-$ 、 $-CH_2N(i-Pr)CH_2-$ 、 $-CH_2N(COMe)CH_2-$ 、 $-CH_2N(COEt)CH_2-$ 、 $-CH_2N(CO(i-Pr))CH_2-$ 、 $-CH_2N(CO_2Me)CH_2-$ 、 $-CH_2N(CH_2CO_2H)CH_2-$ 、 $-CH(Me)NHCH_2-$ 、 $-CH(Me)N(COMe)CH_2-$ 、 $-CH(Me)N(CO_2Me)CH_2-$ 、または $-CH(Me)N(CO_2Bn)CH_2-$ であり；

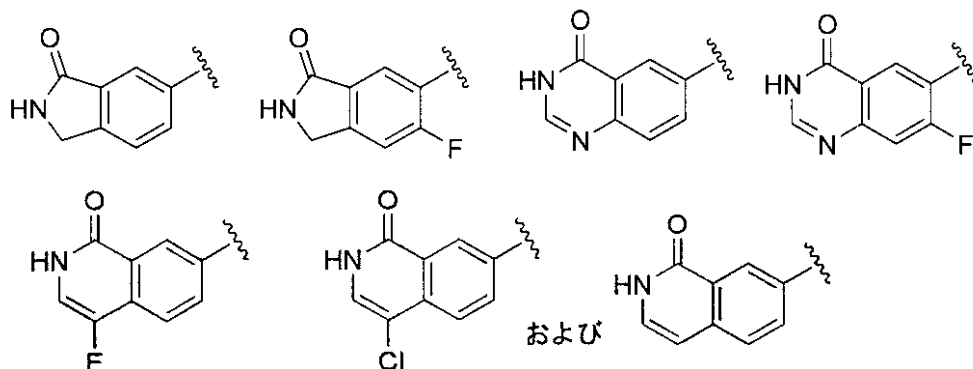
40

【化 1 5】



が、以下から選択され：

【化 1 6】



10

；

R^1 が、H、Cl、Br、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシであり；

20

R^2 が、H、Cl、Br、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシであり；

R^3 が、HまたはFであり；

R^4 が、Hであり；

R^5 が、H、メチル、エチル、プロピル、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}_2(\text{t-Bu})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHMe}$ であり；

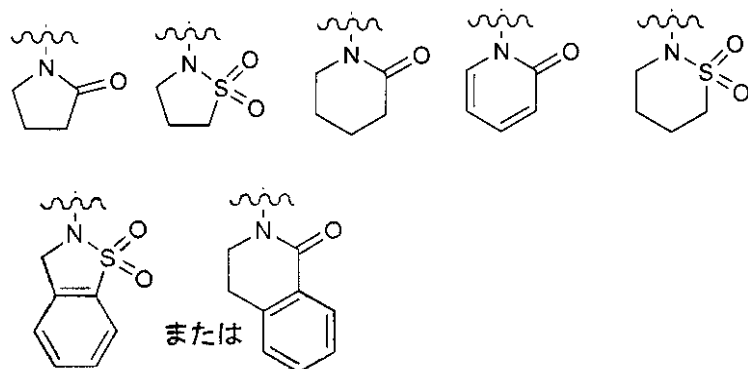
R^6 が、H、メチル、エチル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ または $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ であり；

R^7 が、Hであり；

R^8 が、H、F、Cl、Br、CN、OH、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OMe}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 CO_2H 、 $-\text{SO}_2\text{Et}$ 、 $-\text{SO}_2(\text{i-Pr})$ 、 $-\text{SO}_2$ -シクロプロピル、フェニル、2- OCF_3 -フェニル、3- CO_2H -フェニル、3- CO_2Me -フェニル、2, 6-ジF-フェニル、2-F-5- CO_2H -フェニル、1H-ピラゾール-1-イル、1-Me-1H-ピラゾール-4-イル、1-Me-1H-ピラゾール-5-イル、1-Et-1H-ピラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、3, 5-ジMe-イソオキサゾール-4-イル、2-チアゾリル、1H-イミダゾール-1-イル、1-Me-1H-イミダゾール-2-イル、1, 2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、

30

【化 1 7】



40

50

であり；

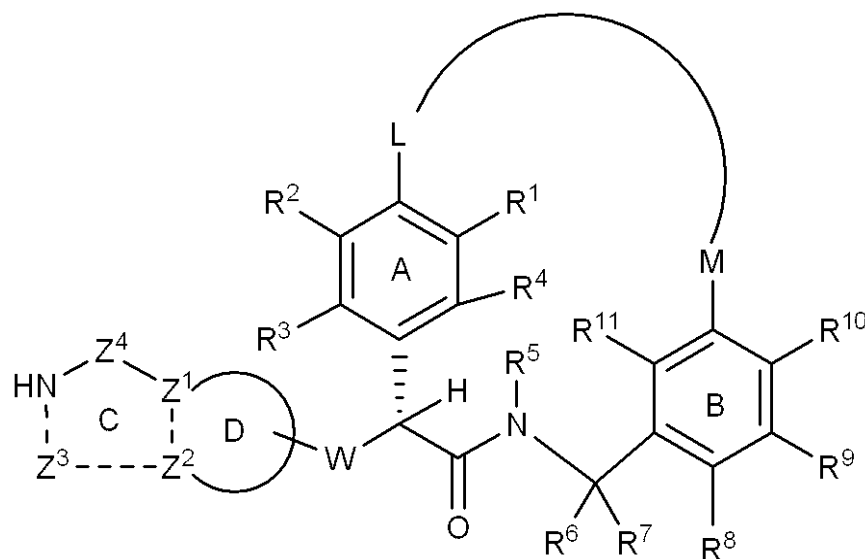
R^9 、 R^{10} 、および R^{11} は、H である、

式 (I) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが含まれる。

【0022】

第10の態様では、本発明には、上記態様のうちの任意のものの範囲内にある式 (I a) の化合物：

【化18】



(I a)

またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが含まれる〔式中、すべての変数は、対応する態様に定義したものと同一である〕。

【0023】

第11の態様では、本発明は、1つもしくは複数の例示した実施例またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグから選択される化合物を提供する。

【0024】

別の実施形態では、本発明には、

M が、 $-\text{CONH}-$ であり；

L が、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{NMe}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{N}(\text{C}=\text{OCH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{13})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NMe}-$ 、または $-\text{OCH}_2-$ であり；

R^1 が、H、Cl、Br、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシであり；

R^2 が、H、Cl、Br、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシであり；

R^3 が、H であり；

R^4 が、H であり；

R^5 が、H、メチル、エチル、または $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ であり；

R^6 が、H、メチル、エチル、 $-\text{CO}_2\text{H}$ または $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ であり；

R^7 が、H であり；

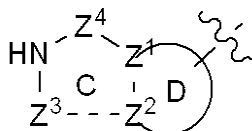
R^8 が、 $-\text{CONR}^c\text{R}^d$ または $-\text{SO}_2\text{R}^b$ である、

式 (I) の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬上許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグが含まれる。

【0025】

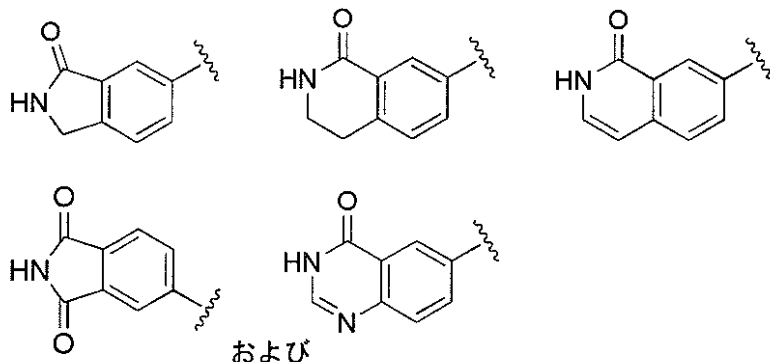
別の実施形態では、

【化 19】



が、以下から選択される。

【化 20】



10

【0026】

別の実施形態では、環 A は、式 (I) の環 A 中の CR^1 、 CR^2 、 CR^3 、または CR^4 のうちの 1 つを N で置き換えることによって定義されるフェニルまたはピリジル異性体であり；環 B はフェニルである。好ましくは、環 A はフェニルであり、環 B はフェニルである。

20

【0027】

別の実施形態では、M は、 $-CONH-$ または $-NHSO_2-$ であり；

M が $-CONH-$ である場合、L は、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})Y-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})-$ 、および $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})Y-$ から選択され；

M が $-NHSO_2-$ である場合、L は、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、および $-XC(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ から選択される。

30

【0028】

別の実施形態では、M は、 $-CONH-$ であり；L は、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-XC(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})Y-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})XC(R^{12}R^{13})-$ 、および $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})Y-$ から選択され；好ましくは、L は、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})NR^{16}C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})Y-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})NR^{16}-$ または $-OC(R^{12}R^{13})-$ から選択され；好ましくは、L は、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})CH_2-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})O-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})NR^{16}C(R^{12}R^{13})-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})NH-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})C(R^{12}R^{13})NMe-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})NHCH_2-$ 、 $-C(R^{12}R^{13})CH_2-$ 、 $-CH_2NMe-$ 、または $-OCH_2-$ であり；好ましくは、L は、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(Me)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CHFCH_2O-$ 、 $-CH(Me)CH_2O-$ 、 $-CH(Et)CH_2O-$ 、 $-CH(OMe)CH_2O-$ 、 $-CH(OEt)CH_2O-$ 、 $-CH(OCH_2OMe)CH_2O-$ 、 $-CH(NHCO_2Bn)CH_2O-$ 、 $-CH(Me)CH_2NH-$ 、 $-CH(Me)CH_2N(Me)-$ 、 $-CH_2N(Me)-$ 、 $-CH_2NHCH_2-$ 、 $-CH_2N(Me)CH_2-$ 、 $-CH_2N(Et)CH_2-$ 、 $-CH_2N(Pr)CH_2-$ 、 $-CH_2N(i-Pr)CH_2-$ 、 $-CH_2N(COMe)CH_2-$ 、 $-CH_2N(COEt)CH_2-$

40

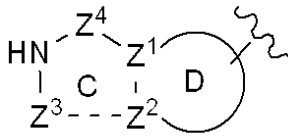
50

—、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}(\text{i-Pr}))\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CO}_2\text{Me})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{COMe})\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{CO}_2\text{Me})\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}(\text{Me})\text{N}(\text{CO}_2\text{Bn})\text{CH}_2-$ である。

【0029】

別の実施形態では、

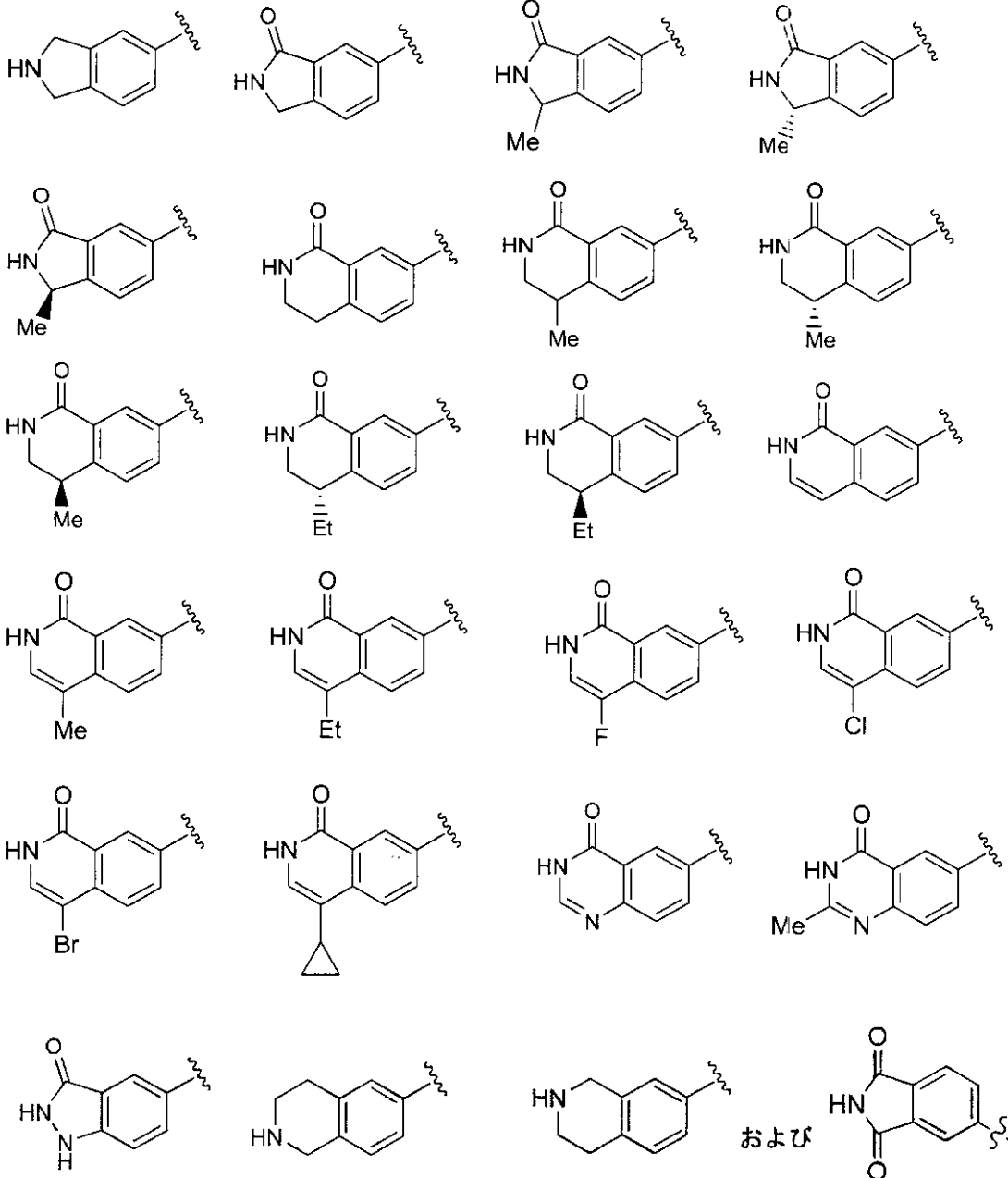
【化21】



10

は、以下から選択される。

【化22】



20

30

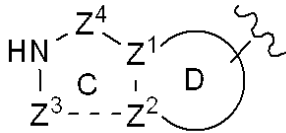
40

【0030】

別の実施形態では、

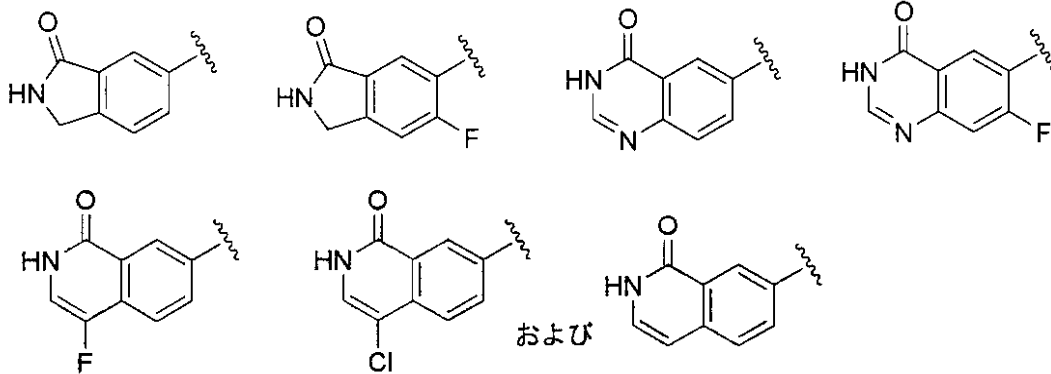
および

【化 2 3】



は、以下から選択される。

【化 2 4】



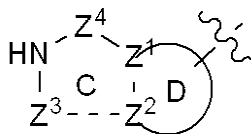
10

【0 0 3 1】

別の実施形態では、

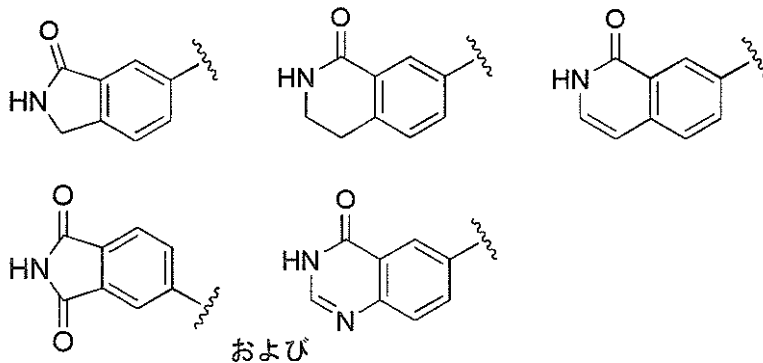
20

【化 2 5】



は、以下から選択される。

【化 2 6】



30

【0 0 3 2】

別の実施形態では、 R^1 は、H、Cl、Br、メチル、エチル、1-ヒドロキシエチル、プロピル、イソプロピル、ビニル、アリル、2-プロペニル、エチニル、1-プロピニル、メトキシ、エトキシ、シクロプロピル、シクロブチル、またはシクロペンチルである。好ましくは、 R^1 は、H、Cl、Br、メチル、エチル、ビニル、2-プロペニル、アリル、エチニル、1-プロピニル、メトキシ、エトキシ、またはシクロプロピルである。好ましくは、 R^1 は、H、Cl、Br、メチル、エチル、ビニル、2-プロペニル、エチニル、メトキシ、またはエトキシである。好ましくは、 R^1 は、H、Cl、Br、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシである。

40

【0 0 3 3】

別の実施形態では、 R^2 は、H、F、Cl、 OR^a 、0～2個の R^e で置換された $C_{1\sim6}$ アルキル、0～2個の R^e で置換された $C_{2\sim4}$ アルケニル、0～2個の R^e で置換されたC

50

$2 \sim 4$ アルキニル、または $-O-$ (5～6 員のヘテロ環) であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびに N、 NR^c 、O、および $S(O)_p$ から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含み、かつ 0～2 個の R^g で置換されている。好ましくは、 R^2 は、H、Cl、Br、メチル、エチル、メトキシ、またはエトキシである。

【0034】

別の実施形態では、 R^3 は、H、F、Cl、 OR^a 、 $-O(CH_2)_nCO_2R^a$ 、0～2 個の R^e で置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、0～2 個の R^e で置換された $C_{2 \sim 4}$ アルケニル、0～2 個の R^e で置換された $C_{2 \sim 4}$ アルキニル、または $-O(CO_2R^a$ で置換されたベンジル) である。好ましくは、 R^3 は、H、F、Cl、Me、 OCH_2CO_2H である。好ましくは、 R^3 は、H または F である。好ましくは、 R^3 は H である。

10

【0035】

別の実施形態では、 R^4 は H である。

【0036】

別の実施形態では、 R^5 は、H、 $-CH_2CH_2OR^a$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OR^a$ 、 $-CH_2CO_2R^a$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^a$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CO_2R^a$ 、 $-CH_2CH_2NHCO_2R^b$ 、 $-CH_2CH_2NR^cR^d$ 、 $-CH_2C(O)NR^cR^d$ 、 $-CH_2CH_2C(O)NR^cR^d$ 、 $-CH_2CONHSO_2R^b$ 、 $-CH_2CH_2CONHSO_2R^b$ 、0～2 個の R^e で置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、0～2 個の R^f で置換された $-(CH_2)_s-C_{3 \sim 6}$ 炭素環、または $-(CH_2)_s-5 \sim 6$ 員のヘテロ環であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびに N、 NR^c 、O、および $S(O)_p$ から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含み、かつ 0～2 個の R^g で置換されている。好ましくは、 R^5 は、H、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-CH_2CH_2OR^a$ 、 $-CH_2CH_2CH_2OR^a$ 、 $-CH_2CO_2R^a$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^a$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CO_2R^a$ 、 $-CH_2CH_2NHCO_2R^b$ 、 $-CH_2CH_2NR^cR^d$ 、 $-CH_2C(O)NR^cR^d$ 、または $-CH_2CH_2C(O)NR^cR^d$ である。好ましくは、 R^5 は、H、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-CH_2CH_2OR^a$ 、 $-CH_2CO_2R^a$ 、 $-CH_2CH_2CO_2R^a$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CO_2R^a$ 、 $-CH_2CH_2NHCO_2R^b$ 、 $-CH_2NR^cR^d$ 、 $-CH_2C(O)NR^cR^d$ 、または $-CH_2CH_2C(O)NR^cR^d$ である。好ましくは、 R^5 は、H、メチル、エチル、プロピル、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2Et$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2NHCO_2Me$ 、 $-CH_2CH_2NHCO_2(t-Bu)$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OMe$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CONH_2$ 、または $-CH_2CH_2CONHMe$ である。

20

30

【0037】

別の実施形態では、 R^6 は、H、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CH_2CH_2OR^a$ 、CN、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-CH_2CO_2R^a$ 、 $-CH_2C(O)NR^cR^d$ 、 $-CONHSO_2R^b$ 、 $-CH_2CONHSO_2R^b$ 、0～2 個の R^e で置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、0～2 個の R^f で置換された $-(CH_2)_s-C_{3 \sim 6}$ 炭素環、または $-(CH_2)_s-5 \sim 6$ 員のヘテロ環であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびに N、 NR^c 、O、および $S(O)_p$ から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含み、かつ 0～2 個の R^g で置換されている。好ましくは、 R^6 は、H、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CH_2CH_2OR^a$ 、CN、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-CH_2CO_2R^a$ 、または $-CH_2C(O)NR^cR^d$ である。好ましくは、 R^6 は、H、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-CH_2CO_2R^a$ 、または $-CH_2C(O)NR^cR^d$ である。好ましくは、 R^6 は、H、メチル、エチル、 $-CO_2H$ または $-CH_2CO_2H$ である。

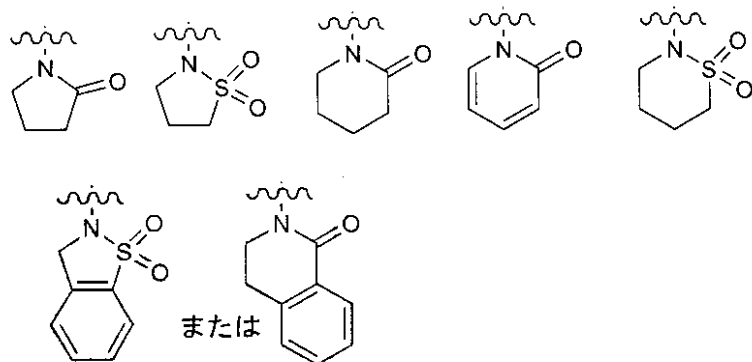
40

【0038】

別の実施形態では、 R^6 は、H、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CH_2CH_2OR^a$ 、CN、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 、 $-CH_2CO_2R^a$ 、 $-CH_2C(O)NR^cR^d$ 、 $-CONHSO_2R^b$ 、 $-CH_2CONHSO_2R^b$ 、0～2 個の R^e で置換された $C_{1 \sim 6}$ アルキル、0～2 個の R^f で置換された $-(CH_2)_s-C_{3 \sim 6}$ 炭素環、または $-(CH_2)_s-5 \sim 6$ 員のヘテロ環であり；前記ヘテロ環は、炭素原子、ならびに N、 NR^c 、O、および $S(O)_p$ から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含み、かつ 0～2 個の R^g で置換されている。好まし

50

【化 28】



10

である。

【0041】

別の実施形態では、 R^9 は、H、F、Cl、Br、I、または $C_{1\sim4}$ アルキルである。好ましくは、 R^9 は、H、F、またはClである。好ましくは、 R^9 は、HまたはFである。好ましくは、 R^9 はHである。

【0042】

別の実施形態では、 R^{10} は、H、F、Cl、Br、I、または $C_{1\sim4}$ アルキルである。好ましくは、 R^{10} は、H、F、またはClである。好ましくは、 R^{10} は、HまたはFである。好ましくは、 R^{10} はHである。

20

【0043】

別の実施形態では、 R^{11} は、H、F、Cl、Br、I、または $C_{1\sim4}$ アルキルである。好ましくは、 R^{11} は、H、F、またはClである。好ましくは、 R^{11} は、HまたはFである。好ましくは、 R^{11} はHである。

【0044】

I I. 本発明の他の実施形態

別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも1つを含む組成物を提供する。

30

【0045】

別の実施形態では、本発明は、医薬的に許容される担体および本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも1つを含む医薬組成物を提供する。

【0046】

別の実施形態では、本発明は、医薬的に許容される担体および治療上有効な量の、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも1つを含む医薬組成物を提供する。

【0047】

別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを作製するためのプロセスを提供する。

40

【0048】

別の実施形態では、本発明は、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを作製するための中間体を提供する。

【0049】

別の実施形態では、本発明は、追加の治療剤（複数可）をさらに含む医薬組成物を提供する。好ましい実施形態では、本発明は、追加の治療剤（複数可）が抗血小板剤またはその組合せである医薬組成物を提供する。好ましくは、抗血小板剤（複数可）は、クロピド

50

グレルおよび／もしくはアスピリン、またはその組合せである。

【0050】

別の実施形態では、本発明は、そのような治療または予防を必要としている患者に、治療上有効な量の、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの少なくとも1つを投与することを含む、血栓塞栓性障害を治療または予防する方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、血栓塞栓性障害を治療または予防する治療で使用するための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。別の実施形態では、本発明はまた、血栓塞栓性障害を治療または予防する医薬品を製造するための、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用も提供する。好ましくは、これらの実施形態において、血栓塞栓性障害は、動脈心血管血栓塞栓性障害、静脈心血管血栓塞栓性障害、動脈脳血管血栓塞栓性障害、および静脈脳血管血栓塞栓性障害からなる群から選択される。好ましくは、血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、急性冠血管症候群、心房細動、最初の心筋梗塞、再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性虚血性発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓症、大脳動脈血栓症、大脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、および血液が血栓症を促進する人工表面に露出される医療用移植片、装置、または手順から生じる血栓症から選択される。

【0051】

別の実施形態では、本発明は、治療で使用するための本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを提供する。

【0052】

別の実施形態では、本発明は、それを必要としている患者に、治療上有効な量の第1および第2の治療剤を投与することを含む、血栓塞栓性障害を治療する方法を提供し、第1の治療剤は、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグであり、第2の治療剤は、第2の第Xa因子阻害剤(second factor Xa inhibitor)、抗凝血剤、抗血小板剤、トロンビン阻害剤、血栓溶解剤、および線維素溶解剤から選択される少なくとも1つの薬剤である。別の実施形態では、本発明は、血栓塞栓性障害を治療するために使用する第1および第2の治療剤を提供し、第1の治療剤は、本発明の化合物またはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグであり、第2の治療剤は、第2の第VIIa因子阻害剤(second factor VIIa inhibitor)、抗凝血剤、抗血小板剤、トロンビン阻害剤、血栓溶解剤、および線維素溶解剤から選択される少なくとも1つの薬剤である。好ましくは、これらの実施形態において、第2の治療剤は、ワルファリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、合成五糖、ヒルジン、アルガトロバン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリンダク、インドメタシン、メフェナメート、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、チクロピジン、クロピドグレル、チロフィバン、エプチフィバチド、アブシキシマブ、メラガトラン、ジスルファトヒルジン(disulfatohirudin)、組織プラスミノゲン活性化因子、改変組織プラスミノゲン活性化因子、アニストレプラーゼ、ウロキナーゼ、およびストレプトキナーゼから選択される少なくとも1つの薬剤である。好ましくは、第2の治療剤は、少なくとも1つの抗血小板剤である。好ましくは、抗血小板剤(複数可)は、クロピドグレルおよび／もしくはアスピリン、またはその組合せである。

【0053】

別の実施形態では、本発明は、治療において同時、別々または逐次的に使用するための、本発明の化合物および追加の治療剤(複数可)の組み合わせた調製を提供する。

【0054】

別の実施形態では、本発明は、血栓塞栓性障害の治療または予防において同時、別々または逐次的な使用に使用するための、本発明の化合物および追加の治療剤(複数可)の組

み合わせた調製を提供する。

【0055】

本発明は、その精神または重要な特質から逸脱せずに、他の具体的な形態で具現化し得る。本発明には、本明細書中で言及する本発明の好ましい態様のすべての組合せが包含される。本発明の任意かつすべての実施形態は、任意の他の実施形態または複数の実施形態と併せて、さらなるより好ましい実施形態を説明し得ることを理解されたい。また、好ましい実施形態のそれぞれの個々の要素は、その独自の独立した好ましい実施形態であることも理解されたい。さらに、1つの実施形態の任意の要素は、任意の実施形態の任意かつすべての他の要素と組み合わせてさらなる実施形態を説明することを意図する。

【0056】

I I I. 化学

本発明の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を有し得る。非対称的に置換された原子を含む本発明の化合物は、光学活性体またはラセミ体で単離し得る。ラセミ体の分割によってまたは光学活性出発物質もしくは光学活性触媒を用いた合成によってなど、光学活性型の調製方法は当分野で周知である。オレフィンおよびC=N二重結合などの二重結合の幾何異性体も、本明細書中に記載した化合物中に存在することができ、すべてのそのような安定な異性体が発明に企図される。本発明の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載されており、異性体の混合物として、または分離された異性体として単離し得る。特定の立体化学または異性体が具体的に示されていない限りは、1つの構造のすべてのキラル、(鏡像異性およびジアステレオマー)ラセミ体ならびにすべての幾何異性体が意図される。化合物(または不斉炭素)の立体配置(シス、トランスまたはRもしくはS)について具体的に言及しない場合は、任意の1つの異性体または複数の異性体の混合物が意図される。調製のプロセスでは、出発物質としてラセミ体、鏡像異性体、またはジアステレオマーを使用することができる。本発明の化合物を調製するために使用するすべてのプロセスおよびそこで作製する中間体は、本発明の一部であるとみなされる。鏡像異性体またはジアステレオマー生成物が調製される場合、これらは慣用方法、たとえばクロマトグラフィーまたは分別結晶化によって分離することができる。本発明の化合物およびその塩は、水素原子が分子の他の部分に転位し、その結果、分子の原子間の化学結合が再配置されている、複数の互変異性体で存在し得る。すべての互変異性体が、存在し得る限りは、本発明に含まれることを理解されたい。

【0057】

本発明の化合物の分子量は、好ましくは約800グラム/モル未満である。

【0058】

本明細書中で使用する用語「アルキル」または「アルキレン」には、指定した数の炭素原子を有する分枝鎖状および直鎖状の飽和脂肪族炭化水素基がどちらも含まれることを意図する。たとえば、「C₁₋₁₀アルキル」(またはアルキレン)には、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、およびC₁₀アルキル基が含まれることを意図する。さらに、たとえば、「C₁₋₆アルキル」とは、1~6個の炭素原子を有するアルキルを示す。アルキル基は、未置換または少なくとも1つの水素が別の化学基で置き換えられている置換であることができる。アルキルの例には、それだけには限定されないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(たとえば、n-プロピルおよびi-プロピル)、ブチル(たとえば、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、およびt-ブチル)、ペンチル(たとえば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、3-メチルペンチル、ならびに4-メチルペンチルが含まれる。

【0059】

「アルケニル」または「アルケニレン」には、指定した数の炭素原子および鎖に沿った任意の安定した点で起こり得る1つまたは複数の不飽和の炭素-炭素結合を有する、直鎖状または分枝鎖状のどちらかの立体配置の炭化水素鎖が含まれることを意図する。たとえば、「C₂₋₆アルケニル」(またはアルケニレン)には、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC

₆アルケニル基が含まれることを意図する。アルケニルの例には、それだけには限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2-メチル-2-プロペニル、4-メチル-3-ペンテニルなどが含まれる。

【0060】

「アルキニル」または「アルキニレン」には、鎖に沿った任意の安定した点で起こり得る1つまたは複数の炭素-炭素三重結合を有する、直鎖状または分枝鎖状のどちらかの立体配置の炭化水素鎖が含まれることを意図する。たとえば、「C_{2~6}アルキニル」（またはアルキニレン）には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニルなどのC₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルキニル基が含まれることを意図する。

10

【0061】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」とは、酸素橋を介して結合した、示した数の炭素原子を有する上記定義したアルキル基を表す。たとえば、「C_{1~6}アルコキシ」（またはアルキルオキシ）には、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆アルコキシ基が含まれることを意図する。アルコキシの例には、それだけには限定されないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、およびs-ペントキシが含まれる。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」とは、硫黄橋を介して結合した、示した数の炭素原子を有する上記定義したアルキル基、たとえば、メチル-S-およびエチル-S-、を表す。

20

【0062】

本明細書中で使用する「ハロ」または「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードをいう。「ハロアルキル」には、1つまたは複数のハロゲンで置換された、指定した数の炭素原子を有する分枝鎖状および直鎖状の飽和脂肪族炭化水素基がどちらも含まれることを意図する。ハロアルキルの例には、それだけには限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルが含まれる。ハロアルキルの例にはまた、1つまたは複数のフッ素原子で置換された、指定した数の炭素原子を有する分枝鎖状および直鎖状の飽和脂肪族炭化水素基がどちらも含まれることを意図する、「フルオロアルキル」も含まれる。

30

【0063】

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」とは、酸素橋を介して結合した、示した数の炭素原子を有する上記定義したハロアルキル基を表す。たとえば、「C_{1~6}ハロアルコキシ」には、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆ハロアルコキシ基が含まれることを意図する。ハロアルコキシの例には、それだけには限定されないが、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、およびペンタフルオロトキシが含まれる。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」とは、硫黄橋を介して結合した、示した数の炭素原子を有する上記定義したハロアルキル基、たとえば、トリフルオロメチル-S-、およびペンタフルオロエチル-S-を表す。

40

【0064】

用語「シクロアルキル」とは、モノ-、ビ-またはポリ-環系を含めた環状アルキル基をいう。C_{3~7}シクロアルキルには、C₃、C₄、C₅、C₆、およびC₇シクロアルキル基が含まれることを意図する。シクロアルキル基の例には、それだけには限定されないが、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、およびノルボルニルが含まれる。1-メチルシクロプロピルおよび2-メチルシクロプロピルなどの分枝鎖状シクロアルキル基は「シクロアルキル」の定義に含まれる。

【0065】

本明細書中で使用する「炭素環」とは、すべて飽和、部分的に不飽和、または芳香族であり得る、任意の安定な3、4、5、6、7、もしくは8員の単環もしくは二環または7

50

、8、9、10、11、12、もしくは13員の二環もしくは三環を意味することを意図する。そのような炭素環の例には、それだけには限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロオクチル、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、[4.4.0]ビシクロデカン（デカリン）、[2.2.2]ビシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、またはテトラヒドロナフチル（テトラリン）が含まれる。上に示したように、架橋環も炭素環の定義に含まれる（たとえば[2.2.2]ビシクロオクタン）。好ましい炭素環は、別段に指定しない限りは、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、フェニル、およびインダニルである。用語「炭素環」を使用する場合、これには「アリール」が含まれることを意図する。架橋環は、1つまたは複数の炭素原子が2つの隣接していない炭素原子を連結する場合に起こる。好ましい橋は、1つまたは2つの炭素原子である。橋は常に単環を三環へと変換することに注意されたい。環が架橋である場合、環について列挙した置換基は橋上にも存在し得る。

10

【0066】

本明細書中で使用する用語「二環状炭素環」または「二環状炭素環基」とは、2つの縮合環を含み、炭素原子からなる安定な9または10員の環状炭素系を意味することを意図する。2つの縮合環のうち、一方の環は、第2の環と縮合したベンゾ環であり、第2の環は、飽和、部分的に不飽和、または不飽和の5または6員の炭素環である。二環状炭素環基は、安定な構造をもたらす任意の炭素原子上でそのペンダント基と結合してよい。本明細書中に記載した二環状炭素環基は、生じる化合物が安定であれば、任意の炭素上で置換されていてよい。二環状炭素環基の例は、それだけには限定されないが、ナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、およびインダニルである。

20

【0067】

「アリール」基とは、たとえば、フェニル、ナフチル、およびフェナントラニルを含めた、単環または多環の芳香族炭化水素をいう。アリール部分は周知であり、たとえば、Hawley's Condensed Chemical Dictionary (13 ed.), R.J. Lewis, ed., J. Wiley & Sons, Inc., New York (1997)に記載されている。「C_{6~10}アリール」とは、フェニルまたはナフチルをいう。別段に指定しない限りは、「アリール」、「C_{6~10}アリール」または「芳香族残基」は、未置換またはH、OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H、およびCO₂CH₃から選択される1~3個の基で置換されていてよい。

30

【0068】

本明細書中で使用する用語「ヘテロ環」または「ヘテロ環基」とは、飽和、部分的に不飽和または完全に不飽和であり、炭素原子、ならびにN、OおよびSからなる群から独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子からなり、上記定義したヘテロ環のうちの任意のものがベンゼン環と縮合している任意の多環基を含めた、安定な3、4、5、6、もしくは7員の単環もしくは多環または7、8、9、10、11、12、13、もしくは14員の多環ヘテロ環を意味することを意図する。窒素および硫黄ヘテロ原子は、所望により-NO-、-SO-、または-SO₂-に酸化されていてよい。ヘテロ環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子上でそのペンダント基と結合してよい。本明細書中に記載したヘテロ環は、生じる化合物が安定であれば、炭素または窒素原子上で置換されていてよい。具体的に注記した場合は、ヘテロ環中の窒素は所望により第四級化されていてよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の合計数が1を超える場合は、これらのヘテロ原子が互いに隣接していないことが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の合計数が1を超えないことが好ましい。用語「ヘテロ環」を使用する場合、これにはヘテロアリールが含まれることを意図する。

40

【0069】

50

ヘテロ環の例には、それだけには限定されないが、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダザロニル、カルバゾリル、4 a H-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H, 6 H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H-インダゾリル、イミダゾロピリジニル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾロピリジニル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペリミジニル、オキシインドリル、フェナントリジニル、フェナントリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2-ピロリドニル、2 H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6 H-1, 2, 5-チアジアジニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チアゾロピリジニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 5-トリアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、およびキサンテニルが含まれる。また、たとえば上記ヘテロ環を含む、縮合環およびスピロ化合物も含まれる。

10

20

30

【0070】

5～10員のヘテロ環の例には、それだけには限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1 H-インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソオキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、およびピラゾロピリジニルが含まれる。

40

【0071】

5～6員のヘテロ環の例には、それだけには限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルが含まれる。

50

【0072】

本明細書中で使用する用語「二環状ヘテロ環」または「二環状ヘテロ環基」とは、2つの縮合環を含み、炭素原子、ならびにN、OおよびSからなる群から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子からなる、安定な9または10員のヘテロ環系を意味することを意図する。2つの縮合環のうち、一方の環は、それぞれ第2の環と縮合した、5員のヘテロアリアル環、6員のヘテロアリアル環またはベンゾ環を含む5または6員の単環の芳香環である。第2の環は、飽和、部分的に不飽和、または不飽和の5または6員の単環であり、5員のヘテロ環、6員のヘテロ環または炭素環を含む（ただし、第2の環が炭素環である場合は、第1の環はベンゾではない）。

【0073】

二環状ヘテロ環基は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子上でそのペンダント基と結合してよい。本明細書中に記載した二環状ヘテロ環基は、生じる化合物が安定であれば、炭素または窒素原子上で置換されていてよい。ヘテロ環中のSおよびO原子の合計数が1を超える場合は、これらのヘテロ原子が互いに隣接していないことが好ましい。ヘテロ環中のSおよびO原子の合計数が1を超えないことが好ましい。

【0074】

二環状ヘテロ環基の例は、それだけには限定されないが、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、クロマニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリニル、および1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリニルである。

【0075】

本明細書中で使用する用語「芳香族ヘテロ環基」または「ヘテロアリアル」とは、少なくとも1つの硫黄、酸素、または窒素などのヘテロ原子環メンバーが含まれる、安定な単環および多環の芳香族炭化水素を意味することを意図する。ヘテロアリアル基には、それだけには限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピロイル、オキサゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリニル、ベンズジオキサニル、およびベンズジオキサンが含まれる。ヘテロアリアル基は置換または未置換である。

【0076】

架橋環もヘテロ環の定義に含まれる。架橋環は、1つまたは複数の原子（すなわち、C、O、N、またはS）が2つの隣接していない炭素または窒素原子を連結する場合に起こる。架橋環の例には、それだけには限定されないが、1つの炭素原子、2つの炭素原子、1つの窒素原子、2つの窒素原子、および炭素-窒素基が含まれる。橋は常に単環を三環へと変換することに注意されたい。環が架橋である場合、環について列挙した置換基は橋上にも存在し得る。

【0077】

用語「対イオン」とは、クロライド、ブロマイド、水酸基、酢酸基、および硫酸基などの小さな負荷電の種を表すために使用する。

【0078】

環構造中で点線の環を使用した場合、これは、環構造が飽和、部分的に飽和または不飽和であり得ることを示す。

【0079】

本明細書中で使用する用語「置換された」とは、指定した原子上の任意の1つまたは複数の水素が示した基から選択したもので置き換えられることを意味する（ただし、指定した原子の正常な結合価を超えず、置換により安定な化合物がもたらされる）。置換基がケ

10

20

30

40

50

ト（すなわち＝O）である場合、原子上の2つの水素が置き換えられる。環系（たとえば、炭素環またはヘテロ環）がカルボニル基または二重結合で置換されたと記載した場合は、カルボニル基の炭素原子または二重結合の1つの炭素原子が環の一部（すなわち中）にあることを意図する。本明細書中で使用する環二重結合とは、2つの隣接環原子間で形成された二重結合である（たとえば、C=C、C=N、またはN=N）。

【0080】

本発明の化合物上に窒素原子（たとえばアミン）が存在する場合、これらを酸化剤（たとえば、mCPBAおよび／または過酸化水素）で処理することによってN-オキシドに変換して、本発明の他の化合物を得ることができる。したがって、示した特許請求した窒素原子は、示した窒素およびそのN-オキシド（N→O）誘導体のどちらにも及ぶとみなされる。本発明の化合物上に第四級炭素原子が存在する場合は、Si-NまたはSi-O結合を形成しない限りはこれらをケイ素原子で置き換えてもよい。

10

【0081】

任意の変数が化合物の任意の構成要素または式中で複数回出現する場合、その定義は各々、その他の出現箇所でのその定義と独立している。したがって、たとえば、ある基が0～3個のR^fで置換されていると示されている場合、前記基は、3個までのR^f基で適宜置換されていてよく、R^fは、R^fの定義から各々独立して選択される。また、置換基および／または変数の組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0082】

置換基との結合が、環中の2つの原子を連結している結合と交差するように示した場合、そのような置換基は、環状の任意の原子と結合してよい。そのような置換基がどの原子を介して所定の式の化合物の残りの部分と結合しているかを示さずに置換基を記載した場合、そのような置換基は、そのような置換基中の任意の原子を介して結合してよい。置換基および／または変数の組合せは、そのような組合せが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

20

【0083】

本明細書中で用いる語句「医薬的に許容される」とは、健全な医学的判断の範囲内にあり、過剰な毒性、刺激、アレルギー性応答、および／または他の問題もしくは合併症なしに人間および動物の組織と接触させて使用するために適しており、合理的な利益／危険性の比が釣り合っている、化合物、材料、組成物、および／または剤形をいう。

30

【0084】

本明細書中で使用する「医薬的に許容される塩」とは、その酸または塩基の塩を作製することによって親化合物を改変する、開示した化合物の誘導体をいう。医薬的に許容される塩の例には、それだけには限定されないが、アミンなどの塩基性基の鉱酸または有機酸塩；およびカルボン酸などの酸性基のアルカリまたは有機塩が含まれる。医薬的に許容される塩には、たとえば無毒性の無機または有機酸から形成した、親化合物の慣用の無毒性塩または第四級アンモニウム塩が含まれる。たとえば、そのような慣用の無毒性の塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、および硝酸などの無機酸に由来する塩；ならびに酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、およびイセチオン酸などの有機酸から調製した塩が含まれる。

40

【0085】

本発明の医薬的に許容される塩は、慣用の化学方法によって塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、水もしくは有機溶媒、または2つの混合物中理論量の適切な塩基または酸と反応させることによって、調製することができる。一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルなどの非水性媒体が好ましい

50

。適切な塩のリストは、その開示が本明細書中に参照により組み込まれている、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990中に見つかる。

【0086】

さらに、式 I の化合物はプロドラッグの形態を有し得る。インビボで変換されて生物活性剤（すなわち式 I の化合物）をもたらす任意の化合物が、本発明の範囲および精神内にあるプロドラッグである。プロドラッグの様々な形態が当分野で周知である。そのようなプロドラッグ誘導体の例には、以下を参照されたい：

a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard編, (Elsevier, 1985)、およびMethods in Enzymology, Vol. 42, pp. 309-396, K. Widder, et. al.編 (Academic Press, 1985)；

b) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard編, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," H. Bundgaard, pp. 113-191 (1991)；

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 8, p. 1-38 (1992)；

d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 77, p. 285 (1988)；ならびに

e) N. Kakeya, et. al., Chem Phar Bull., Vol. 32, p. 692 (1984)。

【0087】

カルボキシ基を含む化合物は、体内で加水分解されることによって式 I の化合物自体を与えるプロドラッグとして役割を果たす、生理的に加水分解性のエステルを形成することができる。加水分解は多くの場合、消化酵素の影響の下で主に起こるのでそのようなプロドラッグは経口投与することが好ましい。エステル自体が活性である場合、または加水分解が血液中で起こる場合に、非経口投与を使用し得る。式 I の化合物の生理的に加水分解性のエステルの例には、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、C₁~₆アルカノイルオキシ-C₁~₆アルキル（たとえば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル）、C₁~₆アルコキシカルボニルオキシ-C₁~₆アルキル、たとえば、メトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル、グリシルオキシメチル、フェニルグリシルオキシメチル、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）-メチル、ならびにたとえばペニシリンおよびセファロsporinの分野で使用される他の周知の生理的に加水分解性のエステルが含まれる。そのようなエステルは、当分野で知られている慣用技術によって調製し得る。

【0088】

プロドラッグの調製は当分野で周知であり、たとえば、Medicinal Chemistry: Principles and Practice, ed. F. D. King, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 1994に記載されている。

【0089】

本発明の同位体標識した化合物、すなわち、記載した原子のうちの1つまたは複数をその原子の同位体で置き換えた化合物（たとえば、¹²Cを¹³Cまたは¹⁴Cで置き換えたもの；水素の同位体にはトリチウムおよび重水素が含まれる）も、本明細書中で提供する。そのような化合物には、たとえば、潜在的な医薬化合物が標的タンパク質もしくは受容体と結合する能力を決定するための標準物質および試薬として、生物学的受容体と結合した本発明の化合物をインビボもしくはインビトロでイメージングするためなど、様々な潜在的な使用がある。

【0090】

本発明の化合物は、その調製に続いて、好ましくは単離および精製して、98重量%以上、好ましくは99重量%の量の本発明の化合物を含む組成物（「実質的に純粋」）を得る。その後、これを本明細書中に記載したように使用または配合する。そのような「実質的に純粋」な化合物も、本発明の一部として本明細書に企図される。

【0091】

「安定な化合物」および「安定な構造」とは、反応混合物から有用な度合の純度まで単離し、有効な治療剤へと配合した後に残存するほど十分に頑強な化合物を示すことを意味する。本発明の化合物は、N-ハロ、S(O)₂H、またはS(O)H基を含まないことが好ましい。

【0092】

用語「溶媒和物」とは、本発明の化合物と、有機であれ無機であれ、1つまたは複数の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合には、水素結合が含まれる。特定の場合では、溶媒和物は、たとえば、1つまたは複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子内に取り込まれている場合に、単離が可能である。「溶媒和物」には、溶液相および単離可能な溶媒和物がどちらも包含される。例示的な溶媒和物には、水和物、エタノール和物、メタノール和物、イソプロパノール和物などが含まれる。溶媒和の方法は一般に当分野で知られている。

【0093】

本明細書中で使用する略記は以下のとおりに定義する：「1×」は1回、「2×」は2回、「3×」は3回、「℃」は摂氏、「eq」は当量（複数可）、「g」はグラム（複数可）、「mg」はミリグラム（複数可）、「L」はリットル（複数可）、「mL」はミリリットル（複数可）、「μL」はマイクロリットル（複数可）、「N」は規定濃度、「M」はモル濃度、「mmol」はミリモル（複数可）、「min」は分（複数可）、「h」は時間（複数可）、「rt」は室温、「RT」は保持時間、「atm」は気圧、「psi」はポンド毎平方インチ、「conc.」は濃縮、「sat」または「sat'd」は飽和、「MW」は分子量、「mp」は融点、「MS」または「Mass Spec」は質量分析、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析、「HR」は高解像度、「HRMS」は高解像度質量分析、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析、「HPLC」は高圧液体クロマトグラフィー、「RP HPLC」は逆相HPLC、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「NMR」は核磁気共鳴分光分析、「¹H」はプロトン、「δ」はデルタ、「s」は一重線、「d」は二重線、「t」は三重線、「q」は四重線、「m」は多重線、「br」はブロード、「Hz」はヘルツ、ならびに「α」、「β」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は当業者が精通した立体化学的な指定である。

ACNはアセトニトリルであり、

AcOHまたはHOAcは酢酸であり、

AD-mix-bet aには、オスミウム酸カリウム、フェリシアン化カリウム、炭酸カリウムおよびヒドロキニジン 1, 4-フタラジンジイルジエーテルが含まれ、

AIBNはアゾビス-イソブチロニトリルであり、

9-BBNは9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンであり、

BINAPは2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフタレンであり、

Bnはベンジルであり、

Bocはtert-ブチルオキシカルボニルであり、

BOMはベンジルオキシメチルであり、

BOPはベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートであり、

Buはブチルであり、

i Buまたはi-Buはイソブチルであり、

t-Buはtert-ブチルであり、

Cbzはカルボニルベンジルオキシであり、

DCEは1, 2-ジクロロエタンであり、

DCMまたはCH₂Cl₂はジクロロメタンであり、

DIBALHは水素化ジイソブチルアルミニウムであり、

DICは1, 3-ジイソプロピルカルボジイミドであり、

10

20

30

40

50

D I E Aはジエチルプロピルアミンであり、	
D M A Pはジメチルアミノピリジンであり、	
D M Eはジメチルエーテルであり、	
D M Fはジメチルホルムアミドであり、	
D M P Uは1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1 H) -ピリミジンであり、	
D M S Oはジメチルスルホキシドであり、	
D P P Aはジフェニルホスホリルアジドであり、	
E D C Iは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩であり、	10
E tはエチルであり、	
E t O Hはエタノールであり、	
E t O A cは酢酸エチルであり、	
E t ₂ Oはジエチルエーテルであり、	
H C lは塩酸であり、	
H E P E Sは4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-エタンスルホン酸であり、	
H O A tまたはH O A Tは1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールであり、	
H O B tは1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物であり、	
L A Hは水素化アルミニウムリチウムであり	20
L D Aはリチウムジイソプロピルアミドであり、	
L i H M D Sはビス(トリメチルシリル)アミドであり、	
m C P B AまたはM C P B Aはメタ-クロロ過安息香酸であり、	
M eはメチルであり、	
M e O Hはメタノールであり、	
M s C lは塩化メタンスルホニルであり、	
N a H M D Sはヘキサメチルジシラザンナトリウムであり、	
N a O A cは酢酸ナトリウムであり、	
N B SはN-ブロモスクシンイミドであり、	
O A cはアセテートであり、	30
P d ₂ (d b a) ₃ はトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)であり、	
P d(P P h ₃) ₄ はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムであり、	
P hはフェニルであり、	
P M D T AはN, N, N', N', N''-ペンタメチルジエチレントリアミンであり、	
P rはプロピルであり、	
P y B O Pはヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジンホスホニウムであり、	
i P rまたはi-P rはイソプロピルであり、	
i-P r O HまたはI P Aはイソプロパノールであり、	
T B A Fはフッ化テトラブチルアンモニウムであり、	40
T B A Iはヨウ化テトラブチルアンモニウムであり、	
T B Sはt e r t-ブチルジメチルシリルであり、	
T B D M S-C lはt e r t-ブチルジフェニルクロロシランであり、	
T B D P S-C lはt e r t-ブチルジメチルクロロシランであり、	
T B S C lはt e r t-ブチルジメチルシリルクロリドであり、	
T E Aはトリエチルアミンであり、	
T E M P Oは2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルであり、	
T F Aはトリフルオロ酢酸であり、	
T F A Aは無水トリフルオロ酢酸であり、	
T H Fはテトラヒドロフランであり、	50

TrCl は塩化トリチルであり、

TRIS はトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンであり、

Tr はトリチルであり、

Xantphos は 4, 5-ビス（ジフェニルホスフィノ）-9, 9-ジメチルキサンテンである。

【0094】

本発明の化合物は、有機合成分野の技術者に知られているいくつかの方法で調製することができる。本発明の化合物は、以下に記載の方法を、合成有機化学の分野で知られている合成方法と一緒に用いて、または当業者によって理解されているその変形によって、合成することができる。好ましい方法には、それだけには限定されないが、以下に記載のものが含まれる。反応は、用いる試薬および材料に適しており、かつもたらす変換に適した溶媒または溶媒混合物中で行う。有機合成分野の技術者には、分子上に存在する官能基が提案する変換と一貫性のあるものであるべきことが理解されよう。これには、時折、本発明の所望の化合物を得るために、合成工程の順序を変更する判断または1つの特定のプロセススキームを別のスキームの代わりに選択する判断を要する。

【0095】

本発明の化合物の調製において適用し得る、合成方法の特に有用な概要は、Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, VCH: New York, 1989中に見つけ得る。また、この分野において任意の合成経路を計画するにあたって、別の重要な考慮事項は、本発明に記載した化合物中に存在する反応性官能基の保護に使用する保護基の賢明な選択であることも理解されたい。Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, 3rd Edition, 1999)が、数多くの代替物を記載している権威ある詳細を当業者に説明している。本明細書中で言及するすべての参考文献は、その全体が本明細書中に参照により組み込まれている。

【0096】

一般式（I）を有する化合物は、以下のスキームに示す一般的方法に従って調製することができる。Z = NHである式（I）の化合物は、スキーム1に示す一般的方法を用いて調製することができる。ペタシスボロン酸マンニッヒ反応（Petasis, N. A., Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 445-446; Petasis, N. A., Goodman, A., Zavialov, I. A. *Tetrahedron* 1997, 53, 16463-16470.）を使用して、アミン1をグリオキシル酸およびフェニルボロン酸2と反応させて、アリールグリシン3が得られる。この反応は、典型的には、それだけには限定されないが、トルエン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、もしくはアセトニトリル、またはその適切な混合物などの溶媒中で実施する。一部の事例では、アセトニトリルおよびジメチルホルムアミドの混合物が好ましい。ヘキサフルオロイソプロパノールなどのフッ化アルコールは、反応の速度または収率を向上させ得る有用な添加剤である。必要な場合は、実用的な反応速度を達成するために反応を従来法またはマイクロ波反応器内で加熱する。

【0097】

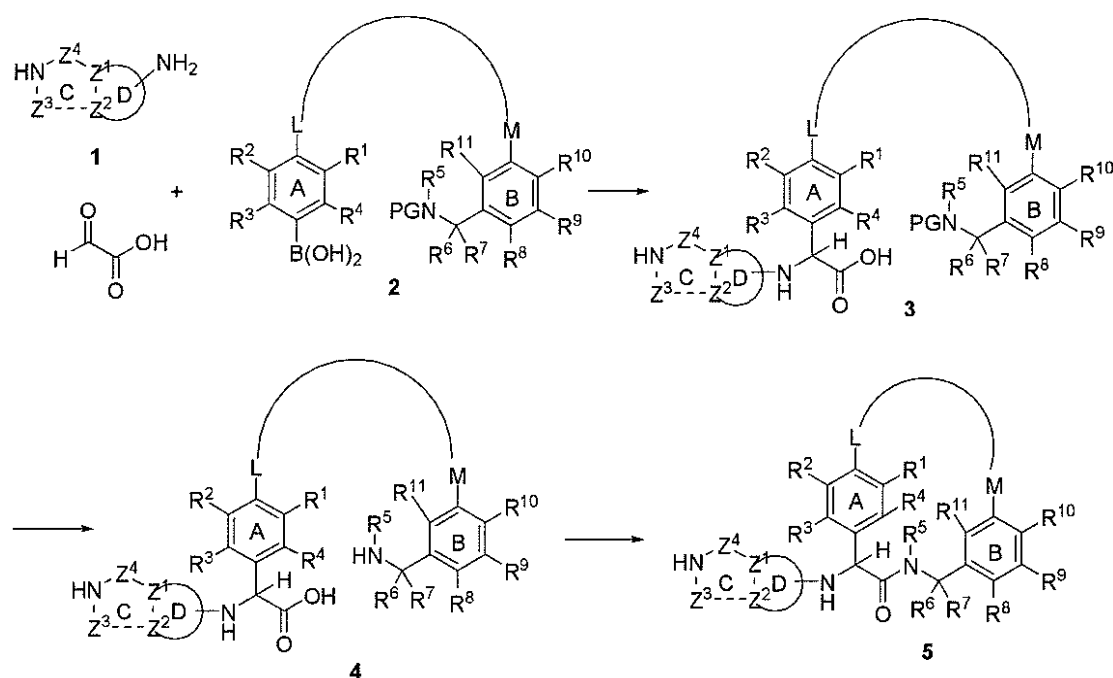
アミン1の調製は、中間体1～7および12の実験手順に記載されている。さらに、第一級アミンの調製は有機合成分野で周知であり、多くの第一級アミンが市販されている。保護されたベンジルアミン（PG = 保護基）を含むフェニルボロン酸2の調製は、実施例の合成ならびにスキーム8および9に記載されている。さらに、フェニルボロン酸2の調製は、有機合成分野の技術者に知られている方法によって達成することができる。2中の保護基PGは、たとえば、BocもしくはCbzなどのカルバメートであってもよく、または、PGNR⁵CR⁶R⁷基全体がニトリルであってもよく、これは、未置換のベンジルアミンへの触媒水素化によって脱保護し得る。保護基を適切な条件下でアリールグリシン3から除去して、アミノ酸4が得られる。アミノ酸4は、酸とアミンとの間でアミド結合を形成するために適した条件下で環化して大環状分子5とすることができる。カップリング試薬および条件は、Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis, Second Edition

” Springer Verlag Ed, Berlin (1993)および最近の総説中に見つけることができる (Montalbetti, C. A. G. N., Falque, V. Tetrahedron 2005, 61, 10819-11046)。カップリング試薬には、それだけには限定されないが、CDI、DIC、およびEDCIが含まれる。所望により、1当量の1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールを加えることによって中間体の活性エステルを調製することができる。他のカップリング試薬には、それだけには限定されないが、BOPまたはHATUが含まれ、これらは通常、DIEAまたはTEAなどの第3級塩基の存在下で反応させる。BOPが式(I)の化合物を調製するための好ましい試薬である。触媒量または化学量論量のDMAcを加えることで、反応の速度または収率が向上し得る。反応は、それだけには限定されないが、DCE、DCM、DMF、またはその混合物などの溶媒中で実施し得る。最後に、二量体化よりも大環状化を有利にするために、大環状化反応を希薄条件下(開始濃度 $4 < 0.1$ M)で実行する必要があると得る。最終化合物中に存在する特定の置換基に応じて、式(I)の化合物を得るために大環状化工程の前または後に脱保護工程が必要であり得る。

10

【化29】

スキーム1



20

30

【0098】

ペタシス化学の代わりに、ZがNHまたはOのどちらかである式(I)の化合物の合成を可能にする方法をスキーム2に示す。このスキームでは、LおよびM基の明確な部分集合を示すが、示した化学は、当業者が容易に変更して、LおよびMの他の組合せを含む化合物を調製することができる。開始アルデヒド6は、市販されているか、または有機合成分野の技術者に知られている方法によって容易に調製することができる。アルデヒドを、たとえば、EtOAcおよび水の混合物中のシアノ化カリウムおよび亜硫酸水素ナトリウムで処理することによって、シアノヒドリン7に変換する。シアノヒドリンをメタノール中の塩化水素と反応させ、中間体イミデートを加水分解してメチルエステル8が得られる。8中のヒドロキシル基をハロゲンまたはスルホネートなどの脱離基(LG)に変換する。クロライドおよびトリフレートがこの反応に好ましいLGである。求核剤W-ZHを9と、DCMまたはDMFなどの溶媒中、2,6-ルチジン、TEA、またはDIEAなどの塩基の存在下で反応させて、10が得られる。10中の保護基を除去し、求核基YHを含む11をフェニルカルバメート12、またはその合成均等物のイソシアネートもしくはハロゲン化カルバモイルと反応させて、13が得られる。13中のメチルエステルを加水

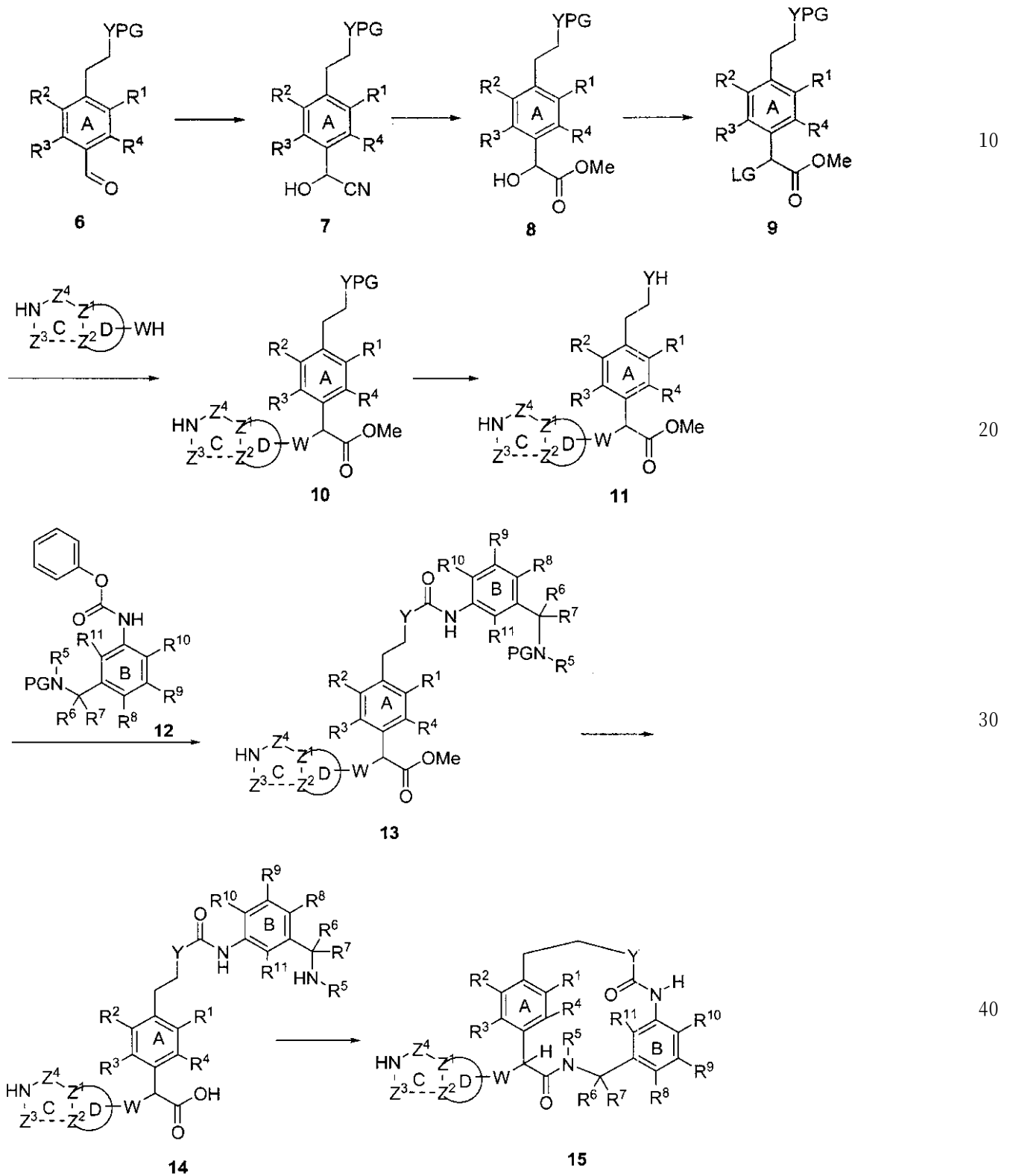
40

50

分解し、窒素保護基（PG）を除去して、アミノ酸 14 が得られる。続いてスキーム 1 に記載したように環化することで、大環状分子 15 が得られる。

【化 30】

スキーム 2



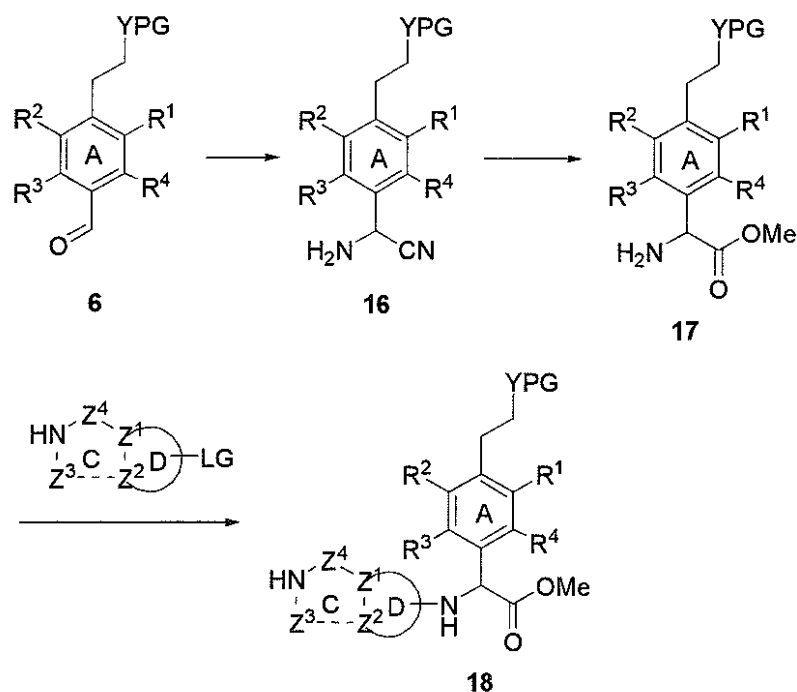
【0099】

スキーム 1 および 2 の代わりに、スキーム 3 に例示するように、アルデヒド 6 を、トリメチルシリルシアニドと、アンモニアの存在下で縮合してアミノニトリル 16 を得ることができる。16 を MeOH 中の塩化水素で処理し、次いで水性ワークアップでの加水分解

により、アミノエステル 17 が得られた。アミノエステル 17 を、当分野で知られている方法によってハロゲン化アリールもしくはヘテロアリールまたはスルホネート W-LG とカップリングさせ得る。たとえば、アミノエステル 17 を、W-LG と、パラジウム触媒、適切なリガンド、たとえば BINAP の存在下で、炭酸セシウムなどの塩基を用いてカップリングさせて、エステル 18 を提供し得る。エステル 18 はスキーム 2 のエステル 10 の部分集合であり、スキーム 2 に記載の続く方法を用いて式 (I) の化合物に変換することができる。

【化 3 1】

スキーム 3

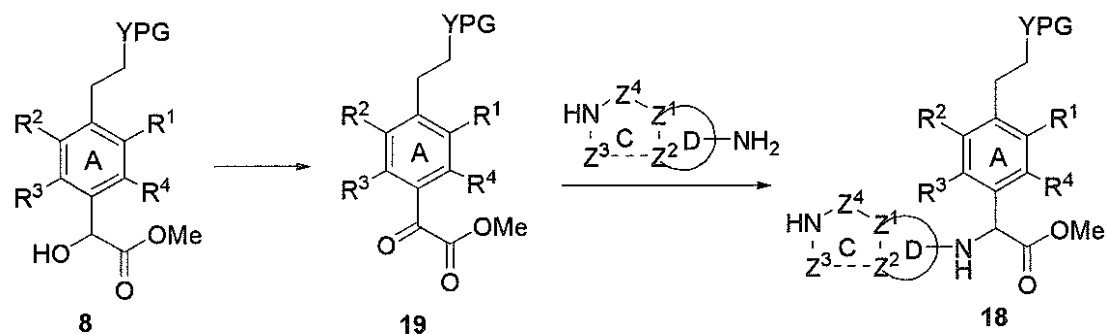


【0100】

Z 基を導入する別の代替方法をスキーム 4 に示す。ヒドロキシエステル 8 を、たとえばスワーン条件または MnO₂ を用いて、ケトエステル 19 に酸化する。続く、たとえば、DCM またはアセトニトリルなどの溶媒中のシアノボロ水素化ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いた、第一級アミン W-NH₂ での還元性アミノ化により、アミノエステル 18 が得られる。スキーム 2 および 3 に示すように、化合物 18 を式 (I) の化合物に変換し得る。

【化 3 2】

スキーム 4



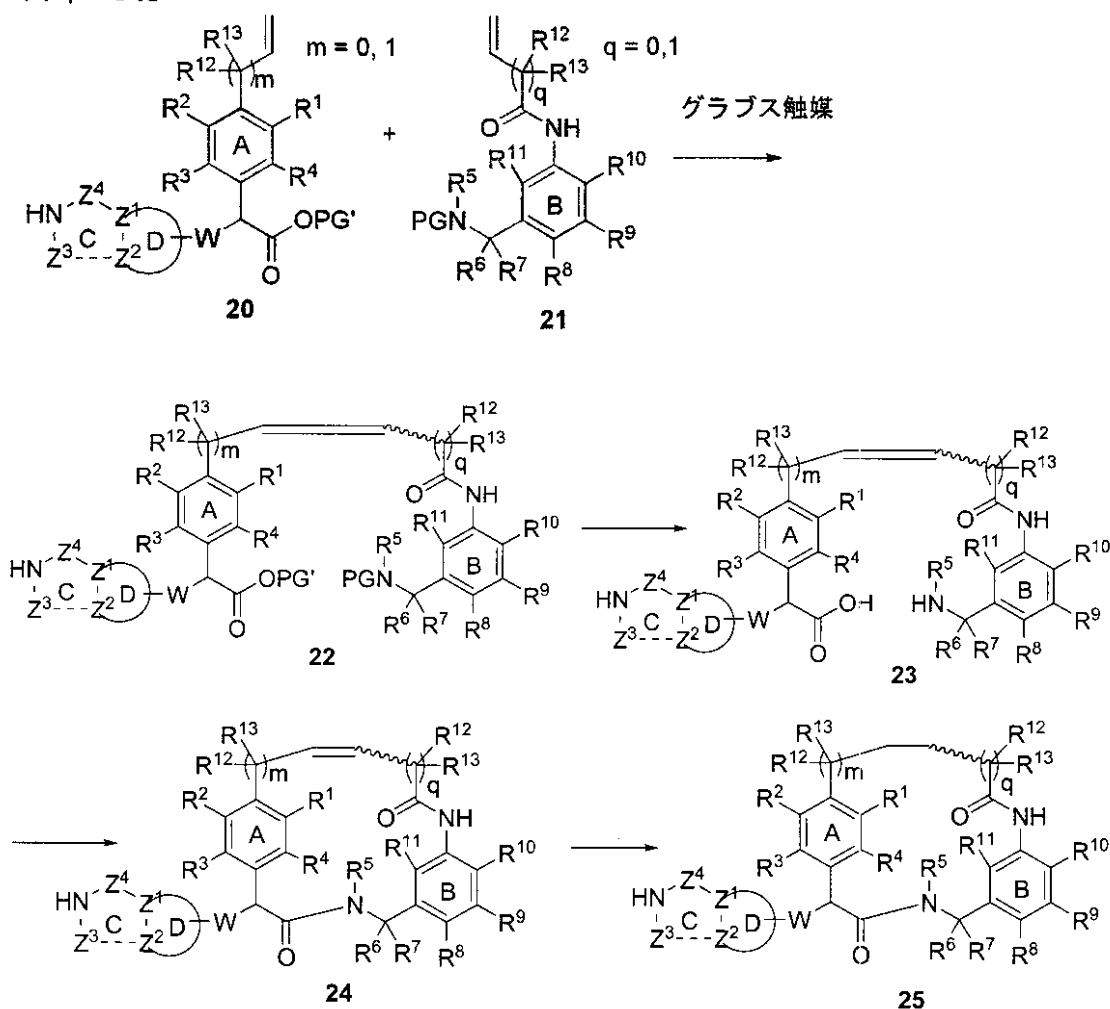
【0101】

式 (I) の化合物の別の合成手法は、スキーム 5 に示すように、オレフィンメタセシス

に基づくものである。オレフィンメタセシスの総説には、Trnka, T. M., Grubbs, R. H. Acc. Chem. Res. 2001, 34, 18-29、およびConnon, S. J., Blechert, S. Ang. Chem., Int. Ed. 2003, 42, 1900-1923を参照されたい。スキーム5は、オレフィンメタセシス触媒、たとえば第2世代グラブス触媒のルテニウム触媒 ($\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)(\text{IMes})\text{Ru}=\text{CHPh}$) を用いて、アリル ($m=1$) またはビニル ($m=0$) 誘導体20を、ビニルアセトアミド ($q=1$) またはアクリルアミド ($q=0$) 誘導体21とカップリングさせる、交差メタセシス戦略を示す。エステルの加水分解およびアミン保護基の除去により、アミノ酸23が得られる。続くスキーム1に記載のアミドカップリングにより、大環状分子24が得られる。二重結合を触媒水素化によって還元して、飽和L基を有する大環状分子25が得られ得る。

【化33】

スキーム5



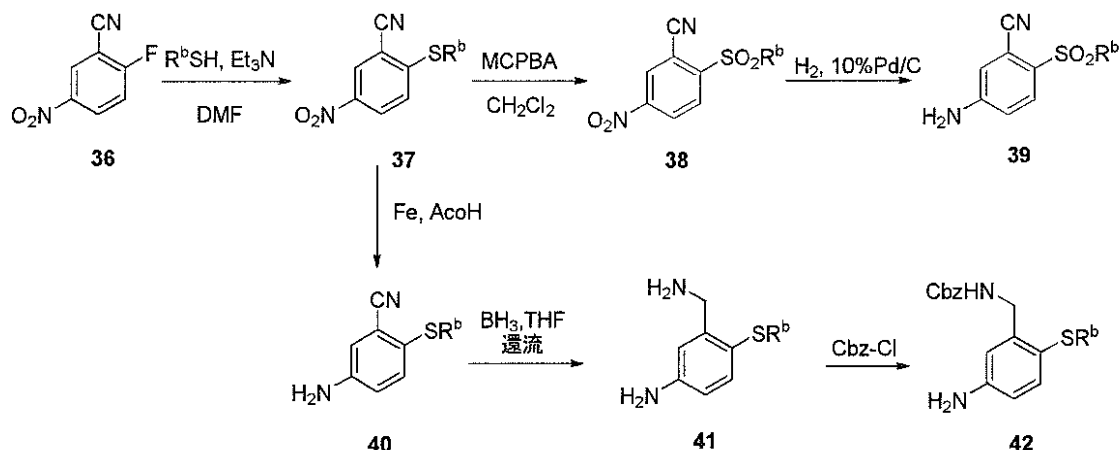
【0102】

式(I)の化合物を調製するためのベンジルアミン中間体の合成をスキーム8および9に示す。スキーム8は、 $\text{R}^5=\text{H}$ であるベンジルアミン中間体の調製を示す。ニトロフッ化物36をチオールで処理して、スルフィド37が得られ得る。化合物37をmCPBAで酸化してスルホン38とすることができる。続く触媒水素化によりアニリン39が得られ、これは $\text{M}=-\text{CONH}-$ および $-\text{SO}_2\text{NH}-$ である大環状分子の合成に有用な中間体である。あるいは、37の鉄/酢酸還元を行ってアニリン40とし、次いでボラン還元を行うことで、ベンジルアミン41が得られる。続く、たとえばCbz-Clおよび塩基を用いた保護により、中間体42が得られ、これも、 $\text{M}=-\text{CONH}-$ および $-\text{SO}_2\text{NH}-$ である大環状分子の合成に有用である。スルフィドを酸化してスルホンとすることは、合成の後の段階でmCPBAを用いて達成することができる。これらのベンジルアミン

中間体を A 環中間体とカップリングして主要な中間体 2 を得る方法を実施例中で与える。

【化 3 4】

スキーム 8



10

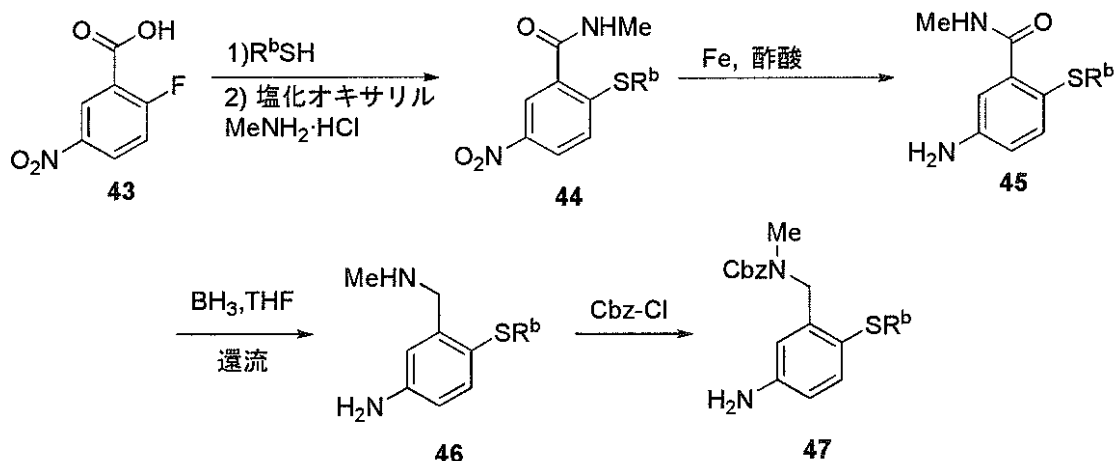
【0103】

H 以外の R^5 置換基を有するベンジルアミン中間体の合成を、スキーム 9 に示すように達成することができる。ニトロフッ化物 43 をチオールで処理して、スルフィドが得られ得る。その後、酸塩化物を介して酸をメチルアミド 44 に変換することができる。続く、鉄／酢酸およびボランを用いた還元により、ベンジルアミン 46 が得られる。これらは、たとえば Cbz 誘導体 47 として保護してもよく、これは $M = -CONH-$ および $-SO_2NH-$ である大環状分子の合成に有用な中間体である。スルフィドを酸化してスルホンとすることは、合成の後の段階で mCPBA を用いて達成することができる。

20

【化 3 5】

スキーム 9



30

【0104】

スキーム 10 は、 $Y = O$ であり、 $M = -CONH-$ である化合物の代替手法を示す。閉環はカルバメートの形成によって達成される。化合物 48 (スキーム 1 ~ 4 に従って調製) を脱保護 (PG' 保護基) して酸 49 が得られ、次いでこれをアミン 50 とカップリングさせてアミド 51 が得られる。アミド結合の形成後、第 2 の保護基 (PG'' 保護基) の除去およびニトロ官能基の還元 (H_2 、Pd-C または Fe、AcOH などの還元条件) により、アミノアルコール 52 が得られる。これらの中間体をホスゲン (またはトリホスゲンなどのホスゲン等価物) で処理して塩化カルバミン酸中間体をインサイツで作製し、次いでこの中間体を、DCM またはアセトニトリル中のトリエチルアミンまたはヒューニツヒ塩基などの塩基性反応混合物にゆっくりと加えることで大環状化がもたらされ、化

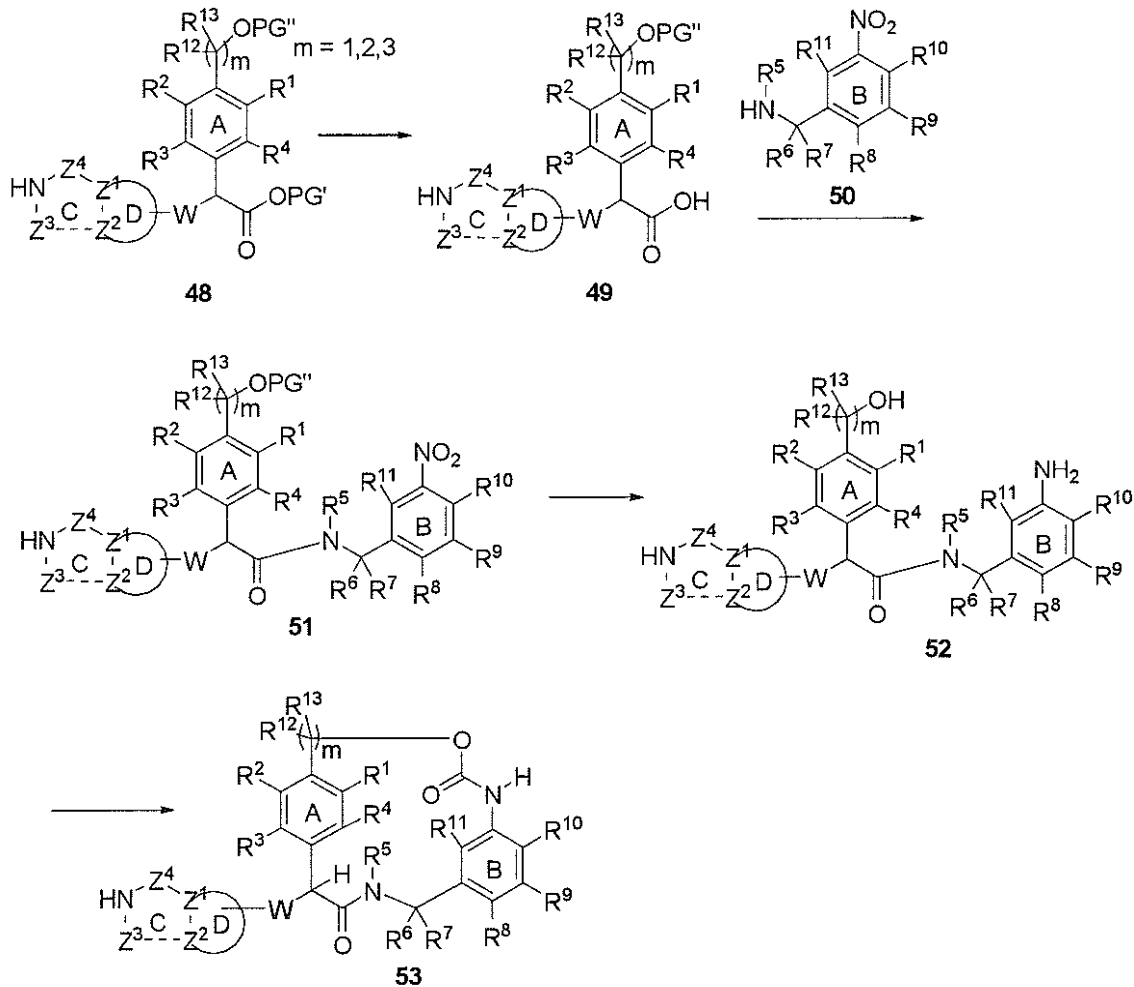
40

50

合物 53 が得られる。

【化 36】

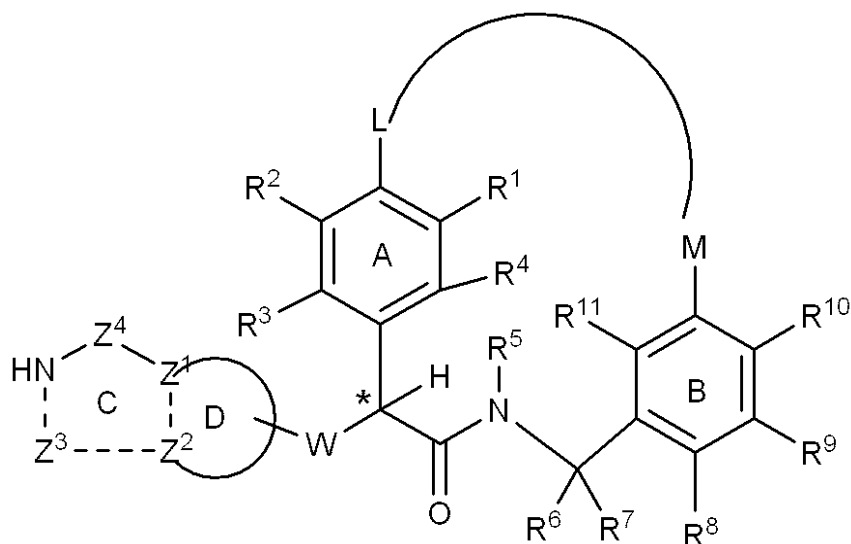
スキーム10



【0105】

本明細書中に記載する本発明の化合物は不斉中心を有し得る。たとえば、式（I）中のキラル炭素原子（以下にアステリスクで示す）は、SまたはR立体配置のどちらかで存在する。したがって、式（I）のそれぞれの化合物の立体異性配置が本発明の一部であるとみなされる。好ましい立体異性の実施形態では、本発明は、式（I）のすべての実施形態について示したキラル炭素のR立体配置、またはその互変異性体、医薬上許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ形態を提供する。

【化 3 7】



(I)

【0106】

以下の実験手順では、別段に指定しない限りは、溶液比は容量関係を表す。NMR化学シフト (δ) は、百万分率 (ppm) で報告する。

【0107】

生成物は、以下を用いた、Discovery VPソフトウェアを実行中の Shimadzu 分析用 HPLC システムで実施した逆相分析用 HPLC によって分析した：カラム 1 (SunFire C18; 3.5 μ m; 4.6 $\times$ 150 mm) およびカラム 2 (XBridge Phenyl 3.5 μ m; 4.6 $\times$ 150 mm)、1 mL/分で溶出、100% の A ~ 100% の B の 10 分間の勾配、100% の B で 5 分間保持しつつ、220 nM および 254 nM で監視。純度は 254 nM で報告した。以下の溶媒系を用いた：方法 A：溶媒 A：10% のメタノール、90% の水、0.05% の TFA；溶媒 B：10% の水、90% のメタノール、0.05% の TFA、UV 254 nm) および方法 B：溶媒 A：5% のアセトニトリル、95% の水、0.05% の NH_4HCO_3 。溶媒 B：95% のアセトニトリル、5% の水、0.05% の NH_4HCO_3 。中間体および最終生成物の精製は、順相または逆相クロマトグラフィーのどちらかで実施した。順相クロマトグラフィーは、ISCO CombiFlash (商標) システムで実施し、充填済み SiO_2 カートリッジを用いて、ヘキサンおよび酢酸エチルの勾配で溶出させた。逆相調製用 HPLC は、以下を用いた、Discovery VPソフトウェアを実行中の Shimadzu 調製用 HPLC システムを用いて実施した：方法 A：Waters Sunfire 5 μ m C18 30 $\times$ 100 mm カラム、10 分間の勾配、40 mL/分、100% の A ~ 100% の B (A：10% のメタノール、89.9% の水、0.1% の TFA；B：10% の水、89.9% のメタノール、0.1% の TFA、UV 220 nm)、方法 B：Phenomenex AXIA Luna 5 μ m C18 30 $\times$ 75 mm カラム、10 分間の勾配、40 mL/分、100% の A ~ 100% の B (A：10% のアセトニトリル、89.9% の水、0.1% の TFA；B：10% の水、89.9% のアセトニトリル、0.1% の TFA、UV 220 nm)、方法 C：Phenomenex Luna 5 μ m C18 30 $\times$ 100 mm カラム、10 分間の勾配、40 mL/分、100% の A ~ 100% の B (A：10% のアセトニトリル、89.9% の水、0.1% の TFA；B：10% の水、89.9% のアセトニトリル、0.1% の TFA、UV 220 nm)、または方法 D：Phenomenex Luna 5 μ m C18 30 $\times$ 100 mm カラム、10 分間の勾配、40 mL/分、100% の A ~ 100% の B (A：10% のメタノール、89.9% の水、0.1% の TFA；B：10% の水、89.9% のメタノール、0.1% の TFA、UV 220 nm)。LCMS クロマトグラムは、上述の分析用で利用し

たものと同一のカラムおよび条件を用いて、Mass Lynx バージョン 3.5 ソフトウェアを実行中の Waters ZQ 質量分析装置と接続した、Discovery VP ソフトウェアを実行中の Shimadzu HPLC システムで得た。

【0108】

IV. 生物学

血液凝固は生物の止血の制御に必須であるが、これは多くの病的状態にも関与している。血栓症では、血餅または血栓が形成されて循環を局所的に閉塞させ、虚血および臓器障害を引き起こし得る。あるいは、塞栓形成として知られるプロセスでは、血餅が外れ、その後、遠位の血管で捕捉され、ここで再度虚血および臓器障害を引き起こし得る。病理学的な血栓の形成から生じる疾患は血栓塞栓性障害と総称され、急性冠血管症候群、不安定狭心症、心筋梗塞、心腔の血栓症、虚血性脳卒中、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞性疾患、一過性虚血性発作、および肺塞栓症が含まれる。さらに、血栓症は、カテーテル、ステント、および人工心臓弁を含めた、血液と接触する人工表面で生じる。

10

【0109】

一部の条件は、血栓症を発生する危険性に寄与する。たとえば、血管壁の変質、血液流の変化、および血管区画の組成の変化がある。これらの危険因子は、総合的にウィルヒョウ三徴候として知られている。(Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical practice, page 853, 5th Edition, 2006, Colman, R.W. et al. 編 Published by Lippincott Williams & Wilkins)

20

【0110】

抗血栓剤は、しばしば、ウィルヒョウ三徴候の危険因子の素因が1つまたは複数存在することが原因で血栓塞栓性疾患を発生する危険性にある患者に、閉塞性血栓の形成を予防するために与える（一次予防）。たとえば、整形外科手術の設定（たとえば、股関節および膝関節の置換術）では、しばしば抗血栓剤を外科的処置の前に投与する。抗血栓剤は、血管流の変化（静止）、潜在的な外科的血管壁傷害、および手術に関連する急性期反応による血液組成の変化によって発揮される血管形成促進性刺激を均衡する。一次予防のために抗血栓剤を使用する別の例は、血栓性心血管病を発生する危険性にある患者における、血小板活性化阻害剤であるアスピリンの投薬である。十分に認識されているこの設定の危険因子には、年齢、男性、高血圧、真性糖尿病、脂質変化、および肥満症が含まれる。

30

【0111】

抗血栓剤はまた、最初の血栓の発症後の二次予防にも効能が示されている。たとえば、第V因子（第V因子ライデンとしても知られる）に突然変異を有し、さらなる危険因子（たとえば妊娠）を有する患者に、静脈血栓症の再発を予防するために抗凝血剤を投薬する。別の例は、急性心筋梗塞または急性冠血管症候群の病歴を有する患者における心血管イベントの二次予防を内含する。臨床的設定では、アスピリンおよびクロピドグレル（または他のチエノピリジン）の組合せを用いて、2回目の血栓イベントを予防し得る。

【0112】

抗血栓剤は、病状が開始した後にそれを治療するためにも与える（すなわち、その発達を停止させることによる）。たとえば、深部静脈血栓症を示す患者は、静脈閉塞のさらなる成長を防止するために抗凝血剤（すなわち、ヘパリン、ワルファリン、またはLMWH）で治療する。徐々に、血管形成促進因子と抗凝血／線維素溶解促進経路との間のバランスが、後者を支持する形で変化するため、これらの薬剤は病状の回帰ももたらす。動脈血管床の例には、血管閉塞のさらなる成長を防止し、最終的に血栓閉塞の回帰をもたらすために、急性心筋梗塞または急性冠血管症候群に罹患している患者をアスピリンおよびクロピドグレルで治療することが含まれる。

40

【0113】

したがって、抗血栓剤は、血栓塞栓性障害の一次および二次予防（すなわち、予防または危険性の軽減）、ならびに既に存在する血栓プロセスの治療に幅広く使用されている。血液凝固を阻害する薬物、すなわち抗凝血剤は、「血栓塞栓性障害を予防および治療するための中心的な薬剤」である（Hirsh, J. et al. Blood 2005, 105, 453-463）。

50

【0114】

凝血カスケードにおけるその主要な役割ゆえ、研究者らは、第V I I a 因子の阻害が血栓塞栓性疾患を治療または予防するために使用できると想定している。(Girard, T. J.; Nicholson, N. S. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2001, 1, 159-163; Lazarus, R. A., et al. *Curr. Med. Chem.* 2004, 11, 2275-2290; Frederick, R. et al. *Curr. Med. Chem.* 2005, 12, 397-417。)いくつかの研究により、第V I I a 因子の様々な生物学的阻害剤および小分子阻害剤が、インビボで出血傾向が低い抗血栓性の有効性を有することが確認されている。たとえば、第X 因子の軽鎖と組織因子経路阻害剤の第1 クニツドメインとのハイブリッドを含む第V I I a 生物学的因子阻害剤X K 1 が、動脈血栓症のラットモデルにおいて、出血時間または全血液損失の変化なしに血栓の形成を予防することが実証されている(Szalony, J. A. et al. *J. Thrombosis and Thrombolysis* 2002, 14, 113-121)。さらに、小分子活性部位に向けられた第V I I a 因子阻害剤は、動脈血栓症(Suleymanov, O., et al. *J Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003, 306, 1115-1121; Olivero, A. G. et al. *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 9160-9169; Young, W. B., et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 2037-2041; Zbinden, K. G. et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 5357-5369) および静脈血栓症(Szalony, J. A., et al. *Thrombosis Research* 2003, 112, 167-174; Arnold, C. S., et al. *Thrombosis Research* 2006, 117, 343-349) の動物モデルにおいて、出血時間または血液損失に対する影響が僅かな、抗血栓性の有効性が実証されている。さらに、第V I I a 生物学的因子阻害剤組換え線虫抗凝血タンパク質c 2 (r N A P c 2) が、現在、急性冠血管症候群の治療について臨床調査されている。最初の臨床治験の結果により、r N A P c 2 が、膝関節全置換を受けている患者において深部静脈血栓症を予防すること(Lee, A., et al. *Circulation* 2001, 104, 74-78)、冠血管形成術を受けている患者において全身性トロンビン産生を減少させること(Moons, A. H. M. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003, 41, 2147-2153)、ならびに急性冠血管症候群に罹患している患者において虚血イベントの規模および期間を減少させること(Giugliano, R. P. et al. *World Congress of Cardiology* 2006, Barcelona, Poster #3897) が実証されている。

10

20

【0115】

したがって、第V I I a 因子阻害剤を同定および最適化するための研究が行われている。たとえば、米国特許U S 5, 8 6 6, 5 4 2 号は、第V I I a 因子を阻害する組換え線虫抗凝血タンパク質を記載している。米国特許U S 5, 8 4 3, 4 4 2 号は、第V I I a 因子阻害活性を保有するモノクローナル抗体または抗体断片を開示しており、米国特許U S 5, 0 2 3, 2 3 6 号は、第V I I a 因子を阻害するトリペプチドおよびトリペプチド誘導体を提示している。

30

いくつかの第V I I a 因子阻害剤が当分野で記述されているが、血栓塞栓性障害を治療するための、セリンプロテアーゼの改善された阻害剤、特に非ペプチド阻害剤は常に望ましい。本発明は、第V I I a 凝固因子の阻害剤としての二環状ラクタム誘導体およびその類似体、ひいては血栓塞栓性障害の治療におけるその有用性を開示する。

【0116】

また、既知のセリンプロテアーゼ阻害剤と比較して、活性化部分トロンボプラスチン時間(a P T T) またはプロトロンビン時間(P T) アッセイなどのインビトロ凝固アッセイにおける活性が改善された新しい化合物を見い出すことが好ましい。(a P T T および P T アッセイの説明については、Goodnight, S. H.; Hathaway, W. E. *Screening Tests of Hemostasis. Disorders of Thrombosis and Hemostasis: a clinical guide*, 2nd edition, McGraw-Hill: New York, 2001 pp. 41-51を参照されたい)。

40

【0117】

また、既知の第V I I a 因子阻害剤と比較して改善された薬理学的特徴を有する新しい化合物を見い出すことも望ましい。たとえば、他のセリンプロテアーゼと比較して、改善された第V I I a 因子阻害活性および第V I I a 因子に対する改善された選択性を有する新しい化合物を見い出すことが好ましい。また、例として示し、限定することを意図しな

50

い以下の分類のうちの1つまたは複数において有利かつ改善された特徴を有する化合物を見い出すことも、望ましいかつ好ましい：(a) 経口生体利用度、半減期、およびクリアランスを含めた薬物動態学特性；(b) 医薬特性；(c) 必要用量；(d) 血中濃度の最高最低間を減少させる要素；(e) 受容体の場所で活性薬物の濃度を増加させる要素；(f) 臨床的薬物間相互作用の傾向を軽減させる要素；(g) 他の生物学的標的に対する選択性を含めた有害な副作用の潜在性を減少させる要素；ならびに(h) 製造コストまたは実行可能性を改善させる要素。

本明細書中で使用する用語「患者」には、すべての哺乳動物種が包含される。

【0118】

本明細書中で使用する「治療すること」または「治療」とは、哺乳動物、特にヒトにおける疾患状態の治療に及び、(a) 疾患状態を阻害すること、すなわちその発達を停止させること；および/または(b) 疾患状態を軽減させること、すなわち病状の回帰をもたらすことが含まれる。

本明細書中で使用する「予防 (prophylaxis)」または「予防 (prevention)」とは、臨床的疾患状態の発生率の確率を低下させることを目的とした、哺乳動物、特にヒトにおける無症候性疾患状態の予防的治療に及ぶ。患者は、一般集団と比較して臨床病状を患う危険性を増加させることが知られている要素に基づいて、予防的治療について選択する。「予防」治療は、(a) 一次予防および(b) 二次予防に分けることができる。一次予防とは、臨床病状をまだ提示していない対象における治療と定義され、一方、二次予防は、同一または同様の臨床病状の2回目の発生の予防と定義される。

【0119】

本明細書中で使用する「危険性の軽減」とは、臨床病状の発達の発生率を低下させる治療に及ぶ。したがって、一次および二次予防治療は危険性の軽減の例である。

「治療上有効な量」には、単独でまたは他の活性成分と組み合わせて投与した場合に、第V I I a因子を阻害するまたは本明細書中に記載した障害を予防もしくは治療するために有効な、本発明の化合物の量が含まれることを意図する。組合せに適用した場合、この用語は、組み合わせて、連続的にまたは同時に投与するかにかかわらず、予防的または治療的効果をもたらす、合わせた量の活性成分をいう。

【0120】

本明細書中で使用する用語「血栓症」、血栓(複数可)、すなわち、その血管によって供給される組織の虚血または梗塞を引き起こし得る血管内の凝固の形成または存在をいう。本明細書中で使用する用語「塞栓症」とは、血流によってその滞在部位に運ばれた血餅または外来物質による、動脈の突発的な遮断をいう。本明細書中で使用する用語「血栓塞栓症」とは、血管の閉塞をいい、血栓物質が血流によって発生部位から運ばれて、別の血管を塞ぐ。用語「血栓塞栓性障害」は、「血栓性」および「塞栓性」障害をどちらも内含する(上記に定義)。

【0121】

本明細書中で使用する用語「血栓塞栓性障害(または状態)」には、動脈もしくは静脈の心血管または脳血管の血栓塞栓性障害、および心室または末梢循環内の血栓塞栓性障害が含まれる。本明細書中で使用する用語「血栓塞栓性障害」にはまた、それだけには限定されないが、不安定狭心症または他の急性冠血管症候群、心房細動、最初または再発性の心筋梗塞、虚血性突然死、一過性虚血性発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓症、大脳動脈血栓症、大脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、および血液が血栓症を促進する人工表面に露出される医療用移植片、装置、または手順から生じる血栓症から選択される特定の障害も含まれる。医療移植片または装置には、それだけには限定されないが、人工弁(prosthetic valve)、人工弁(artificial valve)、留置カテーテル、ステント、血液酸素供給器(blood oxygenator)、シャント、血管アクセス口、および血管移植片が含まれる。この手順には、それだけには限定されないが、心肺バイパス、経皮冠動脈インターベンション、および血液透析が含

まれる。別の実施形態では、用語「血栓塞栓性障害」には、急性冠血管症候群、脳卒中、深部静脈血栓症、および肺塞栓症が含まれる。

【0122】

別の実施形態では、本発明は、血栓塞栓性障害を治療する方法を提供し、血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、急性冠血管症候群、心房細動、心筋梗塞、一過性虚血性発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓症、大脳動脈血栓症、大脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、および血液が血栓症を促進する人工表面に露出される医療用移植片、装置、または手順から生じる血栓症から選択される。別の実施形態では、本発明は、血栓塞栓性障害を治療する方法を提供し、血栓塞栓性障害は、急性冠血管症候群、脳卒中、静脈血栓症、心房細動、ならびに医療移植片および装置から生じる血栓症から選択される。

10

【0123】

別の実施形態では、本発明は、血栓塞栓性障害の一次予防の方法を提供し、血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、急性冠血管症候群、心房細動、心筋梗塞、虚血性突然死、一過性虚血性発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓症、大脳動脈血栓症、大脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、および血液が血栓症を促進する人工表面に露出される医療用移植片、装置、または手順から生じる血栓症から選択される。別の実施形態では、本発明は、血栓塞栓性障害の一次予防の方法を提供し、血栓塞栓性障害は、急性冠血管症候群、脳卒中、静脈血栓症、ならびに医療移植片および装置から生じる血栓症から選択される。

20

【0124】

別の実施形態では、本発明は、血栓塞栓性障害の二次予防の方法を提供し、血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、急性冠血管症候群、心房細動、再発性心筋梗塞、一過性虚血性発作、脳卒中、アテローム性動脈硬化症、末梢動脈閉塞性疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈血栓症、大脳動脈血栓症、大脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、および血液が血栓症を促進する人工表面に露出される医療用移植片、装置、または手順から生じる血栓症から選択される。別の実施形態では、本発明は、血栓塞栓性障害の二次予防の方法を提供し、血栓塞栓性障害は、急性冠血管症候群、脳卒中、心房細動および静脈血栓症から選択される。

【0125】

本明細書中で使用する用語「脳卒中」とは、総頸動脈、頸動脈内、または脳内動脈の閉塞性血栓症から生じる塞栓性脳卒中またはアテローム血栓性脳卒中をいう。

30

【0126】

血栓症には、血管閉塞（たとえばバイパス後）および再閉塞（たとえば、経皮的経管的冠血管形成術中またはその後）が含まれることに注目されたい。血栓塞栓性障害は、それだけには限定されないが、アテローム性動脈硬化症、手術または手術の合併症、長期不動、心房細動、先天性血栓形成傾向、癌、糖尿病、医薬品またはホルモン剤の影響、および妊娠の合併症が含まれる状態から生じ得る。

【0127】

血栓塞栓性障害は、アテローム性動脈硬化症に罹患している患者としばしば関連づけられる。アテローム性動脈硬化症の危険因子には、それだけには限定されないが、男性、年齢、高血圧、脂質障害、および真性糖尿病が含まれる。アテローム性動脈硬化症の危険因子は、同時にアテローム性動脈硬化症、すなわち血栓塞栓性障害の合併症の危険因子でもある。

40

【0128】

同様に、動脈細動は、血栓塞栓性障害としばしば関連づけられる。動脈細動および続く血栓塞栓性障害の危険因子には、心血管病、リウマチ性心疾患、非リウマチ性僧帽弁疾患、高血圧性心血管病、慢性肺疾患、および様々な種々の心臓異常ならびに甲状腺中毒症が含まれる。

【0129】

50

真性糖尿病は、アテローム性動脈硬化症および血栓塞栓性障害としばしば関連づけられる。より一般的な2型の危険因子には、それだけには限定されないが、家族歴、肥満症、運動不足、人種／民族性、以前から障害性の空腹時血糖またはグルコース負荷試験、妊娠糖尿病の病歴または「大きな赤ん坊」の出産、高血圧、低HDLコレステロール、および多嚢胞性卵巣症候群が含まれる。

先天性血栓形成傾向の危険因子には、凝固因子の機能の突然変異の獲得または抗凝血もしくは線維素溶解経路の機能喪失の突然変異が含まれる。

【0130】

血栓症は、様々な腫瘍種、たとえば、膵臓癌、乳癌、脳腫瘍、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、胃腸管系悪性疾患、およびホジキンまたは非ホジキンリンパ腫と関連づけられている。最近の研究により、血栓症に罹患している患者における癌の頻度は、一般集団における特定の癌種の頻度を反映していることが示唆されている。(Levitan, N. et al. Medicine (Baltimore) 1999, 78(5):285-291; Levine M. et al. N Engl J Med 1996, 334(11):677-681; Blom, J. W. et al. JAMA: 2005, 293(6):715-722。)したがって、男性において血栓症に関連づけられている最も一般的な癌は、前立腺、結腸直腸、脳、および肺の癌であり、女性では乳房、卵巣、および肺の癌である。癌患者における静脈血栓塞栓症(VTE)の観察率は顕著である。様々な腫瘍種間のVTEの割合の変動は、患者集団の選択に関連している可能性が最も高い。血栓症の危険性にある癌患者は、以下の危険因子の任意のものまたはすべてを保有し得る：(i)癌の段階(すなわち転移の存在)、(ii)中心静脈カテーテルの存在、(iii)手術および化学療法を含めた抗癌治療、ならびに(iv)ホルモン剤および抗血管形成薬。したがって、血栓塞栓性障害を予防するために進行腫瘍を有する患者にヘパリンまたは低分子ヘパリンを投薬することは、一般的な臨床的实施である。いくつかの低分子ヘパリン調製物がこれらの適応症用にFDAによって認可されている。

【0131】

医療的癌患者においてVTEの予防を考慮する際には、3つの主要な臨床的状況が存在する：(i)患者が長期間寝たきりである；(ii)外来患者が化学療法または放射線を受けている；および(iii)患者は留置中心静脈カテーテルを有している。未分画ヘパリン(UFH)および低分子量ヘパリン(LMWH)は、手術を受けている癌患者において有効な抗血栓剤である。(Mismetti, P. et al. British Journal of Surgery 2001, 88:913-930。)

【0132】

A. インビトロアッセイ

第VIIa、IXa、Xa、XIa、XIIa凝固因子またはトロンビンの阻害剤としての本発明の化合物の有効性は、それぞれ関連する精製セリンプロテアーゼおよび適切な合成基質を用いて決定することができる。関連するセリンプロテアーゼによる発色基質の加水分解速度を、本発明の化合物が存在しない場合および存在する場合のどちらでも測定した。基質の加水分解によりパラニトロアニリン(pNA)の放出がもたらされ、これを405nmの吸光度の増加を測定することによって分光光度観察するか、またはアミノメチルクマリン(AMC)の放出がもたらされ、これを380nmで励起させて460nmで発光の増加を測定することによって分光蛍光分析観察した。阻害剤が存在する場合の405nmで吸光度変化の速度の低下は、酵素阻害の指標である。そのような方法は当業者に知られている。このアッセイの結果は阻害定数 K_i として表す。

第VIIa因子の決定は、0.5%のPEG8000を含む0.005Mの塩化カルシウム、0.15Mの塩化ナトリウム、0.05MのHEPESバッファー、pH7.5で行った。決定は、精製ヒト第VIIa因子(Haematologic Technologies)または組換えヒト第VIIa因子(Novo Nordisk)を1~5nMの最終アッセイ濃度、組換え可溶性組織因子を10~40nM濃度、および合成基質H-D-Ile-Pro-Arg-pNA(S-2288; ChromogenixまたはBMPM-2; AnaSpec)を0.001~0.0075Mの濃度で使用して行っ

た。

【0133】

第IXa因子の決定は、0.005Mの塩化カルシウム、0.1Mの塩化ナトリウム、0.0001MのRef l u d a n (B e r l e x)、0.05Mのトリス塩基および0.5%のPEG8000、pH7.4中で行った。Ref l u d a nは、ヒト第IXa因子の市販の調製物中の少量のトロンبینを阻害するために加えた。決定は、精製ヒト第IXa因子(Haematologic Technologies)を20~100nMの最終アッセイ濃度、および合成基質PCIXA2100-B(CenterChem)またはPef a f l u o r I X a 3688(H-D-Leu-Phe-Gly-Arg-AMC;CenterChem)を0.0004~0.0005Mの濃度で使用して行った。

10

第Xa因子の決定は、0.2Mの塩化ナトリウムおよび0.5%のPEG8000を含む0.1Mのリン酸ナトリウムバッファー、pH7.4中で行った。決定は、精製ヒト第Xa因子(Haematologic Technologies)を150~1000pMの最終アッセイ濃度、および合成基質S-2222(Bz-Ile-Glu(γ-OMe,50%)-Gly-Arg-pNA;Chromogenix)を0.0002~0.00035Mの濃度で使用して行った。

【0134】

第XIa因子の決定は、145mMのNaCl、5mMのKCl、および0.1%のPEG8000(ポリエチレングリコール;JT BakerまたはFisher Scientific)を含む50mMのHEPESバッファー、pH7.4中で行った。決定は、精製ヒト第XIa因子を75~200pMの最終濃度(Haematologic Technologies)および合成基質S-2366(pyroGlu-Pro-Arg-pNA;Chromogenix)を0.0002~0.001Mの濃度で使用して行った。

20

第XIIa因子の決定は、145mMのNaCl、5mMのKCl、および0.1%のPEG8000を含む50mMのHEPESバッファー、pH7.4中で行った。決定は、精製ヒト第XIIa因子を4nMの最終濃度(American Diagnostica)および合成基質Spectrozyme#312(pyroGlu-Pro-Arg-pNA;American Diagnostica)を0.00015Mの濃度で使用して行った。

30

【0135】

トロンبینの決定は、0.2Mの塩化ナトリウムおよび0.5%のPEG8000を含む0.1Mのリン酸ナトリウムバッファー、pH7.5中で行った。決定は、精製ヒトαトロンبین(Haematologic TechnologiesまたはEnzyme Research Laboratories)を200~250pMの最終アッセイ濃度および合成基質S-2366(pyroGlu-Pro-Arg-pNA;Chromogenix)を0.0002~0.00026Mの濃度で使用して行った。

【0136】

それぞれのプロテアーゼによる基質の加水分解のミカエリス定数 K_m は、25℃で、ラインウィーバーおよびバークの方法を用いて決定した。 K_i の値は、阻害剤の存在下でプロテアーゼを基質と反応させることによって決定した。反応を20~180分間の期間(プロテアーゼに応じて)進行させ、速度(吸光度の変化対時間の割合)を測定した。以下の関係性を用いて K_i 値を計算した：

40

1つの結合部位を有する競合的阻害剤について $(v_o - v_s) / v_s = I / (K_i (1 + S / K_m))$ ；または

競合的阻害剤について $v_s / v_o = A + ((B - A) / (1 + ((IC_{50} / (I))^n)))$ および

$$K_i = IC_{50} / (1 + S / K_m)$$

[式中：

50

v_o は、阻害剤が存在しない場合の対照の速度であり；
 v_s は、阻害剤が存在する場合の速度であり；
 I は、阻害剤の濃度であり；
 A は、最小残存活性であり（通常は 0 に固定）；
 B は、最大残存活性であり（通常は 1. 0 に固定）；
 n は、ヒル係数、すなわち潜在的な阻害剤結合部位の数および協同性尺度であり；
 IC_{50} は、アッセイ条件下において 50 % の阻害を生じる阻害剤の濃度であり；
 K_i は、酵素：阻害剤の複合体の解離定数であり；
 S は、基質の濃度であり；
 K_m は、基質のミカエリス定数である」。

10

【0137】

化合物の選択性は、所定のプロテアーゼの K_i 値と目的のプロテアーゼの K_i 値との比をとることによって評価し得る（すなわち、F V I I a 対プロテアーゼ P の選択性 = プロテアーゼ P の K_i / F V I I a の K_i ）。> 20 の選択性の比を有する化合物が選択的であるとみなされる。> 100 の選択性の比を有する化合物が好ましく、> 500 の選択性の比を有する化合物がより好ましい。

【0138】

凝血阻害剤としての本発明の化合物の有効性は、標準または改変凝固アッセイを用いて決定することができる。阻害剤の存在下における血漿凝固時間の増加は、抗凝血の指標である。相対凝固時間とは、阻害剤が存在する場合の凝固時間を阻害剤が存在しない場合の凝固時間で除算したものである。このアッセイの結果は、凝固時間を 50 または 100 % 延長するために必要な阻害剤の濃度をそれぞれ $IC_{1.5 \times}$ または $IC_{2 \times}$ として表し得る。 $IC_{1.5 \times}$ または $IC_{2 \times}$ は、相対凝固時間対阻害剤濃度のプロットから、 $IC_{1.5 \times}$ または $IC_{2 \times}$ に全体にわたる阻害剤の濃度を用いて直線補間によって判明する。

20

【0139】

凝固時間は、クエン酸添加正常ヒト血漿およびいくつかの実験動物種（たとえば、ラット、またはウサギ）から得た血漿を用いて決定する。10 mM の DMSO ストック溶液から開始して、化合物を血漿中に溶かす。DMSO の最終濃度は 2 % 未満である。血漿凝固アッセイは自動凝血分析機（Sysmex、Dade-Behring、イリノイ州）で行う。同様に、凝固時間を、本発明の化合物を投薬した実験動物種またはヒトから決定することができる。

30

【0140】

活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は、Alexin（Trinity Biotech、アイルランド）を用いて、添付文書の指示に従って決定する。血漿（0.05 mL）を 37 °C まで 1 分間温める。Alexin（0.05 mL）を血漿に加え、さらに 2～5 分間インキュベーションする。塩化カルシウム（25 mM、0.05 mL）を反応に加えて凝血を開始させる。凝固時間は、塩化カルシウムを加えた時点から血餅が検出されるまでの時間の秒数である。

40

プロトロンビン時間（PT）は、トロンボプラスチン（Thromboplastin C Plus、Dade-Behring、イリノイ州）を用いて、添付文書の指示に従って決定する。血漿（0.05 mL）を 37 °C まで 1 分間温める。トロンボプラスチン（0.1 mL）を血漿に加えて凝血を開始させる。凝固時間は、トロンボプラスチンを加えた時点から血餅が検出されるまでの時間の秒数である。

【0141】

B. インビボアッセイ

抗血栓剤としての本発明の化合物の有効性は、インビボ電気誘発頸動脈血栓症モデルおよびインビボウサギ動静脈シャント血栓症モデルを含めた、関連するインビボ血栓症モデルを用いて決定することができる。

【0142】

a. インビボ電気誘発頸動脈血栓症（ECAT）モデル

50

Wong et al. (J Pharmacol Exp Ther 2000, 295, 212-218)によって記載されているウサギ E C A T モデルを本研究で使うことができる。雄のニュージーランドホワイトラビットをケタミン (50 mg/kg + 50 mg/kg/時間、筋肉内注射) およびキシラジン (10 mg/kg + 10 mg/kg/時間、筋肉内注射) で麻酔する。これらの麻酔剤は、必要に応じて追加する。血流を監視するために、電磁気流プローブを単離した頸動脈のセグメント上に配置する。試験薬剤またはビヒクルは、血栓症を開始させる前または後に与える (静脈内、腹腔内、皮下、または経口)。血栓症を開始させる前の薬物治療を用いて、血栓形成を予防およびその危険性を軽減させる試験薬剤の能力をモデリングし、一方で、開始後の投薬は、既存の血栓性疾患を治療する能力をモデリングするために使用する。血栓形成は、外部のステンレス鋼双極電極を用いた3分間、4 mAの頸動脈の電気刺激によって誘発する。頸動脈血流を90分間の期間にわたって連続的に測定して、血栓誘発性の閉塞を監視する。90分間にわたる全頸動脈血流は、台形公式によって計算する。その後、90分間にわたる全頸動脈血流を、対照血流を連続的に90分間維持した場合にもたらされる全対照頸動脈血流の割合に変換することによって、90分間にわたる平均頸動脈流を決定する。化合物の ED_{50} (90分間にわたる平均頸動脈血流を対照の50%まで増加させた用量) は、ヒルのS字形 E_{max} 方程式を用いて、非線形最小二乗回帰プログラムによって推定する (Delta Graph; SPSS Inc.、イリノイ州 Chicago)。

10

【0143】

b. インビボウサギ動静脈 (AV) シャント血栓症モデル

20

Wong et al. (Wong, P. C. et al. J Pharmacol Exp Ther 2000, 292, 351-357)によって記載されているウサギ AV シャントモデルを本研究で使うことができる。雄のニュージーランドホワイトラビットをケタミン (50 mg/kg + 50 mg/kg/時間、筋肉内注射) およびキシラジン (10 mg/kg + 10 mg/kg/時間、筋肉内注射) で麻酔する。これらの麻酔剤は、必要に応じて追加する。大腿動脈、頸静脈および大腿静脈を単離し、カテーテル挿入する。生理食塩水を満たした AV シャント装置を、大腿動脈および大腿静脈のカニューレの間に接続する。AV シャント装置は、タイゴンチューブの外部品 (長さ = 8 cm; 内径 = 7.9 mm) およびチューブの内部品 (長さ = 2.5 cm; 内径 = 4.8 mm) からなる。AV シャントはまた、長さ 8 cm の 2-0 絹糸も含む (Ethicon、ニュージャージー州 Somerville)。血液は、大腿動脈から AV シャントを介して大腿静脈内へと流れる。血流が絹糸に曝されることで、顕著な血栓の形成が誘発される。40分後、シャントを取り外し、血栓で覆われた絹糸を秤量する。試験薬剤またはビヒクルは、AV シャントを開く前に与える (静脈内、腹腔内、皮下、または経口)。血栓形成の%阻害をそれぞれの治療群について決定する。 ID_{50} 値 (血栓形成の50%の阻害を生じる用量) は、ヒルのS字形 E_{max} 方程式を用いて、非線形最小二乗回帰プログラムによって推定する (Delta Graph; SPSS Inc.、イリノイ州 Chicago)。

30

【0144】

V. 医薬組成物、配合物および組合せ

本発明の化合物は、錠剤、カプセル (そのそれぞれに持続放出または徐放配合物が含まれる)、丸薬、散剤、顆粒、エリキシル、チンキ剤、懸濁液、シロップ、および乳剤などの経口剤形で投与することができる。これらはまた、すべて医薬分野の技術者に周知の剤形を用いて、静脈内 (ボラスもしくはインフュージョン)、腹腔内、皮下、または筋肉内の形態でも投与し得る。これらは単独で投与することができるが、一般的には、選択した投与経路および標準の医薬的实施に基づいて選択された医薬担体と共に投与する。

40

【0145】

用語「医薬組成物」とは、本発明の化合物を少なくとも1つの追加の医薬的に許容される担体と組み合わせて含む組成物を意味する。「医薬的に許容される担体」とは、生物活性剤を動物、特に哺乳動物にデリバリーするための当分野で一般に許容される媒体をいい、すなわち、投与様式および剤形の性質に応じて、アジュバント、希釈剤などの賦形剤ま

50

たはビヒクル、保存料、充填剤、流れ調節剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、香料、香料、抗細菌剤、抗真菌剤、潤滑剤および分注剤が含まれる。医薬的に許容される担体は、十分に当業者の視野内にあるいくつかの要素に従って配合する。これらには、それだけには限定されないが、配合する活性剤の種類および性質；薬剤を含む組成物を投与する対象；組成物の意図する投与経路；ならびに標的とする治療適応症が含まれる。医薬的に許容される担体には、水性および非水性の液体媒体がどちらも含まれ、また、様々な固体および半固体剤形も含まれる。そのような担体には、活性剤に加えていくつかの異なる成分および添加剤が含まれることができ、そのような追加の成分は、当業者に周知の様々な理由、たとえば、活性剤、結合剤などの安定化のために配合物に含められる。適切な医薬的に許容される担体、およびその選択に関連する要素の記載は、たとえばRemington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, 1990などの様々な容易に入手可能な情報源中に見つかる。

10

【0146】

本発明の化合物の投薬レジメンは、もちろん、特定の薬剤の薬力学的特徴ならびにその投与の様式および経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康状態、病状、および重量；症状の性質および程度；同時治療の種類；治療の頻度；投与経路、患者の腎臓および肝臓機能、ならびに所望する効果などの既知の要素に応じて変化する。医師または獣医師は、血栓塞栓性障害の進行の予防、対抗、または停止を行うために必要な薬物の有効量を決定および処方することができる。

【0147】

20

一般的な指針として、それぞれの活性成分の1日経口用量は、示した効果のために使用した場合、1日あたり約0.001～約1000mg／体重1kg、好ましくは約0.01～約100mg／体重1kg、最も好ましくは約0.1～約20mg／kg／日の範囲である。静脈内では、最も好ましい用量は、定速インフュージョン中に約0.001～約10mg／kg／分の範囲である。本発明の化合物は、1回の1日用量で投与してもよく、または合計1日用量を1日2、3、または4回の分割用量で投与し得る。

【0148】

本発明の化合物は、非経口投与（たとえば、静脈内、動脈内、筋肉内、または皮下）でも投与することができる。静脈内または動脈内投与した場合、用量を連続的にまたは断続的に与えることができる。さらに、活性医薬成分の徐放性を確実にするために、配合物を筋肉内および皮下デリバリー用に開発することができる。

30

【0149】

本発明の化合物は、適切な鼻腔内ビヒクルの局所的使用を介して鼻腔内形態で、または経皮皮膚パッチを用いた経皮経路を介して投与することができる。経皮デリバリー系の形態で投与した場合、用量の投与は、もちろん、投薬レジメン全体にわたって断続的ではなく連続的となる。

【0150】

化合物は、典型的には、意図する投与形態、たとえば、経口錠剤、カプセル、エリキシル、およびシロップに関して適切に選択され、かつ慣用の医薬的实施に一貫した、適切な医薬希釈剤、賦形剤、または担体（本明細書中で医薬担体と総称する）と混合して投与する。

40

【0151】

たとえば、錠剤またはカプセルの形態の経口投与では、活性薬物の構成成分を、ラクトース、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどの経口、無毒性の医薬的に許容される不活性担体と組み合わせることができ；液剤形態の経口投与では、経口薬の構成成分を、エタノール、グリセロール、水などの任意の経口、無毒性の医薬的に許容される不活性担体と組み合わせることができ。さらに、所望または必要に応じて、適切な結合剤、潤滑剤、崩壊剤、および着色料も混合物中に取り込ませることができる。適切な結合剤には、デンプン、ゼラチン、グルコースまたはβ-ラクトース等の天

50

然糖、コーンシロップ、アカシア、トラガカント、またはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが含まれる。これらの剤形中で使用される潤滑剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、それだけには限定されないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサントガムなどが含まれる。

【0152】

本発明の化合物はまた、小単層ベシクル、大単層ベシクル、および多重膜ベシクルなどのリポソームデリバリー系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリンアミン、またはホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から形成することができる。

10

【0153】

本発明の化合物はまた、標的可能な薬物担体として可溶性ポリマーとカップリングさせてもよい。そのようなポリマーには、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンが含まれることができる。さらに、本発明の化合物は、薬物の徐放性を達成するために有用な生分解性ポリマーのクラス、たとえば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸のコポリマー、ポリεカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレート、およびヒドロゲルの架橋結合または両親媒性ブロックコポリマーとカップリングさせてもよい。

20

【0154】

投与に適した剤形（医薬組成物）は、1単位用量あたり約1ミリグラム～約1000ミリグラムの活性成分を含み得る。これらの医薬組成物では、活性成分は通常、組成物の全重量に基づいて約0.1～95重量%の量で存在する。

【0155】

ゼラチンカプセルは、活性成分およびラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などの粉末担体を含み得る。同様の希釈剤を用いて圧縮錠剤を作製することができる。錠剤およびカプセルはどちらも、時間単位の一定期間にわたって医薬品の連続放出をもたらすために、持続放出生成物として製造することができる。圧縮錠剤は、不快な味が存在する場合は隠し、錠剤を大気から保護するために糖でコーティングもしくはフィルムでコーティングするか、または胃腸管内での選択的崩壊のために腸溶コーティングすることができる。

30

【0156】

経口投与用の液剤剤形は、患者の承諾を増加させるために着色料および香味料を含むことができる。

【0157】

一般に、水、適切な油、生理食塩水、デキストロース水溶液（グルコース）、ならびに関連する糖溶液およびプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコールが、非経口液剤用の適切な担体である。非経口投与用の液剤は、好ましくは、活性成分の水溶性の塩、適切な安定化剤、および必要な場合は、バッファー物質を含む。亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸などの抗酸化剤が、単独でまたは組み合わせて、適切な安定化剤である。また、クエン酸およびその塩ならびにEDTAナトリウムも使用される。さらに、非経口液剤は、塩化ベンザルコニウム、メチルまたはプロピルパラベン、およびクロロブタノールなどの保存料を含むことができる。

40

【0158】

適切な医薬担体は、当分野の標準の参考書籍であるRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Companyに記載されている。

【0159】

本発明の化合物を他の抗凝血剤と組み合わせる場合、たとえば、1日用量は、患者の体

50

重 1 キログラムあたり約 0.1 ～ 約 100 ミリグラムの本発明の化合物および約 0.1 ～ 約 100 ミリグラムであり得る。錠剤剤形には、一般に、本発明の化合物は 1 単位用量あたり約 5 ～ 約 100 ミリグラムの量で存在し、第 2 の抗凝血剤は 1 単位用量あたり約 1 ～ 約 50 ミリグラムの量で存在し得る。

【0160】

本発明の化合物を抗血小板剤と組み合わせて投与する場合、一般的な指針として、典型的には、1 日用量は、患者の体重 1 キログラムあたり約 0.01 ～ 約 25 ミリグラムの本発明の化合物および約 50 ～ 約 150 ミリグラムの抗血小板剤、好ましくは 約 0.1 ～ 約 1 ミリグラムの本発明の化合物および約 1 ～ 約 3 ミリグラムの抗血小板剤であり得る。

【0161】

本発明の化合物を血栓溶解剤と組み合わせて投与する場合、典型的には、1 日用量は、患者の体重 1 キログラムあたり約 0.1 ～ 約 1 ミリグラムの本発明の化合物であってよく、血栓溶解剤の場合は、本発明の化合物と共に投与した場合、単独で投与した場合の血栓溶解剤の通常用量を約 50 ～ 80 % 減少してもよい。

【0162】

特に単一の単位用量として提供した場合、合わせた活性成分間の化学的相互作用の潜在性が存在する。このため、本発明の化合物と第 2 の治療剤とを単一の単位用量中で組み合わせた場合、活性成分を単一の単位用量中で組み合わせるが、活性成分間の物理的接触を最小限にする（すなわち減少させる）ように配合する。たとえば、1 つの活性成分を腸溶コーティングし得る。活性成分の 1 つを腸溶コーティングすることによって、合わせた活性成分間の接触を最小限にすることが可能となるだけでなく、これらの構成成分のうちの 1 つが胃ではなく腸管で放出されるように、これらの構成成分のうちの 1 つを胃腸管内で放出させることが制御可能となる。また、活性成分のうちの 1 つを、胃腸管全体にわたる持続放出に影響を与え、かつ合わせた活性成分間の物理的接触を最小限にする役割をも果たす物質でコーティングしてもよい。さらに、持続放出される構成成分を、この構成成分の放出が腸管内でのみ起こるように、さらに腸溶コーティングすることができる。さらに別の手法は、活性構成成分をさらに分離するために、一方の構成成分を持続放出および／または腸内放出ポリマーでコーティングし、他の構成成分も低粘度グレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などのポリマーまたは当分野で知られている他の適切な物質でコーティングする、組合せ生成物の配合を含む。ポリマーコーティングは、他の構成成分との相互作用に対するさらなるバリアーを形成する役割を果たす。

【0163】

単一の剤形で投与するか別々の形態で投与するかにかかわらず同時に同一の様式で投与する本発明の組合せ生成物の構成成分間の接触を最小限にするこれらおよび他の方法は、本開示によって当業者に容易に明らかであろう。

【0164】

別の実施形態では、本発明は、カリウムチャネル開口剤、カリウムチャネル遮断剤、カルシウムチャネル遮断剤、ナトリウム水素交換輸送体阻害剤、抗不整脈剤、抗アテローム性動脈硬化剤、抗凝血剤、抗血栓剤、血栓溶解促進剤、フィブリノーゲン拮抗剤、利尿剤、降圧剤、ATPase 阻害剤、鉍質コルチコイド受容体拮抗剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、抗糖尿病剤、抗炎症剤、抗酸化剤、血管形成モジュレーター、抗骨粗鬆症剤、ホルモン補充治療、ホルモン受容体モジュレーター、経口避妊剤、抗肥満剤、抗鬱剤、抗不安剤、抗精神病剤、抗増殖剤、抗腫瘍剤、抗潰瘍および胃食道逆流剤、成長ホルモン剤および／もしくは成長ホルモン分泌促進物質、甲状腺模倣体、抗感染剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗真菌剤、コレステロール／脂質降下剤および脂質プロファイル治療、ならびに虚血性プレコンディショニングおよび／もしくは心筋気絶を模倣する薬剤、またはその組合せから選択される追加の治療剤（複数可）をさらに含む医薬組成物を提供する。

【0165】

別の実施形態では、本発明は、抗不整脈剤、降圧剤、抗凝血剤、抗血小板剤、トロロン阻害剤、血栓溶解剤、線維素溶解剤、カルシウムチャネル遮断剤、カリウムチャネル遮

10

20

30

40

50

断剤、コレステロール／脂質低下剤、またはその組合せから選択される追加の治療剤（複数可）をさらに含む医薬組成物を提供する。

【0166】

別の実施形態では、本発明は、ワルファリン、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、合成五糖、ヒルジン、アルガトロバン、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、スリダク、インドメタシン、メフェナメート、ジピリダモール、ドロキシカム、ジクロフェナク、スルフィンピラゾン、ピロキシカム、チクロピジン、クロピドグレル、チロフィバン、エプチフィバチド、アブシキシマブ、メラガトラン、キシメラガトラン、ジスルファトヒルジン、組織プラスミノゲン活性化因子、改変組織プラスミノゲン活性化因子、アニストレプラーゼ、ウロキナーゼ、およびストレプトキナーゼ、またはその組合せから選択される追加の治療剤（複数可）をさらに含む医薬組成物を提供する。

10

【0167】

別の実施形態では、本発明は、追加の治療剤が、ACE阻害剤、AT-1受容体拮抗剤、 β -アドレナリン作動性受容体拮抗剤、ETA受容体拮抗剤、二重ETA/AT-1受容体拮抗剤、レニン阻害剤（アリスケリン(alliskerin)）および血管ペプチダーゼ阻害剤から選択される降圧剤、イクル(IKUr)阻害剤から選択される抗不整脈剤、トロンビン阻害剤、抗トロンビン-III活性化剤、ヘパリン補因子II活性化剤、他の第XIIa因子阻害剤、他のカリクレイン阻害剤、プラスミノゲン活性化阻害剤(PAI-1)拮抗剤、トロンビン活性化可能線維素溶解阻害剤(TAFI)阻害剤、第VIIa因子阻害剤、第IXa因子阻害剤、および第Xa因子阻害剤から選択される抗凝血剤、もしくはGP IIb/IIIa遮断剤、GP IIb/IX遮断剤、プロテアーゼ活性化受容体1(PAR-1)拮抗剤、プロテアーゼ活性化受容体4(PAR-4)拮抗剤、プロスタグランジンE2受容体EP3拮抗剤、コラーゲン受容体拮抗剤、ホスホジエステラーゼIII阻害剤、P2Y₁受容体拮抗剤、P2Y₁₂拮抗剤、トロンボキサン受容体拮抗剤、シクロオキシゲナーゼ-1阻害剤、およびアスピリンから選択される抗血小板剤、またはその組合せである、医薬組成物を提供する。

20

【0168】

別の実施形態では、本発明は、追加の治療剤（複数可）が抗血小板剤またはその組合せである医薬組成物を提供する。

【0169】

別の実施形態では、本発明は、追加の治療剤が抗血小板剤クロピドグレルである医薬組成物を提供する。

30

【0170】

本発明の化合物は、単独で、または1つもしくは複数の追加の治療剤と組み合わせて投与することができる。「組み合わせて投与」または「組合せ療法」とは、本発明の化合物および1つまたは複数の追加の治療剤を治療する哺乳動物に同時に投与することを意味する。組み合わせて投与した場合、それぞれの構成成分を同時または異なる時点で任意の順序で逐次的に投与し得る。したがって、それぞれの構成成分を別々であるが十分に近い時間に投与して、所望の治療効果をもたらし得る。

【0171】

本発明の化合物と組み合わせて投与することができる化合物には、それだけには限定されないが、抗凝血剤、抗トロンビン剤、抗血小板剤、線維素溶解性、抗高脂血症剤、降圧剤、および抗虚血剤が含まれる。

40

【0172】

本発明の化合物と組み合わせて使用し得る他の抗凝血剤（または凝血阻害剤）には、ワルファリン、ヘパリン（未分画ヘパリンまたは任意の市販の低分子量ヘパリン、たとえばLOVENOX（登録商標））、合成五糖、ヒルジンおよびアルガトロバンを含めた直接作用性トロンビン阻害剤、他の第VIIa因子阻害剤、第IXa因子阻害剤、第Xa因子阻害剤（たとえば、Arixtra（登録商標）、アピキサバン、リバロキサバン、LY-517717、DU-176b、DX-9065a、および国際公開公報WO98/5

50

7951号、国際公開公報W003/026652号、国際公開公報W001/047919号、および国際公開公報W000/076970号に開示されているもの）、第XIa因子阻害剤、ならびに当分野で知られている活性TAFIおよびPAI-1の阻害剤が含まれる。

【0173】

本明細書中で使用する用語、抗血小板剤（または血小板阻害剤）とは、たとえば血小板の凝集、接着または顆粒成分の分泌を阻害することによって、血小板の機能を阻害する薬剤を示す。そのような薬剤には、それだけには限定されないが、アセトアミノフェン、アスピリン、コデイン、ジクロフェナク、ドロキシカム、フェンタニル、イブプロフェン、インドメタシン、ケトロラック、メフェナメート、モルヒネ、ナプロキセン、フェナセチン、ピロキシカム、スフェンタニル、スルフィンピラゾン、スリンダク、およびその医薬的に許容される塩またはプロドラッグなどの、様々な知られている非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）が含まれる。NSAIDのうち、アスピリン（アセチルサリチル酸またはASA）およびピロキシカムが好ましい。他の適切な血小板阻害剤には、糖タンパク質IIb/IIIa拮抗剤（たとえば、チロフィバン、エプチフィバチド、アブシキシマブ、およびインテグレリン）、トロンボキサン-A2-受容体拮抗剤（たとえばイフェトロバン）、トロンボキサン-A-合成酵素阻害剤、ホスホジエステラーゼIII（PDE-III）阻害剤（たとえば、ジピリダモール、シロスタゾール）、およびPDE-V阻害剤（シルденаフィルなど）、プロテアーゼ活性化受容体1（PAR-1）拮抗剤（たとえば、E-5555、SCH-530348、SCH-203099、SCH-529153およびSCH-205831）、ならびにその医薬的に許容される塩またはプロドラッグが含まれる。

10

20

【0174】

アスピリンを用いてまたは用いずに本発明の化合物と組み合わせて使用する適切な抗血小板剤の他の例は、ADP（アデノシン二リン酸）受容体拮抗剤、好ましくはプリン作動性受容体 P_2Y_1 および P_2Y_{12} の拮抗剤であり、 P_2Y_{12} がより一層好ましい。好ましい P_2Y_{12} 受容体拮抗剤には、クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル、およびAZD-6140、カングレロール、ならびにその医薬的に許容される塩またはプロドラッグが含まれる。アスピリンよりも使用時に胃腸管に穏やかであることが知られているので、チクロピジンおよびクロピドグレルも好ましい化合物である。クロピドグレルがより一層好ましい薬剤である。

30

【0175】

好ましい例は、本発明の化合物、アスピリン、および別の抗血小板剤の3つ組の組み合わせである。好ましくは、抗血小板剤はクロピドグレルまたはプラスグレル、より好ましくはクロピドグレルである。

【0176】

本明細書中で使用する用語、トロンビン阻害剤（または抗トロンビン剤）とは、セリンプロテアーゼトロンビンの阻害剤を示す。トロンビンを阻害することによって、トロンビン媒介性血小板活性化（すなわち、たとえば、血小板の凝集、および／もしくはセロトニンを含めた血小板顆粒成分の分泌）ならびに／またはフィブリン形成などの様々なトロンビン媒介性プロセスが乱される。いくつかのトロンビン阻害剤が当業者に知られており、これらの阻害剤は、本化合物と組み合わせて使用することが企図される。そのような阻害剤には、それだけには限定されないが、ボロアルギニン誘導体、ボロペプチド、ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、ダビガトラン、AZD-0837、および国際公開公報W098/37075号や国際公開公報W002/044145号に開示されているもの、ならびにその医薬的に許容される塩およびプロドラッグが含まれる。ボロアルギニン誘導体およびボロペプチドには、ボロン酸のN-アセチルおよびペプチド誘導体、たとえばリシン、オルニチン、アルギニン、ホモアルギニンのC末端 α -アミノボロン酸誘導体ならびにその対応するイソチオウロニウム類似体が含まれる。本明細書中で使用する用語、ヒルジンには、ジスルファートヒルジンなどの、本明細書中でヒルログと呼ぶヒルジンの適切

40

50

な誘導体または類似体が含まれる。

【0177】

本明細書中で使用する用語、血栓溶解剤 (thrombolytic agent) (もしくは線維素溶解剤 (fibrinolytic agent)) (または血栓溶解剤 (thrombolytics) もしくは線維素溶解剤 (fibrinolytics)) とは、血餅 (血栓) を溶解する薬剤を示す。そのような薬剤には、その医薬的に許容される塩またはプロドラッグを含めた、組織プラスミノゲン活性化因子 (TPA、天然または組換え) およびその変形、アニストレプラゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、テネクテプラゼ (TNK)、ラノテプラゼ (nPA)、第V I I a 因子阻害剤、トロンビン阻害剤、第I X a、X a、およびX I a 因子の阻害剤、P A I - I 阻害剤 (すなわち組織プラスミノゲン活性化因子阻害剤の失活剤)、活性T A F I の阻害剤、 α -2-抗プラスミン阻害剤、ならびにアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼ活性化剤の複合体が含まれる。本明細書中で使用する用語、アニストレプラゼとは、たとえば、その開示が本明細書中に参照により組み込まれている欧州特許出願第028,489号に記載されている、アニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼ活性化剤の複合体をいう。本明細書中で使用する用語、ウロキナーゼとは、二本鎖および単鎖ウロキナーゼをどちらも示すことを意図し、後者は本明細書中でプロウロキナーゼとも呼ぶ。

【0178】

本発明の化合物と組み合わせて使用する適切なコレステロール/脂質降下剤および脂質プロフィール治療の例には、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤 (たとえば、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、および他のスタチン)、低密度リポタンパク質 (L D L) 受容体活性モジュレーター (たとえば、H O E - 4 0 2、P C S K 9 阻害剤)、胆汁酸金属イオン封鎖剤 (たとえば、コレステラミンおよびコレステポール)、ニコチン酸またはその誘導体 (たとえばN I A S P A N (登録商標))、G P R 1 0 9 B (ニコチン酸受容体) モジュレーター、フェノフィブリン酸誘導体 (たとえば、ゲムフィブロジル、クロフィブラート、フェノフィブラートおよびベンザフィブラート) ならびに他のペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (P P A R) α モジュレーター、P P A R δ モジュレーター (たとえばG W - 5 0 1 5 1 6)、P P A R γ モジュレーター (たとえばロシグリタゾン)、P P A R α 、P P A R γ およびP P A R δ の様々な組合せの活性を変調する複数の機能を有する化合物、プロブコールまたはその誘導体 (たとえばA G I - 1 0 6 7)、コレステロール吸収阻害剤および/またはニーマン-ピックC 1 様トランスポーター阻害剤 (たとえばエゼチミベ)、コレステロールエステル転送タンパク質阻害剤 (たとえばC P - 5 2 9 4 1 4)、スクワレン合成酵素阻害剤および/もしくはスクワレンエポキシダーゼ阻害剤またはその混合物、アシル補酵素A:コレステリルアシルトランスフェラーゼ (A C A T) 1 阻害剤、A C A T 2 阻害剤、二重A C A T 1 / 2 阻害剤、回腸胆汁酸輸送阻害剤 (または頂端ナトリウム共依存性胆汁酸輸送阻害剤)、ミクロソームトリグリセリド転送タンパク質阻害剤、肝臓-X-受容体 (L X R) α モジュレーター、L X R β モジュレーター、L X R 二重 α / β モジュレーター、F X R モジュレーター、 ω 3 脂肪酸 (たとえば3-P U F A)、植物スタノールおよび/または植物スタノールの脂肪酸エステル (たとえば、B E N E C O L (登録商標) マーガリンに使用されるシトスタノールエステル)、内皮リパーゼ阻害剤、および逆コレステロール輸送を活性化するH D L 機能的模倣体 (たとえば、a p o A I 誘導体またはa p o A I ペプチド模倣体) が含まれる。

【0179】

本発明の化合物は、トロンビン、第V I I a、I X a、X a、X I a 因子、および/または血漿カリクレインの阻害に関連する試験またはアッセイにおいて、標準または参照化合物、たとえば品質基準または対照としても有用である。そのような化合物は、たとえば、トロンビン、第V I I a、I X a、X a、X I a 因子、および/または血漿カリクレインに関連する医薬研究で使用するための市販のキット中で提供し得る。X I a。たとえば、本発明の化合物は、その既知の活性を、未知の活性を有する化合物と比較するためのア

ッセイにおいて参照として使用することができる。これにより、特に試験化合物が参照化合物の誘導体である場合、実験者はアッセイが適切に行われていることを確認し、比較の基準を提供することができる。新しいアッセイまたはプロトコルを開発する際、本発明による化合物を使用してその有効性を試験することができる。

【0180】

本発明の化合物はまた、トロンビン、第V I I a、I X a、X a、X I a因子、および／または血漿カリクレインに関連する診断的アッセイにおいても使用し得る。たとえば、未知の試料中のトロンビン、第V I I a、I X a、X a、X I a因子、および／または血漿カリクレインの存在は、関連する発色基質、たとえば第X I a因子にはS 2 3 6 6を、試験試料および所望により本発明の化合物のうちの1つを含む一連の溶液に加えることによって、決定することができる。p N Aの生成が試験試料を含む溶液中では観察されるが、本発明の化合物の存在下では観察されない場合、第X I a因子が存在していたと結論付けられる。

10

【0181】

また、非常に強力かつ選択的な本発明の化合物、すなわち、標的プロテアーゼに対する K_i 値が $0.001\mu\text{M}$ 以下であり、他のプロテアーゼに対する K_i 値が $0.1\mu\text{M}$ 以上であるものを、血清試料中のトロンビン、第V I I a、I X a、X a、X I a因子、および／または血漿カリクレインの定量に関連する診断的アッセイで使用し得る。たとえば、血清試料中の第V I I a因子の量は、関連する発色基質S 2 3 6 6の存在下で、本発明の強力かつ選択的な第V I I a因子阻害剤を用いたプロテアーゼ活性の注意深い滴定によって決定することができる。

20

【0182】

本発明には製品も包含される。本明細書中で使用する製品には、それだけには限定されないが、キットおよびパッケージが含まれることを意図する。本発明の製品は、(a)第1の容器；(b)第1の容器内に位置する、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩形態を含む第1の治療剤を含む医薬組成物；ならびに(c)医薬組成物が血栓塞栓性および／または炎症性の障害を治療するために使用できること(上記定義のとおり)を記述した添付文書を含む。別の実施形態では、添付文書には、血栓塞栓性および／または炎症性の障害を治療するために医薬組成物を第2の治療剤と組み合わせて使用できること(上記定義のとおり)が記述されている。製品は、(d)第2の容器であって、構成成分(a)および(b)が第2の容器内に位置し、構成成分(c)が第2の容器内または外に位置する容器をさらに含むことができる。第1および第2の容器内に位置するとは、それぞれの容器がその境界内に物品を保持していることを意味する。

30

【0183】

第1の容器は入れ物であり、医薬組成物を保持するために使用する。この容器は、製造、保管、輸送、および／または個別／バルク販売用であることができる。第1の容器は、ボトル、ジャー、バイアル、フラスコ、シリンジ、チューブ(たとえばクリーム調製物用)、または医薬生成物の製造、保持、保管、もしくは分配に使用される任意の他の容器に及ぶことを意図する。

【0184】

第2の容器は、第1の容器および所望により添付文書を保持するために使用するものである。第2の容器の例には、それだけには限定されないが、箱(たとえば、ボール紙またはプラスチック)、クレート、カートン、袋(たとえば、紙またはプラスチックの袋)、パウチ、およびサックが含まれる。添付文書は、テープ、糊、ステープル、もしくは別の付着方法によって第1の容器の外側に物理的に付着させるか、または、第1の容器と物理的にまったく付着させずに第2の容器内に置くことができる。あるいは、添付文書は第2の容器の外側に位置する。第2の容器の外側に位置する場合、添付文書はテープ、糊、ステープル、または別の付着方法によって物理的に付着していることが好ましい。あるいは、添付文書は物理的に付着させずに第2の容器の外側に隣接または接触していることができる。

40

50

【0185】

添付文書は、第1の容器内に位置する医薬組成物に関する情報を列挙したラベル、タグ、マーカなどである。列挙する情報は、通常、製品を販売する地域を統治している規制機関（たとえば米国食品薬品局）によって決定される。好ましくは、添付文書は、医薬組成物が認可された適応症を具体的に列挙する。添付文書は、それ内または上に記載されている情報を読むことができる任意の物質で作製し得る。好ましくは、添付文書は、それ上に所望の情報を形成した（たとえば、印刷または塗布した）印刷可能な物質（たとえば、紙、プラスチック、ボール紙、ホイル、裏面粘着式の紙またはプラスチックなど）である。

【0186】

10

本発明の他の特長は、本発明を例示するために提示し、それだけには限定されないことを意図する、以下の例示的な実施形態の説明の過程で明らかとなろう。

【0187】

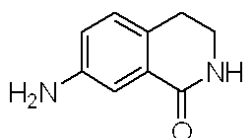
（実施例）

以下の実施例は、本明細書中に開示した方法を用いて調製、単離および特徴づけた。以下の実施例は、本発明の部分的な範囲を実証するものであり、本発明の範囲を限定することを意図しない。

中間体1：7-アミノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン

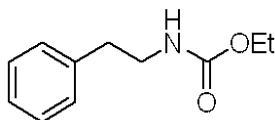
【化38】

20



中間体1A：

【化39】



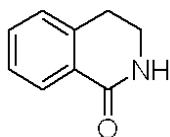
【0188】

30

クロロギ酸エチル（20.8 g、0.192 mol）を、ジエチルエーテル（500 mL）中のフェネチルアミン（15.5 g、0.128 mol）およびトリエチルアミン（180 mL）の溶液に、反応の内部温度を10℃未満に維持しながら滴下した。反応混合物をさらに2時間、周囲温度で攪拌し、その後、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、生じた油状物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～100%のEtOAc）によって精製して、中間体1A（23.1 g、94%）が得られた。MS (ESI) m/z 193.4 ($M+H$)⁺。

中間体1B：

【化40】



40

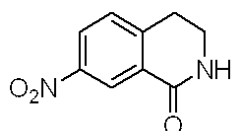
【0189】

中間体1A（4 g、0.02 mol）を、五酸化リン（5 g）およびオキシ塩化リン（25 mL）の混合物中で2時間還流した。反応混合物を真空下で油状物まで濃縮し、氷で注意深く反応停止させ、次いで炭酸水素ナトリウムで中和し、ジエチルエーテルで抽出した。合わせた有機物を水（2×50 mL）、ブラインで洗浄し、乾燥させ（ $MgSO_4$ ）、真空下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～100%のEtOAc）によって精製して、中間体1B（1.1 g、38%）が得られた。

50

中間体 1 C :

【化 4 1】



【0190】

中間体 1 B (1.1 g、7.48 mmol) を、硫酸 (1 mL) および発煙硝酸 (5 mL) の混合物に、0℃で撹拌しながら少量ずつ加えた。反応を周囲温度まで加温させ、2.5 時間撹拌した後、氷上に注いだ。沈殿物を濾過によって収集し、真空下で乾燥させて、中間体 1 C (770 mg、55% の収率) が白色固形物として得られた。

10

中間体 1

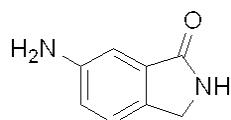
【0191】

中間体 1 C (700 mg、3.6 mmol) を、MeOH (25 mL) 中、10% の Pd/C (触媒) と共に H₂ 下 (60 psi) で 1 時間撹拌した。反応混合物を、セライト (登録商標) を通して濾過し、真空下で濃縮して、中間体 1 (500 mg、86% の収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.81 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 3.42 (t, J=6.55 Hz, 2 H) 6.84 (dd, J=8.13, 2.42 Hz, 2 H) 7.02 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=2.64 Hz, 1 H).

中間体 2 : 6-アミノイソインドリン-1-オン

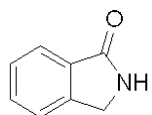
20

【化 4 2】



中間体 2 A :

【化 4 3】



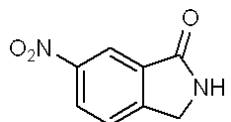
30

【0192】

MeOH (200 mL) 中の 2-シアノ安息香酸メチル (9.2 g、57 mmol) およびラネーニッケル (約 1 g まで) の溶液を、H₂ 下 (60 psi) で 16 時間撹拌した。反応混合物を、セライト (登録商標) を通して濾過し、真空下で濃縮して、中間体 2 A (7.5 g、99% の収率) が白色固形物として得られた。

中間体 2 B :

【化 4 4】



40

【0193】

硝酸カリウム (1.215 g、12.02 mmol) を、硫酸 (24 mL) 中の中間体 2 A (1.6 g、12.02 mmol) の溶液に、0℃で 10 分間かけて少量ずつ加えた。反応混合物を 3 時間、周囲温度で撹拌した。反応混合物を氷上に注ぎ、生じた沈殿物を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、中間体 2 B (1.85 g、10.38 mmol、86% の収率) がベージュ色固形物として得られた。

中間体 2

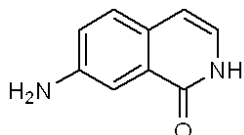
【0194】

50

MeOH (100 mL) 中の中間体 2 B (1.6 g、8.98 mmol) および Pd/C (0.18 g) の懸濁液を、H₂ 下 (1 atm) で 4 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを MeOH で洗浄した。合わせた濾液を真空下で濃縮した。粗固形物を MeOH (10 mL) で粉碎し、真空下で乾燥させて、中間体 2 (800 mg、5.40 mmol、60.1% の収率) がベージュ色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.15 (s, 2 H) 5.26 (s, 2 H) 6.77 (dd, J=8.25, 2.20 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 7.16 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 149.2 (M+H)⁺。

中間体 3 : 7-アミノイソキノリン-1 (2 H) -オン

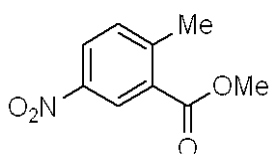
【化 4 5】



10

中間体 3 A :

【化 4 6】



20

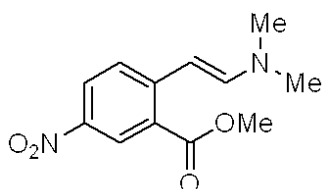
【0195】

CH₂Cl₂ (40 mL) 中の 2-メチル-5-ニトロ安息香酸 (2.69 g、14.85 mmol) に、塩化チオニル (5.42 mL、74.2 mmol) および DMF (0.5 mL) を加えた。混合物を 80 °C (油浴) で 3.5 時間攪拌した。室温まで冷却した後、溶媒を除去し、残渣をトルエンと共沸させた。粗固形物塩化アシルを真空下で 20 分間乾燥させた。その後、これを CH₂Cl₂ (20 mL) および MeOH (10 mL) に溶かし、室温で 30 分間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を EtOAc/ヘキサンで希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、中間体 3 A (2.8 g) が白色固形物として得られ、これを精製せずに次の工程で使用した。

30

中間体 3 B :

【化 4 7】



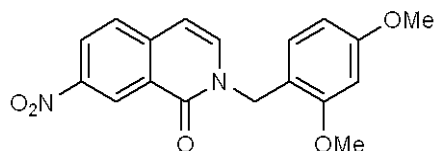
【0196】

中間体 3 A (2.38 g、12.19 mmol) および 1-tert-ブトキシ-N, N, N', N'-テトラメチルメタンジアミン (5.79 mL、28.0 mmol) の混合物を、115 °C (溶媒なし) で 3.5 時間加熱した。混合物を室温まで冷却した後、ヘキサン/EtOAc (6:1) で粉碎した。終夜室温で静置した後、沈殿物を濾過によって収集して、固形物の中間体 3 B (2.73 g、90% の収率) が得られた。

40

中間体 3 C :

【化 48】



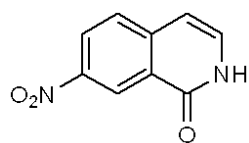
【0197】

トルエン（18 mL）中の中間体 3 B（3.0 g、11.99 mmol）に、（2,4-ジメトキシフェニル）メタンアミン（2.476 mL、16.48 mmol）を加えた。混合物を 125℃（油浴）で 3.5 時間撹拌した。色が深紅から黄色に変化した。混合物を室温まで冷却した後、EtOAc／ヘキサン（1：2）で粉砕し、終夜静置した。黄色沈殿物を濾過によって収集して、中間体 3 C（3.92 g、96%の収率）が得られた。

10

中間体 3 D：

【化 49】



【0198】

TFA（20.0 mL）中の中間体 3 C（1.2 g、3.53 mmol）を 85℃で 2.5 時間撹拌した。混合物を室温まで冷却した後、TFAを真空下で除去した。粗物質をメタノールで 1 回チェイスし、高真空下で乾燥させて、濃紫色固形物が得られた。固形物を EtOAc でさらに粉砕し、濾過によって収集して、中間体 3 D（1.0 g、100%）が TFA 溶媒和物として得られた。

20

中間体 3

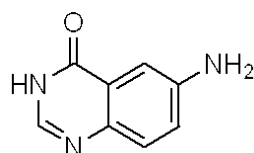
【0199】

中間体 3 D（710 mg、3.73 mmol）にテトラヒドロフラン（160 mL、25 ppmの BHT で安定化）および水（0.95 mL）を加えた。溶液をほぼ完全に溶解するまで超音波処理し、10%の Pd/C（290 mg）を加えた。その後、この溶液を水素バルーンで 50 分間水素化した。Pd/C を濾過によって除去し、濾液を濃縮して、わずかに黄色の固形物の中間体 3（570 mg、95%の収率）が得られた。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 5.47 (s, 2 H) 6.32 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.78 (d, J=4.95 Hz, 1 H) 6.95 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 2 H) 10.81 (s, 1 H); LC-MS 161 (M+H)。

30

中間体 4：6-アミノキナゾリン-4（3H）-オン

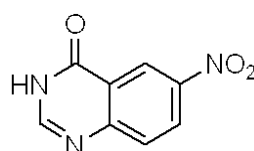
【化 50】



40

中間体 4 A：

【化 51】



【0200】

50

2 mL のマイクロ波バイアルにホルムアミド (1.5 mL、37.8 mmol) および 5-ニトロアントラニル酸 (917 mg、5.04 mmol) を入れて、黄色懸濁液が得られた。混合物をマイクロ波下、150℃で60分間加熱した。混合物を EtOAc (1 L) で希釈し、NaHCO₃ (飽和200 mL) およびブライン (200 mL) で洗浄した。有機層を MgSO₄ によって乾燥させ、濃縮して、中間体 4A (760 mg、79% の収率) が得られた。

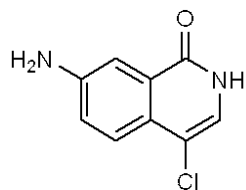
中間体 4

【0201】

1 L のフラスコに MeOH (500 mL) 中の中間体 4A (1 g、5.23 mmol) を加えて、黄色懸濁液が得られた。10% の Pd/C (0.056 g、0.523 mmol) を加えた。混合物を室温、水素バルーン下で4時間攪拌した。反応混合物を濾過し、黄色固形物 0.84 g (100%) に濃縮した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.60 (s, 2 H) 7.05 (dd, J=8.80, 2.75 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 11.80 (s, 1 H).

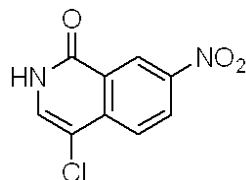
中間体 5 : 7-アミノ-4-クロロイソキノリン-1 (2H) -オン

【化52】



中間体 5A :

【化53】



【0202】

DMA (4.5 mL) 中の中間体 3D (299.7 mg、1.576 mmol) および N-クロロスクシンイミド (235 mg、1.760 mmol) の溶液を、200℃で10分間、マイクロ波によって加熱した。反応混合物を水 (40 mL) 中に注いだ。生成物を濾過によって単離し、空気乾燥させ、その後、真空下で乾燥させて、中間体 5A が黄色緑色固形物 (328.3 mg、93%) として得られた。LC/MS: 保持時間 = 0.99分、[M+H]⁺ = 225.1、227.1。勾配: 2分間で0~100%の溶媒B、1分間保持。流速: 5 mL/分。溶媒A: 10%のアセトニトリル、90%の水、0.1%のトリフルオロ酢酸。溶媒B: 90%のアセトニトリル、10%の水、0.1%のトリフルオロ酢酸。UV: 220 nm。カラム: Phenomenex Luna C18、30×4.6 mm、5ミクロン。

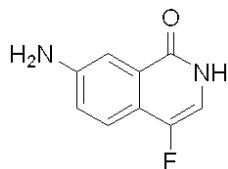
中間体 5

【0203】

塩化スズ (II) 二水和物 (1.25 g、5.54 mmol) を、MeOH (10 mL) 中の 31A (312 mg、1.389 mmol) および塩化アンモニウム (370 mg、6.92 mmol) の懸濁液に加え、反応混合物を室温で7時間攪拌した。その後、反応混合物を50℃の油浴に終夜入れた。飽和炭酸水素ナトリウムを加え、混合物を酢酸エチル (4×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、その後、真空下で濃縮して、中間体 5 が茶色固形物 (244 mg、90%) として得られた。MS (ESI) m/z 195.2、197.1 (M+H)⁺。

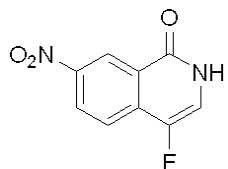
中間体 6 : 7-アミノ-4-フルオロイソキノリン-1 (2H) -オン

【化 5 4】



中間体 6 A :

【化 5 5】



10

【0 2 0 4】

20 mL のマイクロ波チューブに中間体 3 D (1.0 g、5.25 mmol)、Selectfluor (1.86 g、5.25 mmol) およびジメチルアセトアミド (10 mL) を入れた。茶色溶液を 150 °C で 15 分間マイクロ波照射した。反応混合物を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。20 個の 1.0 g スケールの反応を実施し、調製用 HPLC によって精製して、中間体 6 A (5.0 g、23 % の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 208.8 (M+H)⁺。

20

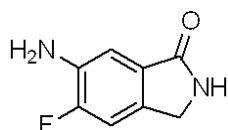
中間体 6

【0 2 0 5】

メタノール／THF (1 : 1、20 mL) 中の中間体 6 A (1.5 g、7.2 mmol) の溶液を炭素担持パラジウム (150 mg) に加え、生じた混合物を H₂ 下 (1 atm) で 3 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、中間体 6 が黄色固形物として得られた。収量 : 1.2 g、88 %。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.7 (s, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 5.8 (s, 1H). LCMS- (M+1)⁺ 178.8。

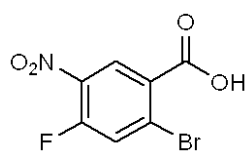
中間体 7 : 6-アミノ-5-フルオロイソインドリン-1-オン

【化 5 6】



中間体 7 A :

【化 5 7】



40

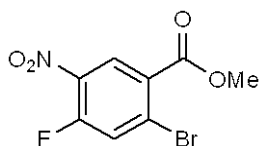
【0 2 0 6】

硝酸カリウム (11.54 g、114 mmol) を、硫酸 (228 mL) 中の 2-ブロモ-4-フルオロ安息香酸 (25 g、114 mmol) の溶液に、0 °C で、10 分間かけて少量ずつ加えた。反応混合物を 3 時間、周囲温度で攪拌した。反応混合物を氷上に注いだ。生じた沈殿物を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、中間体 7 A および 2-Br-4-F-6-ニトロ安息香酸 (9 : 1) の混合物が白色固形物 (19.5 g) として得られた。7 g のこの固形物を調製用 HPLC (0.1 % の TFA、H₂O / MeOH、35 % ~ 60 %) によって精製して、中間体 7 A (5.6 g、21.21 mmol) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 262.1/264.1 (M-H)⁻。

中間体 7 B :

50

【化 5 8】

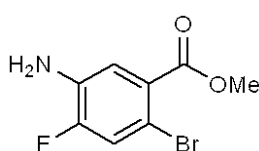


【0 2 0 7】

塩化チオニル (1.673 mL、22.92 mmol) をメタノール (100 mL) に 0℃で加え、30分間攪拌した。中間体 7A (5.5 g、20.83 mmol) を加え、混合物を 60℃で 18時間加熱した。反応混合物を白色固形物まで濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~50% の EtOAc、120 g のカラム) によって精製して、中間体 7B (5.03 g、18.09 mmol、87% の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 279.0/281.0 (M+H)⁺。

中間体 7C :

【化 5 9】

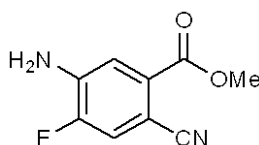


【0 2 0 8】

鉄 (5.02 g、90 mmol) を、エタノール (138 mL) / 水 (34.6 mL) / AcOH (6.92 mL) 中の中間体 7B (5.0 g、17.98 mmol) の溶液に、110℃ (浴温) で少量ずつ加えた。反応混合物を 1時間還流した。反応混合物を NaHCO₃ (水溶液、飽和) で中和し、H₂O (250 mL) で希釈し、EtOAc (2×400 mL) で抽出した。有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、中間体 7C (2.45 g、9.88 mmol、54.9% の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 248.1/250.1 (M+H)⁺。

中間体 7D :

【化 6 0】



【0 2 0 9】

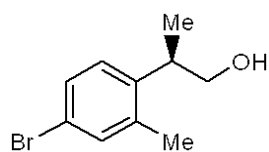
DMF (24.19 mL) 中のシアン化銅 (I) (0.812 g、9.07 mmol) および中間体 7C (1.5 g、6.05 mmol) の溶液を 2つの容器に分割し、180℃で 10分間マイクロ波照射した。反応混合物を NH₄OH (50 mL) および H₂O (50 mL) で希釈し、EtOAc (1×200 mL) で抽出した。有機物を NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~100% の EtOAc) によって精製して、中間体 7D (650 mg、3.35 mmol、55.4% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 195.2 (M+H)⁺。

中間体 7

【0 2 1 0】

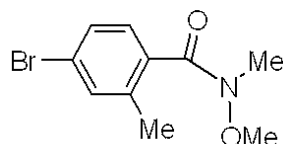
MeOH および NH₃ (20 mL、7.0 M) 中の中間体 7D (200 mg、1.03 mmol) およびラネーニッケルの混合物を、H₂下 (50 psi) で 16時間攪拌した。反応混合物をアセトン (100 mL) で希釈し、セライトを通して濾過し、濃縮した。生じた固形物を H₂O (20 mL) 中で粉碎し、真空下で乾燥させて、中間体 7 (100 mg、0.602 mmol、58.4% の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 166.9 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.14 - 5.43 (m, 2 H) 6.92 - 7.11 (m, 1 H) 7.10 - 7.28 (m, 1 H) 8.17 - 8.46 (m, 1 H)。

中間体 8 : (R) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル) プロパン - 1 - オール
【化 6 1】



中間体 8 A :

【化 6 2】



10

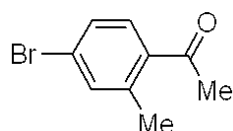
【0 2 1 1】

DCM (250 mL) に、塩化オキサリル (14.9 mL、170 mmol) および DMF (20 μ L、0.258 mmol) 中の 4 - ブロモ - 2 - メチル安息香酸 (30.5 g、142 mmol) の懸濁液を加えた。懸濁液を室温で 9 時間攪拌し、その後、濃縮して、酸塩化物 (33.1 g、定量的) がオフホワイト色結晶性固体として得られた。DCM (250 mL) およびアセトニトリル (50 mL) 中の N, O - ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド (16.60 g、170 mmol) およびピリジン (34.4 mL、425 mmol) の混合物に、0 $^{\circ}$ C で、DCM (100 mL) 中の上で調製した酸塩化物の溶液を、20 分間かけて滴下した。生じた懸濁液を氷浴から取り外し、室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を 2 N の HCl (2 $\times$)、H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、1 インチの SiO₂ を通して濾過し、濃縮して、中間体 8 A (34.6 g、134 mmol、95% の収率) が薄茶色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 258.1 (M+H)⁺。

20

中間体 8 B :

【化 6 3】



30

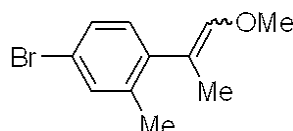
【0 2 1 2】

Et₂O (62.6 mL、188 mmol) 中の 3 M のヨウ化メチルマグネシウムを含む丸底フラスコに、Et₂O (200 mL) 中の中間体 8 A (34.6 g、134 mmol) の溶液を、室温で、カニユーレを介して 30 分間かけて滴下した。生じた懸濁液を室温で攪拌した。追加の Et₂O (20 mL、60 mmol) 中の 3 M のヨウ化メチルマグネシウムを加え、灰色溶液を室温で 5 時間攪拌した。反応を 0 $^{\circ}$ C まで冷却し、その後、H₂O で注意深く反応停止させた。濃厚な混合物を 1 N の HCl で酸性化し、その後、Et₂O (2 $\times$) で抽出した。合わせた有機物を 1 N の HCl およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、2 インチ (5.08 cm) の SiO₂ (Et₂O で溶出) を通して濾過し、濃縮した。粗生成物をヘキサンに溶かし、330 g のカラムに載せ、0 ~ 30% の酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出させて、中間体 8 B (20.2 g、94 mmol、70.0% の収率) が無色の結晶性固体として得られた。MS (ESI) m/z 213.1 (M+H)⁺。

40

中間体 8 C :

【化 6 4】



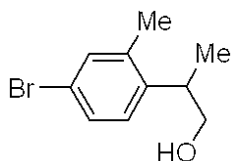
【0 2 1 3】

50

THF (100 mL) 中の (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (14.56 g、42.5 mmol) の懸濁液に、THF (50 mL) 中のカリウム *tert*-ブトキシド (4.77 g、42.5 mmol) を、室温、アルゴン下で加えた。赤色懸濁液を室温で30分間攪拌し、その後、THF (50 mL) 中の中間体8B (5.485 g、25.7 mmol) の溶液を加えた。生じた懸濁液を終夜室温で攪拌した。THFを減圧下で除去し、ヘキサン (300 mL) を残渣に加えた。生じた懸濁液を超音波処理し、その後、30分間攪拌した。Ph₃POを濾過によって除去し、濾液を濃縮した。残渣をアセトン (50.00 mL) に溶かし、ヨードメタン (8.05 mL、129 mmol) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAc/hex (2/8; 250 mL) 中で超音波処理した。生じた懸濁液を、小さなシリカパッドを通して濾過し、シリカをEtOAc/hex (2/8; 3×50 mL) で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をISCO: (120 g) 0~15%のEtOAc/hexの勾配によって精製し、約7%までのEtOAcで溶出させた。画分を合わせ、減圧下で濃縮して、中間体8C (5.770 g、23.93 mmol、93%の収率) (EおよびZ異性体の混合物) が無色の油状物として得られた。

中間体8D:

【化65】



【0214】

中間体8C (6.740 g、28.0 mmol)、ジオキサン (70 mL) およびHCl (濃) (25 mL) を含む混合物を60℃で1時間加熱した。ジオキサンを減圧下で除去し、残渣をEtOAc (150 mL) と水 (100 mL) との間で分配した。EtOAc相を水 (2×100 mL)、ブライン (1×100 mL) で洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去し、粗アルデヒドをMeOH (50 mL) に溶かし、0℃まで冷却した。この溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (2.12 g、55.9 mmol) を加え、反応を0℃で15分間攪拌し、その後、室温で5分間攪拌した。MeOHを減圧下で除去した。残渣をEtOAc (150 mL) に溶かし、水 (2×)、ブライン (1×) で洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。生じたEtOAc懸濁液を、シリカパッドを通して濾過し、パッドをEtOAc (3×) で洗浄し、EtOAc画分を濃縮して、中間体8D (5.531 g、24.14 mmol、86%の収率) が茶色っぽい油状物として得られた。MS (ESI) *m/z* 211.1 (M+H)⁺。

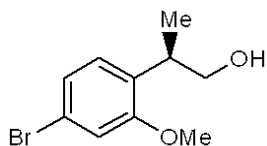
中間体8

【0215】

中間体8Dをキラル分割して中間体8を得ることは、Regis Wheelk-01 (R, R) カラムを用いたSFCによって達成した、500×21 mm、内径10 μm; 温度: 室温; 5%のイソプロパノール: 95%のCO₂; 流速: 65 mL/分; UV検出: 220 nm; 保持時間₁: 12.10 (R-立体異性体)、保持時間₂: 15.12 (S-立体異性体)。MS (ESI) *m/z* 211.1 (M+H)⁺-H₂O。¹H-NMR: (Jeol ECX-400) (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.32 (t, J=5.77 Hz, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 3.14 - 3.28 (m, 1 H) 3.63 - 3.77 (m, 2 H) 7.04 - 7.11 (m, 1 H) 7.32 (d, J=5.50 Hz, 2 H)。

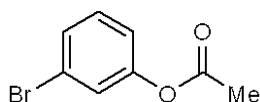
中間体9: (R)-2-(4-ブromo-2-メトキシフェニル)プロパン-1-オール

【化 6 6】



中間体 9 A :

【化 6 7】

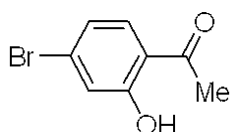


【0 2 1 6】

硫酸 (0.3 mL、5.63 mmol) を、3-ブロモフェノール (26.2 g、152 mmol) および無水酢酸 (15.3 mL、162 mmol) の十分に攪拌した混合物に加え、室温の水浴で冷却した。30 分後、揮発物をロータリーエバポレーターで除去した。氷を残渣に加え、その後、これをエーテル (3×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下で濃縮して、中間体 9 A (32.0 g、149 mmol、98% の収率) が琥珀色油状物として得られた。約 95% まで純粋。

中間体 9 B :

【化 6 8】

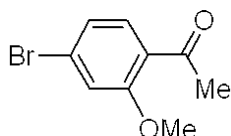


【0 2 1 7】

還流冷却器、窒素ガスの吸入口、HCl (気体) 溶出液をこすり落とすために水酸化ナトリウム溶液を備えた丸底フラスコ内で塩化アルミニウム (36 g、270 mmol) を中間体 9 A (32.0 g、149 mmol) に加えた。反応フラスコを 120 °C の油浴に入れた。反応混合物は液体となり、その後、1 時間かけて 165 °C に加温した。温度をこの温度で 1 時間維持し、その後、室温まで冷ました。固形の反応混合物にジクロロメタン (約 200 mL まで) を加えてスラリーを形成させた。スラリーを氷に加えた。反応混合物全体を処理するためにこのプロセスを複数回繰り返した。どちらの相も比較的透明になるまでジクロロメタン/水の混合物を攪拌し、その後、相を分離した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、その後、真空下で濃縮して、中間体 9 B (30.14 g、140 mmol、94% の収率) が暗赤色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 213、215.3 (M+H)⁺。約 90% まで純粋。

中間体 9 C :

【化 6 9】

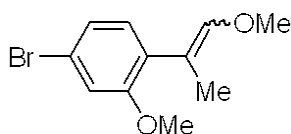


【0 2 1 8】

ヨードメタン (10.5 mL、168 mmol) を、DMF (100 mL) 中の中間体 9 B (30.14 g、140 mmol) の溶液に、0 °C で、30 分間かけて滴下した。30 分後、反応を室温まで 2.5 時間加温した。水 (250 mL) を加え、生じたタン色沈殿物を濾過し、水で洗浄して、中間体 9 C (29.64 g、129 mmol、92% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 229.231 (M+H)⁺。

中間体 9 D :

【化 70】

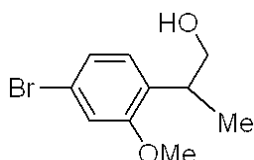


【0219】

中間体 8 C の調製に用いた手順と同様に、中間体 9 C (0.32 g、0.633 mmol) をカリウム *tert*-ブトキシドおよび (メトキシメチル) トリフェニルホスホニウムクロリド (53.7 g、157 mmol) と反応させて、中間体 9 D (18.965 g、73.8 mmol、77% の収率) が黄色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 257.1、259.1 (M+H)⁺。オレフィン異性体の 1 : 1 の混合物。約 95% まで純粋。

中間体 9 E :

【化 71】



【0220】

中間体 8 D の調製に用いた手順と同様に、中間体 9 D (19.0 g、73.8 mmol) を HCl と反応させ、その後、水素化ホウ素ナトリウムと反応させて、中間体 9 E (16.4 g、66.8 mmol、91% の収率) が淡黄色油状物として得られた。

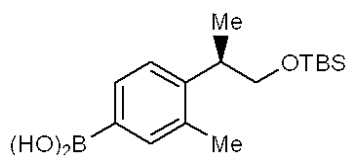
中間体 9

【0221】

中間体 9 E をキラル分割して中間体 9 を得ることは、Regis Wheel-01 (R, R) カラムを用いた SFC によって達成した、500 × 21 mm、内径 10 μm；温度：35 °C；5% のイソプロパノール：95% の CO₂；流速：70 ml / 分；UV 検出：276 nm；保持時間₁：9.9 (R-立体異性体)、保持時間₂：11.3 (S-立体異性体)。MS (ESI) m/z 227、229 (M-OH)⁺。

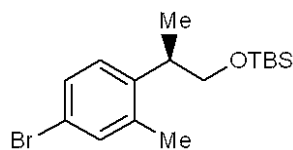
中間体 10 : (R) - 4 - (1 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) プロパン-2-イル) - 3 - メチルフェニルボロン酸

【化 72】



中間体 10 A :

【化 73】



【0222】

tert-ブチルジメチルクロロシラン (0.724 g、4.80 mmol) を、CH₂Cl₂ (25 mL) 中の中間体 8 (1 g、4.36 mmol) およびイミダゾール (0.594 g、8.73 mmol) の溶液に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応を CH₂Cl₂ (75 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄し、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (80 g のカラム、ヘキサン中に 0 ~ 25% の EtOAc) によって精製して、中間体 10 A (1.39 g、4.05 mmol、93% の収率) が透明な油状物と

10

20

30

40

50

して得られた。

中間体 10

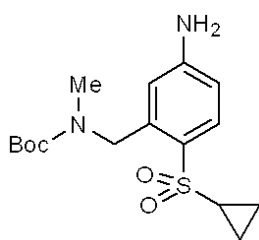
【0223】

BuLi (2.70 mL、4.32 mmol) を、THF (40 mL) 中の中間体 10 A (1.35 g、3.93 mmol) の溶液に、 -78°C で滴下した。5 分間攪拌した後、ホウ酸トリメチル (0.879 mL、7.86 mmol) を加え、冷却浴を取り外した。反応混合物を 14 時間、室温で攪拌した。反応混合物を Et_2O (100 mL) で希釈し、0.5 M の HCl (50 mL) で 5 分間洗浄した。有機相を分離し、 H_2O およびブラインで洗浄し (それぞれ 50 mL)、濃縮した。粗油状物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~100% の EtOAc 、40 g のカラム) によって精製して、中間体 10 (795 mg、2.58 mmol、65.6% の収率) が透明な固形物として得られた。MS (ESI) m/z 307.7 (M-H^-)。

10

中間体 11: tert-ブチル 5-アミノ-2-(シクロプロピルスルホニル)ベンジル (メチル)カルバメート

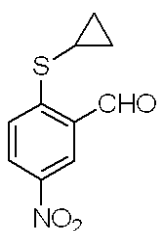
【化74】



20

中間体 11A:

【化75】



30

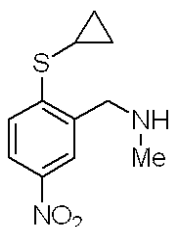
【0224】

硫黄粉末 (3.5 g、11 mmol) を臭化シクロプロピルマグネシウム (220 mL、THF 中に 0.5 M の溶液) に少量ずつ加えた。反応混合物を 50°C で 1 時間加熱した。その後、茶色溶液を 0°C まで冷却し、LAH (2.3 g、6 mmol) を少量ずつ加えた (起泡が観察された)。生じた緑色懸濁液を 50°C で 30 分間加熱した。これを再度 0°C まで冷却し、4 mL の水、200 mL の 5% の H_2SO_4 で反応停止させ、10 分間攪拌した。層を分離し、 Et_2O (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NH_4Cl 溶液 (2×100 mL)、10% の NaHCO_3 溶液 (2×100 mL)、水 (1×100 mL)、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。上記有機層を DMF (100 mL) 中の 2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒド (10 g、5.3 mmol) および無水 K_2CO_3 (11.2 g、8.1 mmol) の混合物に傾瀉した。反応混合物を 85°C で終夜加熱した。反応混合物を、セライト (登録商標) を通して濾過し、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かし、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗物質をヘキサンから結晶化させた。収量: 11 g、92%。

40

中間体 11B:

【化 7 6】

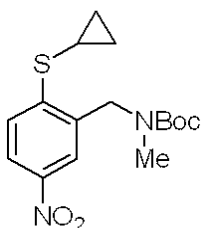


【0 2 2 5】

メタノール（100 mL）中の化合物中間体 11 A（10.0 g、4.4 mmol）の
 攪拌溶液に、30%のメタノール性メチルアミン溶液（14 mL、13 mmol）を滴下
 し、1時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（3.4 g
 、8.9 mmol）を少量ずつ加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し
 、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。
 ヘキサンから再結晶化させ（10 g、94%）、中間体 11 Bが得られた。LC-MS = 238

中間体 11 C：

【化 7 7】

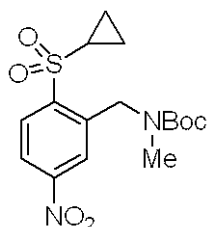


【0 2 2 6】

THF（100 mL）中の化合物中間体 11 B（10 g、4.1 mmol）およびトリ
 エチルアミン（12 mL、8.3 mmol）の攪拌溶液に、boc 酸無水物（10 g、4
 .6 mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。反応マスを水で希釈し、酢酸エチルで抽出
 し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、結晶化させて、中間体
 11 C（13 g、92%）が得られた。LC-MS (M-Boc) 238。

中間体 11 D：

【化 7 8】



【0 2 2 7】

mCPBA（10 g、57.9 mmol）を、CH₂Cl₂（90 mL）中の中間体 11
 C（10.7 g、31.6 mmol）の溶液に、0℃で加えた。4時間後、追加の2.0
 gのmCPBAを混合物に加え、1時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、そ
 の後、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで
 乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を少量のジクロロメタンに溶かし、120 gのシ
 リカゲルカートリッジに装填し、これを0～50%の酢酸エチル／ヘキサンで50分間の
 期間にわたって溶出させて、中間体 11 D（11.1 g、30 mmol、95%の収率）
 が得られた。MS (ESI) m/z 315 (M+H) -tBu⁺。

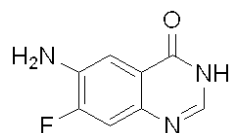
中間体 11

【0228】

メタノール（50 mL）中の中間体11D（2.33 g、6.29 mmol）の溶液に、10%のPd-C（200 mg、0.188 mmol）を加えた。混合物をH₂雰囲気下（1 atm）で終夜撹拌した。反応をセライトで濾過し、濃縮して、中間体11（2.16 g、6.03 mmol、96%の収率）がタン色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 341 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.85 - 1.08 (m, 4 H) 1.38 (d, J=48.37 Hz, 9 H) 2.67 - 2.78 (m, J=4.40 Hz, 1 H) 2.84 (s, 3 H) 4.68 (s, 2 H) 5.94 - 6.30 (m, 2 H) 6.39 (s, 1 H) 7.44 (d, J=8.79 Hz, 1 H).

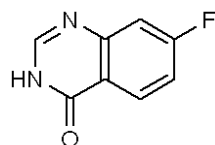
中間体12：6-アミノ-7-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン

【化79】



中間体12A：

【化80】

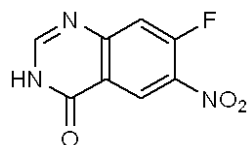


【0229】

マイクロ波容器内のメトキシエタノール（2.0 mL）中の2-アミノ-4-フルオロ安息香酸（0.3 g、1.934 mmol）を210℃で20分間照射した。冷却後、白色結晶が観察された。試料を濃縮し、0.01 Mのアンモニアで希釈した。白色固形物を濾過し、0.01 Mのアンモニアで洗浄した。茶色固形物を収集し、乾燥させて、中間体12A（0.24 g、75%の収率）が得られた。MS (ESI) m/z 164.9 (M+H)⁺.

中間体12B：

【化81】



【0230】

硫酸（4.87 mL、1.218 mmol）中の中間体12A（0.2 g、1.218 mmol）に、0℃で、硝酸カリウム（0.058 mL、1.218 mmol）を少量ずつ10分間かけて加えた。その後、反応を室温まで加温させ、終夜撹拌した。LCMSにより、ほとんどが出発物質で約10%が生成物であることが示された。追加の硝酸カリウム（0.058 mL、1.218 mmol）を加え、反応を80℃で1時間加熱した。LCMSにより、ほとんどが生成物であることが示された。飽和炭酸水素ナトリウムを冷却した反応（氷水浴）中にゆっくりと加え、黄色固形物沈殿物が観察された。これを濾過し、水で洗浄した。固形物を乾燥させて、中間体12B（0.14 g、55%の収率）が黄色固形物として得られた。(ESI) (M/z) 209.9[M+H]⁺.

中間体12

【0231】

数滴のHClを含むメタノール（5 mL）中の中間体12B（0.12 g、0.574 mmol）の溶液を、炭素担持パラジウム（0.02 g、0.188 mmol）と共に1.5時間、水素下大気圧になるまで撹拌した。触媒を濾過して除去し、メタノールで洗浄した。濾液を蒸発させ、真空下で終夜乾燥させて、中間体12（0.1 g、97%の収率）が黄色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.39 - 7.51 (m, 2 H) 8.57 (s, 1 H), MS (ESI) m/z 180 (M+H)⁺.

10

20

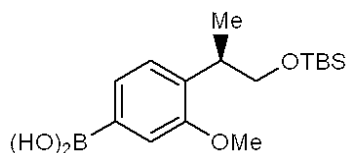
30

40

50

中間体 13 : (R) - 4 - (1 - (tert - ブチルジメチルシリルオキシ) プロパン - 2 - イル) - 3 - メトキシフェニルボロン酸

【化 8 2】



【0232】

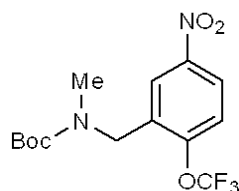
中間体 10 の調製に用いた手順と同様に、中間体 9 (7.8 g、158 mmol) を tert - ブチルジメチルクロシランで保護して、(R) - (2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) プロポキシ) (tert - ブチル) ジメチルシラン (9.2 g、81% の収率) が透明な油状物として得られた。保護されたアルコール (3.00 g、8.35 mmol) を BuLi およびホウ酸トリメチルと反応させて、中間体 10 (1.87 g、5.77 mmol、69.1% の収率) が無色の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₃) δ ppm 7.12 - 7.19 (m, 2 H) 7.12 (s, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.75 (dd, J=9.89, 5.50 Hz, 1 H) 3.52 - 3.58 (m, 0 H) 3.32 - 3.37 (m, 0 H) 1.23 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 0.84 (s, 9 H) -0.04 (d, J=2.20 Hz, 6 H).

10

中間体 14 : tert - ブチルメチル (5 - ニトロ - 2 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) カルバメート

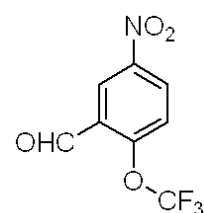
20

【化 8 3】



中間体 14 A :

【化 8 4】



30

【0233】

硝酸 (1.6 mL、35.8 mmol) および硫酸 (8 mL、150 mmol) の混合物に、0℃で、2 - (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (1.881 mL、13.15 mmol) を 10 分間かけて滴下した。茶色混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、その後、100 mL の氷上に注いだ。懸濁液を攪拌し、その後、沈殿物を濾過によって収集し、H₂O ですすぎ、吸引乾燥させた。生成物を EtOAc (20 mL) で溶かし、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、中間体 14 A (2.10 g、8.93 mmol、67.9% の収率) が黄色油状物として得られた。

40

中間体 14

【0234】

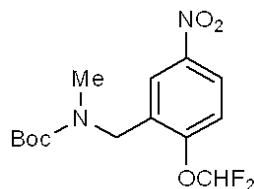
MeOH (20 mL) 中の中間体 14 A (1 g、4.25 mmol) の攪拌溶液に、メチルアミン (EtOH 中に 33%) (0.662 mL、5.32 mmol) を滴下し、1 時間、25℃で攪拌した (白色固形物が形成された)。その後、反応混合物を 0℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (0.322 g、8.51 mmol) を攪拌しながら少量ずつ加えた。反応混合物を室温まで達せさせ、3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃

50

縮し、その後、E t O A c と H₂O との間で分配した。水相を E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (N a₂ S O₄)、濃縮した。溶媒を減圧下で除去して、アミンが茶色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 251.2 (M+H)⁺。T H F (20 mL) 中のアミンの溶液に、B o c₂O (1.114 g、5.10 mmol) を加え、次いで T E A (0.1 mL) を加えた。混合物を室温で15時間攪拌し、その後、濃縮した。粗生成物をヘキサンに溶かし、40 g のカラムに載せ、0～50%の酢酸エチル／ヘキサンの勾配で溶出させて、中間体14 (1.23 g、3.51 mmol、83%の収率) が淡黄色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 295.2 (M+H)⁺。

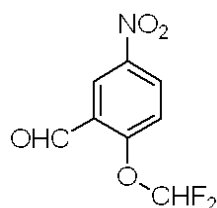
中間体15: t e r t -ブチル 2- (ジフルオロメトキシ) -5-ニトロベンジル (メチル) カルバメート

【化85】



中間体15A:

【化86】



硝酸 (1.6 mL、35.8 mmol) および硫酸 (8 mL、150 mmol) の混合物に、0℃で、2- (ジフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (2.5 g、14.52 mmol) を5分間かけて滴下した。茶色混合物を0℃で1時間攪拌し、その後、100 mLの氷上に注いだ。懸濁液を攪拌し、その後、沈殿物を濾過によって収集し、H₂Oですすぎ、吸引乾燥させた。生成物をE t O A c (20 mL) で溶かし、乾燥させ (N a₂ S O₄)、濃縮して、中間体15A (2.78 g、12.80 mmol、88%の収率) が黄色固形物として得られた。

中間体15

【0235】

M e O H (20 mL) 中の中間体15A (1 g、4.61 mmol) の攪拌溶液に、メチルアミン (E t O H中に33%) (0.717 mL、5.76 mmol) を滴下し、1時間、25℃で攪拌した (白色固形物が形成された)。その後、反応混合物を0℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (0.348 g、9.21 mmol) を攪拌しながら少量ずつ加えた。反応混合物を室温まで達せさせ、15時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、その後、E t O A c と H₂O との間で分配した。水相を E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (N a₂ S O₄)、濃縮した。溶媒を減圧下で除去して、アミンが黄色油状物 (1.04 g) として得られた。(MS (ESI) m/z 233.3 (M+H)⁺)。T H F (20 mL) 中のアミンの溶液に B o c₂O (1.206 g、5.53 mmol) を加え、次いで T E A (0.1 mL) を加えた。混合物を室温で15時間攪拌し、その後、濃縮した。粗生成物をクロロホルムおよびヘキサンに溶かし、40 g のカラムに載せ、0～50%の酢酸エチル／ヘキサンの勾配で溶出させて、中間体15 (1.43 g、4.30 mmol、93%の収率) が無色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 277.2 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.05 - 8.23 (m, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 6.66 (t, J=72.14 Hz, 1 H) 4.53 (d, J=17.61 Hz, 2 H) 2.93 (br. s., 3 H) 1.48 (d, J=23.96 Hz, 9 H)。

10

20

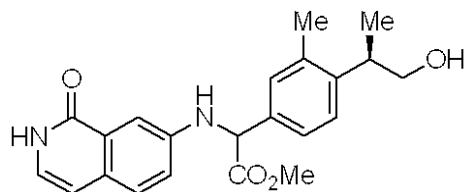
30

40

50

中間体 16：メチル 2-（4-（（R）-1-ヒドロキシプロパン-2-イル）-3-メチルフェニル）-2-（1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ）アセテート

【化 87】



10

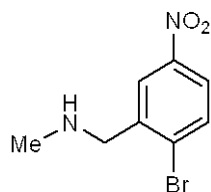
【0236】

反応バイアル内で、中間体 10（1.256 g、4.07 mmol）、中間体 3（0.653 g、4.07 mmol）、およびグリオキシル酸一水和物（0.375 g、4.07 mmol）を、アセトニトリル（20 mL）および DMF（5 mL）に溶かした。混合物を油浴中、80℃で2時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を MeOH（5 mL）に溶かし、ベンゼン（15 mL）を加えた。この溶液に、TMS-ジアゾメタン（エーテル中に 2 M）（5.09 mL、10.19 mmol）を室温で滴下した。混合物を15分間、室温で攪拌し、その後、蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー：（120 g）50～100%の EtOAc/hex によって精製した。約100%までの EtOAc で溶出させた。画分を合わせ、減圧下で濃縮して、中間体 16（1.026 g、2.70 mmol、66.2%の収率）が黄色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 381.3。¹H-NMR: (Jeol ECX-400) (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.22 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.53 - 1.64 (m, 1 H) 2.34 (d, J=3.30 Hz, 3 H) 3.17 - 3.28 (m, 1 H) 3.64 - 3.69 (m, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 5.21 (s, 2 H) 6.42 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.86 - 6.92 (m, 1 H) 7.03 (d, J=6.05 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J=7.97, 3.02 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 2 H) 7.43 (d, J=3.30 Hz, 1 H).

20

中間体 17：1-（2-ブロモ-5-ニトロフェニル）-N-メチルメタンアミン

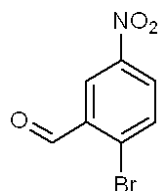
【化 88】



30

中間体 17A：

【化 89】



40

【0237】

硝酸カリウム（2.59 mL、54.0 mmol）を、硫酸（50 mL、938 mmol）中の 2-ブロモベンズアルデヒド（10 g、54.0 mmol）の攪拌および冷却（氷浴）した溶液に、1時間かけて少量ずつ加えた。40分後、追加の部分の KNO₃（0.72 g）を加えた。0℃で3時間攪拌した後、混合物を氷水上に注ぎ、生成物を濾過し、水で洗浄した。粗淡黄色固形物を 1：1 の酢酸エチル/ヘキサン（約 60 mL まで）から再結晶化させて、中間体 17A（6.789 g、29.5 mmol、54.6%の収率）が得られた。MS (ESI) m/z 230、232 (M+H)⁺。

50

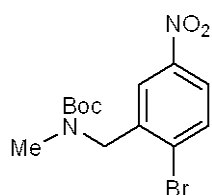
中間体 17

【0238】

MeOH (200 mL) 中の中間体 17 A (17.768 g、77 mmol) の攪拌溶液に、メチルアミン (EtOH 中に 33 重量%) (21.81 mL、232 mmol) を滴下し、1 時間、25℃で攪拌した。その後、反応混合物を 0℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (5.84 g、154 mmol) を攪拌しながら少量ずつ加えた。反応混合物を室温まで達せさせ、終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc (250 mL) で希釈し、水 (2×100 mL)、ブライン (1×100 mL) で洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。溶媒を減圧下で除去して、中間体 17 (18.134 g、74.0 mmol、96% の収率) が黄色油状物として得られた。化合物は純粋 (NMR によって >95%) であり、さらなる精製を行わずに続く工程で利用した。MS (ESI) m/z 245.1 (M+H)⁺。¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.51 (s, 3 H), 3.90 (s, 2 H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1 H), 8.32 (d, J=2.7 Hz, 1 H).

10

中間体 18: tert-ブチル 2-ブロモ-5-ニトロベンジル (メチル) カルバメート
【化90】



20

【0239】

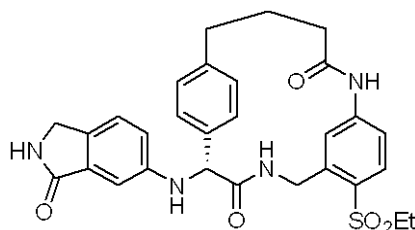
中間体 17 (10 g、40.8 mmol) を THF (50 mL) に溶かし、Boc₂O (17.81 g、82 mmol) を加え、反応混合物を 40℃で終夜攪拌した。イミダゾール (5.56 g、82 mmol) を反応混合物に加え、15 分間、室温で攪拌した。THF を減圧下で除去し、残渣を CHCl₃ (100 mL) に再度溶かした。溶液を 0.5% の HCl (2×25 mL)、水 (2×25 mL)、ブライン (1×25 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~50% の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、中間体 18 (13.512 g、39.1 mmol、96% の収率) が黄色っぽい固形物として得られた。¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.48 (d, J=40.43 Hz, 9 H) 2.97 (s, 3 H) 4.55 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 7.74 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.91 - 8.13 (m, 2 H).

30

(実施例 1)

(R)-7-エタンスルホニル-2-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イルアミノ)-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

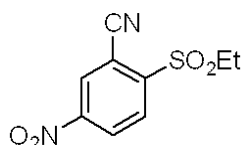
【化91】



40

1 A :

【化 9 2】



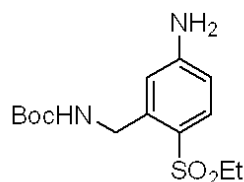
【0 2 4 0】

エタンチオール（2.8 mL、38 mmol）を、DMF（100 mL）中の2-フルオロ-5-ニトロベンズニトリル（5.00 g、30.1 mmol）およびトリエチルアミン（9.3 mL、67 mmol）の溶液に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、その後、水（500 mL）中に注いだ。生じた沈殿物を濾過によって単離し、DCMに溶かし、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、減圧下で濃縮した。残渣（6.14 g）をDCM（100 mL）に溶かし、0℃まで冷却し、mCPBA（16.0 g、71 mmol）で一度に処理した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、その後、炭酸水素ナトリウム溶液（飽和）、亜硫酸水素ナトリウム溶液（10%）、およびブラインで抽出した。有機層を乾燥させ（MgSO₄）、減圧下で濃縮して、1A（5.6 g、80%）が淡黄色固形物として得られた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 1.02 (s, 6H), 1.97 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 4H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 2H).

10

1 B :

【化 9 3】



20

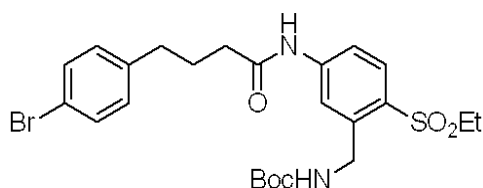
【0 2 4 1】

MeOH（100 mL）および塩酸（1 N、20 mL）中の1A（2.0 g、8.32 mmol）の溶液を、20%のPd(OH)₂（380 mg）上で3日間水素化した（60 psi）。反応混合物を濾過し、さらに2回、毎回新鮮な触媒上で3日間ずつ水素化した。反応混合物を濾過し、その後、真空下で濃縮して、酢酸エチルおよびエーテルで粉碎した後に白色固形物（2.15 g）が得られた。1.0 gの固形物をTHF（25 mL）およびトリエチルアミン（1 mL）に溶かし、2-(tert-ブトキシカルボニルオキシミノ)-2-フェニルアセトニトリル（0.905 g、3.67 mmol）で処理した。反応混合物を終夜室温で攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をDCMおよび飽和炭酸水素ナトリウムで2回抽出した。合わせた有機物をブラインで抽出し、乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中に0~50%の酢酸エチルの勾配）によって精製して、1B（1.07 g、88%）が透明な油状物として得られた。MS (ESI) m/z 315.12 (M+H)⁺.

30

1 C :

【化 9 4】



【0 2 4 2】

塩化オキサリル（8.35 mL、16.70 mmol）を、CH₂Cl₂（16 mL）中の4-(4-ブロモフェニル)ブタン酸（2.03 g、8.35 mmol）およびDMF（0.030 mL、0.398 mmol）の溶液—+に、25℃で10分間かけて滴下し

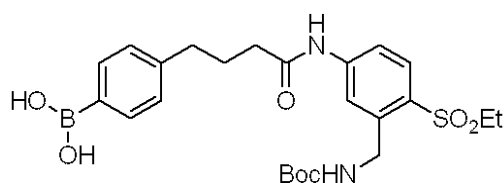
50

た。反応混合物を2時間攪拌し、真空下で濃縮し、トルエン(2×25 mL)と共沸させた。粗茶色油状物をDCMに溶かし、DCM(30 mL)中の1 B(2.5 g、7.95 mmol)およびピリジン(1.929 mL、23.85 mmol)の溶液に0℃で滴下した。2時間、25℃で攪拌した後、反応混合物をEtOAc(200 mL)で希釈し、1.0 MのHCl、飽和NaHCO₃、およびブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中に0～100%のEtOAc)によって精製して、1 C(3.78 g、7.01 mmol、88%の収率)が白色泡沫として得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.27(t, J=7.97 Hz, 3 H) 1.40(s, 9 H) 1.96 - 2.08(m, 2 H) 2.36(t, J=7.42 Hz, 2 H) 2.65(t, J=7.42 Hz, 2 H) 3.14(q, J=7.70 Hz, 2 H) 4.48(d, J=6.60 Hz, 2 H) 7.06(d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.34 - 7.43(m, J=8.24 Hz, 3 H) 7.52(s, 1 H) 7.82 - 7.92(m, J=8.79 Hz, 1 H) 7.92 - 8.02(m, 1 H).

10

1 D :

【化95】



【0243】

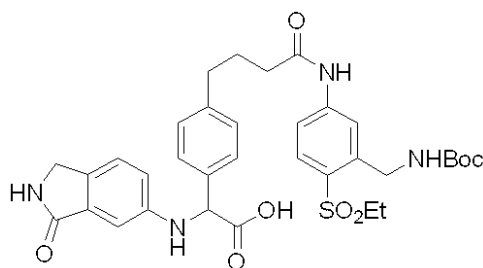
20

ジオキサン(25 mL)中のビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン(2.324 g、10.29 mmol)、酢酸カリウム(2.019 g、20.58 mmol)、1 C(3.7 g、6.86 mmol)および(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)-ジクロロパラジウム(II)(0.282 g、0.343 mmol)の混合物に、アルゴンをスパージし、80℃で2時間攪拌した。混合物をEtOAc(150 mL)で希釈し、水(100 mL)、ブライン(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗ボロン酸エステルを調製用HPLC(MeOH/H₂O、0.1%のTFA)による精製中に加水分解して、1 D(2.59 g、5.13 mmol、74.9%の収率)が透明な油状物として得られた。MS(ESI) m/z 505.2 (M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.22(t, J=7.42 Hz, 3 H) 1.45(s, 9 H) 1.96 - 2.06(m, 2 H) 2.41(t, J=7.42 Hz, 2 H) 2.69(t, J=7.70 Hz, 2 H) 4.56(s, 2 H) 7.21(d, J=7.70 Hz, 2 H) 7.53(d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.74(dd, J=8.79, 2.20 Hz, 1 H) 7.78 - 7.89(m, 2 H).

30

1 E :

【化96】



40

【0244】

アセトニトリル(2 mL)およびDMF(2 mL)中の1 D(500 mg、0.99 mmol)、中間体2(147 mg、0.99 mmol)およびグリオキシル酸一水和物(91 mg、0.99 mmol)の溶液を、100℃で10分間マイクロ波照射した。反応混合物を真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中に0%～20%のMeOH)によって精製して、1 E(540 mg、0.812 mmol、82%の収率)が黄色泡沫として得られた。MS(ESI) m/z 665.6 (M+H)⁺.

50

実施例 1

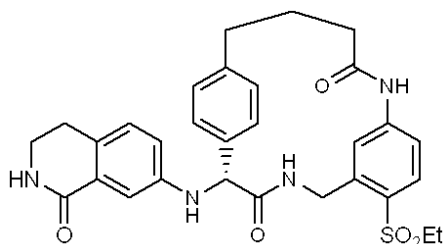
【0245】

TFA (5 mL) およびジオキサン (5 mL) 中の 1E (540 mg、0.693 mmol) の溶液を、室温で 4 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、アセトニトリル／水 (1 : 1、20 mL) に再度溶かし、凍結乾燥した。DMF (5.0 mL) 中の生じたベンジルアミンの溶液を、シリンジポンプを介して 6 時間かけて、CH₂Cl₂ (100 mL) 中の BOP (920 mg、2.08 mmol)、DMAP (424 mg、3.47 mmol)、およびトリエチルアミン (0.48 mL、3.47 mmol) の溶液に、40 °C で加えた。反応混合物を真空下で濃縮し、調製用 HPLC によって精製して、ラセミの大環状分子 (105 mg) が得られた。ラセミ体を、Chiralcel OD-H (2.0 cm × 25 cm、5 ミクロン、Chiral Technologies, Inc.)、50 % の MeOH / EtOH (1 : 1) / 50 % のヘプタン、20 mL / 分の流速、および 220 nm での uv 検出を用いて、ピーク 1 (30 mg) と実施例 1 (30 mg) とに分割した。実施例 1 : ¹H MS (ESI) m/z 547.5 (M+H)⁺。1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.24 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 2.00 - 2.16 (m, 1 H) 2.24 - 2.47 (m, 3 H) 2.54 - 2.69 (m, 1 H) 2.83 - 2.98 (m, 1 H) 3.34 - 3.46 (m, 2 H) 4.15 - 4.24 (m, J=17.04 Hz, 1 H) 4.28 (s, 2 H) 4.98 - 5.07 (m, 2 H) 6.60 - 6.65 (m, 1 H) 6.87 - 6.93 (m, 1 H) 6.91 - 7.00 (m, 1 H) 7.03 - 7.15 (m, 2 H) 7.26 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, J=8.24 Hz, 1 H) 7.52 - 7.59 (m, J=8.25 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=8.79 Hz, 1 H)。キラル分析用 HPLC 保持時間：ピーク 1、5.69 分；ピーク 2、9.70 分、以下のクロマトグラフィー条件を用いた：キラル OD (4.6 × 250 mm、10 ミクロン)、溶出液として 50 % の (1 : 1 のエタノール／メタノール) / 50 % のヘプタン、1 mL / 分の流速および 254 nm での uv 検出。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 6.00 分、99 % ; カラム B : 6.07 分、99 %。

(実施例 2)

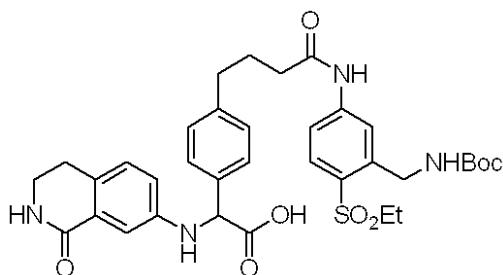
(R)-7-エタンスルホニル-2-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-4,11-ジアザトリシクロ [14.2.2^{6,10}]ヘニコサー-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化 97】



2A :

【化 98】



【0246】

1E の調製に用いた手順と同様に、1D (500 mg、0.99 mmol) および中間体 1 (161 mg、0.99 mmol) をグリオキシル酸一水和物 (91 mg、0.99

mmol)と反応させて、2A(643mg、0.812mmol、96%の収率)が黄色泡沫として得られた。MS(ESI) m/z 679.5 (M+H)⁺。

実施例2

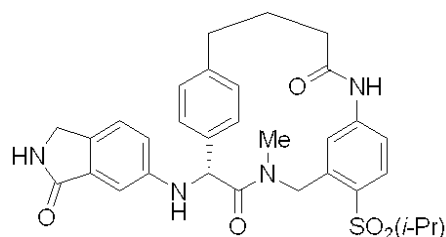
【0247】

実施例1の調製に用いた手順と同様に、2A(640mg、0.943mmol)をTFAで脱保護し、BOPで環化して、ラセミの大環状分子(150mg、28.4%の収率)が黄色固形物として得られた。ラセミ体を、Chiralcel OD-H(2.0cm×25cm、5ミクロン、Chiral Technologies, Inc.)、50%のMeOH/EtOH(1:1)/50%のヘプタン、20mL/分の流速、および220nmでのuv検出を用いて、ピーク1(28mg、0.050mmol)と実施例2(25mg、0.045mmol)とに分割した。実施例2:LC/MS(ESI) m/z 547.5 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.24(t, J=7.42 Hz, 3H) 2.02 - 2.16(m, 1H) 2.24 - 2.46(m, 3H) 2.54 - 2.67(m, 1H) 2.79(t, J=6.60 Hz, 2H) 2.85 - 2.96(m, 1H) 3.32 - 3.47(m, 4H) 4.94 - 5.05(m, 2H) 6.60(d, J=1.65 Hz, 1H) 6.80(dd, J=8.24, 2.20 Hz, 1H) 6.89(dd, J=8.24, 2.20 Hz, 1H) 7.01(d, J=8.24 Hz, 1H) 7.04 - 7.14(m, 2H) 7.19 - 7.24(m, J=2.75 Hz, 1H) 7.34(d, J=7.70 Hz, 1H) 7.52(dd, J=7.70, 1.65 Hz, 1H) 7.75(d, J=8.79 Hz, 1H). キラル分析用HPLC保持時間:ピーク1、5.99分;ピーク2、8.36分、以下のクロマトグラフィー条件を用いた:キラルOD(4.6×250mm、10ミクロン)、溶出液として50%の(1:1のエタノール/メタノール)/50%のヘプタン、1mL/分の流速および254nmでのuv検出。分析用HPLC(方法A):カラムA:7.76分、97%;カラムB:7.75分、97%。

(実施例3)

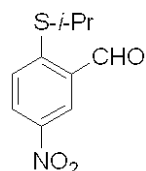
(R)-4-メチル-2-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルアミノ)-7-(プロパン-2-スルホニル)-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオントリフルオロ酢酸塩

【化99】



3A:

【化100】



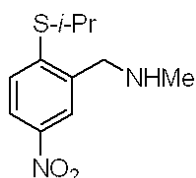
【0248】

DMF(20ml)中の2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒド(2g、0.011mol)および炭酸カリウム(1.9g、0.0141mol)の攪拌溶液に、2-プロパンチオール(1.3ml、0.0141mol)を滴下した。反応混合物を80℃で終夜還流した。反応マスを水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。カラム精製後、化合物3A(2.2g、84%)が淡黄色液状物として得られた。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 1.48(6H, d), 3.65-3.72(1H, q), 7.56(1H, d), 8.33-8.34(1H, d), 8.67(1H, s), 10.35(1H, s).(ESI) m

/z 226 (M+H)⁺。

3 B :

【化 1 0 1】



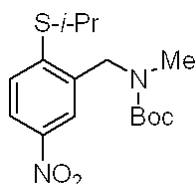
【0 2 4 9】

メタノール (150 mL) 中の化合物 3 A (25.5 g、0.1133 mol) の攪拌溶液に、30% のメタノール性メチルアミン溶液 (35 mL、0.3399 mol) を滴下した。混合物を1時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (8.6 g、0.2266 mol) を少量ずつ加え、その後、反応を室温で終夜攪拌した。反応マスを濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。カラム精製後に (23 g、85%) の純粋な化合物 3 B が得られた。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (6H, d), 2.49 (3H, s), 3.61-3.67 (1H, m), 3.85 (2H, s), 7.37-7.40 (1H, d), 8.07-8.10 (1H, d), 8.23 (1H, s). (ESI) m/z 241 (M+H)⁺。

10

3 C :

【化 1 0 2】



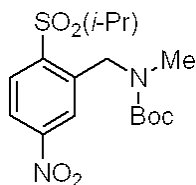
【0 2 5 0】

THF (40 mL) 中の化合物 3 B (4 g、0.0166 mmol) およびトリエチルアミン (4.6 mL、0.0333 mmol) の攪拌溶液に、Boc₂O (3.9 g、0.0183 mmol) を加えた。反応を室温で終夜攪拌し、その後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、3 C (4.3 g、76%) が得られた。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41-1.44 (6H, d), 1.54-1.57 (9H, bs), 2.92 (3H, s), 3.59-3.66 (1H, m), 4.49-4.52 (2H, d), 7.40-7.42 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.08-8.10 (1H, d). (ESI) m/z 241 (M - Boc + 2H)⁺。

30

3 D :

【化 1 0 3】



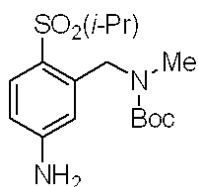
【0 2 5 1】

DCM (50 mL) 中の 3 C (3.00 g、8.81 mmol) の溶液に、0℃で、m-CPBA (4.94 g、22.0 mmol) を加えた。懸濁液を室温で1.5時間攪拌した。混合物を濾過し、沈殿物をCH₂Cl₂ (3×10 mL) ですすいだ。合わせたDCM溶液を10%のK₂CO₃水溶液 (3×) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (0~60% の酢酸エチル/ヘキサンの勾配) によって精製して、3.18 g の 3 D が黄色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 373.2 (M+H)⁺。

40

3 E :

【化 1 0 4】



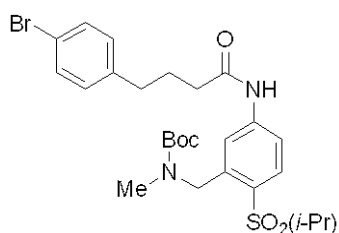
【0 2 5 2】

メタノール (30 mL) 中の 3 D (3.18 g、8.54 mmol) の溶液に 10% の Pd-C (100 mg) を加えた。混合物を排気し、 H_2 (3×) でフラッシュし、その後、 H_2 雰囲気下で 16 時間撹拌した。反応を濾過し、濃縮し、その後、トルエンと同時蒸発させて、2.92 g の 3 E が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 343.2 (M+H)⁺。

10

3 F :

【化 1 0 5】



20

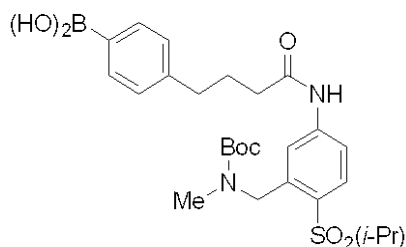
【0 2 5 3】

CH_2Cl_2 (30 mL) 中の 4-(4-ブロモフェニル)ブタン酸 (2.28 g、9.39 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.93 mL、10.7 mmol) および DMF (2 滴) を加えた。混合物を室温で 2 時間撹拌し、その後、濃縮した。生じた油状物をトルエンと同時蒸発させて、酸塩化物が黄色油状物として得られた。5:1 の DCM/ピリジン (30 mL) 中の 3 E (2.92 g、8.54 mmol) および DMAP (209 mg、1.71 mmol) の溶液に、0℃で、DCM (5 mL) 中の酸塩化物の溶液を加えた。混合物を 0℃で 1 時間撹拌し、その後、水で反応停止させた。混合物を EtOAc で希釈し、その後、 H_2O (2×)、0.2 N の HCl およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (0~100% の EtOAc/ヘキサンの勾配) によって精製して、4.84 g の 3 F (100%) が無色の結晶性固体として得られた。MS (ESI) m/z 567.2 (M+H)⁺。

30

3 G :

【化 1 0 6】



40

【0 2 5 4】

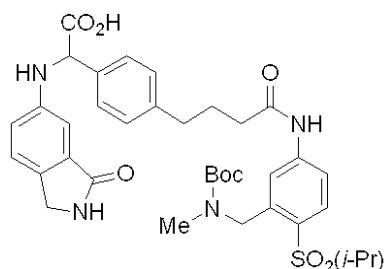
密封チューブに 3 F (3.00 g、5.30 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン (1.32 g、5.82 mmol)、および KOAc (1.30 g、13.3 mmol) を加えた。DMSO (10 mL) を加え、その後、懸濁液を排気およびアルゴン (4×) でフラッシュすることによって脱気した。(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II) (194 mg、0.265 mmol) を加え、混合物を脱気し (1×)、密封した。反応を 80℃の油浴内に下げ、4 時間撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、 H_2O (2×) およびブラインで洗浄し

50

、乾燥させ (Na_2SO_4)、1 インチ (2.54 cm) のシリカパッドゲルを通して濾過し、濃縮した。粗生成物を調製用 HPLC によって精製して、1.55 g の 3 G がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 533.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

3 H :

【化 107】



10

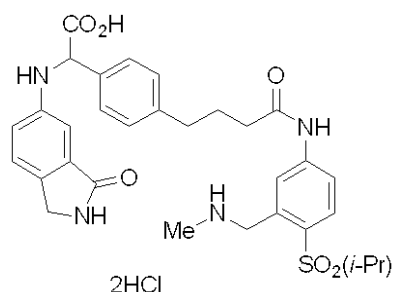
【0255】

中間体 2 (164 mg、1.11 mmol)、3 G (535 mg、1.00 mmol)、およびグリオキシル酸一水和物 (111 mg、1.21 mmol) を、 CH_3CN (3 mL) および DMF (2 mL) に採った。混合物を 60 °C で 48 時間攪拌し、その後、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (1~20% の $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配) によって精製して、313 mg の 3 H が淡黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 693.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

20

3 I :

【化 108】



30

【0256】

5 mL の EtOAc 中の 3 H (313 mg、0.452 mmol) の溶液に、ジオキサン (5 mL) 中の 4 N の HCl の溶液を加えた。生じた懸濁液を室温で 1 時間攪拌し、その後、濃縮して、295 mg (98%) の 3 I が淡黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 593.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

実施例 3

【0257】

DCM (50 mL) 中の BOP (392 mg、0.886 mmol)、DIEA (0.386 mL、2.22 mmol) および DMAP (271 mg、2.22 mmol) の溶液に、40 °C で、DMF (5 mL) 中の 3 I (295 mg、0.443 mmol) および DIEA (0.154 mL、0.886 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 3 時間かけて滴下し、13 時間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、その後、 H_2O (2 ×) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。粗生成物を調製用 HPLC によって精製し、次いでフラッシュクロマトグラフィー (1~20% の $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の勾配) によって精製して、81 mg のラセミの大環状分子が淡黄色固形物として得られた。ラセミ体 (48 mg) をキラルクロマトグラフィー (Chiralpak AD-H (20 × 250 mm)、活性のより低い鏡像異性体を溶出させるために 90 : 10 の EtOH / ヘプタン (20 mL / 分) で 10 分間、次いでより活性の高い鏡像異性体を溶出させるために 100% の MeOH で 20 分間) によって分割した。第 2 のピークを調製用 HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) によって再度精製して、23.4 mg の実施例 3 が

40

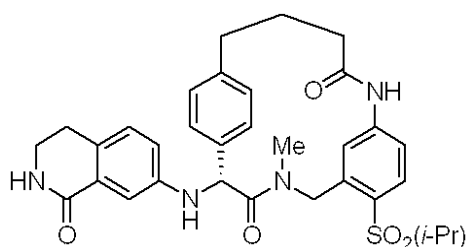
50

得られた。¹H-NMR: (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.77 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.63 (dd, $J=7.83, 2.02$ Hz, 1 H) 7.36 (dd, $J=7.71, 1.64$ Hz, 1 H) 7.29 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.02 - 7.11 (m, 3 H) 6.99 (dd, $J=7.83, 1.77$ Hz, 1 H) 6.91 (dd, $J=8.59, 2.02$ Hz, 1 H) 6.58 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H) 5.61 (t, $J=8.59$ Hz, 2 H) 4.29 (s, 2 H) 4.12 (d, $J=17.18$ Hz, 1 H) 3.62 (dt, $J=13.64, 6.82$ Hz, 1 H) 3.40 (s, 3 H) 2.97 (ddd, $J=13.64, 5.81, 2.53$ Hz, 1 H) 2.52 (ddd, $J=13.58, 11.18, 2.27$ Hz, 1 H) 2.37 - 2.46 (m, 2 H) 2.22 - 2.33 (m, 1 H) 1.99 - 2.08 (m, 1 H) 1.35 (d, $J=6.82$ Hz, 3 H) 1.21 (d, $J=6.82$ Hz, 3 H). (ESI) m/z 575.2 (M+H)⁺.

(実施例 4)

(R) - 4 - メチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 7 - (プロパン - 2 - スルホニル) - 4, 11 - ジアザートリシクロ [14. 2. 2. 1^{6,10}] ヘニコサー 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17 - ヘキサエン - 3, 12 - ジオントリフルオロ酢酸塩

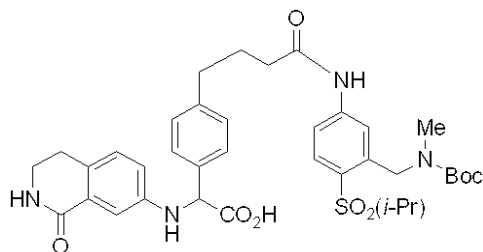
【化 109】



20

4 A :

【化 110】



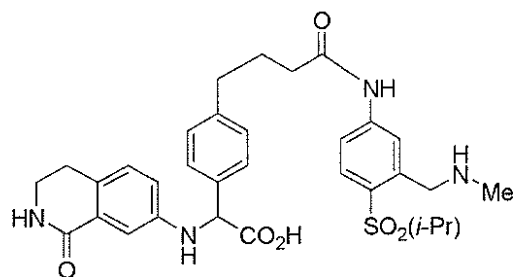
30

【0258】

マイクロ波反応バイアル内で、中間体 1 (128 mg、0.789 mmol)、3 G (400 mg、0.751 mmol)、およびグリオキシル酸一水和物 (69.2 mg、0.751 mmol) をアセトニトリル (2.25 mL) および DMF (1.75 mL) に溶かして、黄色溶液が得られた。混合物をマイクロ波反応器内、100°C で 10 分間照射し、その後、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (1~20% の MeOH/CH₂Cl₂ の勾配) によって精製して、380 mg (71.6%) の 4 A が黄色ガラスとして得られた。(ESI) m/z 707.2 (M+H)⁺.

4 B :

【化 111】



ビス-塩酸塩

40

【0259】

50

酢酸エチル（5 mL）中の 4 A（380 mg、0.538 mmol）の溶液に、ジオキサン（5 mL、20 mmol）中の 4 N の HCl を加えて、懸濁液が得られた。懸濁液を室温で 1 時間攪拌し、その後、濃縮した。固形残渣を EtOAc（3 ×）およびトルエンと同時に蒸発させて、365 mg（100%）の 4 B が淡黄色固形物として得られた。(ESI) m/z 607.2 (M+H)⁺。

実施例 4

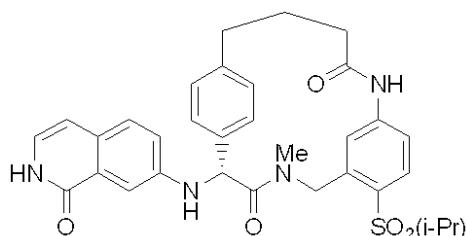
【0260】

CH₂Cl₂（80 mL）および DMF（20 mL）中の BOP（475 mg、1.074 mmol）および DMAP（328 mg、2.69 mmol）の溶液に、40 °C で、DMF（5 mL）中の 4 B（365 mg、0.537 mmol）および DIEA（0.188 mL、1.07 mmol）の溶液を、シリンジポンプを介して 7 時間かけて加えた。その後、反応混合物を冷凍庫に入れ、終夜静置した。水（2 mL）を反応に加え、混合物を茶色油状物まで濃縮した。H₂O（10 mL）を加え、生じた固形物を濾過によって収集し、吸引乾燥させた。粗生成物を調製用 HPLC によって精製し、次いでメタノールから再結晶化させて、63 mg のラセミの大環状分子が無色固形物として得られた。鏡像異性体をキラルクロマトグラフィー（Chiralpak AD-H（20 × 250 mm）、活性のより低い鏡像異性体を溶出させるために 1 : 1 の MeOH / EtOH + 0.1 % の DEA（20 mL / 分）で 15 分間、その後、より活性の高い鏡像異性体を溶出させるために 100 % の MeOH で 25 分間）によって分割した。第 2 のピークを調製用 HPLC（CH₃CN / H₂O）によって精製して、28 mg の実施例 4 が得られた。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ ppm 7.77 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.33 - 7.37 (m, 1 H) 7.07 - 7.13 (m, 2 H) 6.95 - 7.02 (m, 2 H) 6.91 (dd, J=8.52, 1.92 Hz, 1 H) 6.59 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 5.57 - 5.65 (m, 2 H) 4.11 (d, J=17.04 Hz, 1 H) 3.62 (dt, J=13.60, 6.66 Hz, 1 H) 3.42 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 2.93 - 3.01 (m, 1 H) 2.84 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 2.48 - 2.56 (m, 1 H) 2.37 - 2.46 (m, 2 H) 2.21 - 2.32 (m, 1 H) 1.97 - 2.07 (m, 1 H) 1.35 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.21 (d, J=6.60 Hz, 3 H). (ESI) m/z 589.2 (M+H)⁺。分析用 HPLC（方法 A）：カラム A：10.71 分、99%；カラム B：10.63 分、98%。

（実施例 5）

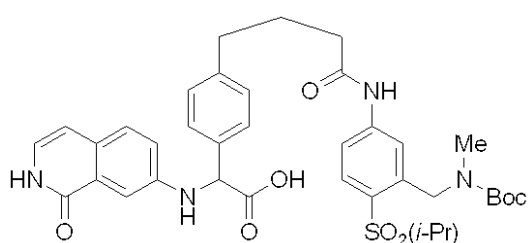
(R) - 4 - メチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 7 - (プロパン - 2 - スルホニル) - 4, 11 - ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサ - 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17 - ヘキサエン - 3, 12 - ジオン

【化 112】



5 A :

【化 113】



10

20

30

40

50

【0261】

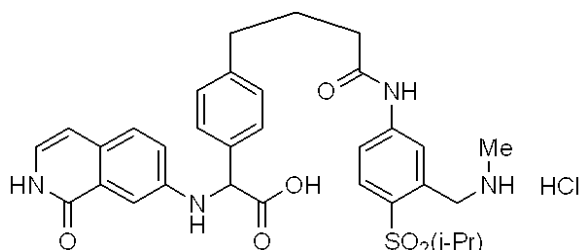
3 G (500 mg、0.939 mmol)、中間体3 (165 mg、1.033 mmol) およびグリオキシル酸一水和物 (95 mg、1.033 mmol) に、アセトニトリル (5.0 mL)、およびDMF (2.5 mL) を加えた。混合物を70℃で4.0時間攪拌した。溶媒を除去し、粗物質をシリカゲルカラム (40 g) に加え、CH₂Cl₂/MeOH (2%~25%) で溶出させて、5 A (440 mg、67%の収率) が得られた。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.25 (d, J=7.03 Hz, 6 H) 1.40 - 1.48 (br, 9H) 1.93 - 2.03 (m, 2 H) 2.38 (t, J=7.47 Hz, 2 H) 2.67 (t, J=7.47 Hz, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 4.82 (s, 2 H) 5.15 (s, 1 H) 6.54 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.16 - 7.24 (m, 3 H) 7.29 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=7.91 Hz, 2 H) 7.70 (s, 1 H) 7.80 - 7.87 (m, 1 H), LC-MS 705 (M+H)。

10

5 B :

【化114】



20

【0262】

5 A (340 mg、0.482 mmol) の懸濁液に、ジオキサン (10 mL、40.0 mmol) 中の4.0NのHClを加えた。混合物を室温で2.5時間攪拌した。溶媒を除去し、EtOAcで2回チェイスして、茶色固形物5 B (340 mg、100%の収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.28 (d, J=6.59 Hz, 6 H) 1.99 - 2.05 (m, 3 H) 2.43 (t, J=7.47 Hz, 2 H) 2.71 (t, J=7.47 Hz, 2 H) 2.78 (s, 3 H) 4.42 (s, 2 H) 5.33 (s, 1 H) 6.65 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 7.39 - 7.45 (m, 3 H) 7.59 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.79 (dd, J=8.79, 2.20 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=2.20 Hz, 1 H); LC-MS 605 (M+H)。

30

実施例 5

【0263】

CH₂Cl₂ (35 mL) およびDMF (4.0 mL) 中のBOP (207 mg、0.468 mmol) およびDMAP (143 mg、1.170 mmol) の溶液に、40℃で、DMF (4.0 mL) 中の5 G (150 mg、0.234 mmol) およびDIEA (0.082 mL、0.468 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して4.0時間かけて加えた。5 Bを添加した直後に、溶媒を除去した。残渣をCHCl₃ (60 mL) に再度溶かし、この溶液に水 (20 mL) およびブライン (20 mL) を加えた。層を分離し、水性物をCHCl₃ (20 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒の蒸発後、粗生成物をMeOH/DMSO (4.0 mL、1:1) に溶かし、0.1%のTFAを含む90%の水~アセトニトリル中の10%の水で溶出させるAXI Aカラムを用いた調製用HPLCによって精製して、粗環 (62 mg、42%の収率) が得られた。粗生成物および別の合成からの物質 (110 mg) を16 mLの85:15のIPA-0.1%DEA:ヘプタン-0.1%DEAおよび0.1 mLのDEAに溶かし、85:15のIPA-0.1%DEA:ヘプタン-0.1%のDEAで25分間、10 mL/分溶出させて第1の鏡像異性体 (保持時間=12分、36 mg) を得て、その後、100%の1:1のEtOH:MeOH-0.1%のDEA、10 mL/分~20 mL/分で40分間溶出させて第2の鏡像異性体 (保持時間=38分、39 mg) を得るChiral PAK AD-H 250 mm×20 mmカラムによって分割した。ピーク2は実施例5であることが同定された:¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.16 (d,

40

50

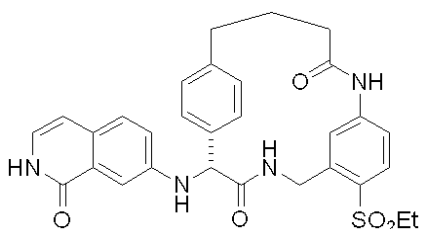
J=7.15 Hz, 3 H) 1.30 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.93 - 2.04 (m, 1 H) 2.23 (d, J=10.99 Hz, 1 H) 2.38 - 2.48 (m, 3 H) 2.86 - 2.96 (m, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.57 (m, J=6.60 Hz, 1 H) 4.08 (d, J=17.04 Hz, 1 H) 5.61 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 5.65 (s, 1 H) 6.52 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.58 (s, 1 H) 6.88 - 6.96 (m, 2 H) 6.98 - 7.03 (m, 1 H) 7.03 - 7.07 (m, 1 H) 7.23 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.61 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=8.24 Hz, 1 H); LC-MS 587 (M+H)。

(実施例 6)

(R)-7-エタンスルホニル-2-(1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.2]^{16,10}ヘニコサー

10

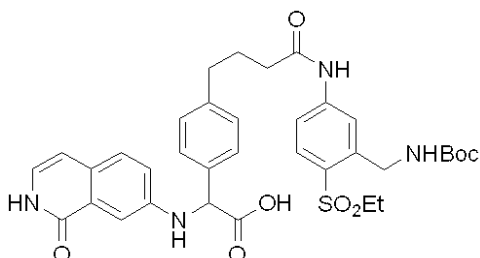
【化 1 1 5】



20

6 A :

【化 1 1 6】



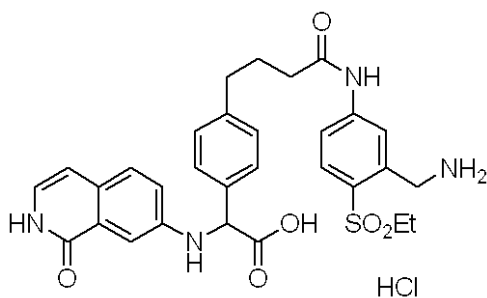
30

【0 2 6 4】

1 E の調製に用いた手順と同様に、1 D (500 mg、0.99 mmol) および中間体 3 (159 mg、0.99 mmol) をグリオキシル酸一水和物 (91 mg、0.99 mmol) と反応させて、6 A (580 mg、0.857 mmol、86% の収率) が黄色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 677.6 (M+H)⁺。

6 B :

【化 1 1 7】



40

【0 2 6 5】

6 A (580 mg、0.857 mmol) をジオキサン (5 mL) に溶かし、ジオキサン中の 4.0 M の HCl を加えた。反応混合物を 2 時間、周囲温度で攪拌した。液体を茶色固形物から傾瀉して除去し、濃縮した。茶色固形物を MeOH (50 mL) に溶かし、真空下で濃縮して、6 B (330 mg、0.538 mmol、62.8% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 577.5 (M+H)⁺

50

実施例 6

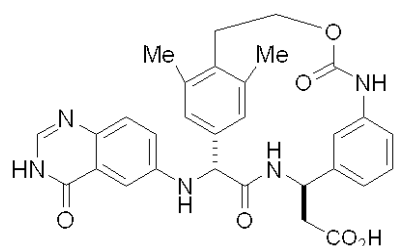
【0266】

DMF (5.0 mL) 中の 6B (330 mg、0.538 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 6 時間かけて、CH₂Cl₂ (100 mL) 中の BOP (714 mg、1.615 mmol)、DMA P (329 mg、2.69 mmol)、およびトリエチルアミン (0.375 mL、2.69 mmol) の溶液に、40℃で加えた。反応混合物を真空下で濃縮し、調製用 HPLC によって精製して、330 mg の茶色油状物が得られた。150 mg のこの油状物を、Chiralcel OD-H (2.0 cm × 25 cm、5 ミクロン、Chiral Technologies, Inc.)、50% の MeOH / EtOH (1:1) / 50% のヘプタン、20 mL / 分の流速、および 220 nm での uv 検出を用い、その後、Phenom. Luna C18、21.2 × 100 mm、10 ミクロン、流速 20 mL / 分、A: H₂O / MeOH (9:1)、B: H₂O / MeOH (1:9)、0.1% TFA、20 ~ 100% の B、10 分間の勾配、220 nm での uv 検出を使用する第 2 の精製を用いて、鏡像異性体 1 (10 mg、0.018 mmol、6.67% の収率) と実施例 6 (7 mg、0.013 mmol、4.67% の収率) とに分割した。実施例 6 の特徴づけ: LC/MS (ESI) m/z 559.25 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, C D₃OD) δ ppm 1.23 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 2.00 - 2.17 (m, 1 H) 2.26 - 2.46 (m, 3 H) 2.54 - 2.64 (m, 1 H) 2.83 - 2.97 (m, 1 H) 3.32 - 3.52 (m, 2 H) 4.18 (dd, J=17.04, 5.50 Hz, 1 H) 5.00 - 5.20 (m, 2 H) 6.54 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.64 (d, J=1.65 Hz, 1 H) 6.85 - 6.94 (m, 2 H) 7.02 - 7.14 (m, 2 H) 7.19 (dd, J=8.79, 2.20 Hz, 1 H) 7.29 - 7.46 (m, 3 H) 7.59 (dd, J=7.97, 1.37 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.98 (t, J=6.05 Hz, 1 H)。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 6.42 分、95%; カラム B: 6.45 分、99%。

(実施例 7)

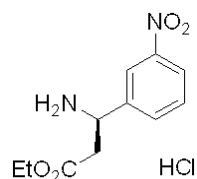
[(2R, 5R) - 17, 20 - ジメチル - 3, 12 - ジオキソ - 2 - (4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 6 - イルアミノ) - 13 - オキサ - 4, 11 - ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサ - 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17 - ヘキサエン - 5 - イル] - 酢酸

【化 118】



7A:

【化 119】



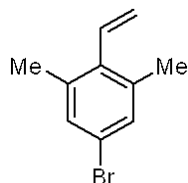
【0267】

ジオキサン (5 mL) 中の 4.0 M の HCl を、アセトニトリル (10 mL) 中の (R) - 3 - アミノ - 3 - (3 - ニトロフェニル) プロパン酸 (2.88 g、13.70 mmol) の溶液に加え、溶媒を真空下で除去した。別のフラスコ内で、塩化チオニル (1.150 mL、15.76 mmol) をエタノール (55 mL) に -5℃で滴下し、30 分間攪拌した。溶液を HCl 塩に加え、40℃で 15 時間攪拌し、その後、真空下で濃縮して、7A (3.23 g、13.57 mmol、99% の収率) が白色固形物として得られ

た。MS (ESI) m/z 239.3 ($M+H$)⁺。

7 B :

【化 1 2 0】

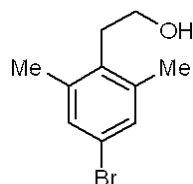


【0 2 6 8】

K F (8.70 g、150 mmol)、 $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ (27.7 g、100 mmol)、 Pd(dba)_2 (290 mg、0.5 mmol)、5-ブロモ-2-ヨード-1-メチルベンゼン (15.55 g、50 mmol)、トリメチル(ビニル)シラン (27 mL、200 mmol)、およびトルエン (100 mL) を耐圧容器に加え、アルゴン进行スパージした。容器を密封し、160℃で60分間加熱した。混合物を周囲温度まで冷却し、ジクロロメタンで希釈し、濾過し、濃縮した。粗油状物をフラッシュクロマトグラフィー (100%のヘキサン) によって精製して、7 B (10 g、47 mmol、95%の収率) が透明な油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.26 (s, 6 H) 5.24 (dd, $J=17.86$, 1.92 Hz, 1 H) 5.55 (dd, $J=11.54$, 2.20 Hz, 1 H) 7.18 (s, 2 H) .

7 C :

【化 1 2 1】

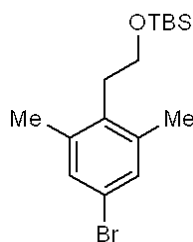


【0 2 6 9】

THF (200 mL、100 mmol) 中の 7 B (1.5 g、7.6 mmol) 中の 0.5 M の 9-BBN の溶液を、密封チューブ内、100℃で10時間加熱した。混合物を250 mLのエレンマイヤーフラスコ内で0℃まで冷却した。内部温度を30℃未満に維持しながら、NaOH (1.0 M、200 mL)、その後 H_2O_2 (50%、200 mL) をゆっくりと滴下した。HCl (1.0 M、200 mL) を加え、混合物を Et_2O (2×) で抽出した。有機物を合わせ、 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗油状物をフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc 中に0%~30%のヘキサン) によって精製して、7 C (6.7 g、62%) が透明な油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.31 (s, 6 H) 2.89 (t, $J=7.33$ Hz, 2 H) 3.73 (t, $J=7.33$ Hz, 2 H) 7.16 (s, 2 H) .

7 D :

【化 1 2 2】



【0 2 7 0】

塩化tert-ブチルジメチルシリル (1.483 g、9.84 mmol) を、DCM (45 mL) 中の 7 C (2.05 g、8.95 mmol) およびイミダゾール (0.914 g、13.42 mmol) の溶液に加え、4時間、室温で攪拌した。反応をDCM (1

10

20

30

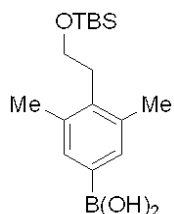
40

50

0.0 mL) で希釈し、0.5 M の HCl (100 mL)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗油状物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~40% の EtOAc、120 g のカラム) によって精製して、7D (3.05 g、8.88 mmol、99% の収率) が無色の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm -0.01 (s, 6 H) 0.86 (s, 9 H) 2.30 (s, 6 H) 2.84 (t, J=7.58 Hz, 2 H) 3.66 (t, 2 H) 7.13 (s, 2 H).

7E:

【化123】



10

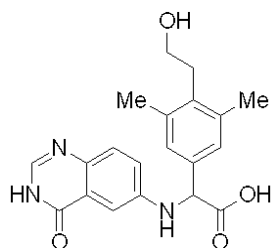
【0271】

BuLi (6.11 mL、9.77 mmol) を、THF (89 mL) 中の 7D (3.05 g、8.88 mmol) の溶液に -78 °C で滴下した。5 分間攪拌した後、ホウ酸トリメチル (2.0 mL、17.8 mmol) を加え、冷却浴を取り外した。反応混合物を 14 時間、室温で攪拌した。反応混合物を Et₂O (200 mL) で希釈し、0.5 M の HCl (100 mL) で 5 分間洗浄した。有機相を分離し、H₂O およびブラインで洗浄し (それぞれ 50 mL)、濃縮した。粗油状物をカラムクロマトグラフィー (20 分間かけて 0~100%、ヘキサン中の EtOAc、80 g のカラム) によって精製して、7E (1.7 g、5.51 mmol、62.1% の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm -0.03 (s, 6 H) 0.85 (s, 9 H) 2.33 (s, 6 H) 2.92 (t, J=7.07 Hz, 2 H) 3.74 (t, J=7.20 Hz, 2 H) 7.20 (s, 2 H).

20

7F:

【化124】



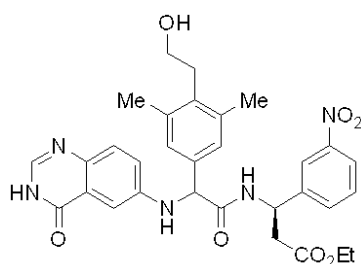
30

【0272】

1E の調製に用いた手順と同様に、7E (250 mg、0.811 mmol) を中間体 4 (145 mg、0.892 mmol) およびグリオキシル酸一水和物と反応させた。粗生成物を MeOH で粉砕した後に 7F (167 mg) が茶色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 368.3 (M+H)⁺.

7G:

【化125】



40

【0273】

DMF (2 mL) 中の 7A (125 mg、0.455 mmol) およびトリエチルアミ

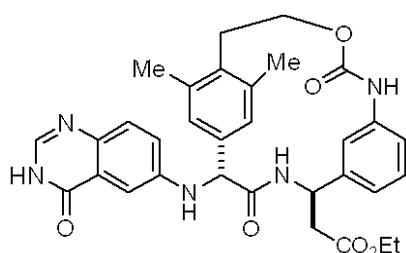
50

ン (0.380 mL、2.73 mmol) の濁った溶液を、DMF (2 mL) 中の 7 F (167 mg、0.455 mmol) および 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (61.9 mg、0.455 mmol) の溶液に加えた。1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリド (174 mg、0.909 mmol) を加え、反応混合物を 15 時間、40 °C で攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中に 0~20 % の MeOH、40 g のカラム) によって精製して、7 G (162 mg、0.276 mmol、60.7 % の収率) がオレンジ色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, MeOH) δ ppm 0.94 - 1.18 (m, 3 H) 2.34 (s, 6 H) 2.83 - 3.05 (m, 4 H) 3.60 (t, J=7.42 Hz, 2 H) 3.75 - 3.87 (m, 1 H) 3.99 - 4.11 (m, 1 H) 4.96 (s, 1 H) 5.44 - 5.58 (m, 1 H) 7.11 - 7.21 (m, 2 H) 7.23 - 7.44 (m, 2 H) 7.48 (dd, J=8.79, 5.50 Hz, 1 H) 7.51 - 7.59 (m, 1 H) 7.76 - 7.92 (m, 2 H) 7.98 - 8.29 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 588.3 (M+H)⁺.

10

7 H :

【化 1 2 6】



20

【0 2 7 4】

Pd/C (27.2 mg、0.026 mmol) を含むメタノール (10 mL) 中の 7 G (150 mg、0.255 mmol) の溶液を、H₂ 下 (50 psi) で 4 時間攪拌した。反応を濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中に 0~20 % の MeOH) によって精製して、アニリン (122 mg、0.219 mmol、86 % の収率) が黄色固形物として得られた。ホスゲン溶液 (トルエン中に 20 %、58.5 mg、0.118 mmol) を、アセトニトリル (10 mL) 中の黄色固形物 (66 mg、0.118 mmol) の溶液に、0 °C で滴下した。冷却浴を取り外し、濁った混合物を 1 時間、室温で攪拌した。アルゴンの気泡を溶液に通し、その後、0.5 mL の DBU を加えた。溶液を、2 時間かけて CH₂Cl₂ (30 mL) 中のトリエチルアミン (165 μL、1.184 mmol) の溶液に、40 °C で滴下した。反応混合物を濃縮し、調製用 HPLC (Phenom. Luna C18、21.2 × 100 mm、10 ミクロン、流速 20 mL/分、A : H₂O/MeOH (9 : 1)、B : H₂O/MeOH (1 : 9)、0.1 % TFA、20~90 % の B、10 分間の勾配。) によって精製して、7 H (15 mg) および ジアステレオマー 2 (9 mg) が得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.24 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.31 - 2.39 (m, 1 H) 2.50 (s, 3 H) 2.69 - 3.01 (m, 4 H) 3.10 - 3.26 (m, 2 H) 4.18 (q, J=7.15 Hz, 2 H) 5.05 (s, 1 H) 5.29 (dd, J=8.79, 4.95 Hz, 1 H) 6.26 (s, 1 H) 6.65 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.86 - 6.95 (m, 2 H) 7.14 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.33 - 7.42 (m, 2 H) 7.44 - 7.51 (m, 1 H) 8.71 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 584.5 (M+H)⁺.

30

40

実施例 7

【0 2 7 5】

LiOH (1.0 M、1 mL) を、THF (1 mL) 中の 7 H (15 mg、0.026 mmol) の溶液に加え、2 時間、室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、HPLC (Phenom. Luna C18、21.2 × 100 mm、10 ミクロン、流速 20 mL/分、A : H₂O/MeOH (9 : 1)、B : H₂O/MeOH (1 : 9)、0.1 % TFA、20~100 % の B、10 分間の勾配。) によって精製して、実施例 7 (6 mg、10.80 μmol、42.0 % の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, C

50

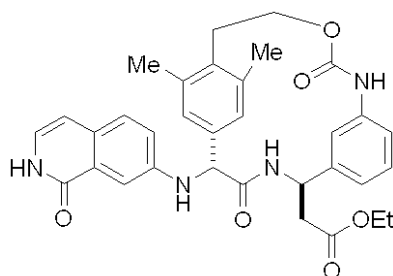
D₃OD) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.50 (s, 2 H) 2.61 - 2.95 (m, 4 H) 3.10 - 3.24 (m, 2 H) 5.04 (s, 1 H) 5.29 (dd, J=8.79, 5.50 Hz, 1 H) 6.26 (s, 1 H) 6.65 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.88 - 6.98 (m, 2 H) 7.09 - 7.19 (m, J=7.97, 7.97 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=9.07, 2.47 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.46 (d, J=9.34 Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 556.4 (M+H)⁺. 分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 5.54 分、95 % ; カラム B : 5.98 分、90 %。

(実施例 8)

[(2R, 5R)-17, 20-ジメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-5-イル]-酢酸エチルエステル

10

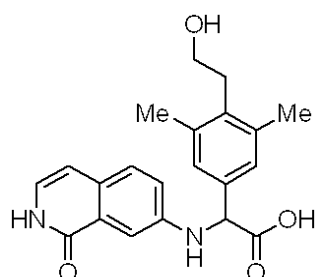
【化 1 2 7】



20

8 A :

【化 1 2 8】



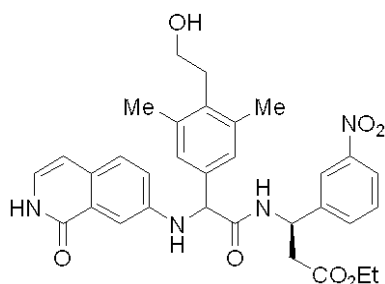
30

【0 2 7 6】

1 E の調製に用いた手順と同様に、7 E (250 mg、0.811 mmol) を中間体 3 およびグリオキシル酸一水和物と反応させた。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中に 5 ~ 20 % の MeOH、40 g のカラム) によって精製して、8 A (247 mg、0.674 mmol、83 % の収率) が黄色固形物として得られた。

8 B :

【化 1 2 9】



40

【0 2 7 7】

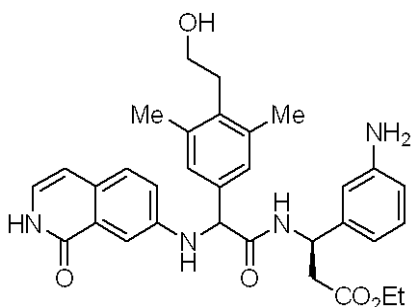
7 G の調製に用いた手順と同様に、7 A (185 mg、0.674 mmol) を、トリエチルアミン、1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール、および 1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-エチルカルボジイミド HCl を用いて 8 A とカップリングさせ、カラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中に 0 ~ 20 % の MeOH、40 g のカラム

50

によって精製して、8 B (375 mg、0.639 mmol、95%の収率)が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 587.4 (M+H)⁺。

8 C :

【化130】



10

【0278】

メタノール (10 mL) 中の Pd/C (68.0 mg、0.064 mmol) を含む 8 B (375 mg、0.639 mmol) の溶液を、H₂ 雰囲気下 (1 atm) で 4 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中に 0~20% の MeOH、40 g のカラム) によって精製して、8 C (245 mg、0.440 mmol、68.9%の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 557.4 (M+H)⁺。

実施例 8

20

【0279】

7 H の調製に用いた手順と同様に、8 C (230 mg、0.413 mmol) をホセゲン (Phosegene) と反応させ、調製用 HPLC (Phenom. Luna C18、21.2 × 100 mm、10 ミクロン、流速 20 mL/分、A : H₂O/MeOH (9 : 1)、B : H₂O/MeOH (1 : 9)、0.1% TFA、20~90% の B、10 分間の勾配) によって精製して、ジアステレオマーの混合物 (50 mg) が得られた。少量 (10 mg) を調製用 HPLC (Phenom. AXIA Luna、100 × 30 mm、5 ミクロン、流速 40 mL/分、A : H₂O/Acn (9 : 1)、B : H₂O/Acn (1 : 9)、0.1% TFA、30~40% の B、10 分間の勾配) によって分割して、実施例 8 (4 mg) およびそのジアステレオマー (2.5 mg) が得られた。¹H NMR (400 MHz, C D₃OD) δ ppm 0.97 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.70 - 2.96 (m, 2 H) 3.07 (s, 2 H) 3.74 (d, J=2.75 Hz, 2 H) 4.95 (s, 1 H) 5.05 - 5.17 (m, 1 H) 6.32 (s, 1 H) 6.58 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.08 - 7.20 (m, 2 H) 7.27 (dd, J=8.79, 2.20 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.47 - 7.60 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 583.5 (M+H)⁺。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 7.88 分、96% ; カラム B : 7.76 分、96%。

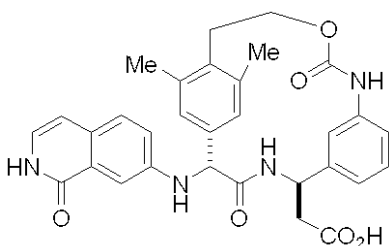
30

(実施例 9)

[(2R, 5R)-17, 20-ジメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサ-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-5-イル]-酢酸

40

【化131】



【0280】

50

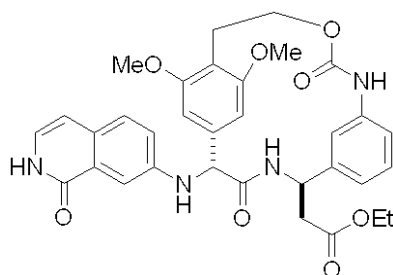
LiOH (1.0 M、2 mL) を、THF (2 mL) 中の実施例 8 およびそのジアステレオマー (40 mg) の混合物に加え、2 時間、室温で撹拌した。反応混合物を濃縮し、HPLC (Phenom. Luna C18、21.2 × 100 mm、10 ミクロン、流速 20 mL/分、A: H₂O/MeOH (9:1)、B: H₂O/MeOH (1:9)、0.1% TFA、20~100% の B、10 分間の勾配。) によって精製して、実施例 9 (15 mg) およびそのジアステレオマー (7 mg) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.31 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H) 2.61 - 2.97 (m, 4 H) 3.08 - 3.26 (m, 2 H) 5.05 (s, 1 H) 5.26 - 5.39 (m, 1 H) 6.28 (s, 1 H) 6.55 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 6.66 (dd, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H) 6.87 - 7.00 (m, 3 H) 7.14 (t, J=7.97 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=8.79, 2.75 Hz, 1 H) 7.33 - 7.49 (m, 3 H). MS (ESI) m/z 555.09 (M+H)⁺. 分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 6.86 分、95%; カラム B: 6.87 分、95%。

10

(実施例 10)

[(2R, 5R)-17, 20-ジメトキシ-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザ-トリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-5-イル]-酢酸エチルエステル

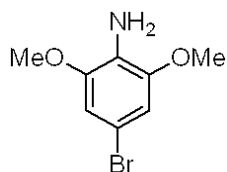
【化 132】



20

10A:

【化 133】



30

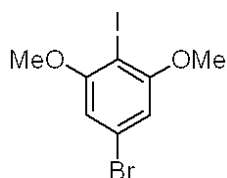
【0281】

CH₂Cl₂ (100 mL) 中の臭素 (6.6 mL、127 mmol) の溶液を、CH₂Cl₂ (1273 mL) 中の 2, 6-ジメトキシアニリン (19.5 g、127 mmol) の溶液に、0℃で、5 時間かけて滴下した。反応混合物をさらに 30 分間撹拌し、その後、NaOH (1.0 M、500 mL) を加えた。相を分離し、有機相を H₂O (1 × 250 mL)、ブライン (1 × 250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗茶色油状物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~50% の EtOAc) によって精製して、10A (20 g、69.8 mmol、54.8% の収率) が白色固形物として得られた。

40

10B:

【化 134】



【0282】

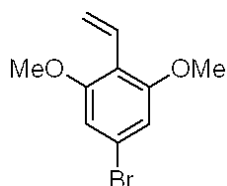
50

H₂O (20 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (0.713 mL、22.41 mmol) を、HCl (6.0 M、40 mL) 中の 10A (5 g、21.54 mmol) の溶液に、温度を 5℃未満に維持しながら滴下した。生じた溶液を H₂O (2 mL) 中の KI (3.58 g、21.54 mmol) にゆっくりと加え、次いでヨウ化テトラブチルアンモニウム (3.98 g、10.77 mmol) を加え、その後、60℃で3時間加熱し、終夜室温で攪拌した。反応混合物を H₂O (200 mL) で希釈し、Et₂O (1×400 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中に0～15%のEtOAc、40 gのカラム) によって精製して、10B (2.5 g、7.29 mmol、33.8%の収率) が白色固形物として得られた。

10

10C:

【化135】



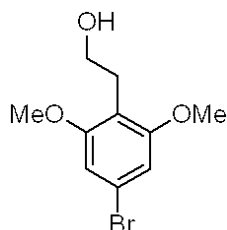
【0283】

7Bの調製に用いた手順と同様に、10B (0.87 g、2.54 mmol) をKF、n-Bu₄NCl、Pd(dba)₂およびトリメチル(ビニル)シランと反応させ、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中に0～20%のEtOAc) によって精製して、10C (480 mg、1.975 mmol、78%の収率) が透明な固形物として得られた。(複数回繰り返した。)

20

10D:

【化136】



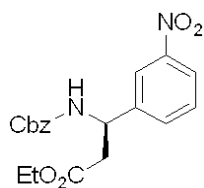
30

【0284】

7Cの調製に用いた手順と同様に、10C (2.25 g、9.26 mmol) を9-BBNと反応させ、カラムクロマトグラフィーによって精製して、10D (850 mg、3.26 mmol、35.2%の収率) が白色固形物として得られた。

10E:

【化137】



40

【0285】

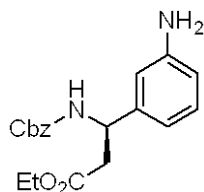
N-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド (2.6 g、10.6 mmol) およびDIEA (3.81 mL、21.84 mmol) を、CH₂Cl₂ (60 mL) 中の7A (2.4 g、8.74 mmol) の溶液に加え、15時間、室温で攪拌した。反応混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、0.25 MのHCl (50 mL)、NaHCO₃ (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗油状物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中に0～100%のEtOAc、8

50

0 g のカラム) によって精製して、10 E (3.05 g、8.19 mmol、94% の収率) が白色固形物として得られた。

10 F :

【化138】



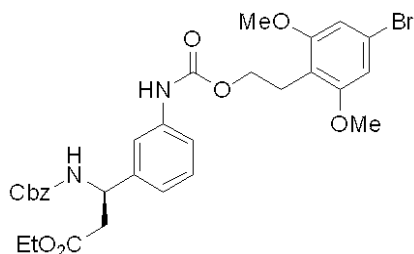
10

【0286】

エタノール (150 mL)、水 (37.5 mL)、および酢酸 (7.5 mL) 中の 10 E (3.05 g、8.19 mmol) の溶液を、加熱還流した (浴 = 110 °C)。鉄 (2.287 g、41.0 mmol) を 10 分間かけて少量ずつ加えた。反応混合物をさらに 1 時間還流し、室温まで冷却した。混合物を飽和 NaHCO₃ (50 mL) で中和し、H₂O (200 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、10 F (2.25 g、6.57 mmol、80% の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 343.3 (M+H)⁺。

10 G :

【化139】



20

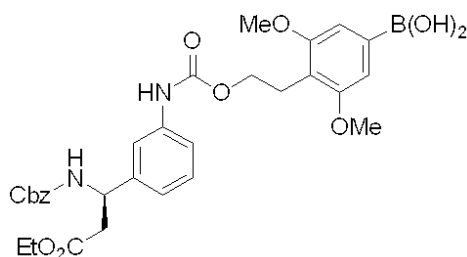
【0287】

ホスゲン (2460 mg、4.98 mmol) を、炭酸水素ナトリウム (1046 mg、12.45 mmol) を含む DCM (25 mL) 中の 10 F (852 mg、2.489 mmol) の溶液に、0 °C で滴下した。冷却浴を取り外し、反応混合物を 1 時間、室温で攪拌し、濾過し、真空下で濃縮した。油状物および 10 D (650 mg、2.489 mmol) を THF (25 mL) に溶かし、-40 °C まで冷却した。NaH を一度に加え、冷却浴を取り外し、反応混合物を 15 時間攪拌した。反応をクエン酸 (5 mL、飽和) で反応停止させ、H₂O (100 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0 ~ 80% の EtOAc、80 g のカラム) によって精製して、10 G (1.2 g、1.906 mmol、77% の収率) が白色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 629.2/631.2 (M+H)⁺。

30

10 H :

【化140】



40

【0288】

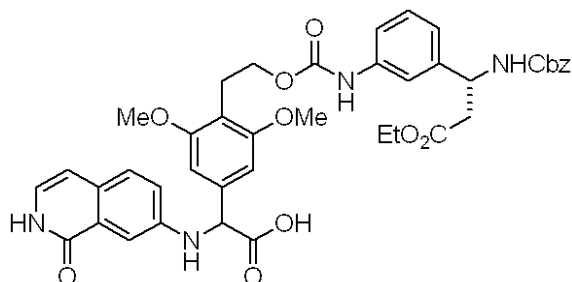
1 D の調製に用いた手順と同様に、10 G (1.2 g、1.906 mmol) をビス (

50

ネオペンチルグリコラート) ジボロン、酢酸カリウム、1 C (3.7 g、6.86 mmol) および (1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)-ジクロロパラジウム(II) と反応させ、調製用 HPLC (H₂O、MeOH、0.1% の TFA) によって精製して、10 H (750 mg、1.262 mmol、66.2% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 593.3 (M-H)⁻。

10 I :

【化 141】



10

【0289】

1 E の調製に用いた手順と同様に、10 H (250 mg、0.421 mmol)、中間体 3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中に0%~20%のMeOH) によって精製して、10 I (310 mg、0.404 mmol、96% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 767.3 (M+H)⁺。

20

実施例 10

【0290】

MeOH (5 mL) 中の 10 I (322 mg、0.420 mmol) の溶液を、Pd/C と共に、H₂ 下 (60 psi) で 4 時間攪拌した。反応を濾過し、濃縮して、粗脱保護アミン (194 mg、0.307 mmol、73.0% の収率) が黄色ガラスとして得られた。DMF (4 mL) 中の粗生成物の溶液を、BOP (271 mg、0.613 mmol)、DMA P (187 mg、1.533 mmol)、および TEA (0.214 mL、1.533 mmol) の溶液に、35℃で、シリンジポンプを介して 5 時間かけて加えた。反応を濃縮し、調製用 HPLC によって精製して、実施例 10 (30 mg、0.049 mmol、15.92% の収率) が 2.6 : 1 のジアステレオマーの混合物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.93 - 1.27 (m, 3 H) 2.68 - 2.91 (m, 3 H) 3.08 - 3.22 (m, 1 H) 3.52 - 3.63 (m, 2 H) 3.72 - 3.86 (m, 3 H) 3.98 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 4.03 - 4.20 (m, 2 H) 4.44 - 4.52 (m, 1 H) 5.08 - 5.16 (m, 1 H) 5.27 - 5.37 (m, 1 H) 6.42 - 6.51 (m, 1 H) 6.51 - 6.61 (m, 2 H) 6.66 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.86 - 6.97 (m, 2 H) 7.01 (s, 1 H) 7.13 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.22 - 7.32 (m, 1 H) 7.41 - 7.61 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 615.4 (M+H)⁺。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 7.61 (副)、7.75 (主) 分、99% ; カラム B : 7.52 (副)、7.65 (主) 分、99%。

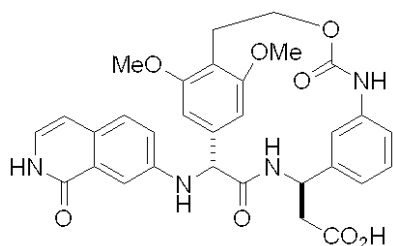
30

(実施例 11)

40

[(2R, 5R)-17, 20-ジメトキシ-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-5-イル]-酢酸

【化 1 4 2】



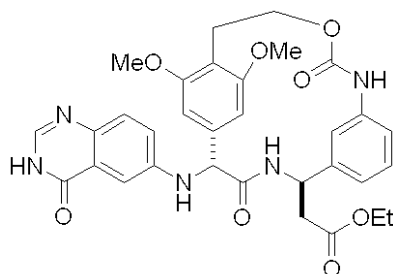
【 0 2 9 1】

1. 0 M の LiOH (2 mL) の溶液を、THF (2 mL) 中の実施例 10 (25 mg、0.041 mmol) の溶液に加え、室温で 2 時間撹拌した。1. 0 M の HCl (2 mL) を加え、反応混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を調製用 HPLC によって精製して、実施例 11 が白色固形物として得られた。(10 mg、4 : 1 のジアステレオマーの混合物)。MS (ESI) m/z 587.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 6.84 分、99% ; カラム B : 6.82 分、99%。

(実施例 12)

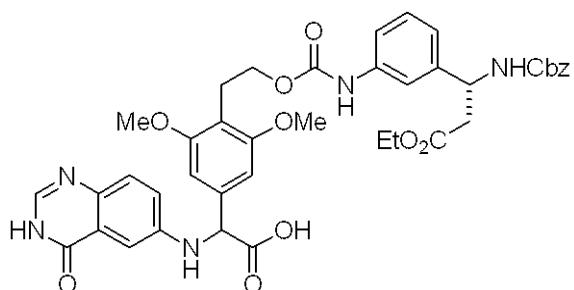
[(2R, 5R)-17, 20-ジメトキシ-3, 12-ジオキソ-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-5-イル]-酢酸エチルエステル

【化 1 4 3】



12A :

【化 1 4 4】



【 0 2 9 2】

1E の調製に用いた手順と同様に、10H (200 mg、0.336 mmol)、中間体 4、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中に 0% ~ 20% の MeOH) によって精製して、12A (200 mg、0.260 mmol、77% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 768.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

実施例 12

【 0 2 9 3】

メタノール (5 mL) 中の 12A の溶液を、Pd/C と共に H_2 下 (60 psi) で 4 時間撹拌した。反応を濾過し、濃縮して、粗未保護ベンジルアミン (125 mg、0.197 mmol、76% の収率) が黄色ガラスとして得られた。DMF (4 mL) 中の粗物

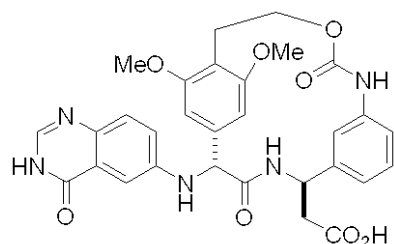
質 (125 mg、0.197 mmol) の溶液を、CH₂Cl₂ (40 mL) 中の BOP (174 mg、0.395 mmol)、DMA P (121 mg、0.986 mmol) および TEA (0.137 mL、0.986 mmol) の溶液に、35℃で、シリンジポンプを介して5時間かけて加えた。反応を濃縮し、調製用 HPLC によって精製して、実施例 12 (25 mg、0.041 mmol、20.59% の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.23 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 2.67 - 2.93 (m, 3 H) 3.14 (s, 1 H) 3.54 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 4.02 - 4.08 (m, J=2.20 Hz, 1 H) 4.18 (q, J=7.15 Hz, 2 H) 4.92 - 5.03 (m, 1 H) 5.10 (s, 1 H) 5.33 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 6.43 (s, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.66 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 7.14 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.30 - 7.41 (m, 2 H) 7.44 - 7.55 (m, 1 H) 8.57 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 616.4 (M+H)⁺. 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 6.30 分、91% ; カラム B : 6.81 分、91%。

10

(実施例 13)

[(2R, 5R) - 17, 20-ジメトキシ-3, 12-ジオキソ-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサ-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-5-イル] - 酢酸

【化 145】



20

【0294】

LiOH (1.0 M、2 mL) を、THF (2 mL) 中の実施例 12 (22 mg、0.036 mmol) の溶液に加え、1時間、室温で攪拌した。HCl (1.0 M、2 mL) を混合物に加え、真空下で濃縮した。粗固形物を調製用 HPLC (Phenom. Luna Axia、30×100 mm、5ミクロン、流速 40 mL/分、A : H₂O/MeOH (9 : 1)、B : H₂O/MeOH (1 : 9)、0.1% TFA、0~75% の B、10 分間の勾配) によって精製して、実施例 13 (19 mg、0.032 mmol、90% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 588.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.67 - 2.92 (m, 3 H) 3.07 - 3.22 (m, 1 H) 3.53 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 4.02 - 4.09 (m, J=7.15 Hz, 1 H) 4.96 - 5.02 (m, 1 H) 5.11 (s, 1 H) 5.28 - 5.40 (m, 1 H) 6.43 (s, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.66 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.14 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 2 H) 7.43 - 7.51 (m, 1 H) 8.63 (s, 1 H). 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 5.49 分、90% ; カラム B : 5.80 分、98%。

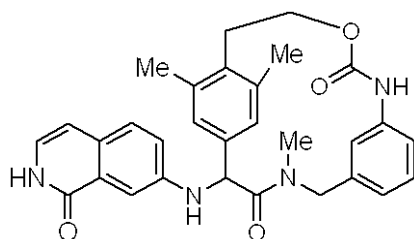
30

(実施例 14)

40

4, 17, 20-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサ-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

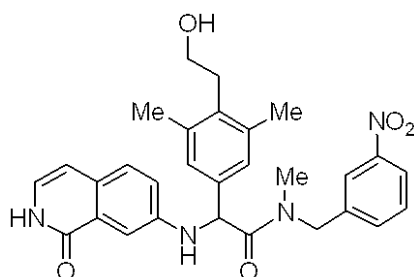
【化 1 4 6】



1 4 A :

【化 1 4 7】

10



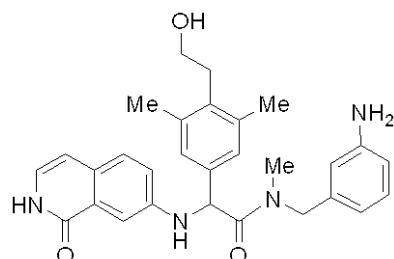
【0 2 9 5】

8 A (100 mg、0.273 mmol) を、トリエチルアミン、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾールおよび 1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロリドを用いて、N-メチル-1-(3-ニトロフェニル)メタンアミン (45.4 mg、0.273 mmol) とカップリングさせた。粗固形物をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中に0~20%のMeOH) によって精製して、14 A (135 mg、0.262 mmol、96%の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 515.3 (M+H)⁺。

20

1 4 B :

【化 1 4 8】



30

【0 2 9 6】

Pd/C (20 mg) を含む MeOH (5 mL) 中の 14 A (130 mg、0.253 mmol) の溶液を、H₂下 (1 atm) で終夜撹拌した。反応を濾過し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中に0~20%のMeOH、12 gのカラム) によって精製して、14 B (105 mg、0.217 mmol、86%の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 485.3 (M+H)⁺。

40

実施例 1 4

【0 2 9 7】

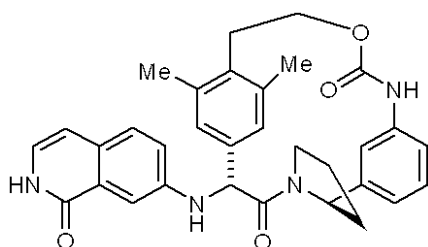
7 H の調製に用いた手順と同様に、14 B (100 mg、0.206 mmol) をホセゲンおよび Et₃O と反応させ、調製用 HPLC (Phenom. Luna Axia、30×100 mm、5 ミクロン、流速 40 mL/分、A: H₂O/MeOH (9:1)、B: H₂O/MeOH (1:9)、0.1% TFA、40~80% の B、10 分間の勾配) によって精製して、実施例 1 4 が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 511.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.20 - 2.27 (m, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.69 - 2.87 (m, 2 H) 2.89 - 3.09 (m, 2 H) 3.16 (s, 3 H) 3.82 (d, J=16.49 Hz, 1 H) 5.27 (d

50

, J=15.94 Hz, 1 H) 5.60 (s, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 6.33 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.61 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.76 - 6.87 (m, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.13 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.22 - 7.31 (m, 1 H) 7.34 (t, J=8.24 Hz, 2 H) 9.04 (s, 1 H) 10.86 (d, J=5.50 Hz, 1 H). 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 7.47 分、99% ; カラム B : 7.42 分、99%。

(実施例 15)

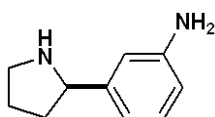
【化 149】



10

15A :

【化 150】



20

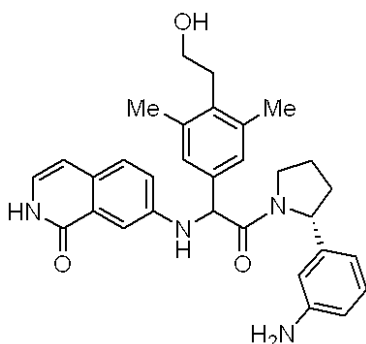
【0298】

3-(ピロリジン-2-イル)アニリンヒドロクロリド (5 g) を、以下の方法を用いて 15A (2 g、98% の回収率、>99.9% ee) と鏡像異性体 2 (2 g、98% の回収率、>99.6% ee) に分割した : Chiralpak AD-H (30×250 mm、5 ミクロン、Chiral Technologies, Inc.)、CO₂/MeOH/DEA (85:15:0.1)、65 mL/分の流速、および 220 nm での uv 検出。MS (ESI) m/z 163.3 (M+H)⁺。キラル分析保持時間、15A : 8.18 分、鏡像異性体 2 : 11.19 分 (Chiralpak AD-H (4.6×250 mm、10 ミクロン、Chiral Technologies, Inc.)、CO₂/MeOH/DEA (70:30:0.1)、3 mL/分の流速、および 220 nm での uv 検出)。

30

15B :

【化 151】



40

【0299】

トリエチルアミン、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、および 1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-エチルカルボジイミド HCl を用いて、15A (66.4 mg、0.409 mmol) と 8A (150 mg、0.409 mmol) とをカップリングさせ、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中に 0~20% の MeOH) によって精製して、15B (150 mg、0.294 mmol、71.8% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 511.4 (M+H)⁺。

実施例 15

【0300】

50

7 Hの調製に用いた手順と同様に、15 B (150 mg、0.294 mmol) をホセゲンおよび Et_3O と反応させ、調製用 HPLC (Phenom. Luna Axia、 30×100 mm、5 ミクロン、流速 40 mL/分、A: H_2O /MeOH (9:1)、B: H_2O /MeOH (1:9)、0.1% TFA、40~90% の B、10 分間の勾配) によって精製して、実施例 15 (14 mg、0.026 mmol、8.88% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 537.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.68 - 1.81 (m, 1 H) 1.82 - 2.07 (m, 2 H) 2.24 - 2.30 (m, 1 H) 2.31 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 2.81 - 2.93 (m, 1 H) 3.14 - 3.27 (m, 1 H) 3.79 - 3.93 (m, 1 H) 3.96 - 4.10 (m, 2 H) 5.01 - 5.14 (m, 1 H) 5.18 - 5.26 (m, 1 H) 5.35 (s, 1 H) 6.08 (s, 1 H) 6.55 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 6.62 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 6.86 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 6.95 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.13 (t, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.28 (dd, $J=8.79, 2.75$ Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.45 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H). 分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 7.78 分、98%; カラム B: 7.69 分、98%。

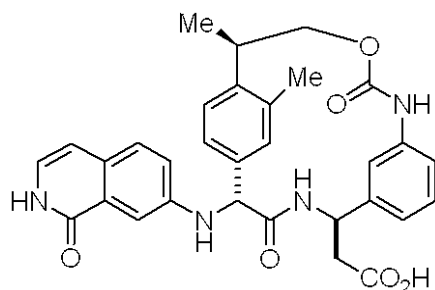
10

(実施例 16)

[(2R, 5R, 15R) - 15, 20 - ジメチル - 3, 12 - ジオキソ - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 13 - オキサ - 4, 11 - ジアザ - トリシクロ [14.2.1^{6,10}] ヘニコサ - 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17 - ヘキサエン - 5 - イル] - 酢酸

20

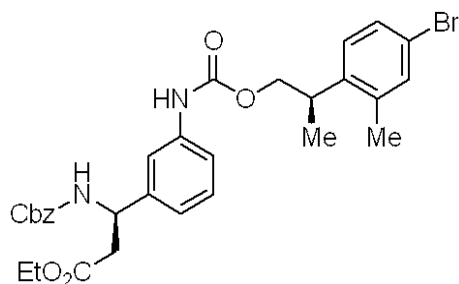
【化 152】



16 A :

【化 153】

30



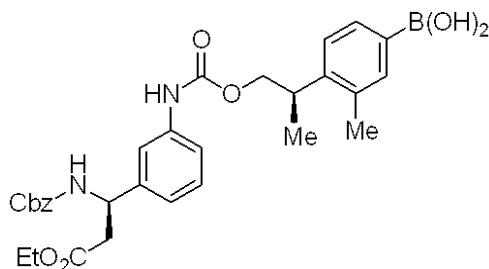
【0301】

10 Gの調製に用いた手順と同様に、10 F (239 mg、0.698 mmol) を炭酸水素ナトリウムおよびホセゲン、次いで中間体 8 および NaH と反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~80% の EtOAc、40 g のカラム) によって精製して、16 A (15 mg、0.192 mmol、27.6% の収率) が白色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 597.22/599.23 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

40

16 B :

【化 1 5 4】

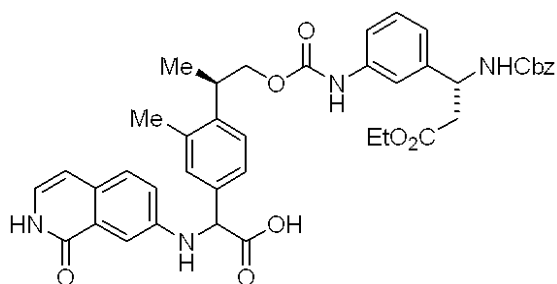


【 0 3 0 2 】

29Bの調製に用いた手順と同様に、16A (115mg、0.192mmol)をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン)、酢酸カリウムおよび(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)と反応させた。粗エステルを調製用HPLC(H₂O/MeOH、0.1%のTFA)によって精製して、16B(78mg、0.139mmol、72.1%の収率)が茶色油状物として得られた。MS(ESI) m/z 580.4 (M+NH₄)⁺。

16C:

【化 1 5 5】

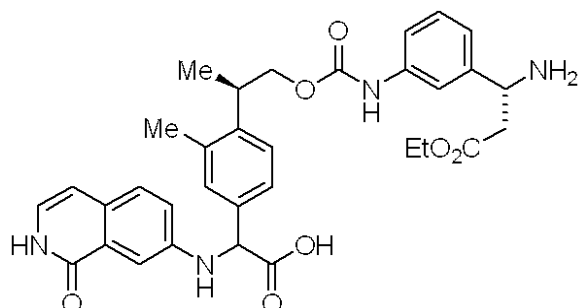


【 0 3 0 3 】

1 E の調製に用いた手順と同様に、1 6 B (7 8 m g、0 . 1 3 9 m m o l)、中間体 3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中に 0 % ~ 2 0 %の Me OH) によって精製して、1 6 C (8 5 m g、0 . 1 1 6 m m o l、8 3 %の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 735.4 (M+H)⁺。

1 6 D :

【化 1 5 6】



【 0 3 0 4 】

Pd/C (20 mg) を含む MeOH (5 mL) 中の 16C (78 mg、0.106 mmol) の溶液を、H₂ 下 (50 psi) で 6 時間攪拌した。反応を濾過し、濃縮して、16D (60 mg、0.100 mmol、94% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 601.5 (M+H)⁺。

16 E :

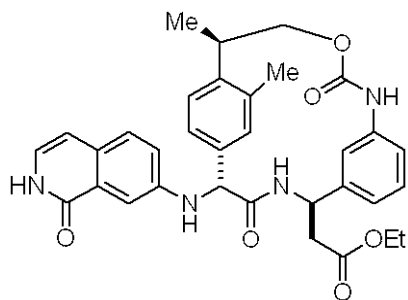
10

20

30

40

【化 1 5 7】



【0 3 0 5】

10

DMF (2 mL) 中の 16 D (60 mg、0.100 mmol) の溶液を、CH₂Cl₂ (10 mL) 中の BOP (88 mg、0.200 mmol)、DMA P (61.0 mg、0.499 mmol) および TEA (0.070 mL、0.499 mmol) の溶液に、35℃で、4時間かけて、シリンジポンプを介して5時間かけて加えた。反応を濃縮し、調製用 HPLC によって精製して、16 E (3 mg、5.15 μmol、5.15% の収率) およびジアステレオマー 2 (3 mg、5.15 μmol、5.15% の収率) が白色固形物として得られた。化合物を WELK O カラム (60% の EtOH/MeOH、40% のヘプタン) によって再度精製した。MS (ESI) m/z 583.4 (M+H)⁺。

実施例 16

【0 3 0 6】

20

LiOH (1 mL、1.0 M、水溶液) を THF (1 mL) 中の 16 E (3 mg、5.15 μmol) の溶液に加え、1時間、室温で攪拌した。HCl (1 mL、1.0 M、水溶液) を加え、反応混合物を濃縮した。調製用 HPLC によって精製して、実施例 16 (1.3 mg、2.344 μmol、45.5% の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 555.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.28 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 2.67 - 2.89 (m, 2 H) 3.40 - 3.54 (m, 1 H) 4.03 (dd, J=10.99, 4.40 Hz, 1 H) 4.62 - 4.76 (m, 1 H) 5.11 (s, 1 H) 5.23 - 5.36 (m, J=9.34, 4.95 Hz, 1 H) 6.25 (s, 1 H) 6.55 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.65 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 1 H) 7.21 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.42 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.24 Hz, 1 H)。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 6.97 分、99% ; カラム B : 8.01 分、98%。

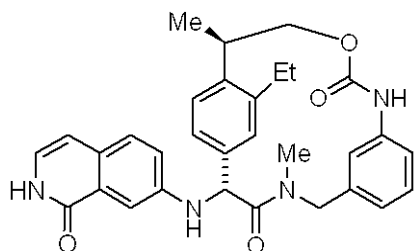
30

(実施例 17)

(2R, 15R) - 17-エチル-4, 15-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサ-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

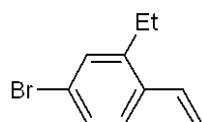
【化 1 5 8】

40



17 A :

【化 1 5 9】



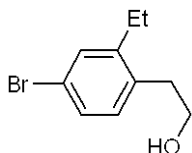
50

【0307】

7 Bの調製に用いた手順と同様に、4-ブロモ-2-エチル-1-ヨードベンゼン（2.1 g、6.9 mmol）をトリメチル（ビニル）シランと、耐圧容器内で、175℃で45分間反応させて、17 A（1.1 g、77%）が透明な油状物として得られた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 1.03（t, J=7.58 Hz, 3 H）2.51（q, J=7.66 Hz, 2 H）5.15（dd, J=10.99, 1.14 Hz, 1 H）5.47（dd, J=17.31, 1.14 Hz, 1 H）6.74（dd, J=17.43, 11.12 Hz, 1 H）7.08 - 7.20（m, 3 H）.

17 B：

【化160】



10

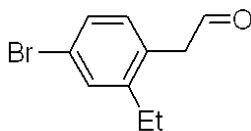
【0308】

7 Cの調製に用いた手順と同様に、17 A（1.98 g、5.1 mmol）を耐圧容器内で9-BBNと共に100℃で15時間加熱して、17 B（0.95 g、81%）が透明な油状物として得られた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 1.23（t, J=7.58 Hz, 3 H）2.66（q, J=7.58 Hz, 2 H）2.87（t, J=6.82 Hz, 2 H）3.83（t, J=6.82 Hz, 2 H）7.06（d, J=8.08 Hz, 1 H）7.25 - 7.31（m, 1 H）7.32 - 7.37（m, 1 H）.

20

17 C：

【化161】



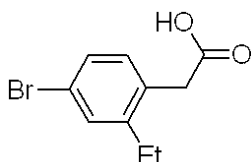
【0309】

TEMPO（0.034 g、0.218 mmol）をCH₂Cl₂（43.6 mL）中の17 Bの溶液に加え、0℃まで冷却した。トリクロロシアヌル酸（5.58 g、24.01 mmol）を、0℃の反応温度を維持しながら30分間かけて少量ずつ加えた。反応混合物を1時間、室温で攪拌し、その後、セライト（登録商標）を通して濾過した。濾過した物をNa₂CO₃（20 mL、飽和）、HCl（20 mL、1.0 M）およびブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗17 Cは、精製せずに続く工程で使用した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 1.19（t, J=7.70 Hz, 3 H）2.56（q, J=7.33 Hz, 2 H）3.67（d, J=2.20 Hz, 2 H）7.01（d, J=8.25 Hz, 1 H）7.32（dd, J=8.24, 2.20 Hz, 1 H）7.38（d, J=2.20 Hz, 1 H）9.69（t, J=2.20 Hz, 1 H）.

30

17 D：

【化162】



40

【0310】

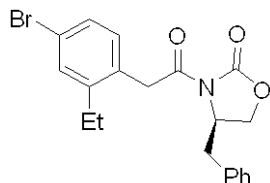
t-ブタノール（150 mL）、アセトニトリル（25 mL）および水（50.0 mL）中の17 C（5 g、22.02 mmol）の溶液に、室温で、2-メチル-2-ブテン（11.70 mL、110 mmol）、亜塩素酸ナトリウム（7.96 g、88 mmol）およびリン酸ナトリウム一塩基性一水和物（3.49 g、25.3 mmol）を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、0.1 NのHCl、H₂Oおよびブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。粗生成物

50

をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～100%のEtOAc）によって精製して、17D（2.25g、9.26mmol、42.0%の収率）が透明な油状物として得られた。MS (ESI) m/z 241.1/243.1 (M-H)⁻。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.21 (t, $J=7.45$ Hz, 3 H) 2.62 (q, $J=7.58$ Hz, 2 H) 3.63 (s, 2 H) 7.07 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.29 (dd, $J=8.21, 2.15$ Hz, 1 H) 7.35 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H)。

17E:

【化163】



10

【0311】

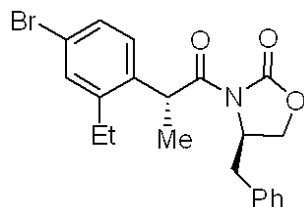
塩化オキサリル（5.09mL、10.18mmol）、次いでDMF（7.17 μ L、0.093mmol）を、CH₂Cl₂（50mL）中の17D（2.25g、9.26mmol）の溶液に、室温で加えた。2.5時間攪拌した後、反応を赤色油状物まで濃縮した。BuLi（6.36mL、10.18mmol）を、THF（50mL）中の(R)-(+)-4-ベンジル-2-オキソアゾリジノン（1.804g、10.18mmol）の溶液に-78℃で加え、5分間攪拌した。THF（10mL）中の、事前に単離した赤色油状物の溶液を、滴下し、反応混合物を1時間、-78℃で攪拌した。反応を飽和NH₄Cl（5mL）で反応停止させ、室温まで加温した。混合物をEtOAc（200mL）で希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～50%のEtOAc、120gのカラム）によって精製して、17E（3.14g、7.81mmol、84%の収率）が淡黄色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 402.1/404.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H) 2.59 (q, $J=7.70$ Hz, 1 H) 2.77 (dd, $J=13.19, 9.89$ Hz, 1 H) 3.30 (dd, $J=13.19, 3.30$ Hz, 1 H) 4.16 - 4.36 (m, 4 H) 4.63 - 4.74 (m, 1 H) 7.04 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 7.18 (d, $J=6.60$ Hz, 2 H) 7.26 - 7.34 (m, 4 H) 7.37 - 7.43 (m, 1 H)。

20

17F:

30

【化164】



【0312】

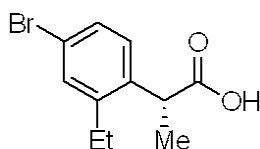
ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド（8.59mL、8.59mmol）を、THF（30mL）中の17E（3.14g、7.81mmol）の溶液に-78℃で加えた。-78℃で1時間攪拌した後、MeI（2.440mL、39.0mmol）を加えた。反応混合物を2時間、-78℃で攪拌し、その後、4時間かけて室温まで加温させた。反応を飽和NH₄Clで反応停止させた。混合物をEtOAcで希釈し、H₂O、飽和Na₂SO₃およびブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（0～35%の酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、17F（2.06g、4.95mmol、63.4%の収率）が透明な油状物として得られた。MS (ESI) m/z 416.2/418.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.24 (t, $J=7.42$ Hz, 3 H) 1.48 (d, $J=7.15$ Hz, 3 H) 2.70 - 2.85 (m, 3 H) 3.35 (dd, $J=13.19, 3.30$ Hz, 1 H) 4.04 - 4.17 (m, 2 H) 4.58 - 4.67 (m, 1 H) 5.19 (q, $J=6.96$ Hz, 1 H) 7.10 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.24 (m, 2 H) 7.26 - 7.37 (m, 4 H)。

40

50

17G:

【化165】



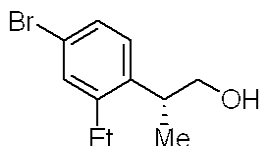
【0313】

THF (25 mL) および水 (8 mL) 中の 17F (2.05 g、4.92 mmol) の溶液に、0℃で、過酸化リチウム (過酸化水素 (2.156 mL、24.62 mmol) を水 (8 mL) 中の水酸化リチウム一水和物 (0.137 mL、4.92 mmol) の溶液に加えることによって調製) を滴下した。混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。反応を飽和 Na_2SO_3 (約 15 mL まで) で反応停止させ、その後、揮発物を真空下で除去した。混合物を H_2O で希釈し、水溶液を DCM (2×) で抽出した。水性物を濃 HCl で酸性化し、EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して、17G (1.25 g、4.82 mmol、98% の収率) が白色固形物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.22 (t, $J=7.70$ Hz, 3 H) 1.46 (d, $J=7.15$ Hz, 3 H) 2.59 - 2.75 (m, 2 H) 3.95 (q, $J=7.15$ Hz, 1 H) 7.17 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 2 H).

10

17H:

【化166】



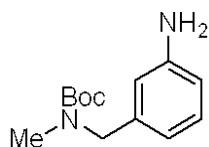
【0314】

BH_3 -THF (14.47 mL、14.47 mmol) を、THF (25 mL) 中の 17G (1.24 g、4.82 mmol) の溶液に、0℃で滴下した。浴を取り外し、反応混合物を終夜攪拌した。反応混合物を 0℃まで冷却し、水 (75 mL)、次いで 1 N の HCl (10 mL) を加えた。1 時間攪拌した後、混合物を EtOAc (2×100 mL) で抽出した。有機物を合わせ、0.1 N の HCl、水およびブラインで洗浄し (それぞれ 100 mL)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~60% の EtOAc) によって精製して、17H (1.1 g、4.52 mmol、94% の収率) が透明な油状物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.17 - 1.25 (m, 6 H) 1.32 (dd, $J=6.69, 5.43$ Hz, 1 H) 2.56 - 2.79 (m, 2 H) 3.16 - 3.29 (m, 1 H) 3.61 - 3.78 (m, 2 H) 7.08 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.27 - 7.35 (m, 2 H).

30

17I:

【化167】



【0315】

Boc-酸無水物 (4.61 mL、19.86 mmol) およびトリエチルアミン (5.03 mL、36.1 mmol) を、 CH_2Cl_2 (72.2 mL) 中の N-メチル-1-(3-ニトロフェニル)メタンアミン (3 g、18.05 mmol) の溶液に加え、30 分間攪拌した。反応を EtOAc (200 mL) で希釈し、1.0 M の HCl、水およびブラインで洗浄し (それぞれ 100 mL)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。Pd/C (50 mg、0.047 mmol) を含む MeOH (100 mL) 中の粗生成物の溶液を、 H_2 下 (50 psi) で 30 分間攪拌した。反応を、セライトを通して濾過し、濃縮し

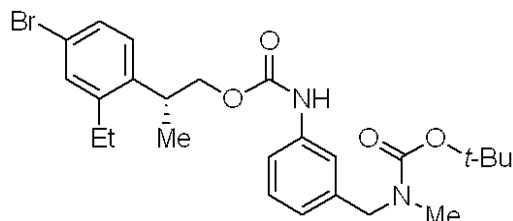
50

40

た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～100%のEtOAc、120gのカラム）によって精製して、17I（3.5g、14.81mmol、75%の収率）が透明な黄色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 237.24 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.46 (s, 9 H) 2.79 (s, 3 H) 4.31 (s, 2 H) 6.54 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.57 - 6.65 (m, 2 H) 6.87 (該当なし, 1 H) 7.05 (t, J=7.70 Hz, 1 H)。

17J:

【化168】



10

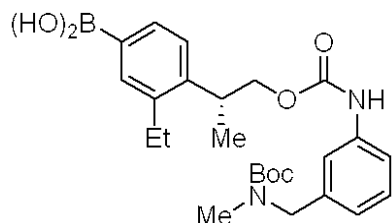
【0316】

10Gの調製に用いた手順と同様に、17I（214mg、0.905mmol）を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで中間体8およびNaHと反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～60%のEtOAc、40gのカラム）によって精製して、17J（400mg、0.791mmol、96%の収率）が透明な油状物として得られた。MS (ESI) m/z 503.4/505.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.20 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 1.27 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.47 (s, 9 H) 2.56 - 2.73 (m, 2 H) 2.80 (d, J=14.84 Hz, 3 H) 3.32 - 3.50 (m, 1 H) 4.21 (d, J=7.15 Hz, 2 H) 4.37 (s, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 6.91 (s, 1 H) 7.10 (d, J=9.34 Hz, 1 H) 7.15 - 7.28 (m, 2 H) 7.28 - 7.35 (m, 2 H)。

20

17K:

【化169】



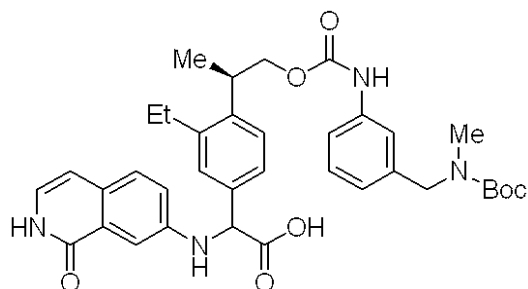
30

【0317】

29Bの調製に用いた手順と同様に、17J（400mg、0.791mmol）をビス（ネオペンチルグリコラート）ジボロン、酢酸カリウムおよび（1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）-ジクロロパラジウム（II）と反応させた。粗ボロン酸エステルを調製用HPLC（MeOH/H₂O、0.1%のTFA）によって精製して、17K（330mg、0.702mmol、89%の収率）がベージュ色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 469.4 (M-H)⁻。

17L:

【化170】



40

【0318】

1Eの調製に用いた手順と同様に、17K（300mg、0.638mmol）、中間

50

体 3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 中に 0%～20%の MeOH ）によって精製して、17 L（350 mg、0.545 mmol、85%の収率）が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 643.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.19 (t, $J=7.70$ Hz, 3 H) 1.28 (dd, $J=6.87$, 2.47 Hz, 3 H) 1.46 (d, $J=10.99$ Hz, 9 H) 2.57 - 2.83 (m, 5 H) 3.40 - 3.51 (m, 1 H) 4.21 (d, $J=7.70$ Hz, 2 H) 4.36 (s, 2 H) 5.14 (s, 1 H) 6.53 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 6.81 - 6.94 (m, 2 H) 7.12 - 7.52 (m, 9 H) 7.97 (s, 1 H)。

実施例 17

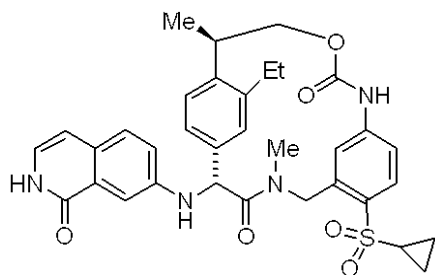
【0319】

HCl（ジオキサン中に 2.0 M、2 mL）を、ジオキサン（2 mL）中の 17 L（350 mg、0.545 mmol）の溶液に加えた。反応を 2 時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。DMF（4 mL）中のベンジルアミンおよび TEA（0.152 mL、1.089 mmol）の溶液を、DCM（60 mL）中の BOP（482 mg、1.089 mmol）および DMAP（333 mg、2.72 mmol）の溶液に、35℃で、4 時間かけて、シリンジポンプを介して 5 時間かけて加えた。反応を濃縮し、調製用 HPLC によって精製して、実施例 17（36 mg、0.069 mmol、12.60%の収率）およびジアステレオマー 2（14 mg、0.027 mmol、4.90%の収率）が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 525.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.09 (t, $J=7.70$ Hz, 3 H) 1.30 (d, $J=7.15$ Hz, 3 H) 2.47 - 2.61 (m, 1 H) 2.88 - 3.05 (m, 1 H) 3.43 - 3.59 (m, 1 H) 3.80 - 4.03 (m, 2 H) 4.64 (t, $J=10.72$ Hz, 1 H) 5.45 (d, $J=16.49$ Hz, 1 H) 5.66 - 5.74 (m, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 6.53 - 6.61 (m, 1 H) 6.67 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 6.88 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 6.95 - 7.04 (m, 1 H) 7.16 (t, $J=7.97$ Hz, 1 H) 7.29 - 7.57 (m, 5 H) 7.63 (s, 1 H)。分析用 HPLC（方法 A）：カラム A：7.85 分、99%；カラム B：7.77 分、99%。

（実施例 18）

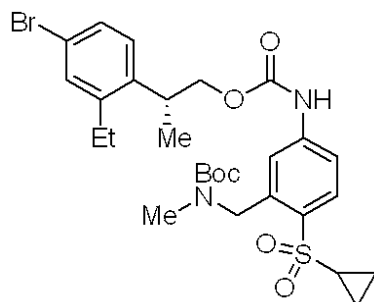
（2R, 15R）-7-シクロプロパンスルホニル-17-エチル-4, 15-ジメチル-2-（1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ）-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2]^{6,10}ヘニコサー-1（19），6, 8, 10（21），16（20），17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化171】



18A：

【化172】



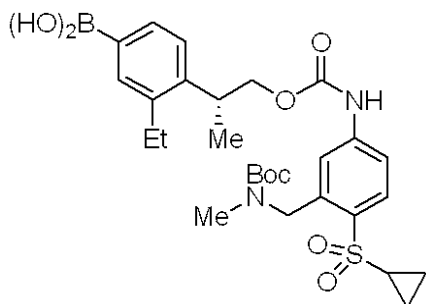
【0320】

10 G の調製に用いた手順と同様に、中間体 11（308 mg、0.905 mmol）

を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで 17H および NaH と反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中に 0～60% の EtOAc、40g のカラム）によって精製して、18A（380mg、0.623mmol、76%の収率）が得られた。MS (ESI) m/z 609.3/611.3 (M+H)⁺。

18B:

【化173】



10

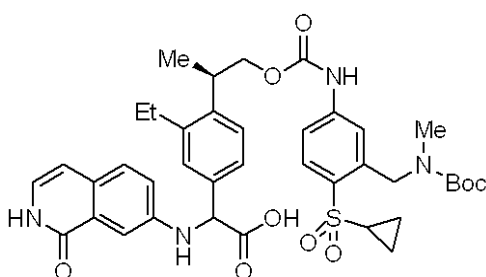
【0321】

ジオキサン（4mL）中の 18A（350mg、0.572mmol）、（1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）-ジクロロパラジウム（II）（23.54mg、0.029mmol）、酢酸カリウム（169mg、1.717mmol）およびビス（ネオペンチルグリコラート）ジボロン（194mg、0.859mmol）の混合物を脱気し、密封チューブ内で2時間、80℃で攪拌した。反応混合物を EtOAc（25mL）で希釈し、濾過し、濃縮した。粗ボロン酸エステルを調製用 HPLC（MeOH/H₂O、0, 1%の TFA）によって精製して、18B（270mg、0.468mmol、82%の収率）がベージュ色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 575.7 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.20 (t, J=7.58 Hz, 3 H) 1.31 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 2.57 - 2.95 (m, 4 H) 3.49 (q, J=6.91 Hz, 1 H) 4.06 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.17 - 4.32 (m, 2 H) 4.97 - 5.16 (m, J=12.38, 12.38, 12.38 Hz, 3 H) 6.99 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.14 - 7.46 (m, 11 H)。

20

18C:

【化174】



30

【0322】

1Eの調製に用いた手順と同様に、18B（250mg、0.435mmol）、中間体3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中に0%～20%の MeOH）によって精製して、18C（280mg、0.375mmol、86%の収率）が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 745.4 (M+H)⁺。

40

実施例18

【0323】

HCl（ジオキサン中に2.0M、2mL）を、ジオキサン（2mL）中の 18C（280mg、0.375mmol）の溶液に加えた。反応を2時間攪拌し、その後、真空中で濃縮した。DMF（4mL）中のベンジルアミンおよび TEA（0.105mL、0.750mmol）の溶液を、DCM（60mL）中の BOP（332mg、0.750mmol）および DMA P（229mg、1.874mmol）の溶液に、35℃で、4時

50

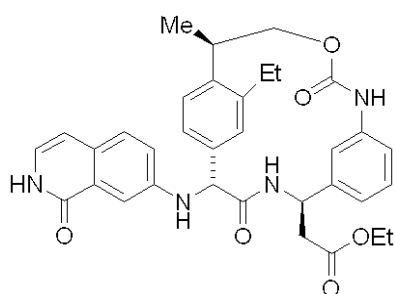
間かけて、シリンジポンプを介して5時間かけて加えた。反応を濃縮し、調製用HPLCによって精製して、実施例18(6.5mg、10.34 μ mol、2.76%の収率)が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 629.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₆) δ ppm 0.96 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 1.00 - 1.24 (m, 4 H) 1.29 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2.33 - 2.49 (m, 1 H) 2.63 - 2.91 (m, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.35 - 3.63 (m, 2 H) 3.91 (dd, J=10.72, 4.12 Hz, 1 H) 4.19 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 4.59 (t, J=11.27 Hz, 1 H) 5.62 (s, 1 H) 5.71 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 6.26 - 6.41 (m, 2 H) 6.76 - 6.87 (m, 2 H) 7.05 (s, 1 H) 7.16 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.40 - 7.50 (m, 2 H) 7.57 - 7.67 (m, 1 H) 7.69 - 7.78 (m, 2 H) 9.13 (s, 1 H)。
分析用HPLC (方法A) : カラムA : 8.02分、99% ; カラムB : 8.03分、98%。

10

(実施例19)

[(2R, 5R, 15R) - 17-エチル-15-メチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) - 13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-5-イル] - 酢酸エチルエステル

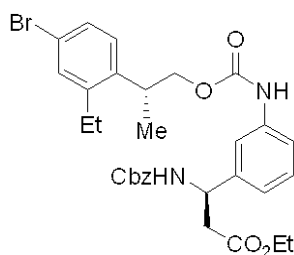
【化175】



20

19A :

【化176】



30

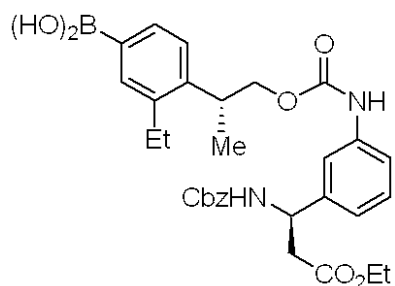
【0324】

10Gの調製に用いた手順と同様に、10F(310mg、0.905mmol)を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで17HおよびNaHと反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中に0~60%のEtOAc、40gのカラム)によって精製して、19A(350mg、0.572mmol、69.6%の収率)が透明な油状物として得られた。MS (ESI) m/z 611.3/613.3 (M+H)⁺。

40

19B :

【化177】



50

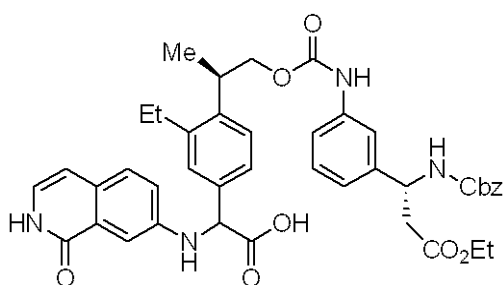
【0325】

ジオキサン（4 mL）中の19A（350 mg、0.572 mmol）、（1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）-ジクロロパラジウム（II）（23.54 mg、0.029 mmol）、酢酸カリウム（169 mg、1.717 mmol）およびビス（ネオペンチルグリコラート）ジボロン（194 mg、0.859 mmol）の混合物を脱気し、密封チューブ内で2時間、80℃で撹拌した。反応混合物をEtOAc（25 mL）で希釈し、濾過し、濃縮した。粗ボロン酸エステルを調製用HPLC（MeOH/H₂O、0、1%のTFA）によって精製して、19B（270 mg、0.468 mmol、82%の収率）がベージュ色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 575.7 (M-H)⁻。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.15 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.20 (t, J=7.58 Hz, 3 H) 1.31 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 2.57 - 2.95 (m, 4 H) 3.49 (q, J=6.91 Hz, 1 H) 4.06 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.17 - 4.32 (m, 2 H) 4.97 - 5.16 (m, J=12.38, 12.38, 12.38 Hz, 3 H) 6.99 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.14 - 7.46 (m, 11 H).

10

19C:

【化178】



20

【0326】

1Eの調製に用いた手順と同様に、19B（270 mg、0.468 mmol）、中間体3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中に0%~20%のMeOH）によって精製して、19C（340 mg、0.454 mmol、97%の収率）が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 749.6 (M+H)⁺。

実施例19

30

【0327】

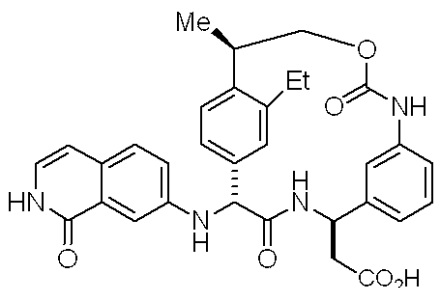
19C（340 mg、0.454 mmol）を、MeOH（20 mL）中でPd/C（25 mg）と共に、H₂下（60 psi）で5時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、粗ベンジルアミン（236 mg、0.384 mmol、85%の収率）が黄色ガラスとして得られた。DMF（4 mL）中のベンジルアミン（236 mg、0.384 mmol）およびTEA（0.107 mL、0.768 mmol）の溶液を、DCM（60 mL）中のBOP（340 mg、0.768 mmol）およびDMAP（235 mg、1.920 mmol）の溶液に、35℃で、4時間かけて、シリンジポンプを介して5時間かけて加えた。反応を濃縮し、調製用HPLCによって精製して、実施例19（65 mg、0.109 mmol、28.4%の収率）およびジアステレオマー2（30 mg、0.050 mmol、13.10%の収率）が得られた。MS (ESI) m/z 597.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.04 (t, J=7.70 Hz, 3 H) 1.20 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.28 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2.39 - 2.55 (m, 1 H) 2.61 - 2.99 (m, 4 H) 3.41 - 3.54 (m, 1 H) 3.99 (dd, J=10.99, 3.85 Hz, 1 H) 4.14 (q, J=7.15 Hz, 2 H) 4.74 (t, J=10.44 Hz, 1 H) 5.14 (s, 1 H) 5.23 - 5.36 (m, 1 H) 6.24 (s, 1 H) 6.53 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.63 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.91 (dd, J=7.15, 3.30 Hz, 2 H) 7.05 - 7.16 (m, 2 H) 7.22 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=12.09, 8.24 Hz, 3 H) 7.57 (dd, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H). 分析用HPLC（方法A）：カラムA：8.38、96%；カラムB：8.23分、95%。

40

（実施例20）

50

〔(2R, 5R, 15R) - 17-エチル-15-メチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) - 13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14. 2. 2. 1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-5-イル〕-酢酸
【化179】



10

【0328】

LiOH (2 mL、1.0 M、水溶液) を、THF (2 mL) 中の実施例 19 (30 mg、0.050 mmol) の溶液に加え、1 時間、室温で撹拌した。HCl (2 mL、1.0 M、水溶液) を加え、反応混合物を濃縮した。調製用 HPLC によって精製して、実施例 20 (21 mg、0.037 mmol、73.5% の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 569.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.06 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 1.29 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 2.43 - 2.58 (m, 1 H) 2.64 - 2.95 (m, 3 H) 3.42 - 3.55 (m, 1 H) 3.98 (dd, J=10.44, 3.85 Hz, 1 H) 4.74 (t, J=10.44 Hz, 1 H) 5.13 (s, 1 H) 5.32 (dd, J=9.34, 4.95 Hz, 1 H) 6.24 (s, 1 H) 6.56 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.64 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.94 (t, J=6.87 Hz, 2 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H) 7.25 (dd, J=8.79, 2.20 Hz, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 3 H) 7.50 - 7.59 (m, 1 H). 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 7.46 分、99% ; カラム B : 7.45 分、98%。

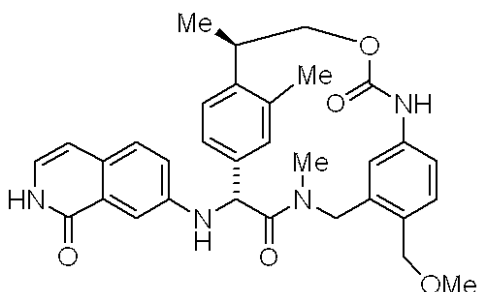
20

(実施例 21)

(2R, 15R) - 7-メトキシメチル-4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) - 13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14. 2. 2. 1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

30

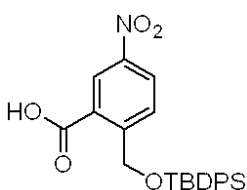
【化180】



21A :

40

【化181】



【0329】

6-ニトロイソベンゾフラン-1(3H)-オン (25 g、140 mmol) および水酸化カリウム (7.83 g、140 mmol) を MeOH/水 (300 mL/50 mL) に溶かして、茶色溶液が得られた。反応混合物を 95℃ まで加熱し、アルゴン下で 1.5

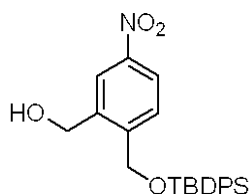
50

時間攪拌した。反応を真空下で赤色油性固形物まで濃縮した。TBDPS-Cl (77 mL、301 mmol) を、トルエン (600 mL) およびピリジン (300 mL) 中の油性固形物の溶液に加え、室温で72時間攪拌した。反応混合物を50℃で4時間加熱し、その後、飽和NaHCO₃で反応停止させ、DCM (3×3000 mL) で抽出し、油性残渣まで濃縮した。残渣をMeOH (500 mL) およびTHF (200 mL) に溶かし、K₂CO₃水溶液 (200 mL) で処理した。30分間攪拌した後、混合物を4分の1の容量まで濃縮し、ブライン (200 mL) で希釈した。生じた混合物を0℃まで冷却し、1 NのKHSO₄でpH 4~5に調節し、酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下で赤色油性残渣まで濃縮し、これを0~100%のHex/EtOAcで溶出させるシリカで精製して、21 A (17 g、29%の収率) が無色透明の油状物として得られた。MS (ESI) m/z 436.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.10 (s, 9 H) 5.24 (s, 2 H) 7.32 - 7.44 (m, 6 H) 7.65 (d, J=6.60 Hz, 4 H) 8.23 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.43 (dd, J=8.79, 2.75 Hz, 1 H) 8.74 (d, J=2.20 Hz, 1 H).

10

21 B :

【化182】



20

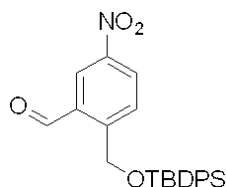
【0330】

21 A (17 g、39.0 mmol) およびボラン-THF錯体 (195 mL、195 mmol) をTHF (500 mL) に溶かして、黄色溶液が得られた。溶液を60℃まで加温し、5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水 (200 mL) 中に注ぎ、1 NのHClで酸性化し、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下で濃縮して、21 B (16 g、38 mmol、97%の収率) が油状物として得られた。MS (ESI) m/z 420.3 (M+H)⁺。

30

21 C :

【化183】



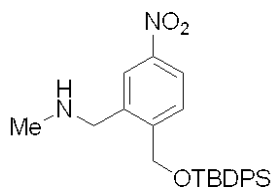
【0331】

1 Lの丸底フラスコ内で、21 B (16 g、38.0 mmol) および二酸化マンガン (16.50 g、190 mmol) をDCM (500 mL) 中で混合して、黒色懸濁液が得られた。反応混合物を室温で18時間、アルゴン下で攪拌した。反応混合物を、シリカゲルプラグ (4インチ (10.16 cm)) を通して濾過し、DCM (500 mL) で洗浄した。濾液を濃縮して、21 Cがオレンジ色油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.13 (s, 9 H) 5.25 (s, 2 H) 7.35 - 7.46 (m, 6 H) 7.66 (d, J=6.60 Hz, 4 H) 8.12 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.46 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 8.65 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 10.14 (s, 1 H).

40

21 D :

【化 1 8 4】



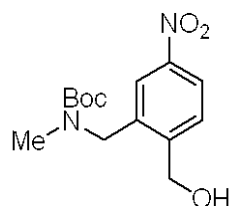
【 0 3 3 2】

500 mL の丸底フラスコ内で、21C (15 g、35.8 mmol) をメタノール (400 mL) に溶かして、黄色溶液が得られた。メチルアミン (EtOH 中に 33 重量%、10.09 mL、107 mmol) を加え、溶液を室温で 1 時間攪拌した後、0 °C まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (2.71 g、71.5 mmol) を少量ずつ加え、室温まで加温させ、2 時間攪拌した。反応混合物を水 (400 mL) で反応停止させ、酢酸エチル (500 mL) で希釈した。有機物を分離し、1 N の HCl (1 × 100 mL)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下で濃縮して、21D (14 g、32 mmol、90% の収率) がオレンジ色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 435.3 (M+H)⁺。

10

21E :

【化 1 8 5】



20

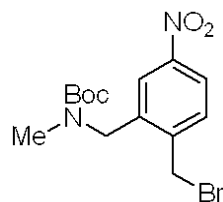
【 0 3 3 3】

Boc₂O (0.539 mL、2.319 mmol) を、CH₂Cl₂ (20 mL) 中の 21D (960 mg、2.209 mmol) および TEA (0.616 mL、4.42 mmol) の溶液に加え、室温で終夜攪拌した。反応を CH₂Cl₂ (80 mL) で希釈し、0.1 M の HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し (それぞれ 50 mL)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。TBAF (4.42 mL、4.42 mmol) を、THF (20 mL) 中の粗生成物の溶液に加え、1 時間攪拌した。反応を EtOAc (100 mL) で希釈し、H₂O およびブラインで洗浄し (それぞれ 50 mL)、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗油状物をカラムクロマトグラフィー (40 g のカラム、ヘキサン中に 0 ~ 100% の EtOAc) によって精製して、21E (480 mg、1.620 mmol、73.3% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 295.3 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.46 (s, 9 H) 2.88 (s, 3 H) 4.55 (s, 2 H) 4.75 (d, J=4.95 Hz, 2 H) 7.60 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 8.12 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H)。

30

21F :

【化 1 8 6】



40

【 0 3 3 4】

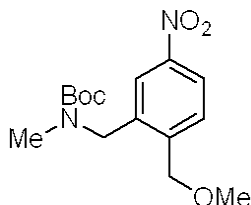
メタンスルホン酸無水物 (529 mg、3.04 mmol) を、THF (20 mL) 中の 21E (600 mg、2.025 mmol) およびピリジン (0.409 mL、5.06 mmol) の溶液に一度に加え、2 時間攪拌した。臭化リチウム (352 mg、4.0

50

5 mmol) を加え、反応混合物を 3 時間攪拌した。混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、水およびブラインで洗浄し (それぞれ 50 mL)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~75% の EtOAc) によって精製して、21F (450 mg、1.253 mmol、61.9% の収率) が透明な黄色油状物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.47 (d, $J=34.63$ Hz, 9 H) 2.90 (s, 3 H) 4.70 (s, 2 H) 4.80 (s, 2 H) 7.67 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 8.14 (dd, $J=8.52, 2.47$ Hz, 1 H).

21G:

【化187】



10

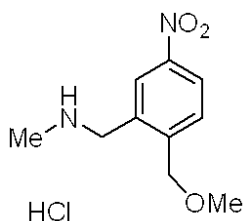
【0335】

ナトリウムメトキシド (529 mg、2.450 mmol) を、MeOH (10 mL) 中の 21F (440 mg、1.225 mmol) の溶液に加え、室温で 3 日間攪拌した。固体塩化アンモニウム (131 mg、2.450 mmol) を反応混合物に加え、濃縮した。残渣を EtOAc (75 mL) / H_2O (50 mL) に溶かした。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~50% の EtOAc) によって精製して、21G (340 mg、1.096 mmol、89% の収率) が淡黄色油状物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.47 (該当なし, 26 H) 2.86 (s, 3 H) 3.43 (s, 3 H) 4.44 - 4.59 (m, 4 H) 7.58 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 7.98 - 8.07 (m, 1 H) 8.11 (dd, $J=8.52, 2.47$ Hz, 1 H).

20

21H:

【化188】



30

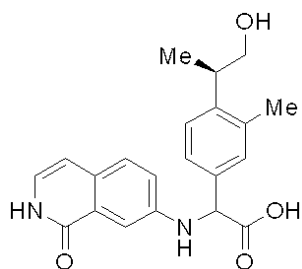
【0336】

21G (400 mg、1.289 mmol) をジオキサン (5 mL) に溶かした。ジオキサン中の HCl (4.0 M、5 mL) を加え、反応混合物を 8 時間、室温で攪拌した。反応を濃縮して、21H (315 mg、1.277 mmol、99% の収率) が紫色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 211.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.63 (s, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 4.25 (s, 2 H) 4.70 (s, 2 H) 7.72 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 8.26 (dd, $J=8.46, 2.40$ Hz, 1 H) 8.50 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 9.20 (s, 2 H).

40

21I:

【化 1 8 9】



【 0 3 3 7】

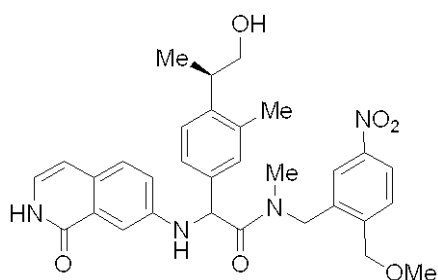
10

中間体 10 (150 mg、0.487 mmol)、中間体 3 およびグリオキシル酸一水和物 (44.8 mg、0.487 mmol) をアセトニトリル (1.6 mL) / DMF (400 μ L) に溶かし、マイクロ波装置内、100 $^{\circ}$ C で 10 分間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、Et₂O で粉砕して、21 I (130 mg、0.36 mmol、76% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 367.5 (M+H)⁺。

21 J :

【化 1 9 0】

20



【 0 3 3 8】

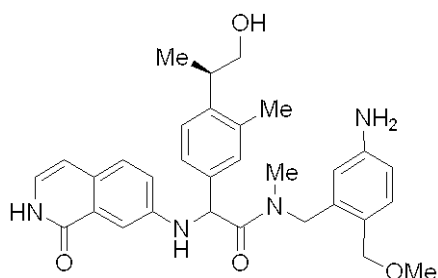
21 H および 21 I (260 mg、0.710 mmol) の溶液を、トリエチルアミン、1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール、および 1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-エチルカルボジイミド HCl を用いてカップリングさせ、カラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中に 0~20% の MeOH) によって精製して、21 J (176 mg、0.315 mmol、44.4% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 559.3 (M+H)⁺。

30

21 K :

【化 1 9 1】

40



【 0 3 3 9】

Pd/C (20 mg) を含む MeOH (5 mL) 中の 21 J (176 mg、0.315 mmol) の溶液を、H₂ 下 (1 atm)、室温で 14 時間攪拌した。反応を濾過し、濃縮して、21 K (154 mg、0.291 mmol、92% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 527.5 (M+H)⁺。

実施例 21

【 0 3 4 0】

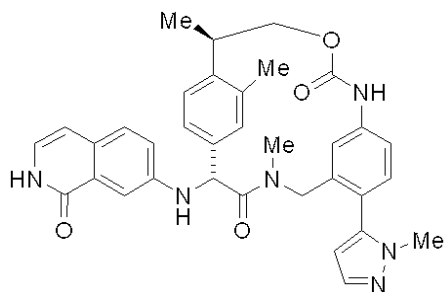
7 H の調製に用いた手順と同様に、21 K (154 mg、0.291 mmol) をホセ

50

ゲンおよび Et_3N と反応させ、調製用 HPLC (Phenom. Luna Axia、 $30 \times 100 \text{ mm}$ 、5 ミクロン、流速 40 mL/分 、A : $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (9 : 1)、B : $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (1 : 9)、0.1 % TFA、40 ~ 80 % の B、10 分間の勾配によって精製して、ジアステレオマーの混合物が得られた。ジアステレオマーを WELK O カラム (75 % の $\text{EtOH}/\text{MeOH}/25$ % のヘプタン) によって分割して、ジアステレオマー 1 (21 mg、0.038 mmol、13 % の収率) および実施例 21 (21 mg、0.038 mmol、13 % の収率) が白色固形物として得られた。実施例 21 の特徴づけ : MS (ESI) m/z 555.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ ppm 1.23 (d, $J=6.60 \text{ Hz}$, 3 H) 3.18 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 3.32 - 3.44 (m, 1 H) 3.78 - 3.97 (m, 2 H) 4.29 - 4.45 (m, 2 H) 4.58 (t, $J=10.99 \text{ Hz}$, 1 H) 5.38 (d, $J=17.04 \text{ Hz}$, 1 H) 5.62 (s, 1 H) 5.92 (s, 1 H) 6.35 (d, $J=7.15 \text{ Hz}$, 1 H) 6.61 - 6.70 (m, 1 H) 6.81 (d, $J=7.15 \text{ Hz}$, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.12 - 7.21 (m, 2 H) 7.27 - 7.41 (m, 3 H) 7.45 (d, $J=2.20 \text{ Hz}$, 1 H) 7.60 (d, $J=6.05 \text{ Hz}$, 1 H) 9.45 (d, 1 H). 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 6.67 分、99 % ; カラム B : 6.79 分、99 %。

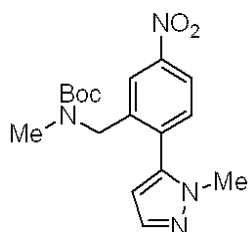
(実施例 22)

(2R, 15R) - 4, 15, 17 - トリメチル - 7 - (2 - メチル - 2H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 13 - オキサ - 4, 11 - ジアザ - トリシクロ [14.2.1^{6,10}] ヘニコサ - 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17 - ヘキサエン - 3, 12 - ジオン
【化 192】



22A :

【化 193】



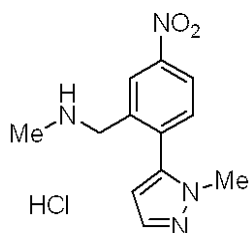
【0341】

THF (10 mL) / 水 (5.00 mL) 中の中間体 18 (470 mg、1.362 mmol)、1 - メチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (850 mg、4.08 mmol)、および炭酸ナトリウム (1732 mg、16.34 mmol) の懸濁液を、アルゴンで脱気した。テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (79 mg、0.068 mmol) を加え、反応器を密封し、アルゴンをスパージし、15 時間、80 °C で攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0 ~ 60 % の EtOAc) によって精製して、22A (395 mg、1.140 mmol、84 % の収率) が、2, 3 - ジメチルブタン - 2, 3 - ジオールが混入した黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 347.36 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.36 - 1.55 (m, 9 H) 2.76 (s, 3 H) 3.67 (s, 3 H) 4.25 - 4.37 (m,

2 H) 6.26 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 7.42 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 8.10 - 8.30 (m, 2 H).

2 2 B :

【化 1 9 4】



10

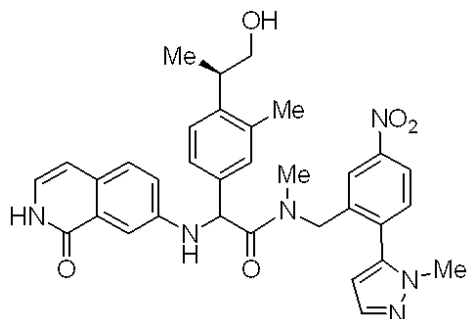
【0 3 4 2】

2 2 A (450 mg、1.299 mmol) をジオキサン (5 mL) に溶かした。ジオキサン中の HCl (4.0 M、5 mL) を加え、反応混合物を 8 時間、室温で攪拌し、反応を濃縮して、2 2 B (350 mg、1.238 mmol、95% の収率) が黄色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 247.3 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.62 (t, $J=5.31$ Hz, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.31 - 4.42 (m, 2 H) 7.71 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 8.24 (dd, $J=8.59, 2.53$ Hz, 1 H) 8.59 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 9.38 (s, 2 H).

2 2 C :

20

【化 1 9 5】



30

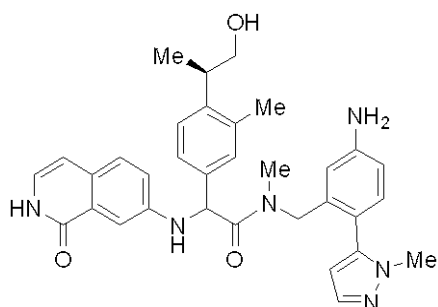
【0 3 4 3】

DMF (3 mL) 中の 2 2 B (231 mg、0.819 mmol) および DIEA (0.298 mL、1.706 mmol) の溶液を、DMF (3 mL) 中の 2 1 I の溶液に加えた。BOP (302 mg、0.682 mmol) を加え、反応混合物を 15 時間、室温で攪拌した。反応混合物を EtOAc (100 mL) と H₂O (50 mL) との間で分配した。相を分離し、有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗固形物をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中に 0~20% の MeOH) によって精製して、2 2 C (271 mg、0.456 mmol、66.8% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 595.4 ($M+H$)⁺.

2 2 D :

40

【化 1 9 6】



【0 3 4 4】

50

Pd/C (25 mg) を含む MeOH (5 mL) 中の 22C (271 mg、0.456 mmol) の溶液を、H₂下 (20 psi) で 16 時間撹拌した。反応を濾過し、濃縮した。粗生成物を ISCO (CH₂Cl₂中に 0~20% の MeOH) によって精製して、22D (185 mg、0.328 mmol、71.9% の収率) が黄色ガラスとして得られた。MS (ESI) m/z 565.6 (M+H)⁺。

実施例 22

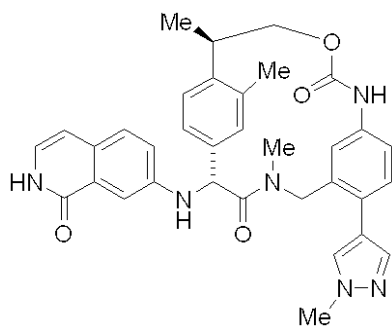
【0345】

7H の調製に用いた手順と同様に、22D (185 mg、0.328 mmol) をホスゲンおよびトリエチルアミンと反応させ、調製用 HPLC (Phenom. Luna Axxia、30×100 mm、5 ミクロン、流速 40 mL/分、A: H₂O/MeOH (9:1)、B: H₂O/MeOH (1:9)、0.1% TFA、40~80% の B、10 分間の勾配によって精製して、ジアステレオマーの混合物が得られた。混合物を、R, R-Wellko-O1 カラム (21.1 mm×250 mm、10 ミクロン、Regis Technologies, Inc.)、80% の MeOH/EtOH (1:1)/20% のヘプタン、20 mL/分の流速、および 220 nm での uv 検出を用いて、ジアステレオマー 1 (17 mg、0.029 mmol、8.78% の収率) と実施例 22 (15 mg、0.025 mmol、7.75% の収率) とに分割した。実施例 22 の特徴づけ: MS (ESI) m/z 591.6 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.29 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 2.25 - 2.26 (m, 3 H) 3.39 - 3.53 (m, 1 H) 3.55 - 3.64 (m, 2 H) 3.65 (s, 3 H) 3.95 (dd, J=10.99, 4.40 Hz, 1 H) 4.64 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 5.04 (d, J=16.49 Hz, 1 H) 5.59 (s, 1 H) 6.17 (s, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 6.51 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.74 - 6.83 (m, 1 H) 6.88 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.18 - 7.24 (m, 2 H) 7.32 - 7.46 (m, 3 H) 7.51 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 9.10 (s, 1 H)。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 6.38 分、98%; カラム B: 6.38 分、98%。

(実施例 23)

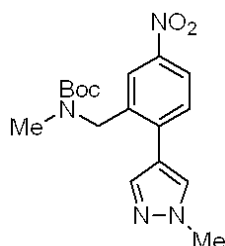
(2R, 15R) - 4, 15, 17 - トリメチル - 7 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 13 - オキサ - 4, 11 - ジアザ - トリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサー 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17 - ヘキサエン - 3, 12 - ジオン

【化 197】



23A:

【化 198】



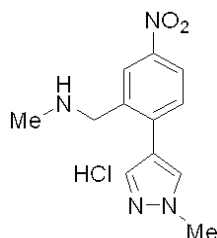
【0346】

22Aの調製に用いた手順と同様に、中間体18（500mg、1.448mmol）を1-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール、炭酸ナトリウムおよびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）と反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～100%のEtOAc）によって精製して、23A（450mg、1.299mmol、90%の収率）が得られた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 2.82（s, 3 H）3.98（s, 3 H）4.59（s, 2 H）7.47（d, J=8.79 Hz, 1 H）7.53（s, 1 H）7.61（s, 1 H）8.06（s, 1 H）8.11（d, J=10.44 Hz, 1 H）.

23B:

【化199】

10



【0347】

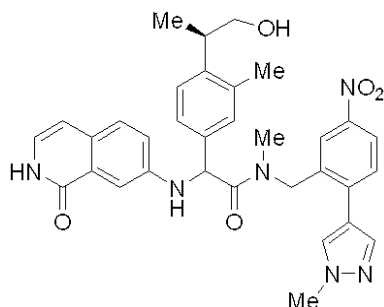
23A（450mg、1.299mmol）をジオキサン（5mL）に溶かした。ジオキサン中のHCl（4.0M、5mL）を加え、反応混合物を8時間、室温で攪拌した。反応を濃縮して、23B（350mg、1.238mmol、95%の収率）が黄色粉末として得られた。MS（ESI）m/z 247.3（M+H）⁺. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 2.62（t, J=5.31 Hz, 3 H）3.92（s, 3 H）4.31 - 4.42（m, 2 H）7.71（d, J=8.84 Hz, 1 H）7.83（s, 1 H）8.20（s, 1 H）8.24（dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H）8.59（d, J=2.27 Hz, 1 H）9.38（s, 2 H）.

20

23C:

【化200】

30



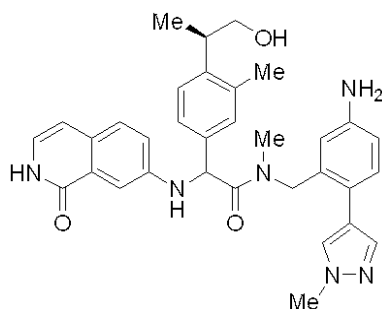
【0348】

中間体10（375mg、1.216mmol）、中間体3（195mg、1.216mmol）、およびグリオキシル酸一水和物（112mg、1.216mmol）をアセトニトリル（2.4mL）／DMF（2.4mL）に溶かし、マイクロ波装置内、100℃で10分間加熱した。DMF（6mL）中の23B（344mg、1.216mmol）およびTEA（424μL、3.04mmol）の溶液を加え、次いでBOP（538mg、1.216mmol）を固体として加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中に0～20%のMeOH）によって精製して、23C（700mg、1.177mmol、97%の収率）が得られた。MS（ESI）m/z 593.5（M-H）⁻.

40

23D:

【化 2 0 1】



【0 3 4 9】

10

塩化アンモニウム (252 mg、4.71 mmol)、亜鉛 (308 mg、4.71 mmol) および 23C (700 mg、1.177 mmol) を EtOH (15 mL) に加えた。灰色懸濁液を 60℃ まで加熱し、2 時間攪拌した。Na₂CO₃ (50 mL、飽和) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。混合物を EtOAc (3×80 mL) で抽出した。有機物を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中に 0~20% の MeOH) によって精製して、23D (300 mg、0.531 mmol、45.1% の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 565.4 (M+H)⁺。

実施例 23

【0 3 5 0】

20

7H の調製に用いた手順と同様に、23D (280 mg、0.496 mmol) をホセゲンおよび Et₃N と反応させた。粗生成物を調製用 HPLC (Phenom. Luna Axia、30×100 mm、5 ミクロン、流速 40 mL/分、A: H₂O/MeOH (9:1)、B: H₂O/MeOH (1:9)、0.1% TFA、40~80% の B、10 分間の勾配によって精製して、ジアステレオマーの混合物が得られた。混合物を、R, R-Wellko-O1 カラム (21.1 mm×250 mm、10 ミクロン、Regis Technologies, Inc.)、80% の MeOH/EtOH (1:1)/20% のヘプタン、20 mL/分の流速、および 220 nm での uv 検出を用いて、ジアステレオマー 1 (25 mg、0.042 mmol、8.54% の収率) と実施例 23 (25 mg、0.042 mmol、8.54% の収率) とに分割した。実施例 23 の特徴づけ: MS (ESI) m/z 589.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.30 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 3.38 - 3.57 (m, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 3.92 - 4.00 (m, 2 H) 4.62 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 5.40 (d, J=16.49 Hz, 1 H) 5.62 (s, 1 H) 6.03 - 6.08 (m, 1 H) 6.53 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.72 (dd, J=7.70, 2.20 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 7.16 - 7.28 (m, 3 H) 7.36 - 7.44 (m, 3 H) 7.58 (s, 1 H) 7.62 (dd, J=7.97, 1.92 Hz, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 8.90 (s, 1 H)。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 6.34 分、98%; カラム B: 6.32 分、97%。

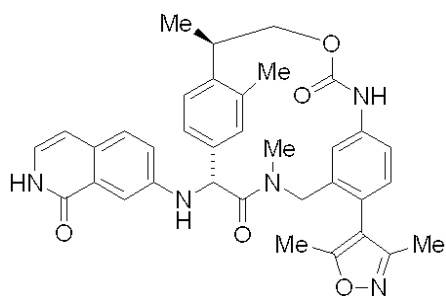
30

(実施例 24)

(2R, 15R) - 7 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 4, 15, 17 - トリメチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 13 - オキサ - 4, 11 - ジアザ - トリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサー - 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17 - ヘキサエン - 3, 12 - ジオン

40

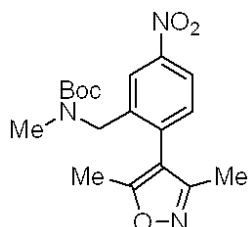
【化 2 0 2】



2 4 A :

10

【化 2 0 3】



【 0 3 5 1】

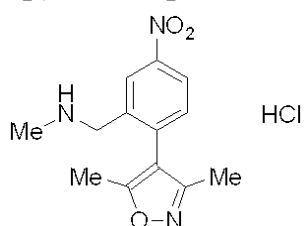
2 2 A の調製に用いた手順と同様に、中間体 1 8 (5 0 0 m g 、 1 . 4 4 8 m m o l) を 3 , 5 - ジメチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソオキサゾール (9 6 9 m g 、 4 . 3 5 m m o l) 、 炭酸ナトリウムおよびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) と反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0 ~ 4 0 % の E t O A c) によって精製して、2 4 A (4 8 0 m g 、 1 . 3 2 8 m m o l 、 9 2 % の収率) が淡黄色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.46 (s, 9 H) 2.09 (s, 3 H) 2.25 (s, 3 H) 2.74 (s, 3 H) 4.27 (d, 2 H) 7.30 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=8.08 Hz, 2 H) .

20

2 4 B :

【化 2 0 4】

30



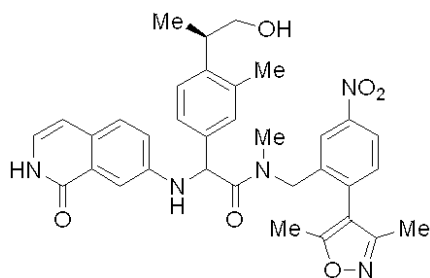
【 0 3 5 2】

2 4 A (4 8 0 m g 、 1 . 3 3 2 m m o l) をジオキサン (5 m L) に溶かした。ジオキサン中の H C l (4 . 0 M 、 5 m L) を加え、反応混合物を 8 時間、室温で攪拌した。反応を濃縮して、2 4 B (3 9 0 m g 、 1 . 3 1 0 m m o l 、 9 8 % の収率) が黄色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 262.3 (M+H) ⁺ . ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.08 (s, 3 H) 2.26 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 3.56 (s, 3 H) 4.06 (s, 2 H) 7.62 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.30 (dd, J=8.46, 2.40 Hz, 1 H) 8.75 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 9.32 (s, 2 H) .

40

2 4 C :

【化 205】



【0353】

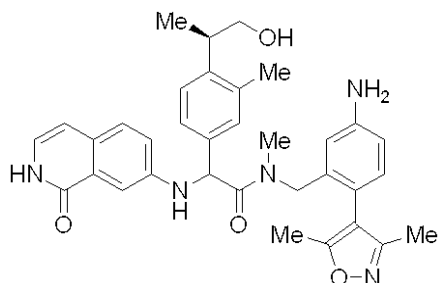
10

中間体10（150mg、0.487mmol）、中間体3（78mg、0.487mmol）、およびグリオキシル酸一水和物（44.8mg、0.487mmol）をアセトニトリル（1mL）／DMF（1mL）に溶かし、マイクロ波装置内、100℃で10分間加熱した。DMF（3mL）中の24B（145mg、0.487mmol）およびTEA（170μL、1.216mmol）の溶液を加え、次いでBOP（215mg、0.487mmol）を固体として加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質を別のバッチ（256mgの中間体10、同様の手順）と合わせ、カラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中に0～20%のMeOH）によって精製して、24C（700mg、90%の収率）が得られた。MS（ESI）m/z 610.6（M+H）⁺。

20

24D：

【化 206】



30

【0354】

24C（700mg、1.148mmol）、塩化アンモニウム（246mg、4.59mmol）および亜鉛（300mg、4.59mmol）をEtOH（20mL）に加えた。灰色懸濁液を60℃まで加熱し、2時間攪拌した。Na₂CO₃（50mL、飽和）を加え、混合物を2時間攪拌した。混合物をEtOAc（3×80mL）で抽出した。有機物を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中に0～20%のMeOH）によって精製して、24D（480mg、0.828mmol、72.1%の収率）がオフホワイト色固形物として得られた。MS（ESI）m/z 580.5（M+H）⁺。

実施例 24

40

【0355】

7Hの調製に用いた手順と同様に、24D（460mg、0.794mmol）をホセゲンおよびEt₃Nと反応させ、調製用HPLC（Phenom. Luna Axia、30×100mm、5ミクロン、流速40mL／分、A：H₂O／MeOH（9：1）、B：H₂O／MeOH（1：9）、0.1%TFA、40～80%のB、10分間の勾配によって精製して、ジアステレオマーの混合物が得られた。混合物を、R，R-Wellko-O1カラム（21.1mm×250mm、10ミクロン、Regis Technologies, Inc.）、40%のMeOH／EtOH（1：1）／60%のヘプタン、20mL／分の流速、および220nmでのuv検出を用いて、ジアステレオマー1（55mg、0.091mmol、11.44%の収率）と実施例24（65mg、0.1

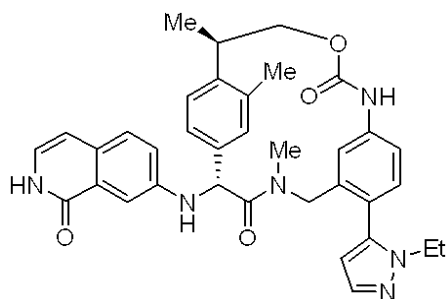
50

0.7 mmol、13.52%の収率)とに分割した。実施例24の特徴づけ: MS (ESI) m/z 604.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.30 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2.03 (s, 1.5 H) 2.12 (s, 1.5 H) 2.20 (s, 1.5 H) 2.27 (s, 1.5 H) 2.32 (s, 3 H) 3.43 - 3.63 (m, 2 H) 3.96 (dd, J=10.72, 4.12 Hz, 1 H) 4.60 - 4.72 (m, 1 H) 5.05 (dd, J=33.53, 16.49 Hz, 1 H) 5.61 (d, J=1.65 Hz, 1 H) 6.13 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 6.72 - 6.80 (m, J=7.15, 3.30 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.00 (dd, J=7.97, 3.02 Hz, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, J=8.79, 2.20 Hz, 2 H) 7.34 - 7.40 (m, 2 H) 7.42 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 9.04 (d, J=4.95 Hz, 1 H). 分析用 HPLC (方法A): カラムA: 7.09分、93%; カラムB: 7.16分、93%。

10

(実施例25)

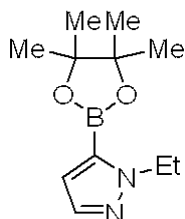
(2R, 15R)-7-(2-エチル-2H-ピラゾール-3-イル)-4,15,17-トリメチル-2-(1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1(19),6,8,10(21),16(20),17-ヘキサエン-3,12-ジオン
【化207】



20

25A:

【化208】



30

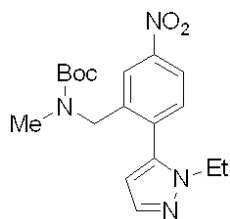
【0356】

BuLi (4.09 mL、11.44 mmol)を、THF (50 mL)中の1-エチル-1H-ピラゾール (1 g、10.40 mmol)の溶液に-78℃で加えた。反応混合物を30分間、-78℃で攪拌し、その後、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (3.18 mL、15.60 mmol)を加えた。冷却浴を取り外し、混合物を終夜攪拌した。反応をEt₂O (100 mL)とH₂O (100 mL)との間で分配した。相を分離し、水溶液をEt₂O (2×50 mL)で洗浄した。有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗固形物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中に0~50%のEtOAc)によって精製して、25A (620 mg、2.79 mmol、26.8%の収率)が透明な固形物として得られた。MS (ESI) m/z 223.3 (M-H)⁻. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.33 (s, 12 H) 1.41 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 4.44 (q, J=7.33 Hz, 2 H) 6.70 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=1.77 Hz, 1 H).

40

25B:

【化 2 0 9】



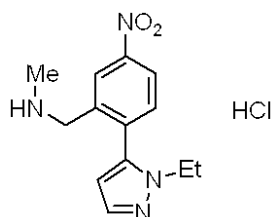
【 0 3 5 7】

2 2 A の調製に用いた手順と同様に、中間体 1 8 (5 0 0 m g、1 . 4 4 8 m m o l) を 2 5 A、炭酸ナトリウムおよびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)と反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中に0~60%のEtOAc)によって精製して、2 5 B (5 0 0 m g、1 . 3 8 7 m m o l、1 0 2 %の収率)が、2, 3-ジメチルブタン-2, 3-ジオールが混入した黄色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 361.37 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.32 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.38 - 1.54 (m, 9 H) 2.77 (s, 3 H) 3.85 - 4.01 (m, J=6.60 Hz, 2 H) 4.30 (s, 2 H) 6.23 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 8.10 - 8.25 (m, 2 H)。

10

2 5 C :

【化 2 1 0】



20

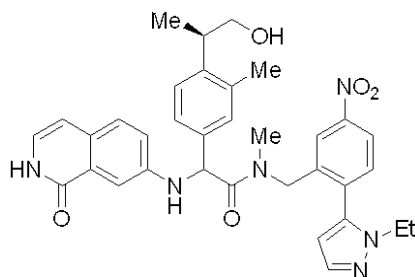
【 0 3 5 8】

2 5 B をジオキサン(5 mL)に溶かした。ジオキサン中のHCl(4.0 M、5 mL)を加え、反応混合物を8時間、室温で攪拌した。反応を濃縮して、2 5 C (4 1 1 m g、1 . 3 8 5 m m o l、1 0 0 %の収率)が黄色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 261.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.24 (dd, J=7.15 Hz, 3 H) 3.90 (q, J=7.15 Hz, 2 H) 4.06 (t, J=6.32 Hz, 2 H) 6.58 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 7.70 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.33 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 8.79 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 9.66 (s, 2 H)。

30

2 5 D :

【化 2 1 1】



40

【 0 3 5 9】

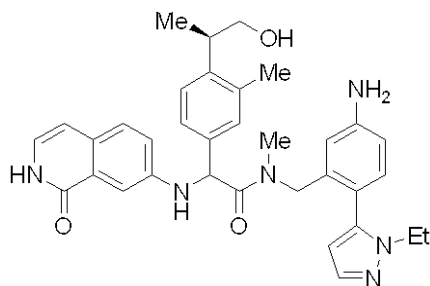
中間体 1 0 (3 7 5 m g、1 . 2 1 6 m m o l)、中間体 3 (1 9 5 m g、1 . 2 1 6 m m o l)、およびグリオキシル酸一水和物(1 1 2 m g、1 . 2 1 6 m m o l)をアセトニトリル(2.4 mL)/DMF(2.4 mL)に溶かし、マイクロ波装置内、100℃で10分間加熱した。DMF(6 mL)中の2 5 C (3 6 1 m g、1 . 2 1 6 m m o l)およびTEA(5 0 9 μL、3.65 mmol)の溶液を加え、次いでBOP(5 3 8 m g、1 . 2 1 6 m m o l)を固体として加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。

50

反応混合物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中に 0 ~ 20 % の MeOH) によって精製して、25D (420 mg、0.690 mmol、56.7 % の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 609.5 (M+H)⁺。

25E :

【化 212】



10

【0360】

MeOH (8 mL) 中の 25D (420 mg、0.690 mmol) の溶液を、Pd/C (20 mg、0.019 mmol) と共に、 H_2 下 (20 psi) で 14 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (15 分間にわたるジクロロメタン中に 0 % ~ 20 % のメタノール、40 g のシリカゲルカートリッジを使用) によって精製して、25E (290 mg、0.501 mmol) が得られた。MS (ESI) m/z 579.4 (M+H)⁺。

20

実施例 25

【0361】

7H の調製に用いた手順と同様に、25E (290 mg、0.501 mmol) をホセゲンおよび Et_3N と反応させ、調製用 HPLC によって精製した：Luna Axia

C18 カラム、30 × 100 mm、5 ミクロン、流速 40 mL/分、A : H₂O / MeOH (9 : 1)、B : H₂O / MeOH (1 : 9)、0.1 % TFA、60 ~ 100 % の B、10 分間の勾配。ジアステレオマーの混合物を、R, R-Wellko-O1 カラム (21.1 mm × 250 mm、10 ミクロン、Regis Technologies, Inc.)、40 % の MeOH / EtOH (1 : 1) / 60 % のヘプタン、20 mL/分の流速、および 254 nm での uv 検出を用いて、ジアステレオマー 1 (32 mg、0.053 mmol、10.56 % の収率) と実施例 25 (32 mg、0.053 mmol、10.56 % の収率) とに分割した。MS (ESI) m/z 605.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.27 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.31 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 3.43 - 3.55 (m, 1 H) 3.61 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 3.89 - 4.05 (m, 3 H) 4.65 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 5.05 (d, J=17.04 Hz, 1 H) 5.60 (s, 1 H) 6.17 (d, J=1.65 Hz, 1 H) 6.26 (d, J=1.65 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.79 (dd, J=7.70, 2.20 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.17 - 7.27 (m, 2 H) 7.34 - 7.41 (m, 2 H) 7.43 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H)。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 6.77 分、95 % ; カラム B : 6.79 分、97 %。

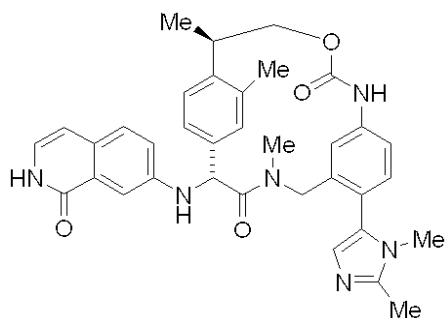
30

40

(実施例 26)

(2R, 15R) - 7 - (2, 3 - ジメチル - 3H - イミダゾール - 4 - イル) - 4, 15, 17 - トリメチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 13 - オキサ - 4, 11 - ジアザ - トリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサ - 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17 - ヘキサエン - 3, 12 - ジオン

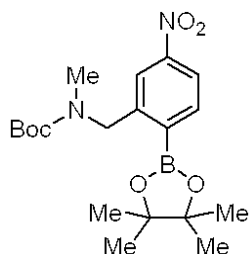
【化 2 1 3】



10

2 6 A :

【化 2 1 4】



【0 3 6 2】

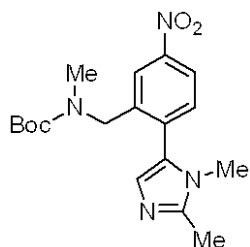
20

DMSO (8 mL) 中の中間体 18 (1.1 g、3.2 mmol)、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II) (0.131 g、0.159 mmol)、酢酸カリウム (0.938 g、9.56 mmol) およびビス(ピナコラート)ジボロン (1.214 g、4.78 mmol) の混合物を脱気し、密封チューブ内、80℃で終夜撹拌した。反応混合物を EtOAc (200 mL) で希釈し、H₂O (1×100 mL)、およびブライン (1×100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中に0~50%の EtOAc)によって精製して、26A (1.24 g、3.16 mmol、99%の収率)が黄色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.35 (s, 12 H) 1.48 (d, J=26.02 Hz, 9 H) 2.89 (s, 3 H) 4.79 (d, J=13.39 Hz, 2 H) 7.90 - 8.23 (m, 3 H).

30

2 6 B :

【化 2 1 5】



40

【0 3 6 3】

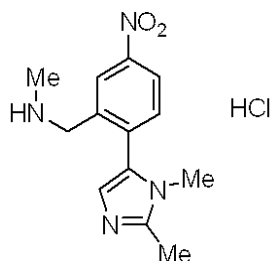
マイクロ波チューブに 26A (500 mg、1.275 mmol)、5-ブロモ-1,2-ジメチル-1H-イミダゾール (446 mg、2.55 mmol)、炭酸ナトリウム (540 mg、5.10 mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (73.6 mg、0.064 mmol) を入れ、その後、DME (10 mL) および水 (3.33 mL) を入れ、脱気し、16時間、80℃で撹拌した。反応を EtOAc (80 mL) および水 (40 mL) で希釈した。相を分離した。有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中に0~100%の EtOAc、その後、10%の MeOH/90%の EtOAc で溶出)によって精製して、26B (285 mg、0.791 mmol、62.0%の

50

収率)が黄色油状物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.43 (d, $J=34.08$ Hz, 9 H) 2.44 (s, 3 H) 2.72 - 2.83 (m, 3 H) 3.38 (s, 3 H) 4.42 (s, 2 H) 6.90 (s, 1 H) 7.53 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H) 8.11 - 8.19 (m, $J=4.95$ Hz, 1 H) 8.23 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H).

26C:

【化216】



10

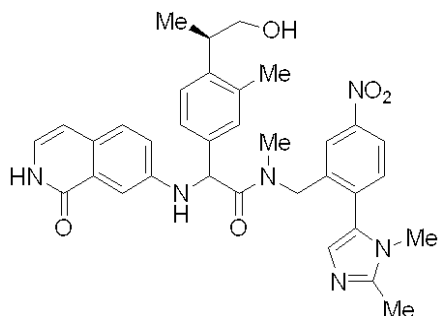
【0364】

26Bをジオキサン(5 mL)に溶かした。ジオキサン中のHCl(4.0 M、5 mL)を加え、反応混合物を8時間、室温で攪拌した。反応を濃縮して、26C(225 mg、0.758 mmol、98%の収率)が黄色粉末として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.51 - 2.56 (m, 3 H) 2.67 (s, 3 H) 3.46 (s, 3 H) 4.14 - 4.28 (m, 2 H) 7.77 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.41 (dd, $J=8.52, 2.47$ Hz, 1 H) 8.85 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H) 9.72 - 9.83 (m, $J=3.85$ Hz, 2 H).

20

26D:

【化217】



30

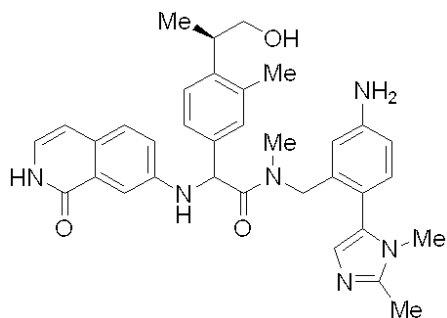
【0365】

中間体10(175 mg、0.568 mmol)、中間体3(91 mg、0.568 mmol)、およびグリオキシル酸一水和物(52.3 mg、0.568 mmol)をアセトニトリル(1135 μL)/DMF(1135 μL)に溶かし、マイクロ波装置内、100°Cで10分間加熱した。DMF(6 mL)中の26C(168 mg、0.568 mmol)およびTEA(237 μL 、1.703 mmol)の溶液を加え、次いでBOP(251 mg、0.568 mmol)を固体として加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 中に0~20%のMeOH)によって精製して、26D(190 mg、0.312 mmol、55.0%の収率)が得られた。MS (ESI) m/z 609.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

26E:

【化 2 1 8】



10

【0 3 6 6】

MeOH (5 mL) 中の 26D (190 mg、0.312 mmol) の溶液を、Pd/C (10 mg、9.40 μ mol) と共に、 H_2 下 (20 psi) で 14 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中に 0% ~ 20% のメタノール) によって精製して、26E (115 mg、0.199 mmol、63.7% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 579.4 ($M+H$)⁺。

実施例 26

【0 3 6 7】

7H の調製に用いた手順と同様に、26E (110 mg、0.19 mmol) をホセゲンおよび Et_3N と反応させ、調製用 HPLC によって精製した：Luna Axia C18 カラム、30 × 100 mm、5 ミクロン、流速 40 mL/分、A : H_2O / MeOH (9 : 1)、B : H_2O / MeOH (1 : 9)、0.1% TFA、60 ~ 100% の B、10 分間の勾配。ジアステレオマーの混合物を、OD カラム (21.1 mm × 250 mm、10 ミクロン)、75% の MeOH / EtOH (1 : 1) / 25% のヘプタン、20 mL/分の流速、および 254 nm での uv 検出を用いて、実施例 26 (3 mg) とそのジアステレオマー (3 mg) とに分割した。MS (ESI) m/z 605.6 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.32 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 3.68 (d, $J=16.67$ Hz, 1 H) 3.98 (dd, $J=10.86, 4.04$ Hz, 1 H) 4.65 (t, $J=11.12$ Hz, 1 H) 5.04 (d, $J=16.67$ Hz, 1 H) 5.60 (s, 1 H) 6.21 (s, 1 H) 6.54 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H) 6.79 (dd, $J=7.96, 2.15$ Hz, 1 H) 6.90 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 7.11 (d, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.29 (m, 2 H) 7.31 - 7.48 (m, 3 H) 7.62 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H)。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 5.66 分、87% ; カラム B : 4.85 分、80%。

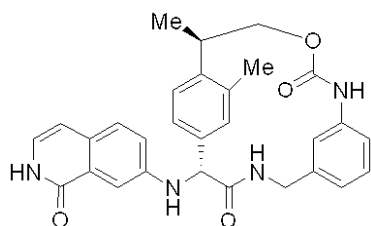
20

30

(実施例 27)

(2R, 15R) - 15, 17-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサ-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

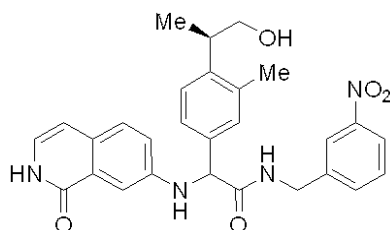
【化 2 1 9】



40

27A :

【化 2 2 0】



【0 3 6 8】

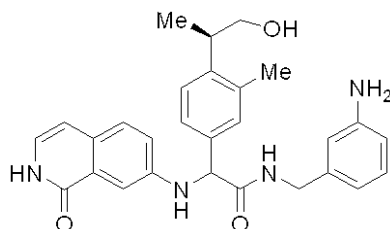
中間体 10 (265 mg、0.860 mmol)、中間体 3 (138 mg、0.860 mmol)、およびグリオキシル酸一水和物 (79 mg、0.860 mmol) をアセトニトリル (1.7 mL) / DMF (1.7 mL) に溶かし、マイクロ波装置内、100℃で10分間加熱した。DMF (4 mL) 中の塩酸 (3-ニトロフェニル) メタンアミン (162 mg、0.860 mmol) および TEA (359 μL、2.58 mmol) の溶液を加え、次いで BOP (380 mg、0.860 mmol) を固体として加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中に 0~20% の MeOH) によって精製して、27A (390 mg、0.779 mmol、91% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 501.5 (M+H)⁺。

10

27B:

20

【化 2 2 1】



【0 3 6 9】

Pd/C (35 mg、0.033 mmol) を含む MeOH (25 mL) 中の 27A (385 mg、0.769 mmol) を、H₂ 下 (20 psi) で14時間攪拌した。反応を濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中で装填、15分間にわたるジクロロメタン中に0%~20%のメタノール、40gのシリカゲルカートリッジを使用) によって精製して、27B (235 mg、0.499 mmol、64.9% の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 471.6 (M+H)⁺。

30

実施例 27

【0 3 7 0】

7Hの調製に用いた手順と同様に、27B (235 mg、0.50 mmol) をホセゲンおよび Et₃N と反応させ、調製用 HPLC によって精製した: Luna Axia C18 カラム、30×100 mm、5 ミクロン、流速 40 mL/分、A: H₂O/MeOH (9:1)、B: H₂O/MeOH (1:9)、0.1% TFA、60~100% の B、10 分間の勾配。ジアステレオマーの混合物を、R, R-Wellko-O1 カラム (21.1 mm×250 mm、10 ミクロン、Regis Technologies, Inc.)、50% の MeOH/EtOH (1:1) / 50% のヘプタン、20 mL/分の流速、および 254 nm での uv 検出を用いて、ジアステレオマー 1 (3 mg、0.008 mmol、3% の収率) と実施例 27 (3 mg、0.008 mmol、3% の収率) とに分割した。MS (ESI) m/z 497.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.31 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 4.07 (d, J=15.94 Hz, 1 H) 4.18 (dd, J=10.72, 4.12 Hz, 1 H) 4.49 - 4.62 (m, 1 H) 4.72 (d, J=15.94 Hz, 1 H) 5.09 (s, 1 H) 6.12 (s, 1 H)

40

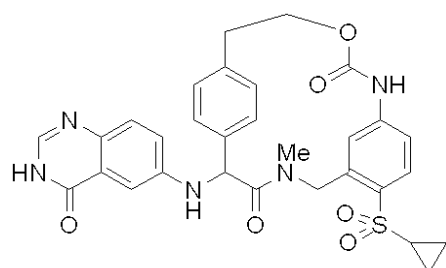
50

6.54 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.65 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.84 - 6.93 (m, 1 H) 7.12 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.18 - 7.29 (m, 1 H) 7.35 - 7.45 (m, 2 H) 7.51 (d, J=8.25 Hz, 1 H). 分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 6.40 分、87% ; カラム B : 6.49 分、88%。

(実施例 29)

7-シクロプロパンスルホニル-4-メチル-2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-13-オキサ-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19),6,8,10(21),16(20),17-ヘキサエン-3,12-ジオン

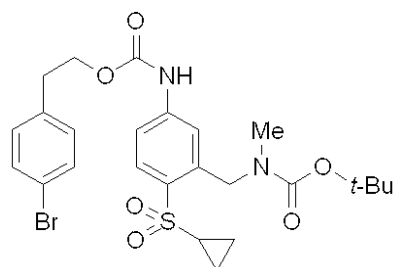
【化 2 2 2】



10

29A :

【化 2 2 3】



20

【0371】

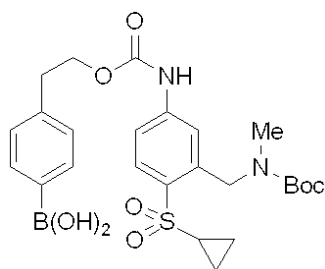
CH₂Cl₂ (25 ml) 中の中間体 11 (800 mg、2.350 mmol)、炭酸水素ナトリウム (987 mg、11.75 mmol) に、0℃で、ホスゲン (トルエン中に 20%、3.73 ml、7.05 mmol) を加えた。混合物を 15 分間攪拌した。粗物質を第 2 のフラスコに濾過し、溶媒および過剰のホスゲンを真空下で除去した。粗物質を CH₂Cl₂ (25 ml) に再度溶かし、2-(4-ブロモフェニル)エタノール (567 mg、2.82 mmol)、TEA (1.638 ml、11.75 mmol) をこの順番で加えた。混合物を 0℃で 15 分間攪拌し、その後、室温で 15 分間攪拌した。溶媒を除去した。粗物質を EtOAc/H₂O に懸濁させ、EtOAc で抽出し、0.5 M の HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去した後、粗生成物をシリカゲルカラム (80 g) に加え、0~50% の EtOAc/ヘキサンで溶出させて、29A (1.2 g、90% の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.98 - 1.08 (m, 2 H) 1.27 - 1.51 (m, 11 H) 2.52 (br s, 1 H) 2.95 (t, J=6.59 Hz, 5 H) 4.38 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 4.92 (s, 2 H) 7.11 (t, J=7.69 Hz, 3 H) 7.41 - 7.47 (m, 2 H) 7.5 - 7.7 (br s, 1 H) 7.87 (d, J=8.79 Hz, 1 H), LC-MS 567 および 569。

30

40

29B :

【化 2 2 4】



【0 3 7 2】

10

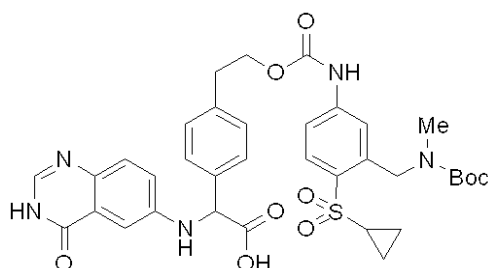
耐圧フラスコ内に、29A (1.2 g、2.115 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン (0.525 g、2.326 mmol)、および酢酸カリウム (0.519 g、5.29 mmol) を加えた。DMSO (12 mL) を加え、その後、アルゴンで10分間フラッシュすることによって懸濁液を脱気した。(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II) (0.087 g、0.106 mmol) を加え、反応フラスコを80℃の油浴内に下げ、3.25時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、H₂O (2×) およびブラインで洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄)、暗褐色油状物が粗物質として得られた。粗生成物をシリカゲルカラム (40 g) に加え、12分間で25%~100%のEtOAc/ヘキサンで溶出させて、わずかに黄色の固形物が得られ、これを、調製用HPLC精製下 (CH₃CN/H₂O、0.1%のTFA) でボロン酸に加水分解した。凍結乾燥後に29B (710 mg、1.334 mmol、63.1%の収率) がオフホワイト色固形物として得られた：¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 0.94 - 1.03 (m, 2 H) 1.08 - 1.16 (m, 2 H) 1.31 (br s, 5 H) 1.45 (br s, 4 H) 2.64 (s, 1 H) 2.90 (s, 3 H) 2.92 - 2.99 (m, 2 H) 4.30 - 4.41 (m, 2 H) 4.82 (s, 2 H) 7.28 (d, J=7.91 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.64 - 7.68 (d, J=7.91 Hz, 2 H) 7.77 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=7.91 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 533 (M+H)⁺.

20

29C:

【化 2 2 5】

30



【0 3 7 3】

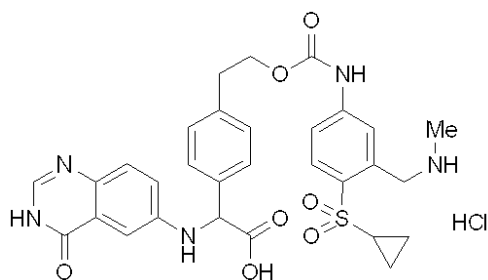
40

29B (310 mg、0.582 mmol)、中間体4 (108 mg、0.670 mmol) およびグリオキシル酸一水和物 (59.0 mg、0.640 mmol) の混合物に、アセトニトリル (3.0 mL)、およびDMF (3.0 mL) を加えた。混合物を70℃で終夜攪拌した。TLCおよびLC-MSにより、約40%のボロン酸が残存していることが示された。溶媒を完全に除去し、粗物質をシリカゲルカラム (40 g) に加え、15分間でCH₂Cl₂/MeOH (2%~25%) で溶出させて、29C (124 mg、30%) が茶色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.95 - 1.04 (m, 2 H) 1.11 - 1.18 (m, 2 H) 1.32 (s, 5 H) 1.46 (s, 4 H) 2.71 (m, 1 H) 2.85 - 2.93 (m, 5 H) 4.28 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 4.86 (s, 2 H) 5.14 (s, 1 H) 7.13 (d, J=2.64 Hz, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 3 H) 7.39 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.46 (d, J=8.35 Hz, 4 H) 7.73 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.79 - 7.85 (m, 1 H); LC-MS 706 (M+H).

29D:

50

【化 2 2 6】



【0 3 7 4】

10

29C (124 mg、0.176 mmol) に、ジオキサン中の 4.0 N の HCl (3.6 mL、14.40 mmol) を加えた。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。LC-MS により、クリーンな反応が示された。溶媒を除去し、EtOAc で 2 回チェイスして、29D (112 mg、99% の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 - 1.09 (m, 2 H) 1.10 - 1.15 (m, 2 H) 2.61 (t, J=5.22 Hz, 3 H) 2.96 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 3.03 - 3.12 (m, 1 H) 4.32 - 4.42 (m, 4 H) 5.24 (s, 1 H) 7.12 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.42 - 7.50 (m, 3 H) 7.55 (d, J=9.34 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J=8.79, 2.20 Hz, 1 H) 7.83 - 7.89 (m, 2 H) 8.58 (s, 1 H) 8.92 (d, J=4.95 Hz, 2 H); LC-MS 606 (M+H)。

実施例 29

20

【0 3 7 5】

CH₂Cl₂ (20 mL) および DMF (1.0 mL) 中の BOP (152 mg、0.343 mmol) および DMAP (84 mg、0.685 mmol) の溶液に、40 °C で、DMF (3.0 mL) 中の 29D (110 mg、0.171 mmol) および DIEA (0.060 mL、0.343 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 3.0 時間かけて加えた。溶媒を完全に除去し、残渣を CHCl₃ (60 mL) に再度溶かし、この溶液に水 (20 mL) およびブライン (20 mL) を加えた。有機層を収集し、水性物を CHCl₃ (20 mL) で再度抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の蒸発後、これを MeOH/DMSO (4.0 mL、1:1) に溶かし、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm × 100 cm、5 μm) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (2 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った: 10 分間で 10 ~ 80% の B; その後、2 分間で 80% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA である。凍結乾燥後に実施例 29 (22 mg) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.01 - 1.24 (br s, 3 H) 1.24 (br s, 1 H) 2.82 - 2.94 (m, 2 H) 2.96 - 3.01 (m, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 4.11 (dd, J=11.21, 2.86 Hz, 1 H) 4.22 (d, J=17.14 Hz, 1 H) 4.84 - 4.93 (m, 1 H) 5.70 (s, 1 H) 5.80 (d, J=17.14 Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 6.87 (dd, J=8.35, 2.20 Hz, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H) 7.15 - 7.21 (m, 1 H) 7.34 - 7.44 (m, 2 H) 7.49 (d, J=7.47 Hz, 2 H) 7.72 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=7.47 Hz, 1 H) 8.73 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 588 (M+H)⁺。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 8.53 分、93%; カラム B: 9.18 分、91%。

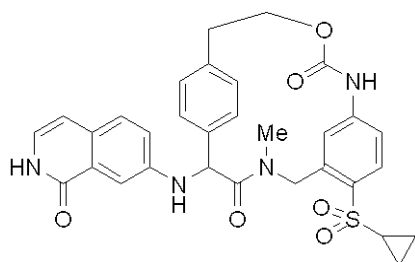
30

40

(実施例 30)

7-シクロプロパンスルホニル-4-メチル-2-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19),6,8,10(21),16(20),17-ヘキサエン-3,12-ジオン

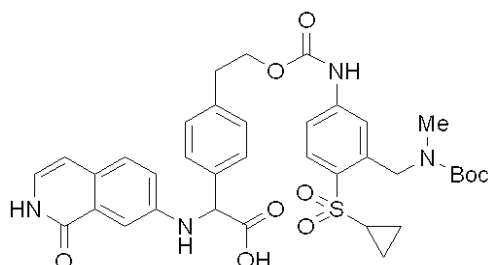
【化 2 2 7】



3 0 A :

【化 2 2 8】

10



【 0 3 7 6】

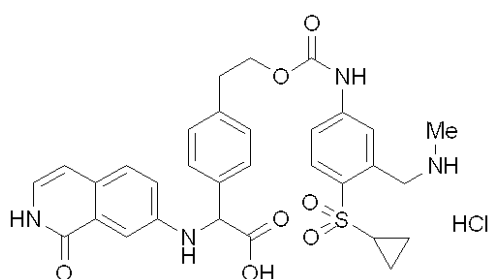
2 9 C の調製に用いた手順と同様に、2 9 B (3 1 0 m g 、 0 . 5 8 2 m m o l) 、中間体 3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (C H ₂ C l ₂ 中に 2 % ~ 2 5 % の M e O H) によって精製して、3 0 A (9 6 m g 、 2 4 % の収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ ppm 1.01 (td, J=7.58, 5.05 Hz, 2 H) 1.11 - 1.19 (m, 2 H) 1.34 (s, 5 H) 1.48 (s, 4 H) 2.67 - 2.78 (m, 1 H) 2.87 - 2.95 (m, 5 H) 4.30 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 4.87 (s, 2 H) 5.16 (s, 1 H) 6.47 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.86 (t, J=6.37 Hz, 1 H) 7.15 - 7.25 (m, 3 H) 7.27 - 7.38 (m, 2 H) 7.43 - 7.54 (m, 4 H) 7.76 (d, J=8.35 Hz, 1 H); LC-MS 705 (M+H)。

20

3 0 B :

【化 2 2 9】

30



【 0 3 7 7】

3 0 A (9 6 m g 、 0 . 1 3 6 m m o l) に、ジオキサン中の 4 . 0 N の H C l (2 . 8 m L 、 1 1 . 2 0 m m o l) を加えた。混合物を室温で 1 . 5 時間攪拌した。溶媒を除去し、E t O A c で 2 回チェイスして、3 0 B (8 7 m g 、 収率 1 0 0) が茶色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.02 - 1.09 (m, 2 H) 1.11 (d, J=3.30 Hz, 2 H) 2.61 (t, J=5.22 Hz, 3 H) 2.95 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 3.02 - 3.10 (m, 1 H) 4.33 - 4.43 (m, 4 H) 5.15 (s, 1 H) 6.35 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.79 - 6.87 (m, 1 H) 7.18 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.24 - 7.34 (m, 3 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.64 (dd, J=8.79, 2.20 Hz, 1 H) 7.82 - 7.89 (m, 2 H) 8.87 (d, J=4.40 Hz, 2 H); LC-MS 605 (M+H)。

40

実施例 3 0

【 0 3 7 8】

C H ₂ C l ₂ (1 8 m l) および D M F (1 . 0 m l) 中の B O P (1 2 0 m g 、 0 . 2

50

71 mmol) および DMAP (83 mg、0.678 mmol) の溶液に、40℃で、DMF (3.0 mL) 中の 30B (87 mg、0.136 mmol) および DIEA (0.047 mL、0.271 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 3.0 時間かけて加えた。溶媒を完全に除去し、残渣を CHCl_3 (60 mL) に再度溶かし、この溶液に水 (20 mL) および ブライン (20 mL) を加えた。有機層を収集し、水性物を CHCl_3 (20 mL) で再度抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒の蒸発後、これを MeOH/DMSO (4.0 mL、1:1) に溶かし、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm × 100 cm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (2 回の注入)。分割は勾配法を用いて行った: 10 分間で 10~80% の B; その後、2 分間で 80% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA である。凍結乾燥後に実施例 30 (14 mg) が白色固形物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 0.94 - 1.07 (m, 3 H) 1.20 - 1.31 (m, 1 H) 2.82 - 2.93 (m, 3 H) 3.36 (s, 3 H) 4.02 - 4.10 (m, 1 H) 4.25 (d, $J=17.58$ Hz, 1 H) 4.79 - 4.88 (m, 1 H) 5.67 (s, 1 H) 5.75 (d, $J=17.58$ Hz, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 6.55 (d, $J=7.47$ Hz, 1 H) 6.83 (d, $J=8.35$, 2.20 Hz, 1 H) 6.93 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 7.09 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.25 (m, 2 H) 7.40 - 7.44 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.70 (d, $J=8.35$ Hz, 1 H) 7.74 (dd, $J=7.91$, 1.76 Hz, 1 H) MS (ESI) m/z 587 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 7.01 分、98%; カラム B: 7.15 分、98%。

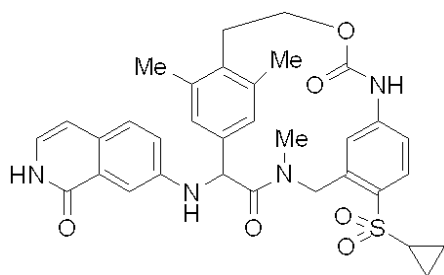
10

20

(実施例 31)

7-シクロプロパンスルホニル-4, 17, 20-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサー 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

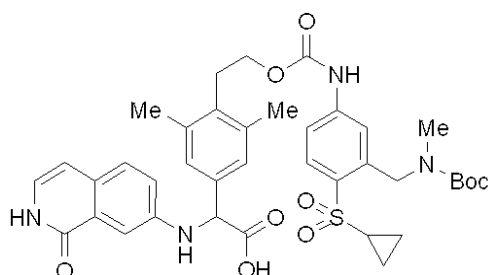
【化 230】



30

31A:

【化 231】



40

【0379】

29C の調製に用いた手順と同様に、59B (150 mg、0.268 mmol)、中間体 3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中に 2%~25% の MeOH) によって精製して、31A (140 mg、0.191 mmol、71.4% の収率) が固形物として得られた。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.99 - 1.07 (m, 4 H) 1.30 (s, 4 H) 1.45 (s, 5 H) 2.32 (s, 6 H) 2.96 (t,

50

J=7.70 Hz, 2 H) 3.16 (d, J=3.85 Hz, 1 H) 3.32 (s, 3 H) 4.19 (t, J=7.42 Hz, 2 H) 4.80 (s, 2 H) 5.00 (s, 1 H) 6.35 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.81 - 6.85 (m, 1 H) 7.18 (s, 3 H) 7.23 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.76 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 10.24 (s, 1 H) 10.91 (d, J=5.50 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 733 (M+H)⁺.

実施例 3 1

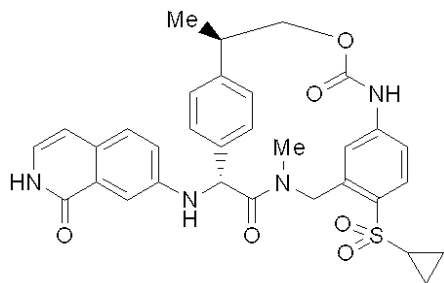
【0380】

CH₂Cl₂ (25 mL) および DMF (1.0 mL) 中の BOP (142 mg、0.321 mmol) および DMAP (23.73 mg、0.194 mmol) の溶液に、38 °C で、DMF (3.5 mL) 中の 31A (130 mg、0.194 mmol) および DIEA (0.170 mL、0.971 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 3.5 時間かけて加えた。31A を添加した直後に、溶媒を完全に除去した。粗残渣を MeOH / DMSO (2 mL / 2 mL) に溶かし、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm × 75 cm、5 μ) を備えた調製用 HPLC を用いて、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (2 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った: 10 分間で 10 ~ 100 % の B; その後、2 分間で 100 % の B、流速 40 mL / 分。溶媒 B は 90 % のアセトニトリル - 10 % の水 - 0.1 % の TFA であり、溶媒 A は 10 % のアセトニトリル - 90 % の水 - 0.1 % の TFA である。所望の画分 (25 mg) を合わせ、同一の調製条件で再度精製して、実施例 31 (18 mg、0.029 mmol、15.07 % の収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.98 - 1.10 (m, 3 H) 1.19 - 1.26 (m, 1 H) 2.28 (s, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.80 - 2.89 (m, 2 H) 3.17 (td, J=13.60, 4.67 Hz, 1 H) 3.34 (s, 3 H) 4.07 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 4.27 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 4.92 - 5.03 (m, 1 H) 5.58 (s, 1 H) 5.74 (d, J=17.04 Hz, 1 H) 6.45 (s, 1 H) 6.53 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 6.79 - 6.85 (m, 1 H) 6.93 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 7.25 (dd, J=8.79, 2.20 Hz, 1 H) 7.38 - 7.44 (m, 2 H) 7.50 (s, 1 H) 7.70 (d, J=8.24 Hz, 1 H) MS (ESI) m/z 615 (M+H)⁺。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 7.61 分、88 %; カラム B: 7.64 分、92 %。

(実施例 3 2)

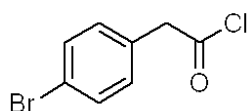
(2R, 15R) - 7-シクロプロパンスルホニル-4, 15-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化232】



32A:

【化233】



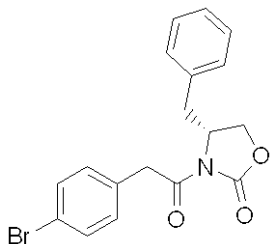
【0381】

二塩化硫黄 (46 mL、630 mmol) 中の 2-(4-ブロモフェニル) 酢酸 (15.4 g、71.6 mmol) の溶液を、室温で終夜攪拌した。小アリコートを取り、MeOH で反応停止させ、LC-MS によりメチルエステルのクリーンな形成が示され、塩化

アシルへの完全な変換が示唆された。塩化チオニルを真空下で除去し、 CH_2Cl_2 で2回チェイスした。真空下で乾燥させた後、32A (16.7 g、71.5 mmol、100%の収率) が油状物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.08 (s, 2 H) 7.13 (d, $J=8.25$ Hz, 2 H) 7.49 (d, $J=8.25$ Hz, 2 H).

32B:

【化234】



10

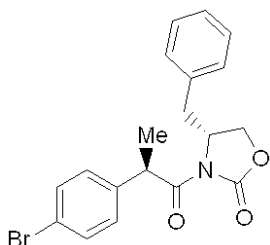
【0382】

17Eの調製に用いた手順と同様に、32A (16.7 g、71.5 mmol) を(R)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オンと反応させて、32B (17 g、64%の収率) が白色固形物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.75 (dd, $J=13.19$, 9.34 Hz, 1 H) 3.25 (dd, $J=13.74$, 3.30 Hz, 1 H) 4.18 - 4.24 (m, 4 H) 4.67 (ddd, $J=13.05$, 7.28, 3.30 Hz, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.14 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.24 (m, 2 H) 7.25 - 7.32 (m, 3 H) 7.47 (d, $J=8.79$ Hz, 2 H). MS (ESI) m/z 374、376 ($M+H$)⁺.

20

32C:

【化235】



30

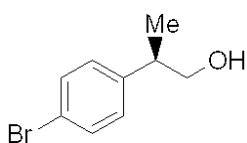
【0383】

17Fの調製に用いた手順と同様に、32B (3.57 g、9.54 mmol) をNaHMDSおよびヨードメタンと反応させ、カラムクロマトグラフィー (0~25%のEtOAc/ヘキサン) によって精製して、32C (2.52 g、6.49 mmol、68.0%の収率) が半固体として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.52 (d, $J=7.15$ Hz, 3 H) 2.80 (dd, $J=13.19$, 9.34 Hz, 1 H) 3.33 (dd, $J=13.19$, 3.30 Hz, 1 H) 4.05 - 4.15 (m, 2 H) 4.59 (ddd, $J=12.64$, 7.42, 3.02 Hz, 1 H) 5.08 (q, $J=6.96$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.30 (m, 5 H) 7.34 (t, $J=7.15$ Hz, 2 H) 7.41 - 7.45 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 388、390 ($M+H$)⁺.

32D:

40

【化236】



【0384】

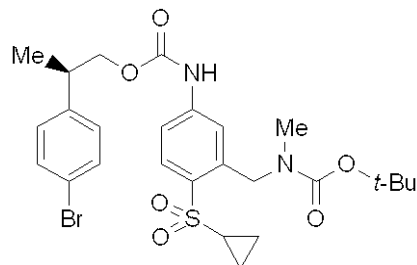
THF (8 mL) 中の32C (2.5 g、6.44 mmol) に、0℃で、THF (8.0 mL、16.00 mmol) 中の2.0 Mの LiBH_4 をゆっくりと加えた。混合物を2時間攪拌した。これを5.0 mLの1.0 NのNaOHで、0℃で反応停止させ、1.0時間攪拌した。粗物質を、湿セライトパッドを通して濾過し、EtOAcで抽出し、

50

ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。少量の CHCl_3 中の粗生成物を80 gのシリカゲルカラムに装填し、ヘキサンで8分間溶出させ、その後、18分間の勾配時間の0～35%のヘキサン中の酢酸エチルで溶出させて、32 D (0.89 g、4.14 mmol、64.3%の収率)が白色固形物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.26 (d, $J=7.15$ Hz, 3 H) 1.33 (t, $J=5.50$ Hz, 1 H) 2.87 - 2.96 (m, 1 H) 3.64 - 3.73 (m, 2 H) 7.12 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.45 (d, $J=8.25$ Hz, 2 H). MS (ESI) m/z 197、199 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

32 E :

【化237】



10

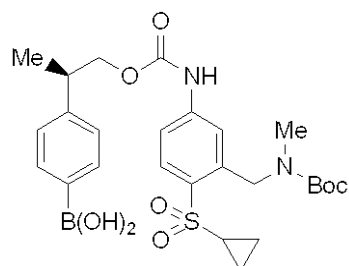
【0385】

29 Aの調製に用いた手順と同様に、中間体11を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで32 DおよびTEAと反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム (40 g) に加え、EtOAc/ヘキサン (15分間で2～40%)で溶出させて、32 E (1.27 g、2.184 mmol、94%の収率)が白色固形物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.96 - 1.04 (m, 2 H) 1.27 - 1.32 (m, 2 H) 1.27 (d, $J=7.80$ Hz, 3 H) 1.38 - 1.49 (br s, 9 H) 2.50 (s, 1 H) 2.92 (s, 3 H) 3.06 - 3.15 (m, 1 H) 4.20 - 4.28 (m, 2 H) 4.90 (s, 2 H) 6.8 - 7.0 (br, 1 H) 7.11 (d, $J=8.25$ Hz, 2 H) 7.44 (d, $J=8.25$ Hz, 2 H) 7.5 - 7.6 (br, 1 H) 7.85 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 581、583 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

20

32 F :

【化238】



30

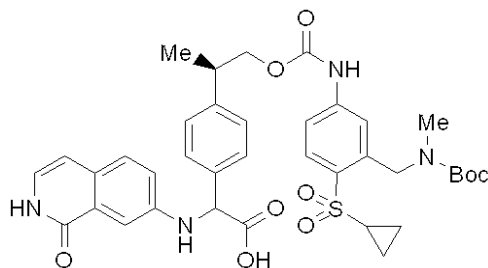
【0386】

29 Bの調製に用いた手順と同様に、32 Eをビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン、酢酸カリウムおよび(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (2%～65%のEtOAc/ヘキサン) および調製用HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1%のTFA)によって精製して、32 F (1.0 g、1.830 mmol、84%の収率)が白色固形物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 1.02 - 1.09 (m, 2 H) 1.15 - 1.20 (m, 2 H) 1.33 (d, $J=7.15$ Hz, 3 H) 1.38 (brs, 4 H) 1.51 (br s, 45H) 2.76 (br s, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 3.10 - 3.20 (m, 1 H) 4.21 - 4.31 (m, 2 H) 4.89 (s, 2 H) 7.29 (d, $J=8.25$ Hz, 2 H) 7.40 - 7.50 (br, 1 H) 7.56 (d, $J=7.70$ Hz, 2 H) 7.78 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 547 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

40

32 G :

【化 2 3 9】



【0 3 8 7】

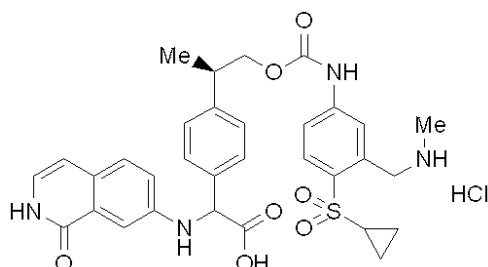
10

1 E の調製に用いた手順と同様に、3 2 F (2 0 0 m g、0 . 3 6 6 m m o l)、中間体 3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (C H₂ C l₂ 中に 2 % ~ 2 5 % の M e O H) によって精製して、3 2 G (2 3 0 m g、0 . 3 2 0 m m o l、8 7 % の収率) が固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-D₄) δ ppm 1.01 - 1.09 (m, 2 H) 1.15 - 1.20 (m, 2 H) 1.31 (d, J=2.20 Hz, 2 H) 1.37 (brs, 4 H) 1.49 (brs, 5 H) 2.75 (d, J=6.05 Hz, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 3.09 - 3.19 (m, 1 H) 4.24 (d, J=6.60 Hz, 2 H) 4.88 (s, 2 H) 5.16 (s, 1 H) 5.48 (s, 1 H) 6.52 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 3 H) 7.40 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.46 - 7.57 (m, 4 H) 7.77 (d, J=8.79 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 719 (M+H)⁺.

20

3 2 H :

【化 2 4 0】



30

【0 3 8 8】

3 2 G (2 1 7 m g、0 . 3 0 2 m m o l) に、4 . 0 N の H C l / ジオキサン (5 . 2 m L、2 0 . 8 0 m m o l) を加えた。混合物を室温で 1 . 0 時間攪拌した。L C - M S により、クリーンな反応が示された。溶媒を真空下で除去し、E t O A c で 1 回チェイスし、高真空下で終夜乾燥させて、3 2 H (2 1 0 m g、0 . 3 2 1 m m o l、1 0 6 % の収率) がわずかに黄色の固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.98 - 1.04 (m, 2 H) 1.16 (dd, J=7.42, 3.02 Hz, 2 H) 1.23 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2.69 (s, 3 H) 2.75 - 2.80 (m, 1 H) 3.09 (m, 1 H) 4.16 - 4.24 (m, 2 H) 4.38 (s, 2 H) 5.20 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 5.40 (s, 1 H) 6.53 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.94 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.22 - 7.30 (m, 3 H) 7.37 - 7.46 (m, 4 H) 7.51 - 7.56 (m, 1 H) 7 . 76 - 7.85 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 619 (M+H)⁺.

40

実施例 3 2

【0 3 8 9】

C H₂ C l₂ (3 5 m l) および DMF (4 . 0 m l) 中の B O P (2 8 4 m g、0 . 6 4 1 m m o l) および D M A P (1 5 7 m g、1 . 2 8 2 m m o l) の溶液に、4 0 °C で、DMF (4 . 0 m l) 中の 3 2 H (2 1 0 m g、0 . 3 2 1 m m o l) および D I E A (0 . 1 1 2 m L、0 . 6 4 1 m m o l) の溶液を、シリンジポンプを介して 4 . 0 時間かけて加えた。反応混合物に 0 . 5 N の H C l (3 0 m L) を加えた。層を分離し、水性物を C H₂ C l₂ (3 0 m L) で再度抽出した。有機層を飽和 N a H C O₃ / ブラインで洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥させた。溶媒の蒸発後、これを M e O H / D M S O (4 . 0 m L

50

、1 : 1) に溶かし、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm × 75 cm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (2 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った: 10 分間で 10 ~ 100 % の B; その後、2 分間で 100 % の B、流速 40 mL / 分。溶媒 B は 90 % のアセトニトリル - 10 % の水 - 0.1 % の TFA であり、溶媒 A は 10 % のアセトニトリル - 90 % の水 - 0.1 % の TFA である。ジアステレオマーの混合物 (80 mg) を 7.0 mL の 50 / 50 のメタノール - エタノール および 2.0 mL のヘプタンに溶かし、60 % の (50 / 50 のメタノール - エタノール) : 40 % のヘプタン、20 mL / 分で溶出させるキラル Regis Wheel-01 (R, R)、250 × 20 mm カラムによって分割して、第 1 のピーク (保持時間 = 9 分、35 mg) および第 2 のピーク (保持時間 = 15 分、22 mg) が得られた。第 2 のピークは実施例 32 であることが確認された: ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.97 (m, 1 H) 1.01 - 1.08 (m, 2 H) 1.23 (m, 1 H) 1.36 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2.83 - 2.89 (m, 1 H) 3.02 (ddd, J=11.13, 7.01, 4.40 Hz, 1 H) 3.39 (s, 3 H) 3.89 (dd, J=10.72, 4.12 Hz, 1 H) 4.26 (d, J=17.60 Hz, 1 H) 4.54 (t, J=11.00 Hz, 1 H) 5.67 (s, 1 H) 5.75 (d, J=17.05 Hz, 1 H) 6.48 (s, 1 H) 6.54 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.81 - 6.85 (m, 1 H) 6.91 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.07 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.50 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=6.05 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 601 (M+H)⁺; 分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 7.50 分、98%; カラム B: 7.51 分、98%。

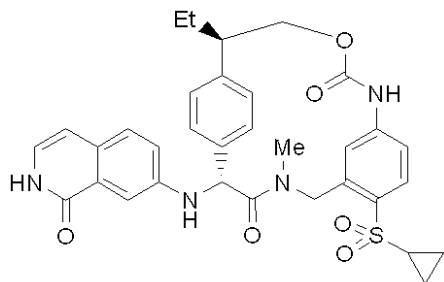
10

20

(実施例 33)

(2R, 15R) - 7-シクロプロパンスルホニル-15-エチル-4-メチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14. 2. 2. 1^{6, 10}] ヘニコサ-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

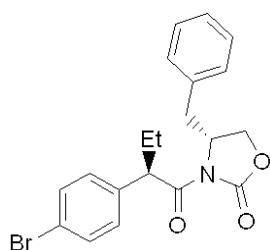
【化 241】



30

33A:

【化 242】



40

【0390】

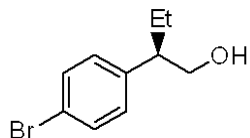
17F の調製に用いた手順と同様に、32B (4.0 g、10.69 mmol) を NaHMDs およびヨードエタンと反応させ、カラムクロマトグラフィー (0 ~ 28 % の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、33A (2.18 g、5.42 mmol、50.7 % の収率) が半固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.81 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.67 - 1.78 (m, 1 H) 2.05 (ddd, J=13.88, 7.15, 7.01 Hz, 1 H) 2.68 (d, J=13.47, 9.62 Hz, 1 H) 3.25 (dd, J=13.74, 3.30 Hz, 1 H) 3.95 - 4.03 (m, 2 H)

50

4.46 - 4.52 (m, 1 H) 4.79 (t, J=7.42 Hz, 1 H) 7.10 - 7.20 (m, 5 H) 7.23 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 7.33 (d, J=8.25 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 402、404 (M+H)⁺。

3 3 B :

【化 2 4 3】

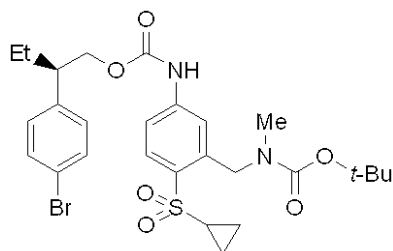


【 0 3 9 1】

3 2 Dの調製に用いた手順と同様に、3 2 A (3.57 g、9.54 mmol) を LiBH₄と反応させ、カラムクロマトグラフィー (0~35%の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、3 3 B (810 mg、3.54 mmol、65.2%の収率) が無色の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.83 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.23 - 1.34 (m, 1 H) 1.53 (ddd, J=9.07, 7.15, 6.87 Hz, 1 H) 1.58 (s, 1 H) 1.70 - 1.81 (m, 1 H) 2.62 - 2.70 (m, 1 H) 3.67 - 3.79 (m, 2 H) 7.09 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.24 Hz, 2 H)。

3 3 C :

【化 2 4 4】

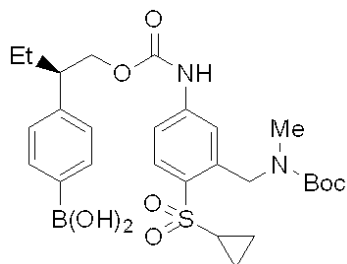


【 0 3 9 2】

2 9 Aの調製に用いた手順と同様に、中間体 1 1 を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで 3 3 Bおよび TEAと反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム (40 g) に加え、EtOAc / ヘキサン (15分間で2~40%) で溶出させて、3 3 C (742 mg、1.246 mmol、81%の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.82 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 0.99 (q, J=6.78 Hz, 2 H) 1.28 - 1.62 (m, 13 H) 1.77 (ddd, J=13.33, 6.87, 6.73 Hz, 1 H) 2.50 (s, 1 H) 2.80 - 2.88 (m, 1 H) 2.91 (s, 3 H) 4.18 - 4.27 (m, 1 H) 4.29 - 4.38 (m, 1 H) 4.90 (s, 2 H) 6.70 - 6.80 (m, 1 H) 7.07 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 7.44 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 7.45 - 7.70 (m, 1 H) 7.84 (d, J=8.79 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 595、597 (M+H)⁺。

3 3 D :

【化 2 4 5】



【 0 3 9 3】

2 9 Bの調製に用いた手順と同様に、3 3 C (742 mg、1.246 mmol) をビス (ネオペンチルグリコラート) ジボロン、酢酸カリウムおよび (1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) -ジクロロパラジウム (II) と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (2%~65%の EtOAc / ヘキサンおよび調製用 H

10

20

30

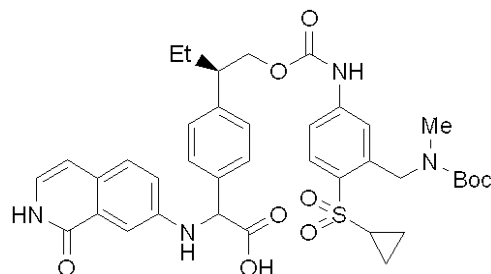
40

50

P L C (C H₃ C N / H₂ O、0. 1 %のT F A) によって精製して、3 3 D (5 3 0 m g、0. 9 4 6 m m o l、7 6 %の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.84 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 1.02 - 1.10 (m, 2 H) 1.16 - 1.21 (m, 2 H) 1.38 (brs, 4 H) 1.51 (brs, 5 H) 1.60 - 1.72 (m, 1 H) 1.80 - 1.91 (m, 1 H) 2.75 (s, 1 H) 2.86 - 2.93 (m, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 4.26 - 4.37 (m, 2 H) 4.89 (s, 2 H) 7.26 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 7.3 - 7.4 (br, 2 H) 7.57 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 7.7 7 (d, J=8.79 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 561 (M+H)⁺。

3 3 E :

【化 2 4 6】



10

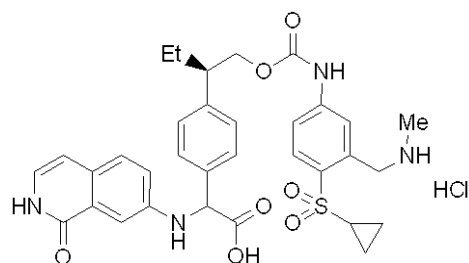
【 0 3 9 4】

1 E の調製に用いた手順と同様に、3 3 D (2 0 0 m g、0. 3 5 7 m m o l)、中間体 3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (C H₂ C l₂中に1 % ~ 1 8 %のM e O H) によって精製して、3 3 E (2 0 0 m g、0. 2 7 3 m m o l、7 6 %の収率) がわずかに黄色の固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, C D C l₃) δ ppm 0.83 (t, J=6.87 Hz, 3 H) 1.01 - 1.08 (m, 2 H) 1.15 - 1.20 (m, 2 H) 1.37 (brs, 5 H) 1.49 (brs, 4 H) 1.58 - 1.69 (m, 1 H) 1.77 - 1.87 (m, 1 H) 2.76 (d, J=5.50 Hz, 1 H) 2.88 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 4.22 - 4.29 (m, 1 H) 4.29 - 4.37 (m, 1 H) 4.88 (s, 2 H) 5.17 (s, 1 H) 6.53 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 7.3 0 - 7.34 (m, 1 H) 7.40 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.45 - 7.57 (m, 4 H) 7.76 (d, J=8.79 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 733 (M+H)⁺。

20

3 3 F :

【化 2 4 7】



30

【 0 3 9 5】

3 3 E (2 0 0 m g、0. 2 7 3 m m o l) に、4. 0 NのH C l / ジオキサン (5. 0 m L、2 0. 0 0 m m o l) を加えた。混合物を室温で1. 0 時間攪拌した。L C - M S により、クリーンな反応が示された。溶媒を真空下で除去し、E t O A c で1 回チェイスし、高真空下で終夜乾燥させて、3 3 F (1 9 0 m g、0. 2 8 4 m m o l、1 0 4 %の収率) がわずかに黄色の固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.70 - 0.77 (t, J= 7.8 Hz, 3 H) 0.98 - 1.04 (m, 2 H) 1.12 - 1.19 (m, 2 H) 1.49 - 1.61 (m, 1 H) 1.69 - 1.79 (m, 1 H) 2.69 (s, 3 H) 2.77 (ddd, J=12.64, 7.97, 4.67 Hz, 1 H) 2.83 (br s, 1 H) 4.20 (ddd, J=10.99, 7.70, 3.85 Hz, 1 H) 4.25 - 4.33 (m, 1 H) 4.37 (s, 2 H) 5.18 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 6.51 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.9 1 (d, J=6.05 Hz, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 3 H) 7.37 - 7.44 (m, 4 H) 7.52 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.77 - 7.84 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 633 (M+H)⁺。

40

50

実施例 3 3

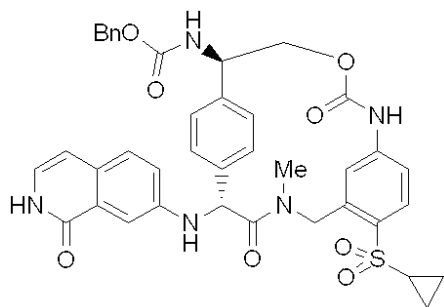
【0396】

CH₂Cl₂ (40 mL) および DMF (6.0 mL) 中の BOP (251 mg、0.568 mmol) および DMAP (139 mg、1.136 mmol) の溶液に、40 °C で、DMF (4.0 mL) 中の 33F (190 mg、0.284 mmol) および DIEA (0.099 mL、0.568 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 4.0 時間かけて加えた。反応混合物に 0.5 N の HCl (30 mL) を加えた。層を分離し、水性物を CH₂Cl₂ (30 mL) で再度抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃/ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒の蒸発後、これを MeOH/DMSO (4.0 mL、1:1) に溶かし、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm × 75 cm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (2 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った: 10 分間で 5~100% の B; その後、2 分間で 100% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA である。合計 78 mg (45% の収率) が 2 つのジアステレオアイソマーの混合物として得られた。混合物 (70 mg) を 8.0 mL の 50/50 のメタノール-エタノールおよび 2.0 mL のアセトニトリルに溶かし、60% の (50/50 のメタノール-エタノール): 40% のヘプタン、20 mL/分で溶出させるキラル Regis Wheelk-01 (R, R)、250 × 20 mm カラムによって分割して、第 1 のピーク (保持時間 = 8.5 分、38 mg) および第 2 のピーク (保持時間 = 14.5 分、22 mg) が得られた。第 2 のピークは実施例 33 であることが確認された: ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.82 (m, 1 H) 0.91 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 0.91 (m, 1 H) 0.93 - 1.00 (m, 1 H) 1.15 - 1.21 (m, 1 H) 1.69 - 1.77 (m, 1 H) 1.83 (ddd, J=13.88, 9.76, 7.15 Hz, 1 H) 2.71 - 2.80 (m, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 3.92 (dd, J=11.00, 3.85 Hz, 1 H) 4.26 (d, J=17.60 Hz, 1 H) 4.57 (t, J=11.00 Hz, 1 H) 5.67 (s, 1 H) 5.73 (d, J=17.05 Hz, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 6.53 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 6.83 (dd, J=8.80, 2.20 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.97 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=8.80 Hz, 2 H) 7.38 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.41 - 7.46 (m, 2 H) 7.68 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=6.60 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 615 (M+H)⁺ 分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 7.90 分、99%; カラム B: 7.86 分、99%。

(実施例 36)

[(2R, 15R)-7-シクロプロパンスルホニル-4-メチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-15-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル

【化248】



36A:

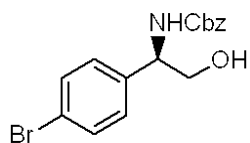
10

20

30

40

【化 2 4 9】



【0 3 9 7】

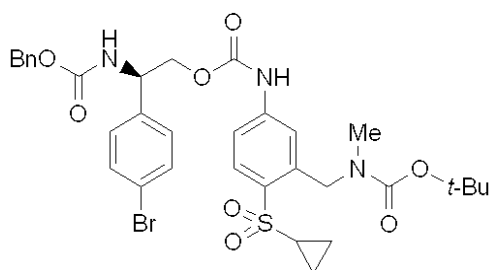
100 mL の丸底フラスコにカルバミン酸ベンジル (937 mg、6.2 mmol) および *n*-PrOH (8.0 mL) を入れた。この攪拌溶液に、新しく調製した水 (15 mL) に溶かした水酸化ナトリウム水溶液 (244 mg、6.1 mmol) を加え、次いで新しく調製した次亜塩素酸 *tert*-ブチル (0.701 mL、6.1 mmol) を加えた。5 分後、*n*-PrOH (7.0 mL) 中の (DHQD) 2 PHAL (78 mg、0.100 mmol) の溶液を加えた。反応混合物はこの時点で均一であるべきである。その後、10 mL の *n*-PrOH に溶かした 1-ブロモ-4-ビニルベンゼン (0.261 mL、2.0 mmol) を加え、次いでオスミウム酸カリウム二水和物 (29.5 mg、0.080 mmol) を加えた。薄緑色溶液を室温で攪拌し、1.0 時間後に薄黄色となり、反応の完了が示された。その後、反応混合物を氷浴で冷却し、飽和亜硫酸ナトリウム (20 mL) によって反応停止させた。2 つの相を分離し、水相を EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒の蒸発後、茶色固形物が得られた。粗生成物を、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm $\times$ 75 cm、5 μ) を備えた調製用 HPLC を用いて、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した。分割は勾配方法を用いて行った：10 分間で 25 ~ 100 % の B；その後、2 分間で 100 % の B、流速 40 mL / 分。溶媒 B は 90 % のアセトニトリル - 10 % の水 - 0.1 % の TFA であり、溶媒 A は 10 % のアセトニトリル - 90 % の水 - 0.1 % の TFA である。所望の画分を収集して、36 A (300 mg、43 % の収率) が得られた。[$^{\alpha}_{25}\text{D} = -31.3$ (エナンチオマーの *lit* + 33.6) ($c = 0.5$ 、95 % の EtOH)。

10

20

36 B :

【化 2 5 0】



30

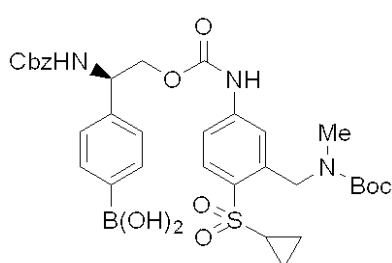
【0 3 9 8】

29 A の調製に用いた手順と同様に、中間体 11 を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで 36 A (486 mg、1.388 mmol) および TEA と反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム (40 g) に加え、EtOAc / ヘキサン (15 分間で 2 ~ 60 %) で溶出させて、36 B (1.21 g) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 716、718 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

40

36 C :

【化 2 5 1】



50

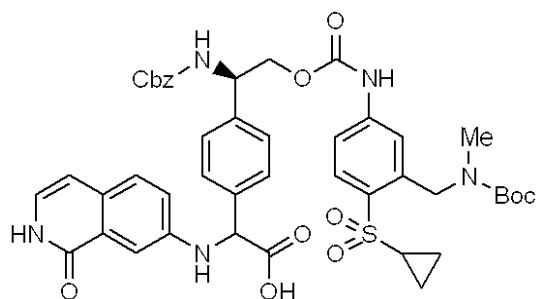
【0399】

29Bの調製に用いた手順と同様に、36B（1200mg、1.674mmol）をビス（ネオペンチルグリコラート）ジボロン）、酢酸カリウムおよび（1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）-ジクロロパラジウム（II）と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（2%～65%のEtOAc／ヘキサンおよび調製用HPLC（CH₃CN／H₂O、0.1%のTFA）によって精製して、36C（800mg、1.174mmol、70.1%の収率）が白色固形物として得られた。MS（ESI）m/z 683（M+H）⁺。

36D：

【化252】

10



【0400】

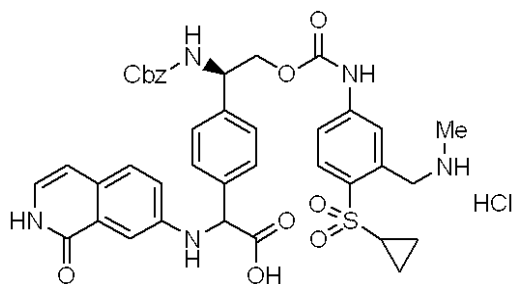
1Eの調製に用いた手順と同様に、36C（681mg、0.999mmol）、中間体3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中に2%～25%のMeOH）によって精製して粗生成物が得られ、これを調製用HPLCによってさらに精製して、36D（260mg、0.304mmol、30.5%の収率）が得られた。MS（ESI）m/z 854（M+H）⁺。

20

36E：

【化253】

30



【0401】

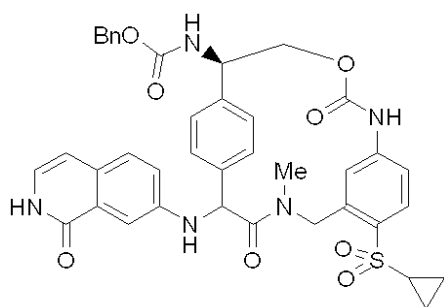
36D（0.26g、0.304mmol）に、4.0NのHCl／ジオキサン（3.81mL、15.22mmol）を加えた。混合物を室温で1.0時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、EtOAcで1回チェイスし、高真空下で終夜乾燥させて、36E（100mg、0.127mmol、41.6%の収率）がわずかに黄色の固形物として得られた。MS（ESI）m/z 754（M+H）⁺。

40

36F：

【化254】

50



【0402】

CH₂Cl₂ (20 mL) および DMF (5.0 mL) 中の BOP (112 mg、0.253 mmol) および DMAP (61.8 mg、0.506 mmol) の溶液に、37℃で、DMF (4.0 mL) 中の 36E (100 mg、0.127 mmol) および DIEA (0.044 mL、0.253 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 4.0 時間かけて加えた。反応を終夜室温で撹拌させた。溶媒の蒸発後、MeOH で分配し、不溶性物質を濾過した。濾液を濃縮し、MeOH/DMSO (4.0 mL、1:1) に溶かし、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm×75 cm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (2 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った: 10 分間で 0~100% の B; その後、2 分間で 100% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA であり、ジアステレオアイソマー混合物 36F (12 mg、13% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 735 (M+H)⁺。

実施例 36

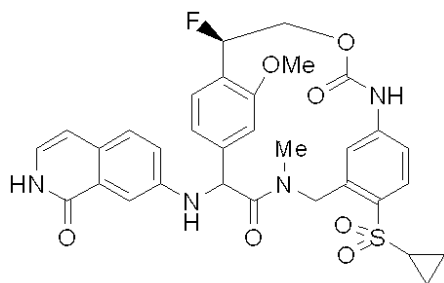
【0403】

36F (12 mg) を 3.0 mL の 50/50 のメタノール-エタノールおよび 2.0 mL のヘプタンに溶かし、60% の (50/50 のメタノール-エタノール): 40% のヘプタン、20 mL/分で溶出させるキラル Regis Wheel-01 (R, R)、250×20 mm カラムによって分割して、第 1 のピーク (保持時間=14 分、4.4 mg)、その後、第 2 のピーク (保持時間=22 分、3.3 mg) が得られた。第 2 のピークは実施例 36 であることが確認された: ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.71 - 1.25 (m, 4 H) 2.72 (m, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 4.00 (dd, J=9.90, 4.40 Hz, 1 H) 4.25 (d, J=17.60 Hz, 1 H) 4.59 - 4.74 (m, 4 H) 5.06 (s, 2 H) 5.69 および 5.75 (s, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 6.54 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.24 - 7.33 (m, 4 H) 7.36 - 7.44 (m, 2 H) 7.57 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.25 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 736 (M+H)⁺ 分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 7.94 分、99%; カラム B: 7.96 分、98%。

(実施例 37)

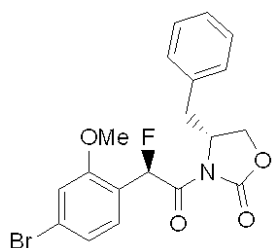
(R)-7-シクロプロパンスルホニル-15-フルオロ-20-メトキシ-4-メチル-2-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化 255】



37A:

【化 2 5 6】

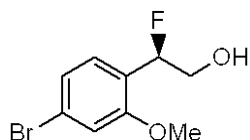


【0 4 0 4】

THF (15 ml) 中の (R)-4-ベンジル-3-(2-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)アセチル)オキサゾリジン-2-オン (2.0 g、4.95 mmol) に、
 -78℃で、THF (5.94 ml、5.94 mmol) 中の 1.0 M の NaHMDs を
 滴下した。混合物を 40 分間攪拌した後、THF (10.0 mL) 中の N-フルオロ-N-
 (フェニルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド (2.028 g、6.43 mmol)
 の溶液に、-78℃で、カニューレで加えた。混合物を 60 分間、-78℃で攪拌し、そ
 の後、室温まで加温させ、さらに 1.5 時間攪拌した。これを飽和 NH₄Cl で反応停止
 させ、EtOAc で抽出し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥さ
 せた。溶媒を除去した後、粗物質を CHCl₃ で処理し、形成された沈殿物を濾過した。
 濾液を濃縮し、40 g のシリカゲルカラムに装填し、ヘキサンで 6 分間溶出させ、その後
 、15 分間の勾配時間の 0~30% のヘキサン中の酢酸エチルで溶出させて、37A (2
 .2 g、4.69 mmol、95% の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400
 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.82 (dd, J=13.47, 9.62 Hz, 1 H) 3.35 (dd, J=13.19, 3.30 Hz,
 1 H) 3.81 - 3.83 (m, 3 H) 4.09 - 4.18 (m, 2 H) 4.59 - 4.66 (m, 1 H) 6.96 - 7.30
 (m, 9 H); ¹⁹F NMR -178.04; MS (ESI) m/z 402、404 (M-F)。

37B:

【化 2 5 7】

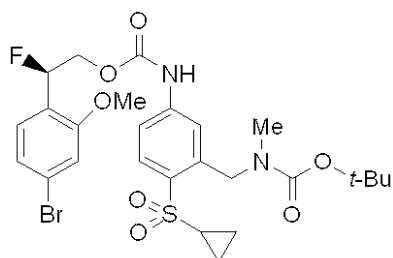


【0 4 0 5】

32D の調製に用いた手順と同様に、37A (3.57 g、9.54 mmol) を Li
 BH₄ と反応させ、カラムクロマトグラフィー (0~60% の EtOAc / ヘキサン) に
 よって精製して、37B (980 mg、3.93 mmol、76% の収率) が透明な油状
 物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.90 (s, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 5
 H) 5.84 (ddd, ²J_{HF} = 47.82, J=7.15, 2.75 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.13 (d, J=8.2
 4 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=4.40 Hz, 1 H); ¹⁹F NMR -195.09; MS (ESI) m/z 229、231 (M-F
)。

37C:

【化 2 5 8】



【0 4 0 6】

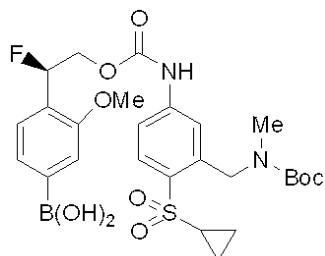
29A の調製に用いた手順と同様に、中間体 11 を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン
 、次いで 37B (490 mg、1.967 mmol) および TEA と反応させた。粗生成

物をシリカゲルカラム（40 g）に加え、EtOAc／ヘキサン（15分間で2～60％）で溶出させて、37C（907 mg、1.474 mmol、82％の収率）が白色固形物として得られた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm 0.98 - 1.05（m, 2 H）1.29（d, J=2.75 Hz, 2 H）1.38（brs, 5 H）1.50（brs, 4 H）2.52（s, 1 H）2.93（s, 3 H）3.84（s, 3 H）4.31 - 4.52（m, 2 H）4.92（brs, 2 H）6.90（br 1 H）7.02（s, 1 H）7.15（d, J=8.25 Hz, 1 H）7.26 - 7.32（m, 1 H）7.6（br, 1 H）7.87（d, J=8.79 Hz, 1 H）；¹⁹F NMR -192.67；MS（ESI）m/z 615、617（M+H）⁺。

37D：

【化259】

10



【0407】

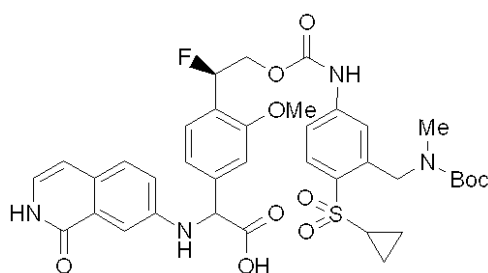
29Bの調製に用いた手順と同様に、37C（905 mg、1.470 mmol）をビス（ネオペンチルグリコラート）ジボロン）、酢酸カリウムおよび（1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）ジクロロパラジウム（II）と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（2％～65％のEtOAc／ヘキサンおよび調製用HPLC（CH₃CN／H₂O、0.1％のTFA）によって精製して、凍結乾燥後に37D（552 mg、0.951 mmol、64.7％の収率）が白色固形物として得られた。¹H NMR（400 MHz, メタノール-D₄） δ pp 1.03 - 1.10（m, 2 H）1.19（ddd, J=7.01, 4.53, 4.40 Hz, 2 H）1.39（brs, 5 H）1.50（br s, 4 H）2.79（m, 1 H）2.95（s, 3 H）3.87（s, 3 H）4.41 - 4.49（m, 2 H）4.90（s, 2 H）7.18 - 7.59（m, 5 H）7.80（d, J=8.79 Hz, 1 H）。¹⁹F NMR -193.56；MS（ESI）m/z 581（M+H）⁺。

20

37E：

【化260】

30



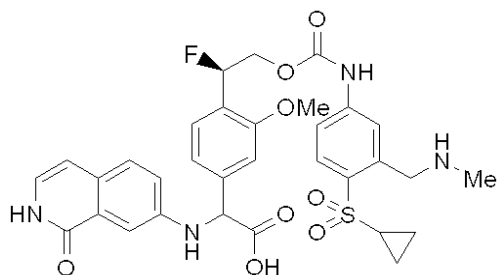
【0408】

1Eの調製に用いた手順と同様に、37D（200 mg、0.345 mmol）、中間体3、およびグリオキシル酸一水和物を30分間反応させ、フラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中に2％～25％のMeOH）によって精製して、37E（180 mg、45％の収率、約70％の純度）が得られた。MS（ESI）m/z 753（M+H）⁺。

40

37F：

【化 2 6 1】



【0 4 0 9】

10

37 E (180 mg、0.239 mmol) に、ジオキサン中の 4.0 N の HCl (4184 μ L、16.74 mmol) および DMF (0.5 mL) を加えた。混合物を室温で 1.0 時間攪拌した。溶媒を除去した。粗残渣を、調製用 HPLC を用いて精製して、凍結乾燥後に 37 F (99 mg、0.106 mmol、44.4% の収率) が固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ ppm 0.99 - 1.10 (m, 2 H) 1.17 (d, $J=3.85$ Hz, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 4 H) 3.68 および 3.77 (s, 3 H) 4.34 (m, 4 H) 5.23 (s, 1 H) 5.84 - 5.95 (m, 1 H), 6.52 (d, $J=5.50$ Hz, 1 H) 6.89 (d, $J=6.60$ Hz, 1 H) 7.14 - 8.74 (m, 9 H); ¹⁹F NMR -189.93; MS (ESI) m/z 653 (M+H)⁺。

実施例 37

【0 4 1 0】

20

CH₂Cl₂ (30 mL) および DMF (4.0 mL) 中の BOP (131 mg、0.297 mmol) および DMAP (72.6 mg、0.594 mmol) の溶液に、32 °C で、DMF (5.0 mL) 中の 37 F (97 mg、0.149 mmol) および DIEA (0.078 mL、0.446 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 8 時間かけて加えた。反応を終夜室温で攪拌させた。溶媒の蒸発後、MeOH で分配し、不溶性物質を濾過した。濾液を濃縮し、MeOH/DMSO (4.0 mL、1:1) に溶かし、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm $\times$ 75 cm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (2 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った: 10 分間で 10 ~ 85% の B; その後、2 分間で 85% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA である。所望の画分を収集して、実施例 37 (17 mg) が得られた。¹⁹F NMR -197.3; MS (ESI) m/z 635 (M+H)⁺。¹H NMR は、2 つのジアステレオアイソマーの混合物が原因で複雑である: ¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ ppm 0.94 - 1.25 (m, 4 H) 2.63 - 2.73 (m, 2 H) 3.15 および 3.31 (s, 3 H) 3.63 および 3.98 (s, 3 H) 4.13 - 5.00 (m, 5 H) 5.61 - 7.91 (m, 12 H)

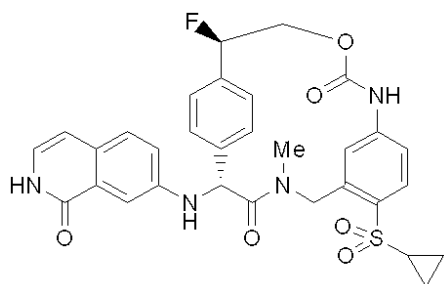
30

(実施例 38)

(2R, 15R) -7-シクロプロパンスルホニル-15-フルオロ-4-メチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

40

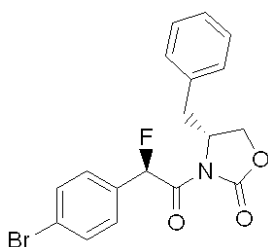
【化 2 6 2】



50

3 8 A :

【化 2 6 3】



【0 4 1 1】

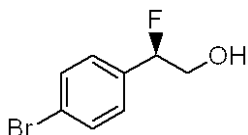
10

3 7 A の調製に用いた手順と同様に、3 2 B (1.0 g、2.67 mmol) を NaHMD S および N-フルオロ-N-(フェニルスルホニル)ベンゼンスルホンアミドと反応させ、カラムクロマトグラフィー (0~25% の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、3 8 A (800 mg、2.040 mmol、76% の収率) が白色半固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.87 (dd, J=13.47, 9.62 Hz, 1 H) 3.42 (dd, J=13.19, 3.30 Hz, 1 H) 4.16 (d, J=9.89 Hz, 1 H) 4.19 - 4.23 (m, 1 H) 4.57 - 4.63 (m, 1 H) 6.90 (d, ²J_{HF} = 48 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=6.60 Hz, 2 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.33 - 7.38 (m, 2 H) 7.44 - 7.48 (m, 2 H) 7.52 - 7.56 (m, 2 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -173.40 (d, ²J_{HF} = 48 Hz). MS (ESI) m/z 392、394 (M+H)⁺.

3 8 B :

20

【化 2 6 4】



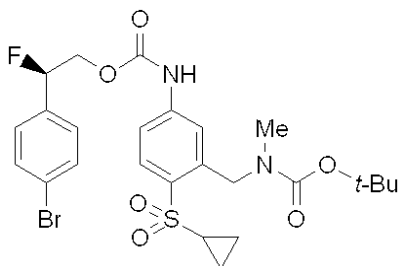
【0 4 1 2】

3 2 D の調製に用いた手順と同様に、3 8 A (1.6 g、4.08 mmol) を LiBH₄ と反応させ、カラムクロマトグラフィー (0~35% の EtOAc / ヘキサン) によって精製して、3 8 B (600 mg、2.74 mmol、67.1% の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.77 - 3.93 (m, 2 H) 5.55 (ddd, ²J_{HF} = 47.8, J=7.70, 3.30 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.54 (d, J=8.25 Hz, 2 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ ppm -187.6; MS (ESI) m/z 219、211 (M-F).

30

3 8 C :

【化 2 6 5】



40

【0 4 1 3】

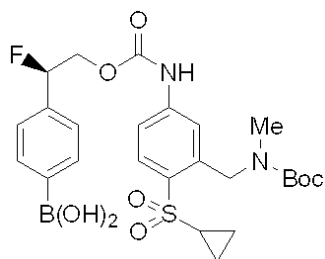
2 9 A の調製に用いた手順と同様に、中間体 1 1 を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで 3 8 B (450 mg、2.054 mmol) および TEA と反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム (40 g) に加え、EtOAc / ヘキサン (15 分間で 2~40%) で溶出させて、3 8 C (782 mg、1.336 mmol、78% の収率) がわずかに黄色の固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.98 - 1.04 (m, 2 H) 1.29 (d, J=2.20 Hz, 2 H) 1.39 (brs, 5 H) 1.50 (brs, 4 H) 2.51 (brs, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 4.32 - 4.44 (m, 2 H) 4.92 (s, 2 H) 5.65 (ddd, ²J_{HF} = 48.4 Hz, J = 7.7, 2.

50

8 Hz, 1 H) 7.23 - 7.30 (m, 4 H) 7.54 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.87 (d, J=8.79 Hz, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, 溶媒) δ ppm -185.44 ppm; MS (ESI) m/z 585, 587 (M+H) $^{+}$.

38D:

【化266】



10

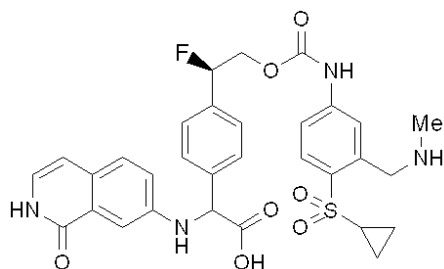
【0414】

29Bの調製に用いた手順と同様に、38C (780 mg、1.332 mmol) をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン、酢酸カリウムおよび(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(2%~65%のEtOAc/ヘキサンおよび調製用HPLC(CH₃CN/H₂O、0.1%のTFA)によって精製して、凍結乾燥後に38D (515 mg、0.936 mmol、70.2%の収率)が白色固形物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 1.06 (td, J=7.25, 4.39 Hz, 2 H) 1.17 - 1.21 (m, 2 H) 1.39 (brs, 5 H) 1.51 (brs, 4 H) 2.71 - 2.82 (m, 1 H) 2.95 (s, 3 H) 4.40 - 4.50 (m, 2 H) 5.80 (ddd, $^2J_{\text{HF}}$ = 48.78 Hz, J = 6.15, 3.96 Hz, 1 H) 7.37 - 7.84 (7 芳香族 H); ^{19}F NMR (376 MHz, 溶媒) δ ppm -187.05; MS (ESI) m/z 565 (M+H) $^{+}$.

20

38E:

【化267】



30

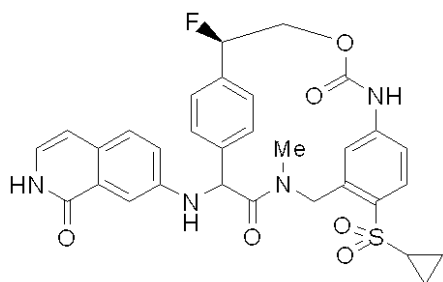
【0415】

38D (100 mg、0.182 mmol)、中間体3 (37.8 mg、0.236 mmol) およびグリオキシル酸一水和物 (18.40 mg、0.200 mmol) の混合物に、アセトニトリル (2.0 mL) およびDMF (0.5 mL) を加えた。混合物をマイクロ波反応器内に100℃で25分間入れた。粗物質をCHCl₃とブラインとの間で分配した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒を完全に除去し、粗物質をEtOAc (1.5 mL) 中の4.0NのHCl (1.8 mL) で1.0時間処理した。溶媒を除去し、粗物質を、調製用HPLCを用いて精製して、凍結乾燥後に38E (50 mg、30%) がわずかに黄色の固形物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ ppm 1.00 - 1.10 (m, 2 H) 1.14 - 1.25 (m, 2 H) 2.65 - 2.74 (m, 4 H) 4.32 - 4.42 (m, 4 H) 5.23 (s, 1 H) 5.59 - 5.70 (m, 1 H) 6.48 (d, J=5.50 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 7.13 - 7.21 (m, 2 H) 7.35 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 7.51 - 7.62 (m, 2 H) 7.75 - 7.86 (m, 2 H) 7.89 - 8.01 (m, 2 H) 8.65 - 8.74 (m, 1 H); ^{19}F NMR -184.13; MS (ESI) m/z 623 (M+H) $^{+}$.

40

38F:

【化 2 6 8】



【0 4 1 6】

10

CH₂Cl₂ (30 mL) および DMF (4.0 mL) 中の BOP (121 mg、0.273 mmol) および DMAP (66.7 mg、0.546 mmol) の溶液に、32 °C で、DMF (5.0 mL) 中の 38E (85 mg、0.137 mmol) および DIEA (0.072 mL、0.410 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 8 時間かけて加えた。反応を終夜室温で撹拌させた。溶媒の蒸発後、MeOH で分配し、不溶性物質を濾過して除去した。濾液を濃縮し、MeOH/DMSO (4.0 mL、1:1) に溶かし、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm × 75 cm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (2 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った: 10 分間で 0 ~ 100 % の B; その後、2 分間で 100 % の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90 % のアセトニトリル-10 % の水-0.1 % の TFA であり、溶媒 A は 10 % のアセトニトリル-90 % の水-0.1 % の TFA である。所望の画分を収集して、38F (14 mg、17 % の収率) が得られた。

20

実施例 38

【0 4 1 7】

30

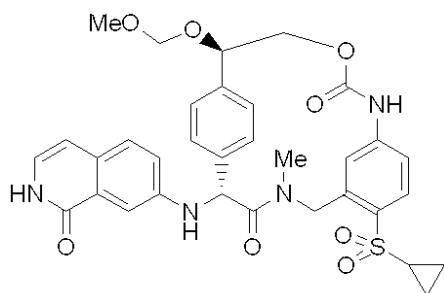
38F (14 mg) を 3.0 mL の 50/50 のメタノール-エタノールおよび 2.0 mL のヘプタンに溶かし、55 % の (50/50 のメタノール-エタノール): 45 % のヘプタン、20 mL/分で溶出させるキラル Regis Wheelk-01 (R, R)、250 × 20 mm カラムによって分割して、第 1 のピーク (保持時間 = 12.5 分、6 mg)、その後、第 2 のピーク (保持時間 = 16 分、4 mg) が得られた。第 2 のピークは実施例 38 であることが確認された: ¹H NMR (500 MHz, アセトニトリル-d₃) δ ppm 0.96 - 1.04 (m, 2 H) 1.05 - 1.12 (m, 1 H) 1.16 - 1.22 (m, 1 H) 2.70 (m, 1 H) 4.26 (d, J=17.05 Hz, 1 H) 4.33 (brs, 1 H) 4.57 - 4.65 (m, 1 H) 5.66 (d, J=17.05 Hz, 1 H) 5.74 (s, 1 H) 6.28 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.33 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.77 - 6.82 (m, 1 H) 6.88 (dd, J=8.80, 2.20 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.16 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 7.74 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.81 - 7.89 (m, 2 H) 9.06 (s, 1 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, 溶媒) δ ppm -192.1; MS (ESI) m/z 605 (M+H)⁺ 分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 6.76 分、99 %; カラム B: 6.74 分、99 %。

40

(実施例 39)

(2R, 15R) - 7 - シクロプロパンスルホニル - 15 - メトキシメトキシ - 4 - メチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 13 - オキサ - 4, 11 - ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサー 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17 - ヘキサエン - 3, 12 - ジオン

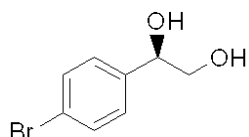
【化 2 6 9】



3 9 A :

10

【化 2 7 0】



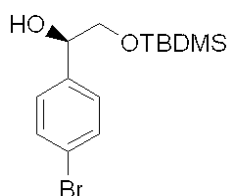
【0 4 1 8】

t-BuOH (40.0 mL) および水 (40 mL) に、AD-MIX-BETA (1.2 g、8.00 mmol) を加えた。どちらの相も透明になるまで混合物を室温で攪拌し、その後、氷浴で 5℃まで冷却した。1-ブロモ-4-ビニルベンゼン (1.046 mL、8.0 mmol) を加え、スラリーを激しく 1.0 時間 5℃および 30 分間室温で攪拌した。反応を氷浴で冷却し、6.0 g の亜硫酸ナトリウムで反応停止させ、その後、室温まで加温し、10 分間攪拌した。t-BuOH を真空下で除去し、混合物を EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去した後、39A (1.7 g、98% の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 2.06 (br s, 1 H) 2.63 (s, 1 H) 3.62 (dd, J=11.27, 7.97 Hz, 1 H) 3.75 (dd, J=11.27, 3.57 Hz, 1 H) 4.79 (dd, J=7.97, 3.57 Hz, 1 H) 7.24 - 7.27 (d, J = 8.25 Hz, 2 H) 7.49 (d, J=8.25 Hz, 2 H).

20

3 9 B :

【化 2 7 1】



30

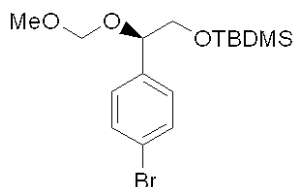
【0 4 1 9】

CH₂Cl₂ (40 mL) 中の 39A (1.7 g、7.83 mmol) に、DMAP (0.096 g、0.783 mmol)、次いで TEA (1.856 mL、13.31 mmol) を加えた。その後、CH₂Cl₂ (4.0 mL) 中の TBDMS-Cl (2.007 g、13.31 mmol) の溶液を滴下した。混合物を室温で終夜攪拌した。これを 0.5 N の HCl で反応停止させ、CH₂Cl₂ および飽和 NaHCO₃ で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。少量の CHCl₃ 中の粗生成物を 40 g のシリカゲルカラムに装填し、ヘキサンで 6 分間溶出させ、その後、15 分間の勾配時間の 0~18% のヘキサン中の酢酸エチルで溶出させて、39B (1.9 g、73% の収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.00 (d, J=2.75 Hz, 6 H) 0.85 (s, 9 H) 2.90 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 3.41 - 3.47 (m, 1 H) 3.68 (dd, J=9.89, 3.30 Hz, 1 H) 4.63 - 4.67 (m, 1 H) 7.19 (d, J=9.34 Hz, 2 H) 7.41 (d, J=8.24 Hz, 2 H). MS (ESI) m/z 329、331 (M-OH)⁺.

40

3 9 C :

【化 2 7 2】



【0 4 2 0】

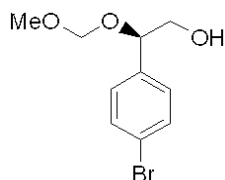
ジクロロメタン (20 mL) 中の 39B (2.3 g、6.94 mmol) に、DMA P (0.085 g、0.694 mmol) および DIEA (6.06 mL、34.7 mmol)、次いでクロロ(メトキシ)メタン (1.582 mL、20.83 mmol) を加えた。混合物を 65℃ で 4.0 時間加熱した。TLC により完全な反応が示された。室温まで冷却した後、反応混合物を 0.5 N の HCl で洗浄し、有機層を飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。少量の CHCl₃ 中の粗生成物を 120 g のシリカゲルカラムに装填し、ヘキサンで 10 分間溶出させ、その後、15 分間の勾配時間の 0~15% のヘキサン中の酢酸エチルで溶出させて、39C (2.5 g、6.66 mmol、96% の収率) が透明な液状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.01 (s, 3 H) 0.03 (s, 3 H) 0.87 - 0.90 (s, 9 H) 3.38 (s, 3 H) 3.68 (dd, J=10.77, 4.61 Hz, 1 H) 3.82 (dd, J=10.77, 7.25 Hz, 1 H) 4.61 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 4.65 - 4.70 (m, 2 H) 7.25 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 7.49 (d, J=8.35 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 314、316 (M-MOM)⁺。

10

20

39D :

【化 2 7 3】



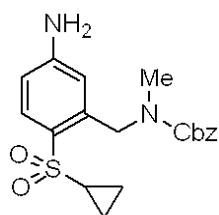
【0 4 2 1】

THF (2.0 mL) 中の 39C (2.5 g、6.66 mmol) に、0℃ で、THF (9.99 mL、9.99 mmol) 中の 1.0 N の TBAF を加えた。混合物を室温で 1.0 時間攪拌した。これを EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl で反応停止させた。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。少量の CHCl₃ 中の粗生成物を 40 g のシリカゲルカラムに装填し、2% の EtOAc で 6 分間溶出させ、その後、14 分間の勾配時間の 2~55% のヘキサン中の酢酸エチルで溶出させて、39D (1.67 g、6.40 mmol、96% の収率) が粘稠の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.48 (brs, 1 H) 3.38 (s, 3 H) 3.62 - 3.73 (m, 2 H) 4.61 - 4.68 (m, 3 H) 7.21 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 7.47 (d, J=8.35 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 283、285 (M+Na)⁺。

30

39E :

【化 2 7 4】



【0 4 2 2】

EtOAc (6 mL) 中の中間体 11 に、ジオキサン中の 4.0 N の HCl (7866 μL、31.5 mmol) を加えた。混合物を室温で 40 分間攪拌した。LC-MS により反応の完了が示された。溶媒を真空下で除去して、HCl 塩が白色固形物として得られ

40

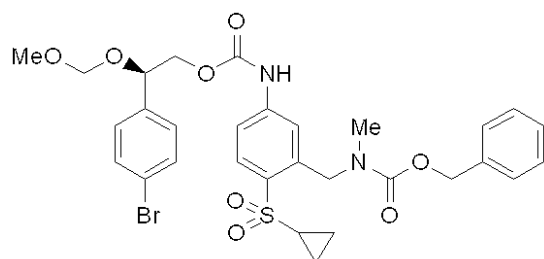
50

た： ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 - 1.05 (m, 4 H) 2.57 (t, $J=5.27$ Hz, 3 H) 2.89 - 2.96 (m, 1 H) 3.55 (s, 3 H) 4.24 (t, $J=5.93$ Hz, 2 H) 6.68 (dd, $J=8.35$, 2.20 Hz, 1 H) 6.74 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 1 H) 8.92 (s, 2 H). 上記ジアミン塩に、 H_2O (12 mL) に溶かした THF (14.0 mL) および炭酸ナトリウム (770 mg、7.26 mmol) を加えた。混合物を攪拌し、 0°C まで冷却した。この溶液に、THF (3.0 mL) 中のクロロギ酸ベンジル (380 μL 、2.66 mmol) をゆっくりと加えた。20 分間 0°C で攪拌した後、TLC により反応の完了が示された。混合物を EtOAc/ H_2O で希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。少量の CHCl_3 中の粗生成物を 40 g のシリカゲルカラムに装填し、ヘキサン中の 2% の EtOAc で 6 分溶出させ、その後、14 分間の勾配時間の 2~60% のヘキサン中の酢酸エチルで溶出させて、39E (770 mg、2.056 mmol、85% の収率) が固形物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.77 (br s, 2 H) 0.97 (br s, 2 H) 1.17 (s, 2 H) 1.24 (br s, 2 H) 2.27 および 2.49 (br s, 1 H) 2.97 および 3.00 (br s, 3 H) 4.88 および 4.94 (br s, 2 H) 5.10 および 5.18 (br s, 2 H) 6.47 および 6.53 (br s, 1 H) 6.60 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.38 (m, 5 H) 7.68 (br s, 1 H). MS (ESI) m/z 375 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10

39F:

【化275】



20

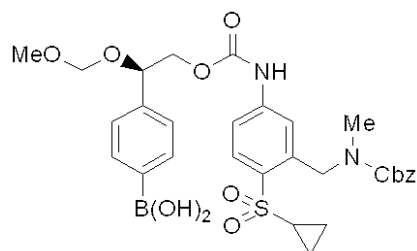
【0423】

29A の調製に用いた手順と同様に、39E (600 mg、1.602 mmol) を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで 39D (460 mg、1.762 mmol) および TEA と反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム (40 g) に加え、EtOAc/ヘキサン (15 分間で 2~40%) で溶出させて、39F (940 mg、1.421 mmol、89% の収率) が白色固形物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.78 - 1.01 (m, 2 H) 1.24 (m, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.32 (s, 3 H) 4.26 - 4.37 (m, 2 H) 4.55 - 4.60 (m, 1 H) 4.61 - 4.66 (m, 1 H) 4.86 (dd, $J=7.03$, 4.39 Hz, 1 H) 4.93 および 4.98 (brs, 2 H) 5.07 および 5.21 (brs, 2 H) 6.82 - 7.85 (m, 12 H). MS (ESI) m/z 661, 663 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

30

39G:

【化276】



40

【0424】

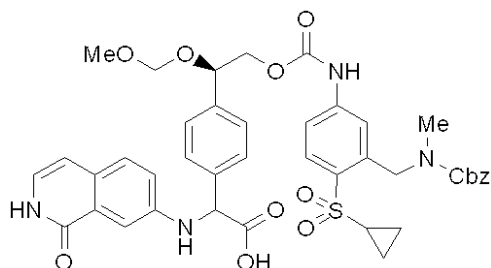
29B の調製に用いた手順と同様に、39F (938 mg、1.418 mmol) をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン、酢酸カリウムおよび (1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) - ジクロロパラジウム (II) と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (2%~65% の EtOAc/ヘキサンおよび調製用 HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 、0.1% の TFA) によって精製して、凍結乾燥後に 39G

50

(611 mg、0.975 mmol、68.8%の収率)が白色固形物として得られた。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.89 (brs, 1 H) 1.02 (br s, 3 H) 2.98 (s, 3 H)
 3.22および3.26 (s, 3 H) 4.21 - 4.29 (m, 1 H) 4.30 - 4.37 (m, 1 H) 4.51 (t, J=5.9
 3 Hz, 1 H) 4.63 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 4.83 - 4.91 (m, 3 H) 5.05 (s, 1 H) 5.15 (s,
 1 H) 7.15 - 8.07 (m, 12 H); MS (ESI) m/z 627 (M+H)⁺。

39 H :

【化277】



10

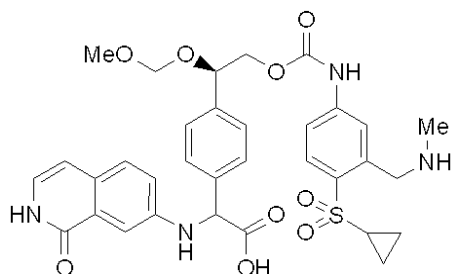
【0425】

39 G (200 mg、0.319 mmol)、中間体3 (51.1 mg、0.319 mmol) およびグリオキシル酸一水和物 (29.4 mg、0.319 mmol) の混合物に、アセトニトリル (3.0 mL) およびDMF (0.8 mL) を加えた。混合物を12 gのシリカゲルカラム上に直接載せ、最初にCH₂Cl₂で5分間溶出させ、その後、12分間の勾配時間の0~25%のCH₂Cl₂中のMeOHで溶出させて、粗生成物が得られ、これをカラムクロマトグラフィーによってさらに精製した：12 gのシリカゲルカラム、酢酸エチルで5分間溶出させ、その後、0~20%のEtOAc中のMeOHで12分間溶出させて、凍結乾燥後に39 H (204 mg、0.255 mmol、80%の収率) が固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.89 (br s, 1 H) 1.03 (br s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 3.21 (s, 3 H) 4.24 - 4.29 (m, 1 H) 4.34 (m, 1 H) 4.50 (dd, J=6.60, 2.20 Hz, 1 H) 4.63 (dd, J=6.60, 2.20 Hz, 1 H) 4.83 - 4.91 (m, 3 H) 5.05 (s, 1 H) 5.13 (br s, 2 H) 6.35 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.80 - 7.81 (m, 17 H) 10.25 (s, 1 H) 10.92 (d, J=5.50 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 799 (M+H)⁺。

20

39 I :

【化278】



30

【0426】

MeOH (30 mL) およびDMF (8.0 mL) 中の39 H (180 mg、0.225 mmol) および10%の炭素担持Pd (120 mg、0.225 mmol) を、水素バルーンで1.0時間水素化した。HPLCによりクリーンな反応が示された。Pd/Cを濾過して除去し、MeOH/DMFの混合物 (1:1、20 mL) で洗浄し、濾液を濃縮し、凍結乾燥した。粗物質を、調製用HPLCを用いてさらに精製して、凍結乾燥後に39 I (110 mg、0.165 mmol、73.4%の収率) が固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.77 - 1.11 (m, 4 H) 2.49 (s, 3 H) 2.99 (m, 1 H) 3.20および3.21 (s, 3 H) 4.00 - 4.17 (m, 3 H) 4.47 - 4.79 (m, 4 H) 5.19 (s, 1 h) 6.34 (d, J = 7.26 Hz, 1 H) 6.84 (t, J = 7.12 Hz, 1 H) 7.25 - 7.67 (m, 10 H). MS (ESI) m/z 665 (M+H)⁺。

40

50

実施例 39

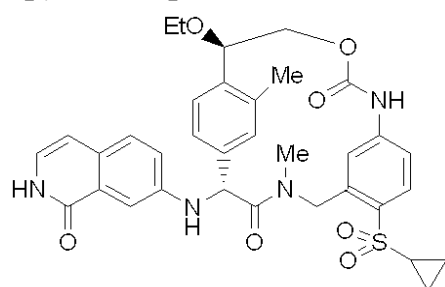
【0427】

CH₂Cl₂ (70 mL) および DMF (8.0 mL) 中の BOP (314 mg、0.709 mmol) および DMAP (173 mg、1.418 mmol) の溶液に、25℃で、DMF (6.0 mL) 中の 39I (270 mg、0.354 mmol) および DIEA (0.186 mL、1.063 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して10時間かけて加えた。反応混合物に水および0.2NのHClを加え、10分間攪拌した。有機層を収集し、水性物をCH₂Cl₂で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒の蒸発後、これをMeOH/DMSO (6.0 mL、1:1) に溶かし、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm×75 cm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (3 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った: 10 分間で 10~80% の B; その後、2 分間で 85% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA である。2 つのピークを収集した。第 2 のピーク (33 mg) は実施例 39 であることが確認された: ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.79 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 0.84 - 0.88 (m, 1 H) 0.89 - 0.94 (m, 1 H) 1.08 - 1.16 (m, 1 H) 2.67 - 2.74 (m, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 3.28 (s, 3 H) 3.99 (dd, J=9.90, 3.85 Hz, 1 H) 4.18 (d, J=17.60 Hz, 1 H) 4.52 - 4.61 (m, 4 H) 5.61 - 5.68 (m, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 6.45 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.73 - 6.77 (m, 1 H) 6.83 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=6.05 Hz, 1 H) 7.11 - 7.17 (m, 2 H) 7.32 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=7.70 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 647 (M+H)⁺; 分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 6.39 分、88%; カラム B: 6.41 分、89%。

(実施例 40)

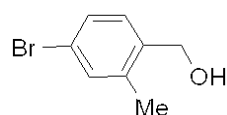
(2R, 15R) - 7-シクロプロパンスルホニル-15-エトキシ-4, 20-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14. 2. 2. 1^{6,10}] ヘニコサー 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化 279】



40A:

【化 280】



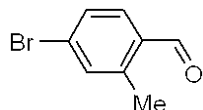
【0428】

THF (10 mL) 中の 4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (5.59 g、26.0 mmol) の懸濁液に、0℃で、THF (36.4 mL、36.4 mmol) 中の 1.0 M の BH₃:THF を 10 分間でゆっくりと加えた。混合物を 0℃から室温まで終夜攪拌した。5.0 mL の H₂O を加えることによって反応を 0℃で反応停止させ、EtOAc で希釈し、10% の Na₂CO₃ で洗浄した。水性物を EtOAc で抽出した。合わせた有機物を 10% の Na₂CO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の蒸発後、40A (5.1 g、25.4 mmol、98% の収率) がわずかに黄色の液状物として得られ

た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.32 (s, 3 H) 4.64 (s, 2 H) 7.21 - 7.25 (m, 1 H) 7.30 - 7.34 (m, 2 H).

40 B :

【化 2 8 1】



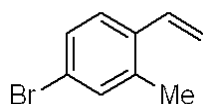
【0 4 2 9】

ジクロロメタン (200 mL) 中のクロクロム酸ピリジニウム (10.94 g、50.7 mmol) に、ジクロロメタン (60 mL) 中の 40 A (5.1 g、25.4 mmol) の溶液を 10 分間で加えた。混合物を 3.0 時間攪拌した。TLC によりクリーンな反応が示された。溶媒を除去し、残渣をジエチルエーテルで粉碎し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、水、ブラインで洗浄し、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた。少量の CHCl_3 中の粗生成物を 40 g のシリカゲルカラムに装填し、最初にヘキサンで 6 分間溶出させ、その後、10 分間の勾配時間の 0~20% のヘキサン中の酢酸エチルで溶出させて、40 B (4.0 g、20.10 mmol、79% の収率) が透明な油状物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.63 (s, 3 H) 7.42 (s, 1 H) 7.48 (d, $J=8.35$ Hz, 1 H) 7.63 (d, $J=8.35$ Hz, 1 H) 10.19 (s, 1 H).

10

40 C :

【化 2 8 2】



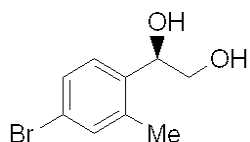
【0 4 3 0】

THF (80 mL) 中の臭化メチルトリフェニルホスホニウム (8.02 g、22.4 mmol) の懸濁液を、室温で、ヘキサン (9.79 mL、24.48 mmol) 中の 2.5 M の $n\text{-BuLi}$ で処理した。オレンジ色溶液を室温で 1.0 時間攪拌した。THF (10 mL) 中の 40 B (4.06 g、20.40 mmol) の溶液を室温で滴下し、1.0 時間攪拌した。TLC により反応の完了が示された。ヘキサンを加え、攪拌して、トリフェニルホスフィンオキシドが沈殿した。沈殿物を濾過によって除去した。濾液を濃縮し、120 g のシリカゲルカラムに装填し、ヘキサンで 10 分間溶出させ、その後、14 分間の勾配時間の 0~12% のヘキサン中の酢酸エチルで溶出させて、最初に 40 C (2.9 g、14.72 mmol、72.1% の収率)、次いで回収された出発物質 40 B (700 mg) が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.30 (s, 3 H) 5.30 (d, $J=10.99$ Hz, 1 H) 5.61 (d, $J=17.58$ Hz, 1 H) 6.83 (dd, $J=17.14, 10.99$ Hz, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 3 H).

30

40 D :

【化 2 8 3】



【0 4 3 1】

$t\text{-BuOH}$ (90 mL) および水 (90 mL) に、AD-mix-beta (22.4 g、14.72 mmol) を加えた。どちらの相も透明になるまで混合物を室温で攪拌し、その後、氷浴で 5°C まで冷却した。40 C (2.9 g、14.72 mmol) を加え、スラリーを激しく 1.0 時間 5°C で攪拌した。反応を 15 g の亜硫酸ナトリウムで反応停止させ、その後、室温まで加温し、10 分間攪拌した。混合物を EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒の除去後に 40 D (3.3 g、97% の収率) が得られた。これを、さらに精製せずに次の工程で使用した。 ^1H NMR (400 MHz,

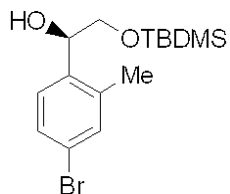
40

50

CDCl_3) δ ppm 2.28 (s, 3 H) 2.34 (s, 1 H) 2.72 (s, 1 H) 3.52 (dd, $J=11.21$, 8.57 Hz, 1 H) 3.67 (d, $J=9.23$ Hz, 1 H) 4.96 (dd, $J=8.35$, 3.08 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 2 H).

40 E :

【化 2 8 4】



10

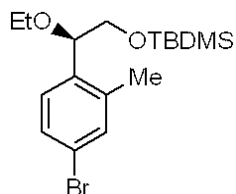
【0 4 3 2】

DMF (20 mL) 中の 40 D (3.35 g、14.50 mmol) およびイミダゾール (1.382 g、20.30 mmol) に、0℃で、TBDMSCl (2.403 g、15.95 mmol) を加えた。混合物を 0℃から 20 分間攪拌し、その後、室温で 2.5 時間攪拌した。これを H_2O (40 mL) で反応停止させ、ジエチルエーテルで抽出し、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。少量の CHCl_3 中の粗生成物を 120 g のシリカゲルカラムに装填し、ヘキサンで 10 分間溶出させ、その後、12 分間の勾配時間の 0～14% のヘキサン中の酢酸エチルで溶出させた。生成物を含む画分を収集し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって再度精製して、40 E (4.3 g、12.45 mmol、86% の収率) が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -0.01 (s, 6 H) 0.84 (s, 9 H) 2.23 (s, 3 H) 2.87 (s, 1 H) 3.34 - 3.40 (m, 1 H) 3.64 (dd, $J=10.11$, 3.52 Hz, 1 H) 4.84 (d, $J=7.47$ Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.25 - 7.29 (m, 1 H) 7.30 - 7.34 (m, 1 H).

20

40 F :

【化 2 8 5】



30

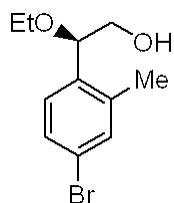
【0 4 3 3】

アセトニトリル (50 mL) 中の 40 E (2.0 g、5.79 mmol) および EtI (3.61 g、23.17 mmol) に、カリウムtert-ブトキシド (0.715 g、6.37 mmol) を加えた。混合物を室温で 20 時間攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl (10 mL) によって反応停止させ、アセトニトリルを真空下で除去し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、油状物まで濃縮した。残渣を少量の CHCl_3 に溶かし、40 g のシリカゲルカラムに加え、最初にヘキサンで 8 分間溶出させ、その後、12 分間の 0～14% の EtOAc / ヘキサンで溶出させて、40 F (1.1 g、2.95 mmol、50.9% の収率) が透明な油状物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.01 (s, 3 H) 0.02 (s, 3 H) 0.87 - 0.90 (s, 9 H) 1.21 (t, $J=7.03$, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 3.43 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H) 3.61 (dd, $J=10.77$, 5.05 Hz, 1 H) 3.80 (dd, $J=10.99$, 7.03 Hz, 1 H) 4.60 (dd, $J=6.81$, 5.05 Hz, 1 H) 7.30 - 7.38 (m, 3 H). MS (ESI) m/z 327, 329 (M-OEt).

40

40 G :

【化 2 8 6】



【0 4 3 4】

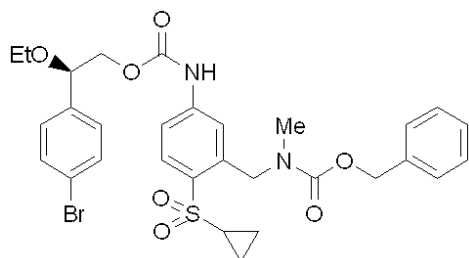
THF (2.0 mL) 中の 40 F (1.1 g、2.95 mmol) に、0 °C で、THF (4.42 mL、4.42 mmol) 中の 1.0 N の TBAF を加えた。混合物を室温で 1.0 時間攪拌した。TLC により反応の完了が示された。これを EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl で反応停止させた。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。少量の CHCl₃ 中の粗生成物を 40 g のシリカゲルカラムに装填し、2 % の EtOAc で 6 分間溶出させ、その後、14 分間の勾配時間の 2 ~ 55 % のヘキサン中の酢酸エチルで溶出させて、40 G (510 mg、1.968 mmol、66.8 % の収率) が粘稠の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 3.34 - 3.39 (m, 1 H) 3.40 - 3.47 (m, 1 H) 3.54 (d, J=6.15 Hz, 2 H) 4.61 (t, J=5.93 Hz, 1 H) 7.25 - 7.36 (m, 3 H).

10

40 H :

【化 2 8 7】

20



【0 4 3 5】

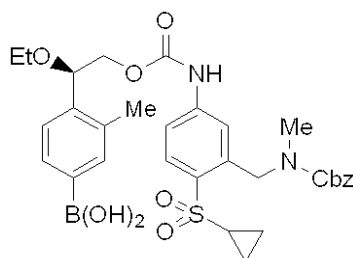
29 A の調製に用いた手順と同様に、39 E (657 mg、1.754 mmol) を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで 40 G (500 mg、1.929 mmol) および TEA と反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム (40 g) に加え、EtOAc / ヘキサン (15 分間で 2 ~ 66 %) で溶出させて、40 H (1.1 g、1.668 mmol、95 % の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.82 (br s, 1 H) 1.01 (br s, 1 H) 1.22 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 1.24 (br s, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 2.51 および 2.30 (br s, 1 H) 3.02 (s, 3 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 4.09 - 4.13 (m, 1 H) 4.28 (dd, J=11.86, 3.08 Hz, 1 H) 4.77 (dd, J=8.13, 3.30 Hz, 1 H) 4.92 (s, 1 H) 4.98 (s, 1 H) 5.10 (s, 1 H) 5.19 (s, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 7 H) 7.40 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 659、661 (M+H)⁺.

30

40 I :

【化 2 8 8】

40



【0 4 3 6】

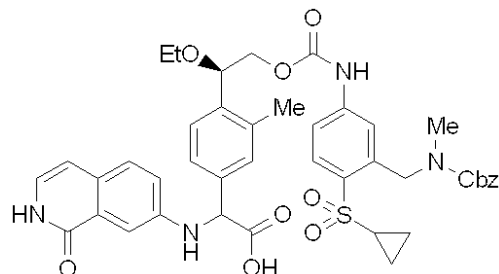
29 B の調製に用いた手順と同様に、40 H (1.1 g、1.668 mmol) をビス (ネオペンチルグリコラート) ジボロン、酢酸カリウムおよび (1, 1' - ビス (ジフ

50

エニルホスフィノ) フェロセン) -ジクロロパラジウム (I I) と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (2%~65%のEtOAc/ヘキサンおよび調製用HPLC (CH₃CN/H₂O、0.1%のTFA) によって精製して、凍結乾燥後に40I (836mg、1.339mmol、80%の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.82 - 1.21 (m, 7 H) 2.40 (s, 3 H) 3.06 (s, 3 H) 3.38 - 3.46 (m, 2 H) 4.17 - 4.26 (m, 2 H) 4.92 - 5.00 (m, 2 H) 5.08 (s, 1 H) 5.19 (s, 1 H) 7.13 - 7.79 (m, 11 H); MS (ESI) m/z 625 (M+H)⁺。

40J:

【化289】



10

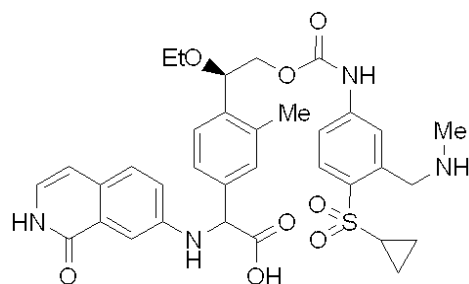
【0437】

1Eの調製に用いた手順と同様に、40I (300mg、0.480mmol)、中間体3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中に0%~20%のMeOH) によって精製して、40J (380mg、0.429mmol、89%の収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.88 - 1.11 (m, 7 H) 2.36 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 4.09 - 4.21 (m, 2 H) 4.80 (dd, J=7.47, 3.08 Hz, 1 H) 4.88 (s, 2 H) 5.05 (s, 1 H) 5.11 (s, 1 H) 5.14 (s, 1 H) 6.35 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.79 - 6.86 (m, 1 H) 7.16 - 7.75 (m, 14 H). MS (ESI) m/z 797 (M+H)⁺。

20

40K:

【化290】



30

【0438】

MeOH (30mL) およびDMF (7.0mL) 中の40J (380mg、0.477mmol) および10%の炭素担持Pd (220mg、0.477mmol) を、水素バルーンで1.0時間水素化した。HPLCによりクリーンな反応が示された。Pd/Cを濾過して除去し、MeOH/DMFの混合物 (1:1、20mL) で洗浄し、濾液を濃縮し、凍結乾燥して、40K (245mg、0.370mmol、78%の収率) がわずかに黄色の固形物として得られた。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.90 - 1.08 (m, 7 H) 2.49および2.50 (s, 3 H) 2.66および2.82 (s, 3 H) 2.97 (m, 1 H) 4.00 - 4.13 (m, 4 H) 4.62 (br s, 1 H) 6.70 (m, 1 H) 6.26 - 7.88 (m, 11H). MS (ESI) m/z 663 (M+H)⁺。

40

実施例40

【0439】

CH₂Cl₂ (60mL) およびDMF (6mL) 中のBOP (320mg、0.724mmol) およびDMAP (177mg、1.449mmol) の溶液に、32℃で、D

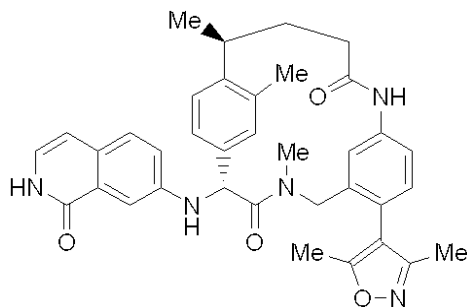
50

MF (6.0 mL) 中の 40 K (240 mg、0.362 mmol) および DIEA (0.190 mL、1.086 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 6 時間かけて加えた。反応混合物に水および 0.5 N の HCl を加え、10 分間攪拌した。有機層を収集し、水性物を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の蒸発後、これを MeOH/DMSO (6.0 mL、1:1) に溶かし、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm × 75 cm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (3 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った: 10 分間で 10 ~ 80 % の B; その後、2 分間で 80 % の B、流速 40 mL/分 (溶媒 B は 90 % のアセトニトリル - 10 % の水 - 0.1 % の TFA であり、溶媒 A は 10 % のアセトニトリル - 90 % の水 - 0.1 % の TFA である)。第 1 の画分 (40 mg) および第 2 の画分 (40 mg) が得られた。上で得た第 2 の画分 (40 mg) を 5.0 mL の 50/50 のメタノール-エタノールおよび 2.0 mL のヘプタンに溶かし、60 % の (50/50 のメタノール-エタノール): 40 % のヘプタン、20 mL/分で溶出させるキラル Regis Wheelk-01 (R, R)、250 × 20 mm カラムによって分割して、第 2 のピーク (20 mg、保持時間 = 14.6 分) が実施例 40 として得られた: ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.92 - 1.04 (m, 3 H) 1.15 - 1.19 (m, 3 H) 1.19 - 1.27 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 2.78 - 2.85 (m, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 3.38 - 3.47 (m, 2 H) 4.10 (d, J=5.50 Hz, 1 H) 4.28 (d, J=17.60 Hz, 1 H) 4.61 (t, J=10.17 Hz, 1 H) 4.81 (dd, J=10.45, 4.95 Hz, 1 H) 5.65 (s, 1 H) 5.73 (d, J=17.05 Hz, 1 H) 6.39 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.51 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.79 - 6.83 (m, 1 H) 6.89 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.21 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.68 - 7.73 (m, 2 H) 9.52 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 645 (M+H)⁺ 分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 6.81 分、92 %; カラム B: 6.87 分、91 %。

(実施例 41)

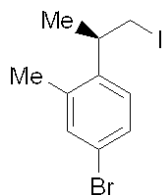
(2R, 15S) - 7 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 4, 15, 20 - トリメチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 4, 11 - ジアザ - トリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサ - 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17 - ヘキサエン - 3, 12 - ジオン

【化 291】



41A:

【化 292】



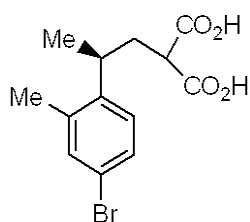
【0440】

ジエチルエーテル (30 mL) およびアセトニトリル (12 mL) 中のトリフェニルホスフィン (6.87 g、26.2 mmol) およびイミダゾール (1.783 g、26.2 mmol) に、ヨウ素 (4.43 g、17.46 mmol) を少量ずつ加え、室温で 1

時間攪拌した。生じた懸濁液に、 Et_2O (12 mL) 中の中間体 8 (2.0 g、8.73 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶液が無色になるまで飽和亜硫酸ナトリウムを加えた。その後、反応を酢酸エチルで抽出した。抽出物を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、残渣を 20% の酢酸エチル／ヘキサンで粉碎した。その後、白色固形物を濾過して除去し、20% の酢酸エチル／ヘキサンで洗浄した。溶媒を除去し、残渣をアセトン (30 mL) に再度溶かし、ヨードメタン (1.637 mL、26.2 mmol) を加えた。反応を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を 20% の酢酸エチル／ヘキサンで粉碎した。白色固形物を濾過して除去し、1 インチ (2.54 cm) のシリカプラグを介して 20% の酢酸エチル／ヘキサンで洗浄した。濾液を蒸発させて、41A (2.45 g、83% の収率) が無色の油状物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.35 (d, $J=6.32$ Hz, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 3.18 - 3.35 (m, 3 H) 6.98 - 7.06 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 2 H).

41B:

【化 293】

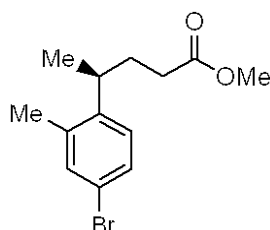


【0441】

DMPU (4.0 mL) 中のマロン酸ジメチル (0.591 mL、5.16 mmol) の溶液に、90% の水素化ナトリウム (118 mg、4.42 mmol) を室温で加えた。反応混合物を 10 分間、室温で攪拌し、その後、85℃まで加熱した。DMPU (2.0 mL) 中の 41A (500 mg、1.475 mmol) の溶液を混合物にゆっくりと加え、85℃で 3.5 時間加熱した。これを室温まで冷却し、 EtOAc で希釈し、8.0 mL の飽和 NH_4Cl で反応停止させ、ジエチルエーテルで抽出し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。少量の CHCl_3 中の粗生成物を 40 g のシリカゲルカラムに装填し、ヘキサンで 8 分間溶出させ、その後、14 分間の勾配時間の 0~15% のヘキサン中の酢酸エチルで溶出させて、41B (410 mg、1.195 mmol、81% の収率) が粘稠の油状物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.18 (d, $J=6.59$ Hz, 3 H) 2.14 - 2.20 (m, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.91 - 3.00 (m, 1 H) 3.19 - 3.24 (m, 1 H) 3.64 (s, 3 H) 3.70 (s, 3 H) 7.03 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.29 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 615 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ ($\text{M} - \text{OMe}$).

41C:

【化 294】



【0442】

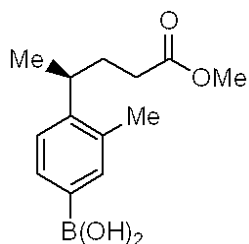
DMSO (6.0 mL) 中の 41B (1.38 g、4.02 mmol) の溶液に、塩化リチウム (0.511 g、12.06 mmol) および水 (0.072 mL、4.02 mmol) を加えた。混合物をマイクロ波反応器、150℃で 1.0 時間加熱した。混合物を EtOAc で希釈し、ジエチルエーテルで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒の蒸発後、41C (1.14 g、4.00 mmol、99% の

収率) がわずかに黄色の油状物として得られた。これを精製せずに次の工程で使用した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.17 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.87 (q, $J=7.62$ Hz, 2 H) 2.18 - 2.21 (s, 2 H) 2.27 (s, 3 H) 2.90 - 2.99 (m, 1 H) 3.60 - 3.62 (s, 3 H) 7.02 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.24 - 7.29 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 255、257 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ ($\text{M} - 0$ Me)。

4 1 D :

【化 2 9 5】



10

【0 4 4 3】

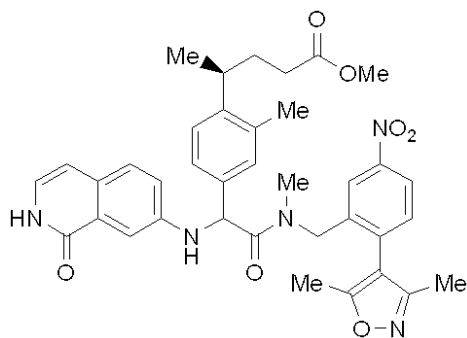
2 9 B の調製に用いた手順と同様に、4 1 C (3 0 0 m g、1 . 0 5 2 m m o l) をビス (ネオペンチルグリコラート) ジボロン)、酢酸カリウムおよび (1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) - ジクロロパラジウム (I I) と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (E t O A c / ヘキサン、0 % ~ 3 0 %) および調製用 H P L C ($\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$ 、0 . 1 % の T F A) によって精製して、凍結乾燥後に 4 1

20

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 1.18 - 1.21 (m, 3 H) 1.86 - 1.94 (m, 2 H) 2.20 - 2.23 (m, 2 H) 2.28 (m, 3 H) 3.00 - 3.08 (m, 1 H) 3.59 (s, 3 H) 7.13 - 7.20 (m, 1 H) 7.36 - 7.55 (m, 2 H)。

4 1 E :

【化 2 9 6】



30

【0 4 4 4】

DMF (1 . 0 m L) / アセトニトリル (2 . 5 m L) 中の 4 1 D (1 5 0 m g、0 . 6 0 0 m m o l)、中間体 3 (9 6 m g、0 . 6 0 0 m m o l) および 2 - オキシ酢酸水和物 (5 5 . 2 m g、0 . 6 0 0 m m o l) の混合物を、マイクロ波反応器内、1 0 5 $^{\circ}\text{C}$ で 1 5 分間加熱した。その後、DMF (1 . 5 m L) および D I E A (0 . 2 6 2 m L、1 . 4 9 9 m m o l) 中の 2 4 B (1 7 9 m g、0 . 6 0 0 m m o l) の溶液を上記混合物に加え、次いで B O P (2 6 5 m g、0 . 6 0 0 m m o l) を固体として加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。LC - MS により、クリーンな反応が示された。これを CH_2Cl_2 および 0 . 5 N の H C l で希釈し、湿セライトパッドを通して濾過し、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた。少量の CHCl_3 中の粗物質を 1 2 g のシリカゲルカラムに装填し、 CH_2Cl_2 で 6 分間溶出させ、その後、1 4 分間の勾配時間の 0 ~ 5 % の CH_2Cl_2 中の Me O H で溶出させて、粗生成物 (4 0 0 m g) が茶色固形物として得られた。粗残渣を、C 1 8 Phenomenex Luna AXIA カラム (3 0 m m $\times$ 7 5 c m、5 μ) を備えた調製用 H P L C を用いて、UV 検出器を 2 2 0 n m に設定してさらに精製した。分割は勾配方法を用いて行った：1 0 分間で 2 5 ~ 1 0

40

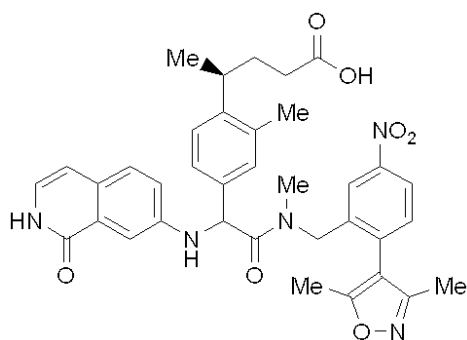
50

0 % の B ; その後、2 分間で 1 0 0 % の B、流速 4 0 m L / 分。溶媒 B は 9 0 % のアセトニトリル - 1 0 % の水 - 0 . 1 % の T F A であり、溶媒 A は 1 0 % のアセトニトリル - 9 0 % の水 - 0 . 1 % の T F A である。所望の画分を収集して、4 1 E (3 0 2 m g、0 . 4 5 4 m m o l、7 6 % の収率) が黄色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.14 (dd, J=6.81, 2.42 Hz, 3 H) 1.78 - 1.89 (m, 2 H) 2.00 および 2.09 (s, 3 H) 2.12 - 2.23 (m, 8 H) 2.84 - 2.92 (m, 1 H) 2.94 および 2.941 (s, 3 H) 3.55 および 3.556 (s, 3 H) 4.32 - 4.41 (m, 1 H) 4.44 - 4.55 (m, 1 H) 5.32 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 7.04 - 7.10 (m, 1 H) 7.15 - 7.22 (m, 5 H) 7.26 (d, J=10.99 Hz, 2 H) 7.45 - 7.49 (m, 1 H) 7.79 (ddd, J=5.49, 2.64, 2.42 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=8.35 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 666 (M+H)⁺。

10

4 1 F :

【化 2 9 7】



20

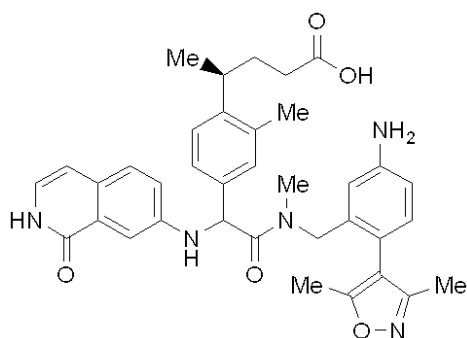
【0 4 4 5】

T H F (2 . 0 m L) および M e O H (1 . 0 m L) 中の 4 1 E (3 0 2 m g、0 . 4 5 4 m m o l) の溶液に、1 . 0 N の N a O H (1 . 2 4 7 m L、1 . 2 4 7 m m o l) を加えた。混合物を室温で 2 0 分間攪拌し、T L C により約 4 0 ~ 5 0 % の変換が示され、別の部分の 1 . 0 N の N a O H (1 . 2 4 7 m L、1 . 2 4 7 m m o l) を加え、室温で 3 0 分間攪拌し、第 3 の部分の 1 . 0 N の N a O H (1 . 2 4 7 m L、1 . 2 4 7 m m o l) を加え、1 5 分間攪拌した。H P L C により、エステルから酸への完全な変換が示された。これを 6 . 0 m L の 1 . 0 N の H C l (約 p H 3 . 0) で酸性化し、E t O A c で抽出し、ブラインで洗浄し、N a₂S O₄で乾燥させた。溶媒を除去した後、4 1 F (2 9 0 m g、9 8 % の収率) が固形物として得られた。¹H NMR は、2 つのジアステレオアイソマーが存在することによって複雑である。MS (ESI) m/z 652 (M+H)⁺。

30

4 1 G :

【化 2 9 8】



40

【0 4 4 6】

M e O H (1 0 m L) 中の 4 1 F (3 0 0 m g、0 . 4 6 0 m m o l) および 1 0 % の P d / C (9 0 m g、0 . 4 6 0 m m o l) を、水素バルーンで 1 . 5 時間水素化した。L C - M S により反応の完了が示された。P d / C を濾過によって除去し、濾液を濃縮して、4 1 G (2 9 0 m g、0 . 3 0 3 m m o l、6 5 . 9 % の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 622 (M+H)⁺。

実施例 4 1

50

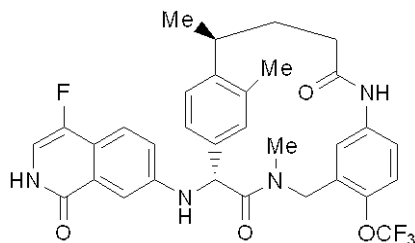
【0447】

CH₂Cl₂ (60 mL) および DMF (6 mL) 中の BOP (413 mg、0.933 mmol) および DMAP (228 mg、1.866 mmol) の溶液に、室温で、DMF (7.0 mL) 中の 41G (290 mg、0.466 mmol) および DIEA (0.244 mL、1.399 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 8 時間かけて加えた。反応混合物に 0.5 N の HCl (30 mL) を加え、10 分間攪拌した。有機層を収集し、水性物を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の蒸発後、これを MeOH/DMSO (5.0 mL、2:1) に溶かし、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm × 75 cm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (3 回の注入)。分割は勾配法を用いて行った: 10 分間で 20~75% の B; その後、2 分間で 75% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA である。所望の画分を収集して、2 つのジアステレオアイソマーの混合物 (100 mg) が得られた。2 つのジアステレオアイソマーの混合物 (100 mg) を 4.0 mL の 50/50 のメタノール-エタノールおよび 6.0 mL のヘプタンに溶かし、30% の (50/50 のメタノール-エタノール): 300% のヘプタン、20 mL/分で溶出させるキラル Regis Wheelk-01 (R, R)、250 × 20 mm カラムによって分割した。第 2 のピーク (34 mg、保持時間 = 14 分) は実施例 41 であることが確認された: ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.19 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.82 - 1.89 (m, 1 H) 2.00, 2.10, 2.19 および 2.25 (s, 9 H) 2.32 - 2.41 (m, 3 H) 2.95 - 3.03 (m, 1 H) 3.37 および 3.38 (s, 3 H) 3.51 (dd, J=16.77, 9.07 Hz, 1 H) 4.96 および 5.01 (d, J=16.77 Hz, 1 H) 5.59 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 6.05 - 6.10 (m, 1 H) 6.46 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.77 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.00 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.08 (d, J=13.20 Hz, 1 H) 7.16 (dt, J=8.80, 2.75 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.58 (d, J=8.25 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 604 (M+H)⁺。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 6.72 分、99%; カラム B: 6.80 分、98%。

(実施例 42)

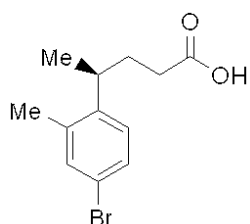
(2R, 15S) - 2 - (4-フルオロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) - 4, 15, 20-トリメチル-7-トリフルオロメトキシ-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化299】



42A:

【化300】



【0448】

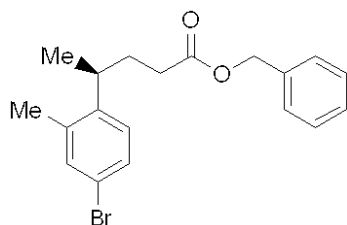
THF (8.0 mL) および MeOH (2.0 mL) 中の 41C (1.14 g、4.0

0 mmol) に、1.0 N の NaOH (8.00 mL、8.00 mmol) を加え、混合物を室温で 40 分間攪拌した。TLC および LC-MS により、エステルから酸へのクリーンな変換が示された。これを 10.0 mL の 1.0 N の HCl で酸性化し、EtOAc で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を除去した後、42A (1.07 g、99% の収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 1.89 (q, J=7.47 Hz, 2 H) 2.23 (d, J=7.91 Hz, 2 H) 2.26 (s, 3 H) 2.92 - 3.02 (m, 1 H) 7.02 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.24 - 7.28 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 269、271 (M-H)⁻。

42B:

【化301】

10



【0449】

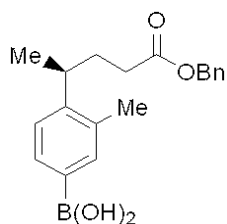
DMF (10 mL) 中の 42A (1.00 g、3.69 mmol) および炭酸水素ナトリウム (1.2 g、14.28 mmol) の混合物を室温で 10 分間攪拌した。その後、臭化ベンジル (1.535 mL、12.91 mmol) を加え、反応を 65 °C で 15 時間攪拌した。TLC によりクリーンな反応が示された。これをジエチルエーテルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の蒸発後、少量の CHCl₃/ヘキサン中の粗物質を 40 g のシリカゲルカラムに装填し、ヘキサンで 8 分間溶出させ、その後、13 分間の勾配時間の 0~13% のヘキサン中の酢酸エチルで溶出させて、42B (1.4 g、3.88 mmol、105% の収率) が透明な油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 1.92 (q, J=7.62 Hz, 2 H) 2.2 - 2.30 (m, 5 H) 2.92 - 3.01 (m, 1 H) 5.07 (s, 2 H) 7.04 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 8 H)。

20

42C:

【化302】

30



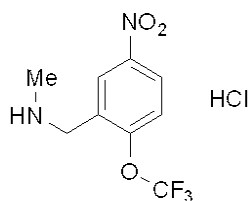
【0450】

29B の調製に用いた手順と同様に、42B (1.4 g、3.88 mmol) (1200 mg、1.674 mmol) をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン)、酢酸カリウムおよび (1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) -ジクロロパラジウム (II) と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (0%~20% の EtOAc/ヘキサンおよび調製用 HPLC (CH₃CN/H₂O、0.1% の TFA) によって精製して、凍結乾燥後に 42C (810 mg、2.483 mmol、64.1% の収率) が粘稠の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.18 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.91 (q, J=7.18 Hz, 2 H) 2.19 - 2.27 (m, 5 H) 2.97 - 3.06 (m, 1 H) 5.04 (s, 2 H) 7.11 - 7.55 (m, 8 H). MS (ESI) m/z 344 (M+NH₄)⁺。

40

42D:

【化 3 0 3】



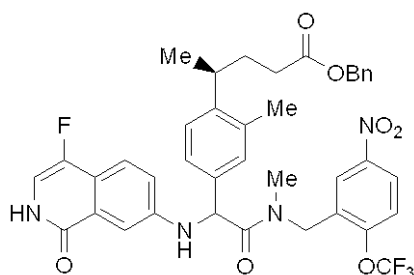
【 0 4 5 1】

中間体 1 4 (0.94 g、2.68 mmol) に、ジオキサン中の 4.0 N の HCl (10.06 mL、40.3 mmol) を加えた。混合物を室温で 15.0 時間攪拌した。LC-MS により、クリーンな反応が示された。溶媒を除去して、4 2 D (760 mg、2.65 mmol、99% の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 2.81 (s, 3 H) 4.42 (s, 2 H) 7.72 (dd, J=9.01, 1.98 Hz, 1 H) 8.48 (dd, J=9.23, 2.64 Hz, 1 H) 8.61 (d, J=2.64 Hz, 1 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, 溶媒) δ ppm -58.71 ppm. MS (ESI) m/z 251 (M+H)⁺。

10

4 2 E :

【化 3 0 4】



20

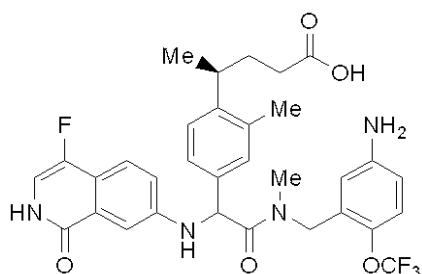
【 0 4 5 2】

4 1 E の調製に用いた手順と同様に、4 2 C (112 mg、0.342 mmol)、中間体 6 (100 mg、0.342 mmol) および 2-オキソ酢酸水和物の混合物を反応させた。生じた溶液を、BOP および DIEA を用いて 4 2 D (98 mg、0.342 mmol) と反応させた。粗生成物を調製用 HPLC によって精製して、4 2 E (185 mg、0.247 mmol、72.2% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 749 (M+H)⁺。

30

4 2 F :

【化 3 0 5】



40

【 0 4 5 3】

数滴の水を含む MeOH (10 mL) 中の 4 2 E (185 mg、0.247 mmol) および 10% の Pd/C (120 mg、0.247 mmol) の溶液を、水素バルーンで 3.0 時間水素化した。TLC により反応の完了が示された。Pd/C を濾過によって除去した。濾液を濃縮して、4 2 F (140 mg、0.223 mmol、90% の収率) が黄色固形物 (>90% の純度) として得られた。これを、さらに精製せずに次の工程で使った。MS (ESI) m/z 629 (M+H)⁺。

50

実施例 4 2

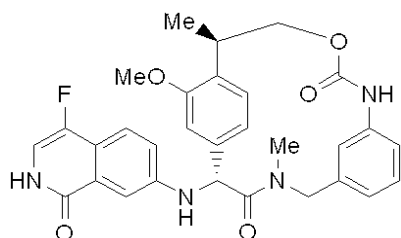
【0454】

CH₂Cl₂ (33 mL) および DMF (3 mL) 中の BOP (191 mg、0.433 mmol) および DMAP (106 mg、0.865 mmol) の溶液に、室温で、DMF (8.0 mL) 中の 42F (136 mg、0.216 mmol) および DIEA (0.113 mL、0.649 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 8 時間かけて加えた。反応混合物に 0.5 N の HCl (30 mL) を加え、10 分間攪拌した。有機層を収集し、水性物を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の蒸発後、MeOH/DMSO (5.0 mL、10:1) に溶かし、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm × 75 cm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (3 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った: 10 分間で 10 ~ 100 % の B; その後、2 分間で 100 % の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90 % のアセトニトリル - 10 % の水 - 0.1 % の TFA であり、溶媒 A は 10 % のアセトニトリル - 90 % の水 - 0.1 % の TFA である。所望の画分を収集して、ジアステレオアイソマーの混合物 (88 mg) が得られた。ジアステレオアイソマーの混合物 (88 mg) を 6.0 mL の 50/50 のメタノール - エタノールおよび 4.0 mL のヘプタンに溶かし、40 % の (50/50 のメタノール - エタノール) : 60 % のヘプタン、20 mL/分で溶出させるキラル Regis Wheelk-01 (R, R)、250 × 20 mm カラムによって分割して、第 1 のピーク (保持時間 = 5.9 分、31 mg)、その後、第 2 のピーク (31 mg、保持時間 = 13 分) が得られた。第 2 のピークは実施例 42 であることが確認された: ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.14 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.77 - 1.84 (m, 1 H) 2.14 (s, 3 H) 2.24 - 2.34 (m, 3 H) 2.91 - 2.99 (m, 1 H) 3.32 (s, 3 H) 3.79 (d, J=17.05 Hz, 1 H) 5.34 (d, J=17.05 Hz, 1 H) 5.56 (s, 1 H) 5.90 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.69 (dd, J=8.80, 2.75 Hz, 1 H) 6.79 (d, J=5.50 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.07 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=8.80, 2.20 Hz, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 2 H) 7.46 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.50 - 7.53 (m, 1 H). ¹⁹F NMR (471 MHz, メタノール-d₄) δ ppm -160.12 (s, 1 F) -59.04 (s, 3 F). MS (ESI) m/z 611 (M+H)⁺ 分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 7.56 分、99%; カラム B: 7.97 分、99%。

(実施例 43)

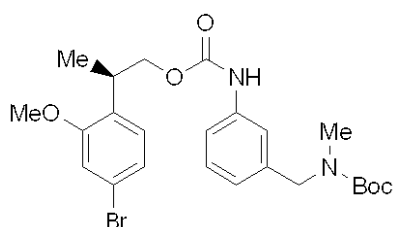
(2R, 15S) - 2 - (4-フルオロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) - 17-メトキシ-4, 15-ジメチル-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化306】



43A:

【化307】



【0455】

10

20

30

40

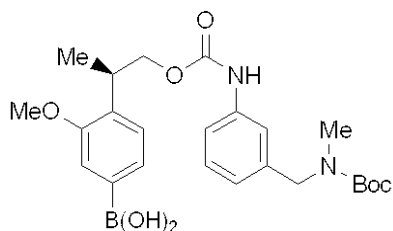
50

29 Aの調製に用いた手順と同様に、17 I (1.473 g、6.23 mmol)を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで中間体9 (1.175 g、4.79 mmol)およびTEAと反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム (120 g)に加え、EtOAc/ヘキサン (50分間で0~50%)で溶出させて、43 A、1.56 g (64%)が白色固形物質として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.15 - 1.21 (m, 3 H) 1.40 (d, J=10.86 Hz, 9 H) 2.72 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H) 4.16 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 4.30 (s, 2 H) 6.81 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.07 - 7.16 (m, 2 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H) 7.26 - 7.44 (m, 2 H).

43 B:

【化308】

10



【0456】

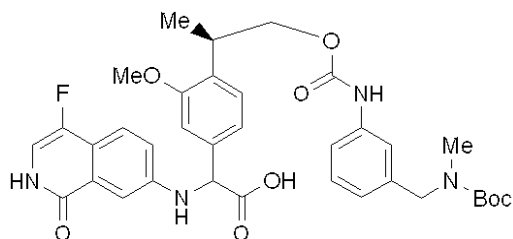
29 Bの調製に用いた手順と同様に、43 A (1.0 g、1.971 mmol)をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン、酢酸カリウムおよび(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (0%~60%のEtOAc/ヘキサンおよび調製用HPLC (CH₃CN/H₂O、0.1%のTFA))によって精製して、43 B (0.67 g、73%の収率)が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.21 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.41 (d, J=11.62 Hz, 9 H) 2.72 (s, 3 H) 3.69 - 3.86 (m, 3 H) 4.09 - 4.25 (m, 2 H) 4.30 (s, 2 H) 6.81 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 7.15 - 7.26 (m, 2 H) 7.26 - 7.46 (m, 4 H) 9.56 (s, 1 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ ppm -75.23 (s, 1 F); MS (ESI) m/z 413.4 (M-tBu)⁺.

20

43 C:

【化309】

30



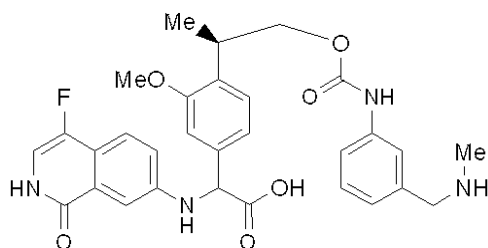
【0457】

1 Eの調製に用いた手順と同様に、43 B (0.1 g、0.212 mmol)、中間体6、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中に0%~10%のMeOH)によって精製して、43 C (0.091 g、68%の収率)がオレンジ色の粘着性固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.15 - 1.22 (m, 3 H) 1.32 - 1.48 (m, 9 H) 2.69 - 2.75 (m, 3 H) 3.42 - 3.53 (m, 1 H) 3.78 (d, J=1.77 Hz, 3 H) 4.17 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 4.29 (s, 2 H) 5.18 (s, 1 H) 6.80 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 6.93 - 7.02 (m, 2 H) 7.04 - 7.13 (m, J=13.64 Hz, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 2 H) 7.23 - 7.43 (m, 4 H) 7.49 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 9.58 (s, 1 H) 10.80 (d, J=6.32 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 663.2 (M+H)⁺.

40

43 D:

【化 3 1 0】



【 0 4 5 8】

43C (0.185 g、0.279 mmol) に、ジオキサン中の 4 M の HCl (4.89 mL、19.54 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を高真空下で乾燥させて、43D が定量的収率で得られた。生成物をさらに精製せずに次の工程に持ち越した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm m 1.14 - 1.24 (m, 3 H) 2.61 - 2.68 (m, J=2.02 Hz, 1 H) 2.72 (s, 3 H) 3.78 (d, J=1.52 Hz, 3 H) 3.96 - 4.09 (m, 2 H) 4.14 - 4.25 (m, 2 H) 5.19 (s, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.10 (d, J=7.83 Hz, 2 H) 7.19 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 7.23 - 7.43 (m, 5 H) 7.50 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 8.75 - 8.91 (m, 1 H) 9.73 (s, 1 H) 10.80 (d, J=5.81 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 563.5 (M+H)⁺. 1.347 分の LCMS は、MS (ESI) (M/z) 563.5 [M+H]⁺ を示した。

実施例 4 3

【 0 4 5 9】

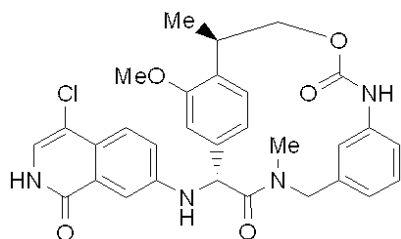
ジクロロメタン (40 mL) および DMF (5 mL) 中の BOP (0.314 g、0.711 mmol) および DMAP (0.174 g、1.422 mmol) の溶液に、室温で、DMF (5 mL) 中の 43D (0.2 g、0.355 mmol) および DIEA (0.124 mL、0.711 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 10 時間かけて加えた。反応をジクロロメタンで希釈し、0.5 N の HCl、ブラインおよび水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、残渣を溶媒 B (90 % のアセトニトリル - 10 % の水 - 0.1 % の TFA) に再度溶かした。試料を、C18 Phenomenex AXIA Luna カラム (30 mm × 100 mm、5 μ) を備えた調製用 HPLC を用いて精製した。UV 検出器は 254 nm に設定した。分割は勾配方法を用いて行った：15 分間で 30 ~ 80 % の B；その後、2 分間で 100 % の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90 % のアセトニトリル - 10 % の水 - 0.1 % の TFA であり、溶媒 A は 10 % のアセトニトリル - 90 % の水 - 0.1 % の TFA である。同じ分子量に対応するジアステレオマーの 2 つのピークの画分を収集した。異性体を、Whealko-01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いてさらに精製および分割した。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：30 % の 1 : 1 のエタノール / メタノール：ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピークの画分を合わせて、実施例 43 (0.008 g、8 % の収率) が得られた：キラル HPLC - 14.05 分の保持時間 - 分析用キラル HPLC、Whealko-01 カラム (4.6 × 250 mm、10 μ)；¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.26 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 3.84 (該当なし, 2 H) 4.19 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 4.37 (t, J=10.11 Hz, 1 H) 5.42 - 5.51 (m, 1 H) 5.70 (s, 1 H) 6.05 (s, 1 H) 6.69 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 6.89 (t, J=5.94 Hz, 2 H) 7.03 (s, 1 H) 7.16 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 3 H) 7.41 - 7.46 (m, 1 H) 7.57 (d, J=8.84 Hz, 1 H)；¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ ppm -160.74 (s, 1 F)；MS (ESI) m/z 545.7 (M+H)⁺ 分析用 HPLC (方法 B)：カラム A：13.26 分、98 %；カラム B：13.36 分、86 %。

(実施例 4 4)

(2R, 15S) - 2 - (4-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) - 17-メトキシ-4, 15-ジメチル-4, 11-ジアザトリシク

ロ [14. 2. 2. 1^{6,10}] ヘニコサー 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

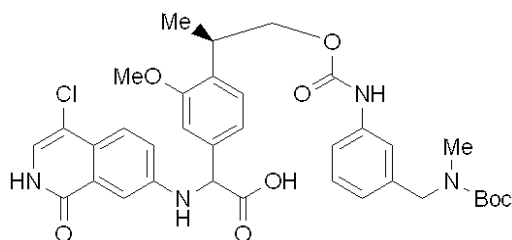
【化 3 1 1】



10

44A:

【化 3 1 2】



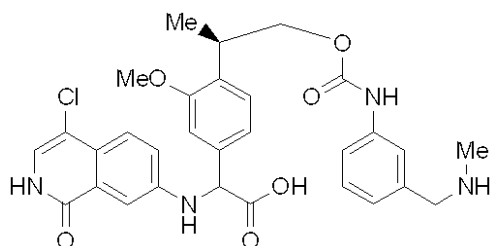
【0460】

20

1Eの調製に用いた手順と同様に、43B (0.2 g、0.423 mmol)、中間体5、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中に0%~10%のMeOH) によって精製して、44Aがオレンジ色の粘着性固形物として定量的収率で得られた。MS (ESI) m/z 679.6 (M+H)⁺。

44B:

【化 3 1 3】



30

【0461】

44A (0.32 g、0.471 mmol) に、ジオキサン中の4MのHCl (8.25 mL、33.0 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を高真空下で乾燥させて、44B (0.27 g、99%の収率) がオレンジ色の粘着性固形物として得られた。生成物をさらに精製せずに次の工程に持ち越した。MS (ESI) m/z 579.4 (M+H)⁺。

実施例 44

40

【0462】

ジクロロメタン (40 mL) およびDMF (5 mL) 中のBOP (0.412 g、0.933 mmol) およびDMAP (0.228 g、1.865 mmol) の溶液に、室温で、DMF (5 mL) 中の44B (0.27 g、0.466 mmol) およびDIEA (0.2 mL、1.145 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して10時間かけて加えた。反応をジクロロメタンで希釈し、0.5NのHCl、ブラインおよび水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、残渣を、C18 Phenomenex AXIALunaカラム (30 mm × 100 mm、5 μ) を備えた調製用HPLCを用いて精製した。UV検出器は254 nmに設定した。分割は勾配方法を用いて行った: 15分間で30~80%のB; その後、

50

2分間で100%のB、流速40 mL/分。溶媒Bは90%のアセトニトリル-10%の水-0.1%のTFAであり、溶媒Aは10%のアセトニトリル-90%の水-0.1%のTFAである。画分を収集して、2つのジアステレオマーの混合物が得られた。異性体を、Whe l k o-01カラムを備えた調製用HPLCを用いてさらに精製および分割した。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：30%の1:1のエタノール/メタノール：ヘプタンで40分間、流速20 mL/分。第2のピーク（6.0 mg、5%の収率）は実施例44であることが確認された：キラルHPLC：14.74分の保持時間-分析用キラルHPLC、Whe l k o-01カラム（4.6×250 mm、10 μm）；¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ ppm 1.21 (t, J=6.95 Hz, 3 H) 3.18 - 3.24 (m, 3 H) 3.61 (s, 3 H) 3.79 (d, J=16.42 Hz, 1 H) 4.08 - 4.20 (m, 1 H) 4.25 - 4.37 (m, 1 H) 4.83 (s, 1 H) 5.40 (d, J=16.17 Hz, 1 H) 5.63 (s, 1 H) 5.98 (s, 1 H) 6.62 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.97 (s, 2 H) 7.10 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.23 - 7.34 (m, 3 H) 7.40 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.84 Hz, 1 H)；MS (ESI) m/z 561.6 (M+H)⁺ 分析用HPLC（方法B）：カラムA：13.92分、98%；カラムB：14.15分、92%。

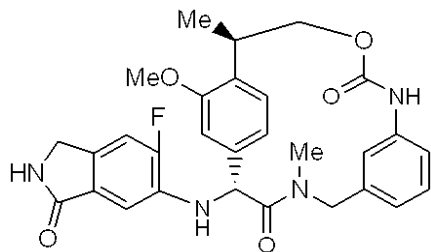
10

（実施例45）

（2R, 15R）-2-（6-フルオロ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルアミノ）-17-メトキシ-4, 15-ジメチル-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1（19）, 6, 8, 10（21）, 16（20）, 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

20

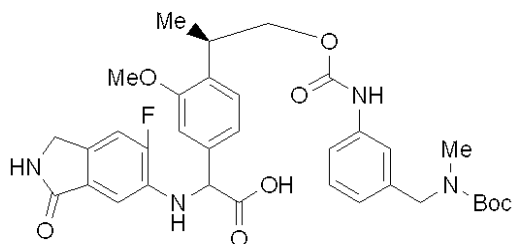
【化314】



45A：

【化315】

30



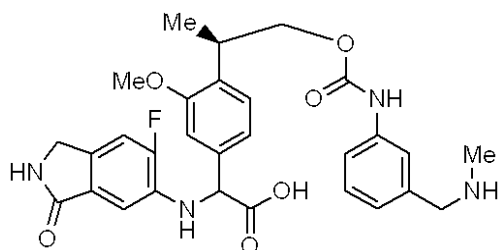
【0463】

1Eの調製に用いた手順と同様に、43B（0.1 g、0.212 mmol）、中間体7、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中に0%~10%のMeOH）によって精製して、45A（0.049 g、67%の収率）が白色固形物として得られた。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 1.18 (d, J=7.33 Hz, 3 H) 1.40 (d, J=11.87 Hz, 9 H) 2.72 (s, 3 H) 3.76 (d, J=4.55 Hz, 2 H) 4.11 - 4.21 (m, 5 H) 4.29 (s, 1 H) 5.19 - 5.36 (m, 2 H) 5.67 - 5.79 (m, 1 H) 6.74 - 6.88 (m, 2 H) 7.01 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.04 - 7.13 (m, 1 H) 7.15 - 7.27 (m, 3 H) 7.28 - 7.36 (m, 2 H) 8.32 (s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.58 (s, 1 H)；¹⁹F NMR（376 MHz, DMSO-d₆）δ ppm -130.00 (s, 1 F)；MS (ESI) m/z 651.7 (M+H)⁺。

40

45B：

【化 3 1 6】



【0 4 6 4】

45 A (0.15 g、0.231 mmol) に、ジオキサン中の 4 M の HCl (4.03 mL、16.14 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を高真空下で終夜乾燥させて、45 B (0.12 g) が定量的収率で得られた。生成物をさらに精製せずに次の工程に持ち越した。MS (ESI) m/z 551.3 (M+H)⁺。

実施例 45

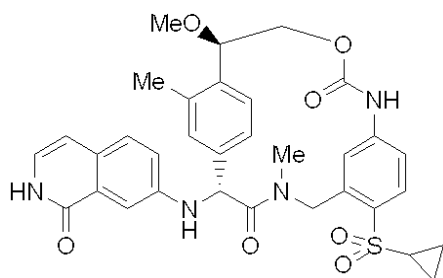
【0 4 6 5】

ジクロロメタン (40 mL) および DMF (5 mL) 中の BOP (0.204 g、0.461 mmol) および DMAP (0.113 g、0.923 mmol) の溶液に、室温で、DMF (5 mL) 中の 45 B (0.127 g、0.231 mmol) および DIEA (0.081 mL、0.461 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 10 時間かけて加えた。反応をジクロロメタンで希釈し、0.5 N の HCl、ブラインおよび水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗物質を、C18 Phenomenex AXIALuna カラム (30 mm × 100 mm、5 μ) を備えた調製用 HPLC を用いて精製した。UV 検出器は 254 nm に設定した。分割は勾配方法を用いて行った：15 分間で 30 ~ 80 % の B；その後、2 分間で 100 % の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90 % のアセトニトリル - 10 % の水 - 0.1 % の TFA であり、溶媒 A は 10 % のアセトニトリル - 90 % の水 - 0.1 % の TFA である。画分を収集して、2 つのジアステレオアイソマーの混合物が得られた。異性体を、Whealko-01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いてさらに精製および分割した。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：30 % の 1 : 1 のエタノール / メタノール：ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピーク (5.0 mg、8 % の収率) は実施例 45 であることが確認された：キラル HPLC：19.83 分の保持時間 - 分析用キラル HPLC、Whealko-01 カラム (4.6 × 250 mm、10 μ)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.20 (d, J=7.33 Hz, 3 H) 3.19 (s, 3 H) 3.59 (s, 3 H) 3.80 (d, J=16.42 Hz, 1 H) 4.09 - 4.17 (m, J=18.95 Hz, 1 H) 4.21 (d, J=2.27 Hz, 2 H) 4.26 - 4.38 (m, 1 H) 5.40 (d, J=16.17 Hz, 1 H) 5.61 - 5.69 (m, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 6.58 - 6.65 (m, 1 H) 6.80 - 6.87 (m, 2 H) 7.03 - 7.19 (m, 4 H) 7.27 (s, 2 H)；¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ ppm -131.58 (該当なし, 253 F)；MS (ESI) m/z 533.3 (M+H)⁺ 分析用 HPLC (方法 B)：カラム A：12.85 分、98 %；カラム B：12.65 分、96 %。

(実施例 46)

(2R, 15R) - 7 - シクロプロパンスルホニル - 15 - メトキシ - 4, 20 - ジメチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 13 - オキサ - 4, 11 - ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサー 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17 - ヘキサエン - 3, 12 - ジオン

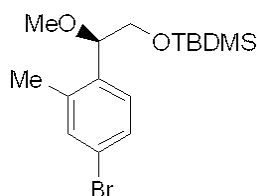
【化 3 1 7】



4 6 A :

10

【化 3 1 8】



【0 4 6 6】

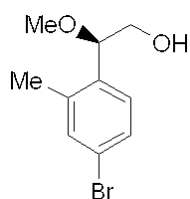
アセトニトリル (50 mL) 中の 40 E (2.2 g、6.37 mmol) およびヨードメタン (1.190 mL、19.11 mmol) に、カリウム *tert*-ブトキシド (0.911 g、8.12 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。反応を 100 mL の飽和 NH_4Cl で反応停止させ、 EtOAc (2 × 100 mL) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、油状物まで濃縮した。残渣を少量のクロロホルムに溶かし、40 g の ISCO カラムに加え、最初にヘキサンで 8 分間溶出させ、その後、12 分間の 0 ~ 14 % の $\text{EtOAc} / \text{Hex}$ で溶出させて、46 A (1.4 g、3.90 mmol、61.2 % の収率) が透明な油状物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -0.00 (s, 3 H) 0.03 (s, 3 H) 0.88 - 0.90 (s, 9 H) 2.36 (s, 3 H) 3.30 (s, 3 H) 3.63 (dd, $J=10.99$, 4.39 Hz, 1 H) 3.79 (dd, $J=10.99$, 7.03 Hz, 1 H) 4.50 (d, $J=7.03$, 4.39 Hz, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 3 H).

20

4 6 B :

30

【化 3 1 9】



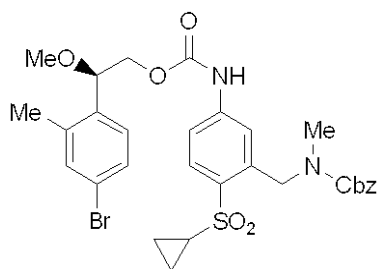
【0 4 6 7】

THF (3 mL) 中の 46 A (1.4 g、3.90 mmol) に、0 °C で、 TBAF (5.84 mL、5.84 mmol) を加えた。反応を室温で 1 時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウムで反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。その後、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、残渣を少量のジクロロメタンに溶かし、120 g のシリカゲルカートリッジに装填し、これを 0 ~ 50 % の酢酸エチル / ヘキサンで 50 分間の期間にわたって溶出させて、46 B (0.69 g、72.3 % の収率) が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.29 (s, 3 H) 3.15 (s, 3 H) 3.32 - 3.50 (m, 2 H) 4.40 (dd, $J=7.07$, 4.29 Hz, 1 H) 4.86 (t, $J=5.94$ Hz, 1 H) 7.16 - 7.22 (m, 1 H) 7.32 - 7.42 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 247.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

40

4 6 C :

【化 3 2 0】



【 0 4 6 8】

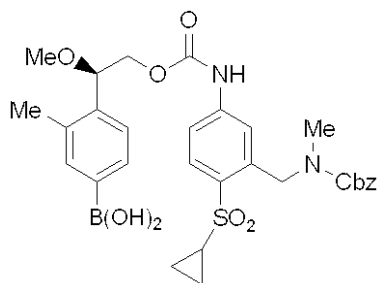
10

29 Aの調製に用いた手順と同様に、39 E (0.958 g、2.56 mmol) を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで46 B (0.690 g、2.81 mmol) およびTEAと反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム (80 g) に加え、EtOAc/ヘキサン (15分間で0~80%) で溶出させて、46 C (1.45 g、88%の収率) が白色固形物質として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.86 - 0.93 (m, 1 H) 1.03 (d, J=8.84 Hz, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 3.18 (s, 3 H) 4.07 - 4.25 (m, 2 H) 4.70 (dd, J=7.71, 3.41 Hz, 1 H) 4.88 (s, 2 H) 5.10 (d, J=37.64 Hz, 2 H) 7.11 - 7.20 (m, 1 H) 7.20 - 7.47 (m, 7 H) 7.47 - 7.54 (m, 1 H) 7.59 - 7.71 (m, 1 H) 7.71 - 7.81 (m, 1 H) 10.29 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 647.4 (M+H)⁺.

20

46 D :

【化 3 2 1】



【 0 4 6 9】

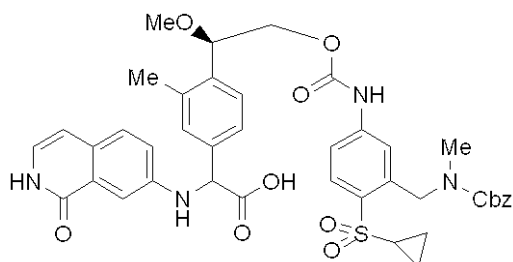
30

29 Bの調製に用いた手順と同様に、46 C (1.4 g、2.169 mmol) をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン、酢酸カリウムおよび(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (2%~70%のEtOAc/ヘキサンおよび調製用HPLC (CH₃CN/H₂O、0.1%のTFA) によって精製して、凍結乾燥後に46 D (1.02 g、1.671 mmol、77%の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.76 - 1.09 (m, 4 H) 2.30 (s, 3 H) 2.47および2.71 (br s, 1 H) 2.97 (s, 3 H) 3.16 (s, 3 H) 4.08 - 4.16 (m, 2 H) 4.72 (t, J=5.49 Hz, 1 H) 4.85 (s, 2 H) 4.99 (br s, 1 H) 5.10 (br s, 1 H) 7.04 - 7.69 (m, 11 H); MS (ESI) m/z 611 (M+H)⁺.

40

46 E :

【化 3 2 2】



【 0 4 7 0】

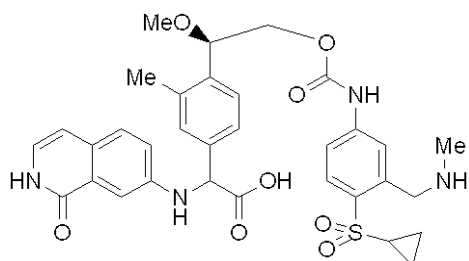
50

1 E の調製に用いた手順と同様に、4 6 D (0.03 g、0.491 mmol)、中間体 3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中に0%~20%のMeOH) によって精製して、4 6 E (0.27 g、70%の収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.80 - 1.09 (m, 4 H) 2.28 - 2.40 (m, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 3.11 - 3.20 (m, 4 H) 4.16 (d, J=22.99 Hz, 2 H) 4.71 (s, 1 H) 4.88 (s, 2 H) 4.99 - 5.17 (m, 3 H) 6.31 - 6.41 (m, 1 H) 6.77 - 6.90 (m, 1 H) 7.08 - 7.45 (m, 11 H) 7.51 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 7.60 - 7.89 (m, 2 H) 10.31 (s, 1 H) 10.91 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 783.5 (M+H)⁺。

4 6 F :

【化 3 2 3】

10



【0 4 7 1】

MeOH (20 mL) および DMF (3.0 mL) 中の 4 6 E (0.27 g、0.345 mmol) および 10% の炭素担持 Pd (0.16 g、0.345 mmol) を、水素バルーンで 1.0 時間水素化した。HPLC によりクリーンな反応が示された。Pd/C を濾過して除去し、MeOH/DMF の混合物 (3:1) で洗浄し、濾液を合わせ、蒸発させ、乾燥させて、4 6 F (0.277 g) が黄色固形物として定量的収率で得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96 - 1.13 (m, 4 H) 2.25 - 2.39 (m, 4 H) 3.10 (d, J=28.30 Hz, 2 H) 3.12 - 3.26 (m, 3 H) 4.20 (d, J=7.33 Hz, 2 H) 4.39 (s, 1 H) 4.52 - 4.76 (m, 2 H) 6.26 - 6.50 (m, 2 H) 6.78 (s, 1 H) 6.91 - 7.05 (m, 1 H) 7.07 - 7.40 (m, 6 H) 7.48 (s, 1 H) 7.74 (dd, J=8.59, 2.27 Hz, 1 H) 10.11 (d, J=13.14 Hz, 1 H) 10.85 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 649.3 (M+H)⁺。

20

実施例 4 6

【0 4 7 2】

30

ジクロロメタン (60 mL) および DMF (6 mL) 中の BOP (0.3 g、0.678 mmol) および DMAP (0.17 g、1.357 mmol) の溶液に、DMF (6.0 mL) 中の 4 6 F (220 mg、0.339 mmol) および DIEA (0.178 mL、1.017 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 10 時間かけて加えた。反応混合物に水および 0.5 N の HCl を加え、10 分間攪拌した。有機層を収集し、水性物をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、試料を、C18 Phenomenex Luna カラム (30 mm × 100 mm、5 μ) を備えた調製用 HPLC を用いて精製した。UV 検出器は 220 nm に設定した。分割は勾配方法を用いて行った: 12 分間で 10~50% の B; その後、3 分間で 50% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA である。画分を収集して、2 つのジアステレオアイソマーの混合物が得られた。異性体を、Wheeler-01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いてさらに精製および分割した。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った: 50% の 1:1 のエタノール/メタノール:ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピーク (12.0 mg、12% の収率) は実施例 4 6 であることが確認された: キラル HPLC: 15.16 分の保持時間-分析用キラル HPLC、Wheeler-01 カラム (4.6 × 250 mm、10 μ)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.91 - 1.27 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 2.73 - 2.88 (m, 1 H) 3.25 - 3.40 (m, 6 H) 4.01 - 4.33 (m, 2 H) 4.49 - 4.75 (m, 2 H) 5.60 (s, 1 H) 5.68 (d, J=17.68 Hz, 1 H) 6.35 (s, 1 H) 6.49 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=8.34 Hz

40

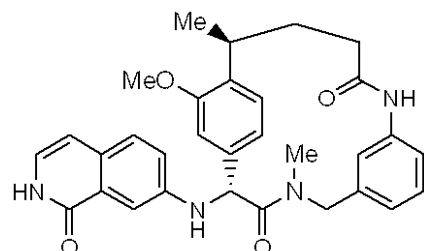
50

z, 1 H) 6.85 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 1 H) 7.31 - 7.41 (m, 2 H) 7.51 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.59 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 631.3 (M+H)⁺分析用HPLC (方法B) : カラムA : 11.71分、99%; カラムB : 11.13分、98%。

(実施例47)

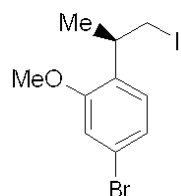
(2R, 15S) - 17-メトキシ-4, 15-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化324】



47A :

【化325】

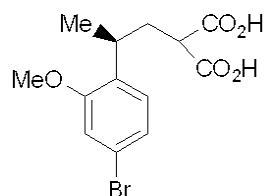


【0473】

41Aの調製に用いた手順と同様に、中間体9(1.5g、6.12mmol)をトリフェニルホスフィン、イミダゾール、およびヨウ素と反応させ、カラムクロマトグラフィー(0~25%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、47A(0.84g、97%)が無色の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.13 - 1.41 (m, 3 H) 3.32 - 3.41 (m, 2 H) 3.40 - 3.53 (m, 1 H) 3.77 - 3.90 (m, 3 H) 6.94 - 7.16 (m, 3 H).

47B :

【化326】



【0474】

41Bの調製に用いた手順と同様に、47A(1.23g、3.46mmol)をマロン酸ジメチルおよびNaHと反応させ、カラムクロマトグラフィー(0~22%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、47B(1.24g、3.45mmol、100%の収率)が粘稠の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.19 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 2.05 - 2.13 (m, 1 H) 2.20 (ddd, J=14.06, 8.79, 5.71 Hz, 1 H) 3.11 - 3.20 (m, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 3.69 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 6.93 (s, 1 H) 6.96 - 7.05 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 359, 361 (M+H)⁺.

47C :

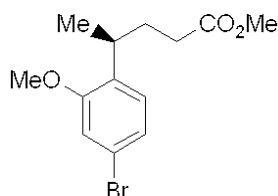
10

20

30

40

【化 3 2 7】



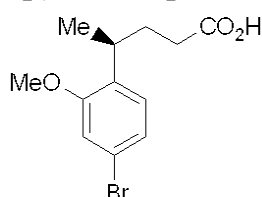
【 0 4 7 5】

47Cの調製に用いた手順と同様に、47B (1.05 g、2.92 mmol) をDM SO中のLiClと反応させ、カラムクロマトグラフィー (0~22%のEtOAc/ヘキサン) によって精製して、47C (0.82 g、2.72 mmol、93%の収率) がわずかに黄色の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, J = 7.24 Hz, 3 H) 1.85 (m, 2 H) 2.13 - 2.24 (m, 2 H) 3.09 - 3.18 (m, 1 H) 3.60 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 6.93 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 6.97 - 7.04 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 285, 287 (M+H)⁺.

10

47D:

【化 3 2 8】



20

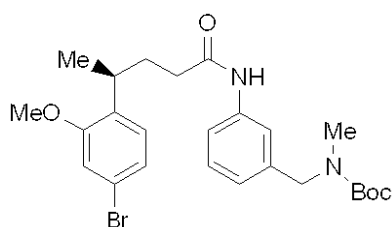
【 0 4 7 6】

THF (1 mL) およびMeOH (0.5 mL) 中の47C (0.33 g、1.096 mmol) に、LiOH (4 mL、4.00 mmol) を加えた。反応を終夜室温で撹拌した。有機溶媒を除去し、6NのHClを用いて水層をpH 4まで酸性化した。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去して、47D (0.297 g、92%の収率) が無色の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.68 - 1.79 (m, 2 H) 2.00 - 2.08 (m, 2 H) 3.02 - 3.10 (m, 1 H) 3.67 - 3.84 (m, 3 H) 6.96 - 7.21 (m, 3 H) 11.94 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 287.4 (M+H)⁺.

30

47E:

【化 3 2 9】



40

【 0 4 7 7】

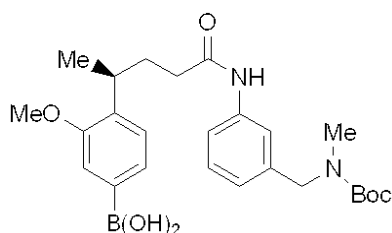
ジクロロメタン (5 mL) 中の47D (0.28 g、0.975 mmol)、HOAt (0.133 g、0.975 mmol) および17I (0.253 g、1.073 mmol) に、N-メチルモルホリン (0.322 mL、2.93 mmol) を加え、その後、EDC (0.374 g、1.950 mmol) 最後に加えた。反応を室温で終夜撹拌した。反応を水で反応停止させ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を1NのHCl、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、47E (0.33 g、66%の収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.40 (d, J=9.60 Hz, 9 H) 1.73 - 1.92 (m, 2 H) 2.05 - 2.23 (m, 2 H) 2.72 (s,

50

3 H) 3.02 - 3.17 (m, J=7.33 Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 4.31 (s, 2 H) 6.84 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.05 - 7.16 (m, 3 H) 7.22 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.35 - 7.56 (m, 2 H) 9.76 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 451.2 (M-tBu)⁺.

47 F :

【化330】



10

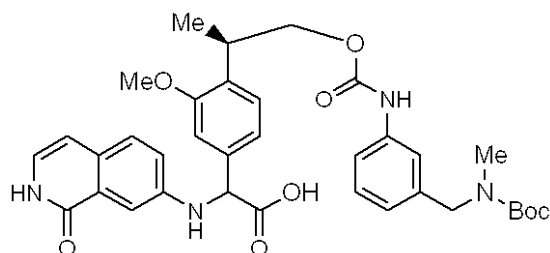
【0478】

29 Bの調製に用いた手順と同様に、47 E (0.32 g、0.633 mmol) をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン、酢酸カリウムおよび(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(0%~50%のEtOAc/ヘキサンおよび調製用HPLC(CH₃CN/H₂O、0.1%のTFA)によって精製して、47 F (0.21 g、71%)の白色固形物が得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.15 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.38 (s, 9 H) 1.75 - 1.90 (m, 2 H) 2.04 - 2.25 (m, 2 H) 2.72 (s, 3 H) 3.10 - 3.21 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 4.30 (s, 2 H) 6.84 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.22 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.39 - 7.55 (m, 2 H) 9.77 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 411 (M-tBu)⁺.

20

47 G :

【化331】



30

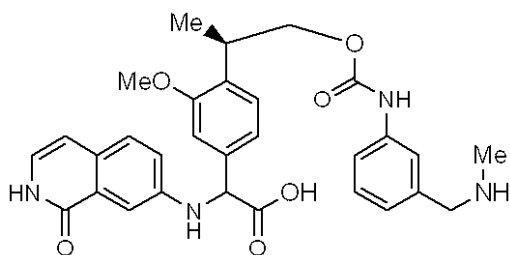
【0479】

1 Eの調製に用いた手順と同様に、47 F (0.3 g、0.638 mmol、中間体3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、47 G (0.36 g、88%の収率)が茶色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 (d, J=5.05 Hz, 3 H) 1.32 - 1.47 (m, 9 H) 1.76 - 1.90 (m, 2 H) 2.08 - 2.24 (m, 2 H) 2.68 - 2.76 (m, 3 H) 3.37 - 3.49 (m, 1 H) 3.76 (d, J=4.04 Hz, 3 H) 4.27 - 4.33 (m, 2 H) 5.09 (s, 1 H) 6.35 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 6.79 - 6.89 (m, 2 H) 7.04 - 7.12 (m, 1 H) 7.15 (dd, J=5.81, 1.26 Hz, 1 H) 7.17 - 7.29 (m, 4 H) 7.33 - 7.40 (m, 1 H) 7.40 - 7.56 (m, 2 H) 9.80 (s, 1 H) 10.91 (d, J=5.56 Hz, 1 H) 12.92 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 643.6 (M+H)⁺.

40

47 H :

【化 3 3 2】



【0 4 8 0】

47 G (0.38 g、0.591 mmol) に 4 M の HCl (10.35 mL、41.4 mmol) を加え、反応を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を高真空で終夜乾燥させて、47 H (0.32 g) が黄色固形物として定量的収率で得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 - 1.15 (m, 3 H) 1.55 (s, 3 H) 1.76 - 1.86 (m, 2 H) 2.10 - 2.23 (m, 2 H) 3.04 - 3.16 (m, 1 H) 3.73 (d, J=3.54 Hz, 3 H) 3.96 - 4.06 (m, 2 H) 5.09 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 6.33 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.82 (dd, J=6.95, 5.68 Hz, 1 H) 7.03 - 7.10 (m, 1 H) 7.10 - 7.19 (m, 3 H) 7.19 - 7.24 (m, 2 H) 7.29 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.78 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 8.93 (s, 1 H) 9.93 (s, 1 H) 10.90 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 543.5 (M+H)⁺。

10

実施例 47

20

【0 4 8 1】

ジクロロメタン (60 mL) および DMF (6 mL) 中の BOP (0.522 g、1.179 mmol) および DMAP (0.288 g、2.359 mmol) の溶液に、DMF (6.0 mL) 中の 47 H (0.32 g、0.590 mmol) および DIEA (0.309 mL、1.769 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 6 時間かけて加えた。反応混合物に水および 0.5 N の HCl を加え、10 分間攪拌した。有機層を収集し、水性物をジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去し、残渣を、C18 Phenomenex Luna カラム (30 mm × 100 mm、5 μ) を備えた調製用 HPLC を用いて精製した。UV 検出器は 220 nm に設定した。分割は勾配方法を用いて行った：12 分間で 0 ~ 100 % の B；その後、2 分間で 100 % の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90 % のアセトニトリル - 10 % の水 - 0.1 % の TFA であり、溶媒 A は 10 % のアセトニトリル - 90 % の水 - 0.1 % の TFA である。画分を収集して、ジアステレオアイソマーの混合物が得られ、これを、Wheeler-01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いてさらに分割した。残渣を 1 : 1 の DMSO : (MeOH/EtOH) に溶かした。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：40 % の 1 : 1 のエタノール/メタノール : ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピーク (23.0 mg、15 % の収率) は実施例 47 であることが確認された：キラル HPLC : 12.45 分の保持時間 - 分析用キラル HPLC、Wheeler-01 カラム (4.6 × 250 mm、10 μ) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.70 - 1.84 (m, 1 H) 2.05 (q, J=10.69 Hz, 1 H) 2.16 - 2.29 (m, 2 H) 3.23 - 3.27 (m, 3 H) 3.28 - 3.34 (m, 1 H) 3.41 - 3.47 (m, 3 H) 3.86 (d, J=16.17 Hz, 1 H) 5.17 (d, J=16.17 Hz, 1 H) 5.66 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 6.04 (s, 1 H) 6.33 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.46 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 6.62 (d, J=7.33 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.77 - 6.88 (m, 2 H) 7.13 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.19 - 7.30 (m, 3 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H) 9.39 (s, 1 H) 10.87 (d, J=5.31 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 525.5 (M+H)⁺ 分析用 HPLC (方法 B) : カラム A : 11.23 分、98 % ; カラム B : 11.26 分、99 % 。

30

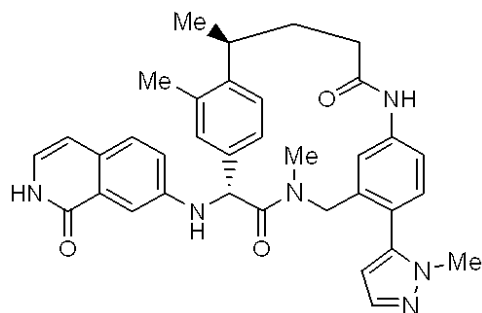
40

(実施例 48)

(2R, 15S) - 4, 15, 20 - トリメチル - 7 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ)

50

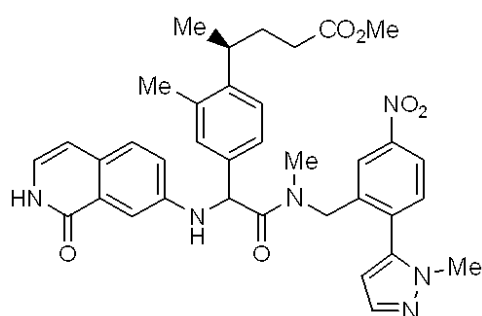
ー 4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.1^{6,10}] ヘニコサー 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン
【化 3 3 3】



10

48A:

【化 3 3 4】



20

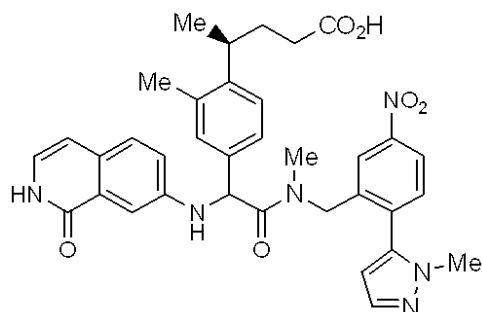
【0482】

41Eの調製に用いた手順と同様に、41D (0.2 g、0.800 mmol)、中間体3および2-オキソ酢酸水和物を反応させた。生じた溶液を、BOPおよびDIEAを用いて22B (0.249 g、0.880 mmol)と反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (0~10%のジクロロメタン/メタノール) によって精製して、48A (0.5 g、96%の収率) が茶色半固体として得られた。MS (ESI) m/z 651.7 (M+H)⁺。

30

48B:

【化 3 3 5】



40

【0483】

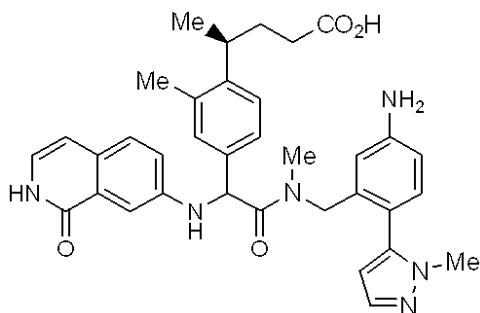
MeOH (1 mL) および THF (1 mL) 中の 48A (0.63 g、0.968 mmol) に、LiOH (4.84 mL、4.84 mmol) を加えた。反応を2時間、室温で攪拌した。溶媒を除去し、残渣を1NのHClで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物を、数滴のメタノールを含む少量のクロロホルムに溶かし、12 gのシリカゲルカートリッジに装填し、これを0~10%のジクロロメタン/メタノールで40分間の期間にわたって溶出させた。溶媒の蒸発後、48B (0.3 g、96%の収率) が黄色固形物として得られた。¹H NMRにより回転異性体およびジアステレオマーの混合物が示された；MS (ESI)

50

m/z 637.7 (M+H)⁺。

48 C :

【化 3 3 6】



10

【0484】

MeOH (5 mL) 中の 48 B (0.3 g、0.471 mmol) に、窒素下で、Pd/C (0.100 g、0.094 mmol) を加えた。フラスコに N₂ をパージし、脱気した (3×)。その後、H₂ バルーンを系に導入し、パージおよび脱気した (3×)。反応を室温、1 atm の水素ガス下で 2 時間攪拌した。LCMS により、反応が半分完了したことが示された (NH-OH が観察された)。1 滴の 6 N の HCl を加え、反応を室温で終夜攪拌した。触媒をセライトで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を合わせ、蒸発させて、48 C (0.25 g、87% の収率) の黄色固形物が得られた。MS (ESI) m/z 607.7 (M+H)⁺。

20

(実施例 48)

【0485】

ジクロロメタン (60 mL) および DMF (6 mL) 中の BOP (0.364 g、0.824 mmol) および DMAP (0.201 g、1.648 mmol) の溶液に、室温で、DMF (7.0 mL) 中の 48 C (0.25 g、0.412 mmol) および DIEA (0.216 mL、1.236 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 8 時間かけて加えた。反応混合物に 0.5 N の HCl を加え、10 分間攪拌した。有機層を収集し、水性物をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の蒸発後、粗残渣を、0.2% の TFA を含む MeOH に溶かし、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm×100 cm、5 μm) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (5 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った：10 分間で 10～80% の B；その後、2 分間で 80% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA である。画分を収集し、異性体を、Whe l k o-01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いてさらに精製した。残渣を 1:1 の DMSO : (MeOH/EtOH) に溶かした。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：30% の 1:1 のエタノール/メタノール：ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピーク (29.0 mg、24% の収率) は実施例 48 であることが確認された：キラル HPLC : 8.76 分の保持時間-分析用キラル HPLC、Whe l k o-01 カラム (4.6×250 mm、10 μm)、50% の 1:1 のエタノール/メタノール：ヘプタンカラム。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.25 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.85 - 1.98 (m, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.31 - 2.50 (m, 3 H) 3.01 - 3.17 (m, 1 H) 3.42 (s, 3 H) 3.65 (d, J=17.18 Hz, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 5.00 (d, J=16.67 Hz, 1 H) 5.59 (s, 1 H) 6.18 (s, 1 H) 6.29 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 6.53 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.81 (dd, J=8.08, 1.77 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.13 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 7.33 - 7.43 (m, 3 H) 7.51 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 7.59 (dd, J=7.96, 1.39 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 589.7 (M+H)⁺ 分析用 HPLC (方法 B) : カラム A : 11.41 分、98% ; カラム B : 11.20 分、99%。

30

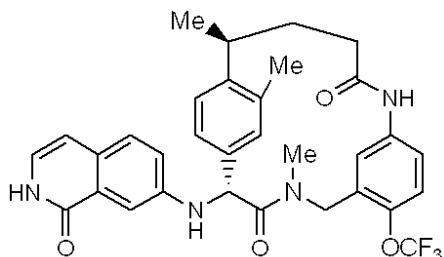
40

50

(実施例 49)

(2R, 15S) - 4, 15, 20 - トリメチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 7 - トリフルオロメトキシ - 4, 11 - ジアザ - トリシクロ [14. 2. 2. 1^{6,10}] ヘニコサ - 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17 - ヘキサエン - 3, 12 - ジオン

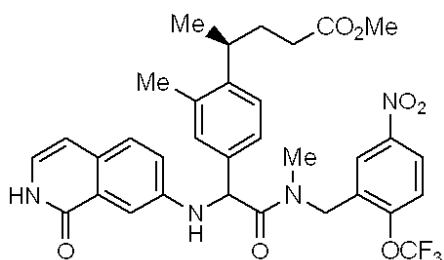
【化 337】



10

49A :

【化 338】



20

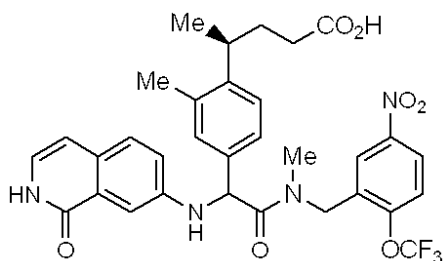
【0486】

41Eの調製に用いた手順と同様に、41D (0.16 g、0.640 mmol)、中間体3および2-オキソ酢酸水和物の混合物を反応させた。生じた溶液を、BOPおよびDIEAを用いて42D (98 mg、0.342 mmol)と反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (0~10%のジクロロメタン/メタノール) によって精製して、49Aが定量的収率で茶色固形物として得られた。¹H NMRにより回転異性体およびジアステレオマーの混合物が示される。MS (ESI) m/z 655.6 (M+H)⁺。

49B :

30

【化 339】



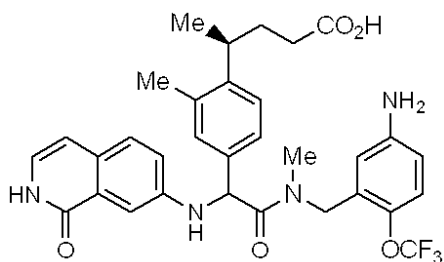
【0487】

MeOH (1 mL) および THF (1.000 mL) 中の 49A (0.49 g、0.749 mmol) に、LiOH (4 mL、1 N、4.00 mmol) を加えた。反応を2時間、室温で攪拌した。溶媒を除去し、残渣を1 NのHClで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物を、数滴のメタノールを含む少量のクロロホルムに溶かし、12 gのシリカゲルカートリッジに装填し、これを0~10%のジクロロメタン/メタノールで40分間の期間にわたって溶出させた。溶媒の蒸発後、49B (0.31 g、65%の収率) が黄色固形物として得られた。¹H NMRにより回転異性体およびジアステレオマーの混合物が示される；MS (ESI) m/z 641.6 (M+H)⁺。

40

49C :

【化 3 4 0】



【0 4 8 8】

MeOH (5 mL) 中の 49B (0.31 g、0.484 mmol) に、窒素下で、Pd/C (0.1 g、0.094 mmol) を加えた。フラスコに N₂ をパージし、脱気した (3×)。その後、H₂ バルーンを系に導入し、パージおよび脱気した (3×)。1 滴の 6 N の HCl を加え、反応を室温で 5 時間攪拌した。触媒をセライトで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を合わせ、蒸発させて、49C (0.26 g、88% の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 611.6 (M+H)⁺。

実施例 49

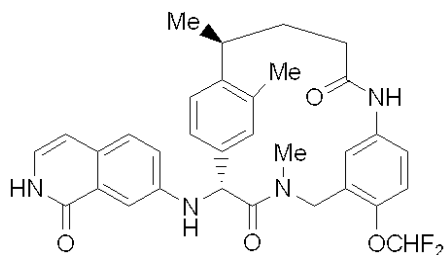
【0 4 8 9】

ジクロロメタン (60 mL) および DMF (6 mL) 中の BOP (0.377 g、0.852 mmol) および DMAP (0.208 g、1.703 mmol) の溶液に、室温で、DMF (7.0 mL) 中の 49C (0.26 g、0.426 mmol) および DIEA (0.223 mL、1.277 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 9 時間かけて加えた。反応混合物に 0.5 N の HCl (30 mL) を加え、10 分間攪拌した。有機層を収集し、水性物をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の蒸発後、粗残渣を、0.2% の TFA を含む MeOH に溶かし、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm×100 mm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (3 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った：10 分間で 10～90% の B；その後、2 分間で 90% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル－10% の水－0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル－90% の水－0.1% の TFA である。画分を収集し、異性体を、Whealko-01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いてさらに精製した。残渣を 1：14 の DMSO：(MeOH/EtOH) に溶かした。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：60% の 1：1 のエタノール／メタノール：ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピーク (48 mg、38% の収率) は実施例 49 であることが確認された：キラル HPLC：8.86 分の保持時間－分析用キラル HPLC、Whealko-01 カラム (4.6×250 mm、10 μ)、60% の 1：1 のエタノール／メタノール：ヘプタンカラム。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.23 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.83 - 1.95 (m, 1 H) 2.26 (s, 3 H) 2.30 - 2.48 (m, 3 H) 3.00 - 3.11 (m, 1 H) 3.41 (s, 3 H) 3.87 (d, J=16.93 Hz, 1 H) 5.43 (d, J=16.93 Hz, 1 H) 5.64 (s, 1 H) 5.99 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 6.54 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.78 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.09 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.15 (dd, J=8.72, 1.64 Hz, 1 H) 7.22 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 7.35 - 7.43 (m, 3 H) 7.59 (dd, J=7.96, 1.89 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 593.6 (M+H)⁺ 分析用 HPLC (方法 A)：カラム A：11.96 分、99%；カラム B：12.17 分、99%。

(実施例 50)

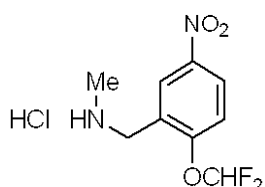
(2R, 15S)－7－ジフルオロメトキシ－4, 15, 20－トリメチル－2－(1－オキソ－1, 2－ジヒドロ－イソキノリン－7－イルアミノ)－4, 11－ジアザトリシクロ [14. 2. 2. 1^{6, 10}] ヘニコサ－1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17－ヘキサエン－3, 12－ジオン

【化 3 4 1】



50A :

【化 3 4 2】

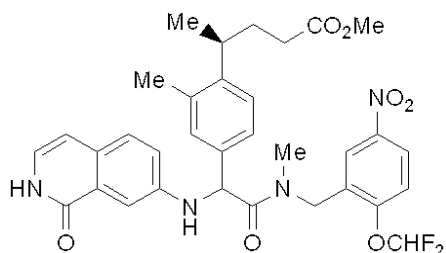


【0 4 9 0】

中間体 15 (0.77 g、2.317 mmol) に、ジオキサン中の 4.0 N の HCl (8.69 mL、34.8 mmol) を加えた。混合物を室温で 15.0 時間攪拌した。LC-MS により、クリーンな反応が示された。溶媒を濃縮して、50A (600 mg、2.233 mmol、96% の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 2.79 (s, 3 H) 4.37 (s, 2 H) 7.22 (t, J_{HF} = 72 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H) 7.54 (d, J=9.23 Hz, 1 H) 8.43 (dd, J=9.23, 3.08 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=3.08 Hz, 1 H). ¹⁹F NMR: -85.50 ppm; MS (ESI) m/z 233 (M+H)⁺.

50B :

【化 3 4 3】

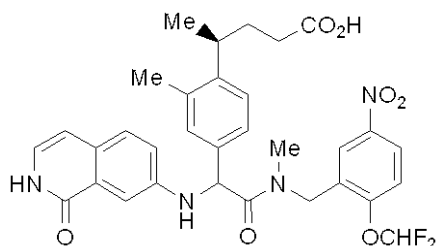


【0 4 9 1】

41E の調製に用いた手順と同様に、41D (0.16 g、0.640 mmol)、中間体 3 (100 mg、0.342 mmol) および 2-オキソ酢酸水和物の混合物を反応させた。生じた溶液を、BOP および DIEA を用いて 50A (0.189 g、0.704 mmol) と反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (0~10% のジクロロメタン/メタノール) によって精製して、50B (0.34 g、83% の収率) が黄色固形物として得られた。¹H NMR により回転異性体およびジアステレオマーの混合物が示される; MS (ESI) m/z 637.6 (M+H)⁺.

50C :

【化 3 4 4】



【0 4 9 2】

10

20

30

40

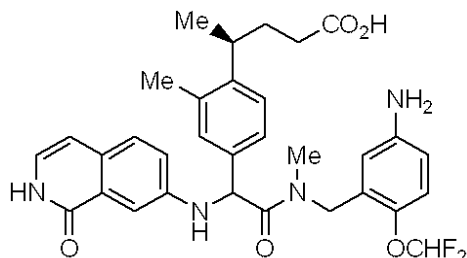
50

MeOH (1 mL) および THF (1.000 mL) 中の 50B (0.34 g、0.534 mmol) に、LiOH (4 mL、4.00 mmol) を加えた。反応を 2 時間、室温で攪拌した。溶媒を除去し、残渣を 1 N の HCl で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物を、数滴のメタノールを含む少量のクロロホルムに溶かし、12 g のシリカゲルカートリッジに装填し、これを 0～10% のジクロロメタン／メタノールで 40 分間の期間にわたって溶出させた。溶媒の蒸発後、50C (0.25 g、75% の収率) が黄色固形物として得られた。¹H NMR により回転異性体およびジアステレオマーの混合物が示される。MS (ESI) m/z 623.6 (M+H)⁺。

50D :

10

【化 345】



【0493】

MeOH (5 mL) 中の 50C (0.25 g、0.402 mmol) に、窒素下で、Pd/C (0.1 g、0.094 mmol) を加えた。フラスコに N₂ をパージし、脱気した (3×)。その後、H₂ バルーンを系に導入し、パージおよび脱気した (3×)。1 滴の 6 N の HCl を加え、反応を室温で 5 時間攪拌した。触媒をセライトで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を合わせ、蒸発させて、50D (0.22 g、92% の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 593.6 (M+H)⁺。

20

実施例 50

【0494】

ジクロロメタン (60 mL) および DMF (6 mL) 中の BOP (0.328 g、0.742 mmol) および DMAP (0.181 g、1.485 mmol) の溶液に、室温で、DMF (7.0 mL) 中の 50D (0.22 g、0.371 mmol) および DIEA (0.195 mL、1.114 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 5 時間かけて加えた。反応混合物に 0.5 N の HCl (30 mL) を加え、10 分間攪拌した。有機層を収集し、水性物をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の蒸発後、粗残渣を、0.2% の TFA を含む MeOH に溶かし、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm×100 mm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (4 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った：10 分間で 10～90% の B；その後、2 分間で 90% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル－10% の水－0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル－90% の水－0.1% の TFA である。画分を収集し、異性体を、Whealko-01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いてさらに精製した。残渣を 1：14 の DMSO：(MeOH/EtOH) に溶かした。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：60% の 1：1 のエタノール／メタノール：ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピーク (64.0 mg、60% の収率) は実施例 50 であることが確認された：キラル HPLC：10.11 分の保持時間－分析用キラル HPLC、Whealko-01 カラム (4.6×250 mm、10 μ)、60% の 1：1 のエタノール／メタノール：ヘプタンカラム。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.22 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.81 - 1.95 (m, 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.28 - 2.45 (m, 3 H) 3.06 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 3.40 (s, 3 H) 3.86 (d, J=17.18 Hz, 2 H) 5.38 (d, J=16.93 Hz, 1 H) 5.64 (s, 1 H) 5.89 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 6.53 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.70 - 6.79 (m, 2 H) 6.90 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=8.59

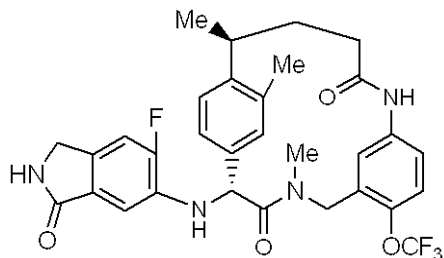
30

40

50

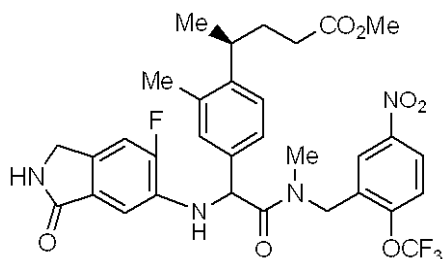
Hz, 1 H) 7.10 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H) 7.22 (dd, $J=8.72, 2.40$ Hz, 1 H) 7.34 - 7.43 (m, 3 H) 7.59 (dd, $J=7.96, 1.64$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 575.6 ($M+H$)⁺ 分析用 H P L C (方法 B) : カラム A : 11.48 分、99%; カラム B : 11.45 分、97%。
(実施例 51)

(2R, 15S) - 2 - (6-フルオロ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルアミノ) - 4, 15, 20-トリメチル-7-トリフルオロメトキシ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2]^{6,10}ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン
【化346】



51A:

【化347】

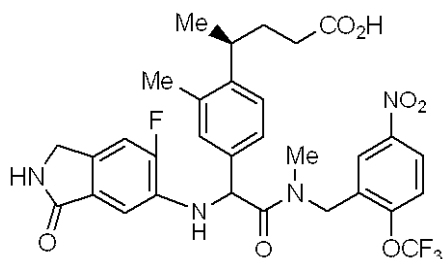


【0495】

41Eの調製に用いた手順と同様に、41D(0.16g、0.640mmol)、中間体7および2-オキソ酢酸水和物の混合物を反応させた。生じた溶液を、BOPおよびDIEAを用いて42Dと反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(0~10%のジクロロメタン/メタノール)によって精製して、51Aが定量的収率で茶色固形物として得られた。¹H NMRにより回転異性体およびジアステレオマーの混合物が示される。MS (ESI) m/z 661.6 ($M+H$)⁺。

51B:

【化348】



【0496】

MeOH(1mL)およびTHF(2mL)中の51A(0.5g、0.757mmol)に、LiOH(5mL、5.00mmol)を加えた。反応を2時間、室温で撹拌した。溶媒を除去し、残渣を1NのHClで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物を、数滴のメタノールを含む少量のクロロホルムに溶かし、12gのシリカゲルカートリッジに装填し、これを0~10%のジクロロメタン/メタノールで40分間の期間にわたって溶出させた。溶媒の蒸発後、51B(0.34g、70%の収率)が黄色固形物として得られた。¹H NMRにより回転異性体およびジアステレオマーの混合物が示される。MS (ESI) m/z 6

10

20

30

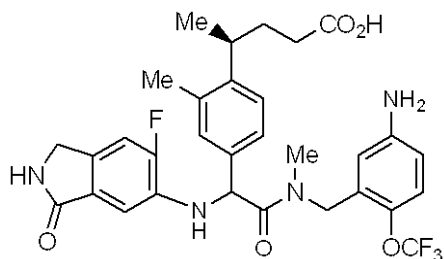
40

50

47.6 (M+H)⁺。

5 1 C :

【化 3 4 9】



【0 4 9 7】

MeOH (5 mL) 中の 5 1 B (0.34 g、0.526 mmol) に、窒素下で、Pd/C (0.1 g、0.094 mmol) を加えた。フラスコに N₂ をパージし、脱気した (3×)。その後、H₂ バルーンを系に導入し、パージおよび脱気した (3×)。1 滴の 6 N の HCl を加え、反応を室温で 5 時間攪拌した。触媒をセライト (登録商標) で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を合わせ、蒸発させて、5 1 C (0.19 g、59% の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 617.6 (M+H)⁺。

実施例 5 1

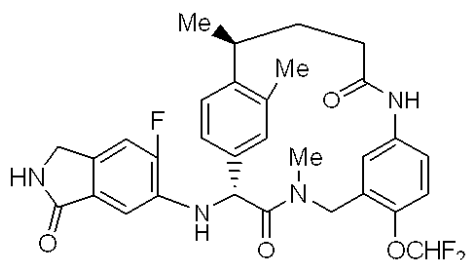
【0 4 9 8】

ジクロロメタン (60 mL) および DMF (6 mL) 中の BOP (0.273 g、0.616 mmol) および DMAP (0.151 g、1.233 mmol) の溶液に、室温で、DMF (5.0 mL) 中の 5 1 C (0.19 g、0.308 mmol) および DIEA (0.161 mL、0.924 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 5.5 時間かけて加えた。反応混合物に 0.5 N の HCl (30 mL) を加え、10 分間攪拌した。有機層を収集し、水性物をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の蒸発後、粗残渣を 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA に溶かし、C18 Phenomenex Luna カラム (30 mm×100 mm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (3 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った：10 分間で 20~80% の B；その後、2 分間で 80% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA である。画分を収集し、異性体を、Whealko-01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いてさらに精製した。残渣を MeOH/EtOH に溶かした。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：60% の 1:1 のエタノール/メタノール：ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピーク (47 mg、51% の収率) は実施例 5 1 であることが確認された：キラル HPLC：10.45 分の保持時間-分析用キラル HPLC、Whealko-01 カラム (4.6×250 mm、10 μ)、60% の 1:1 のエタノール/メタノール：ヘプタンカラム。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.22 (d, J=6.82 Hz, 3 H) 1.81 - 1.96 (m, 1 H) 2.23 (s, 3 H) 2.27 - 2.48 (m, 3 H) 2.96 - 3.11 (m, 1 H) 3.87 (d, J=16.93 Hz, 1 H) 4.15 - 4.33 (m, 2 H) 5.42 (d, J=17.18 Hz, 1 H) 5.66 (s, 1 H) 5.96 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 6.77 (dd, J=8.72, 2.40 Hz, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 7.06 - 7.21 (m, 3 H) 7.38 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.60 (dd, J=7.96, 1.64 Hz, 1 H) 9.69 (s, 1 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, 溶媒) δ ppm -129.94 (該当なし, 1 F) -59.61 (s, 3 F); MS (ESI) m/z 599.6 (M+H)⁺ 分析用 HPLC (方法 B)：カラム A：12.15 分、99%；カラム B：12.20 分、99%。

(実施例 5 2)

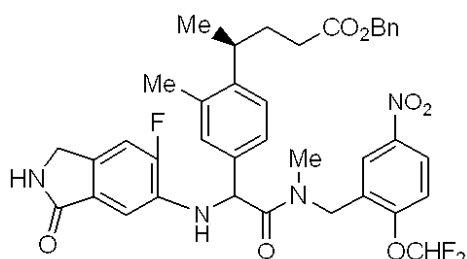
(2R, 15S)-7-ジフルオロメトキシ-2-(6-フルオロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルアミノ)-4,15,20-トリメチル-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化 3 5 0】



5 2 A :

【化 3 5 1】

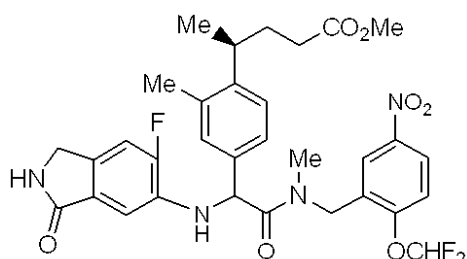


【 0 4 9 9 】

41 E の調製に用いた手順と同様に、42 C (130 mg、0.399 mmol)、中間体7および2-オキソ酢酸水和物の混合物を反応させた。生じた溶液を、BOPおよびDIEAを用いて50 Aと反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(0~10%のジクロロメタン/メタノール)によって精製して、52 Aの茶色固形物が定量的収率で得られた。MS (ESI) m/z 719 (M+H)⁺。

5 2 B :

【化 3 5 2】

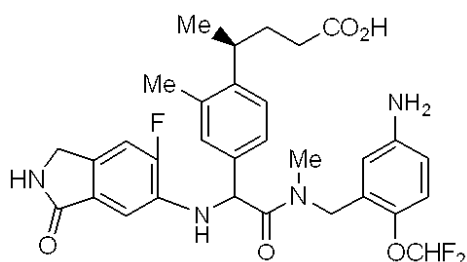


【 0 5 0 0 】

MeOH (5 mL) 中の 52A (0.26 g, 0.362 mmol) に、窒素下で、Pd/C (0.1 g, 0.094 mmol) を加えた。フラスコに N₂ をパージし、脱気した (3×)。その後、H₂ バルーンを系に導入し、パージおよび脱気した (3×)。1 滴の 6 N の HCl を加え、反応を室温で終夜攪拌した。LCMS によりメチルエステル誘導体が生成物として示された。触媒をセライト (登録商標) で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を合わせ、蒸発させて、52B (0.19 g, 86% の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 613.6 (M+H)⁺。

5 2 C :

【化 3 5 3】



【 0 5 0 1 】

MeOH (1.5 mL) および THF (2.5 mL) 中の 52B (0.19 g、0.310 mmol) に、LiOH (5 mL、5.00 mmol) を加えた。反応を 2 時間、室温で攪拌した。溶媒を除去し、残渣を 1 N の HCl で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濾過し、乾燥させて、52C (0.17 g、92% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 599.6 (M+H)⁺。

実施例 52

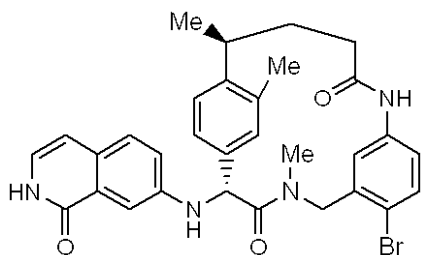
【0502】

ジクロロメタン (60 mL) および DMF (6 mL) 中の BOP (0.251 g、0.568 mmol) および DMAP (0.139 g、1.136 mmol) の溶液に、室温で、DMF (4.0 mL) 中の 52C (0.17 g、0.284 mmol) および DIEA (0.149 mL、0.852 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 10 時間かけて加えた。反応混合物に 0.5 N の HCl (30 mL) を加え、10 分間攪拌した。有機層を収集し、水性物をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の蒸発後、粗残渣を、0.2% の TFA を含む MeOH に溶かし、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm × 100 mm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (3 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った: 10 分間で 20 ~ 80% の B; その後、2 分間で 80% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA である。画分を収集し、異性体を、Whe l k o - 01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いてさらに精製および分割した。残渣を 1:2 の DMSO: (MeOH/EtOH) に溶かした。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った: 60% の 1:1 のエタノール/メタノール: ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピーク (29.0 mg、35% の収率) は実施例 52 であることが確認された: キラル HPLC: 12.53 分の保持時間-分析用キラル HPLC、Whe l k o - 01 カラム (4.6 × 250 mm、10 μ)、60% の 1:1 のエタノール/メタノール: ヘプタンカラム。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.16 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.81 (dd, J=14.65, 7.07 Hz, 1 H) 2.17 (s, 3 H) 2.20 - 2.40 (m, 3 H) 2.90 - 3.04 (m, 1 H) 3.31 (s, 3 H) 3.80 (d, J=16.93 Hz, 1 H) 4.20 (d, J=3.54 Hz, 2 H) 5.32 (d, J=17.18 Hz, 1 H) 5.61 (s, 1 H) 5.76 - 5.83 (m, 1 H) 6.49 - 6.74 (m, 2 H) 6.86 - 7.00 (m, 2 H) 7.01 - 7.16 (m, 2 H) 7.32 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=7.83, 1.77 Hz, 1 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ ppm -131.19 (1 F) -83.56 (2 F); MS (ESI) m/z 581.5 (M+H)⁺ 分析用 HPLC (方法 B): カラム A: 11.62 分、98%; カラム B: 11.48 分、98%。

(実施例 53)

(2R, 15S)-7-ブromo-4, 15, 20-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサ-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化 354】



53A:

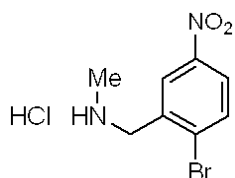
10

20

30

40

【化 3 5 5】



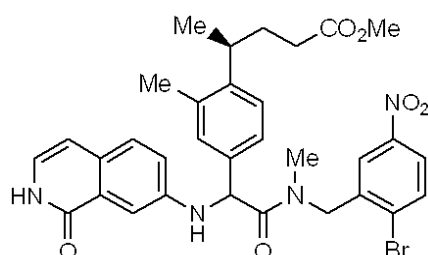
【0 5 0 3】

中間体 1 8 (0.34 g、0.985 mmol) に、ジオキサン中の 4 M の HCl (2.5 mL、10.00 mmol) を加えた。反応を室温で終夜攪拌した。溶媒を除去し、残渣を真空下で乾燥させて、5 3 A (0.26 g、94% の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ ppm 2.85 (s, 3 H) 4.50 (s, 2 H) 8.02 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 8.23 (dd, *J*=8.84, 2.78 Hz, 1 H) 8.52 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 245.3, 247.2 (*M*+H)⁺。

10

5 3 B :

【化 3 5 6】



20

【0 5 0 4】

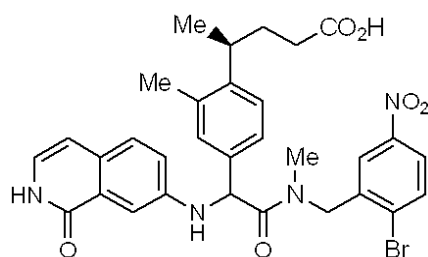
4 1 E の調製に用いた手順と同様に、4 1 D (0.17 g、0.680 mmol)、中間体 3 および 2-オキソ酢酸水和物の混合物を反応させた。生じた溶液を、BOP および DIEA を用いて 5 3 A (0.191 g、0.680 mmol) と反応させた。粗生成物を調製用 HPLC によって精製して、5 3 B が定量的収率で茶色固形物として得られた。

¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ ppm 0.93 - 1.27 (m, 3 H) 1.56 - 1.73 (m, 1 H) 1.84 - 2.00 (m, 1 H) 2.01 - 2.15 (m, *J*=21.22 Hz, 2 H) 2.16 - 2.27 (m, 1 H) 2.31 (d, *J*=2.53 Hz, 2 H) 2.68 - 2.84 (m, 1 H) 3.03 - 3.24 (m, 3 H) 3.53 - 3.61 (m, 3 H) 4.47 - 4.72 (m, 1 H) 4.97 - 5.28 (m, 1 H) 5.62 (d, *J*=26.53 Hz, 1 H) 6.48 - 6.63 (m, 1 H) 6.88 - 7.00 (m, 1 H) 7.09 - 7.32 (m, 3 H) 7.33 - 7.50 (m, 3 H) 7.64 - 7.90 (m, 2 H) 7.99 (dd, *J*=8.46, 2.65 Hz, 1 H); MS (ESI) *m/z* 649.6, 651.6 (*M*+H)⁺。

30

5 3 C :

【化 3 5 7】



40

【0 5 0 5】

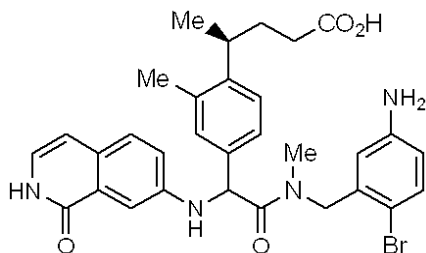
MeOH (3 mL) および THF (4 mL) 中の 5 3 B (0.5 g、0.770 mmol) に、LiOH (5 mL、5.00 mmol) を加えた。反応を 2 時間、室温で攪拌した。溶媒を除去し、残渣を 1 N の HCl で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物を、数滴のメタノールを含む少量のクロロホルムに溶かし、12 g のシリカゲルカートリッジに装填し、これを 0 ~ 10% のジクロロメタン/メタノールで 40 分間の期間にわたって溶出させた。

50

溶媒の蒸発後、53C (0.3 g、61%の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 635.5、637.5 ($M+H$)⁺。

53D:

【化358】



10

【0506】

シンチレーションバイアル中のメタノール (3 mL) および EtOH (7 mL) 中の 53C (0.3 g、0.472 mmol) の溶液に、亜鉛 (粉末) (0.617 g、9.44 mmol) および塩化アンモニウム (0.505 g、9.44 mmol) を加えた。生じた混合物を激しく終夜室温で攪拌した。溶媒を除去した。酢酸エチルおよび水を加え、1 Nの HCl を加えて pH 3 に調節した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去して、53D (0.22 g、77%の収率) が黄色固形物として得られた。

20

実施例 53

【0507】

ジクロロメタン (60 mL) および DMF (6 mL) 中の BOP (0.321 g、0.727 mmol) および DMAP (0.178 g、1.453 mmol) の溶液に、室温で、DMF (5.0 mL) 中の 53D (0.22 g、0.363 mmol) および DIEA (0.190 mL、1.090 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 9 時間かけて加えた。反応混合物に 0.5 Nの HCl (30 mL) を加え、10 分間攪拌した。有機層を収集し、水性物をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の蒸発後、粗残渣を 90%のアセトニトリル-10%の水-0.1%の TFA に溶かし、C18 Phenomenex Luna カラム (30 mm × 100 mm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (3 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った: 10 分間で 10~90% の B; その後、2 分間で 90% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90%のアセトニトリル-10%の水-0.1%の TFA であり、溶媒 A は 10%のアセトニトリル-90%の水-0.1%の TFA である。画分を収集し、異性体を、Whealko-01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いてさらに精製した。残渣を MeOH/EtOH に溶かした。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った: 80%の 1:1 のエタノール/メタノール:ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピーク (46.0 mg、43%の収率) は実施例 53 であることが確認された: キラル HPLC: 12.82 分の保持時間-分析用キラル HPLC、Whealko-01 カラム (4.6 × 250 mm、10 μ)、80%の 1:1 のエタノール/メタノール:ヘプタンカラム。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)

30

40

δ ppm 1.17 (d, $J=6.82$ Hz, 3 H) 1.75 - 1.87 (m, 1 H) 2.18 (s, 3 H) 2.21 - 2.41 (m, 3 H) 2.92 - 3.03 (m, 1 H) 3.30 - 3.38 (m, 3 H) 3.75 (d, $J=16.93$ Hz, 1 H) 5.29 (d, $J=16.93$ Hz, 1 H) 5.57 (s, 1 H) 5.84 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 6.47 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H) 6.56 (dd, $J=8.34, 2.27$ Hz, 1 H) 6.83 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.16 (dd, $J=8.59, 2.53$ Hz, 1 H) 7.28 - 7.41 (m, 4 H) 7.49 - 7.58 (m, 1 H) 9.56 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 587.5、589.5 ($M+H$)⁺分析用 HPLC (方法 B): カラム A: 11.95 分、99%; カラム B: 11.86 分、98%。

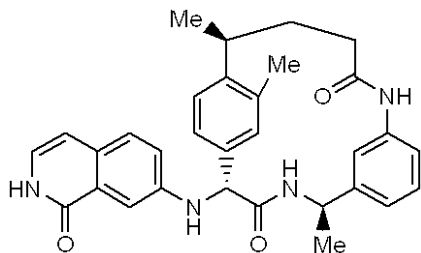
(実施例 54)

(2R, 5R, 15S)-5, 15, 20-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.

50

2. 1^{6,10}] ヘニコサー 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

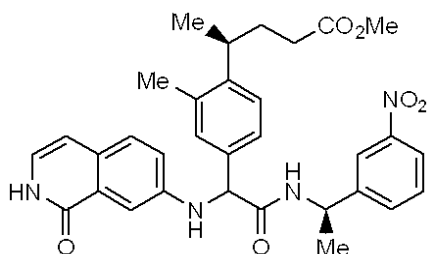
【化 3 5 9】



10

5 4 A :

【化 3 6 0】



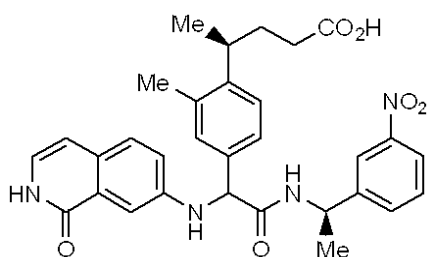
【0 5 0 8】

20

4 1 E の調製に用いた手順と同様に、4 1 D (0.16 g、0.640 mmol)、中間体 3 (100 mg、0.342 mmol) および 2-オキソ酢酸水和物の混合物を反応させた。生じた溶液を、BOP および DIEA を用いて塩酸 (R)-1-(3-ニトロフェニル)エタンアミンと反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (0~10% のジクロロメタン/メタノール) によって精製して、5 4 A が定量的収率で茶色固形物として得られた。¹H NMR により回転異性体およびジアステレオマーの混合物が示された; MS (ESI) m/z 571.6 (M+H)⁺。

5 4 B :

【化 3 6 1】



30

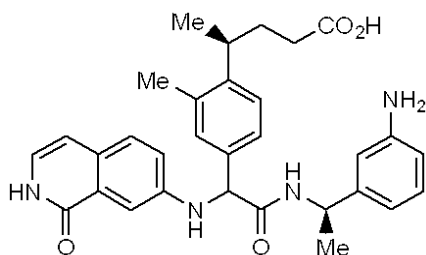
【0 5 0 9】

MeOH (1 mL) および THF (2.000 mL) 中の 5 4 A (0.45 g、0.789 mmol) に、LiOH (5 mL、5.00 mmol) を加えた。反応を 2 時間、室温で攪拌した。溶媒を除去し、残渣を 1 N の HCl で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物を、数滴のメタノールを含む少量のクロロホルムに溶かし、12 g のシリカゲルカートリッジに装填し、これを 0~10% のジクロロメタン/メタノールで 40 分間の期間にわたって溶出させた。溶媒の蒸発後、黄色固形物として、5 4 B (0.35 g、85% の収率) を得た。¹H NMR により回転異性体およびジアステレオマーの混合物が示された。MS (ESI) m/z 557.6 (M+H)⁺。

40

5 4 C :

【化 3 6 2】



【0 5 1 0】

MeOH (5 mL) 中の 5 4 B (0.35 g、0.629 mmol) に、窒素下で、Pd/C (0.1 g、0.094 mmol) を加えた。フラスコに N₂ をパージし、脱気した (3×)。その後、H₂ バルーンを系に導入し、パージおよび脱気した (3×)。1 滴の 6 N の HCl を加え、反応を室温で 5 時間攪拌した。触媒をセライトで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を合わせ、蒸発させて、5 4 C (0.26 g、78% の収率) が薄茶色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 527.6 (M+H)⁺。

実施例 5 4

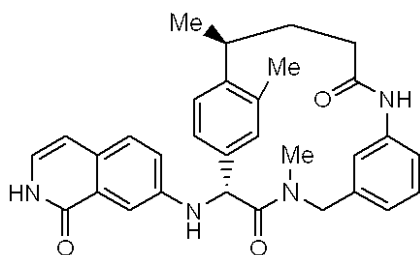
【0 5 1 1】

ジクロロメタン (60 mL) および DMF (6 mL) 中の BOP (0.432 g、0.976 mmol) および DMAP (0.238 g、1.952 mmol) の溶液に、室温で、DMF (5.0 mL) 中の 5 4 C (0.257 g、0.488 mmol) および DIEA (0.256 mL、1.464 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 9 時間かけて加えた。反応混合物に 0.5 N の HCl (30 mL) を加え、10 分間攪拌した。有機層を収集し、水性物をジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の蒸発後、粗残渣を 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA に溶かし、C18 Phenomenex Luna カラム (30 mm × 100 mm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (4 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った：10 分間で 10~90% の B；その後、2 分間で 90% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA である。画分を収集し、異性体を、Chiralpak AD カラムを備えた調製用 HPLC を用いてさらに精製および分割した。残渣をエタノールに溶かした。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：0.1% DEA を含む 60% の EtOH/ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピーク (51 mg、41% の収率) は実施例 5 4 であることが確認された：キラル HPLC：13.06 分の保持時間-分析用キラル HPLC、Chiralpak AD (4.6 × 250 mm、10 μ) カラム、60% のエタノール：ヘプタン、0.1% DEA。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.12 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.37 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.78 - 1.89 (m, 1 H) 2.16 (s, 3 H) 2.19 - 2.26 (m, 1 H) 2.28 - 2.47 (m, 2 H) 2.93 - 3.05 (m, 1 H) 4.82 (d, J=6.57 Hz, 1 H) 5.03 (s, 1 H) 6.07 - 6.12 (m, 1 H) 6.46 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.55 - 6.61 (m, 1 H) 6.82 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.06 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.12 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 3 H) 7.47 - 7.52 (m, 2 H) 8.49 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 9.41 (s, 1 H); MS (ESI) m/z 509.5 (M+H)⁺。分析用 HPLC (方法 B)：カラム A：10.83 分、99%；カラム B：11.15 分、99%。

(実施例 5 5)

(2R, 15S)-4, 15, 20-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-4, 11-ジアザトリシクロ [14. 2. 2. 1^{6, 10}] ヘニコサ-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化 3 6 3】



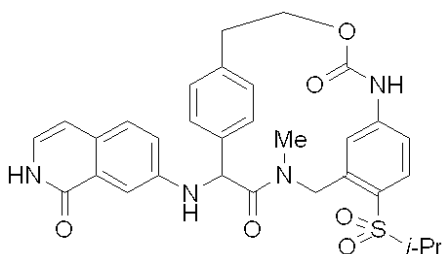
【0 5 1 2】

実施例 5 3 (0.028 g、0.048 mmol) および Pd/C (0.0051 g、4.79 μ mol) に MeOH (5 mL) を加えた。反応器を N₂ でフラッシュし、脱気した (3 $\times$)。水素バルーンを導入した。反応を室温で 4 時間攪拌した。触媒をセライトで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を合わせ、蒸発させた。粗残渣を、C18 Phenomenex Luna カラム (30 mm $\times$ 100 mm、5 μ) を備えた調製用 HPLC を用いて精製した。UV 検出器は 254 nm に設定した。分割は勾配方法を用いて行った：10 分間で 10 $\sim$ 60% の B；その後、2 分間で 60% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA である。試料を凍結乾燥して、実施例 5 5 (16.5 mg、66% の収率) が黄色非晶質固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.15 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.78 - 1.88 (m, 1 H) 2.20 (s, 3 H) 2.23 - 2.39 (m, 3 H) 2.95 - 3.04 (m, 1 H) 3.29 (s, 3 H) 3.82 (d, J=16.42 Hz, 1 H) 5.30 (d, J=16.17 Hz, 1 H) 5.59 (s, 1 H) 5.81 (s, 1 H) 6.48 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.59 - 6.66 (m, 1 H) 6.82 - 6.89 (m, 2 H) 7.07 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.11 (t, J=7.71 Hz, 1 H) 7.20 (dd, J=8.72, 2.65 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.46 (dd, J=7.83, 1.77 Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 509.5 (M+H)⁺ 分析用 HPLC (方法 B) : カラム A : 10.01 分、99% ; カラム B : 10.93 分、98%。

(実施例 5 6)

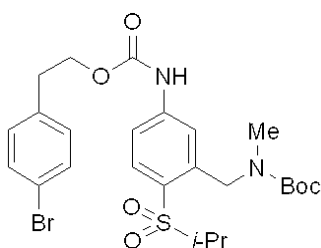
4-メチル-2-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-7-(プロパン-2-スルホニル)-13-オキサ-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化 3 6 4】



5 6 A :

【化 3 6 5】



【0 5 1 3】

10

20

30

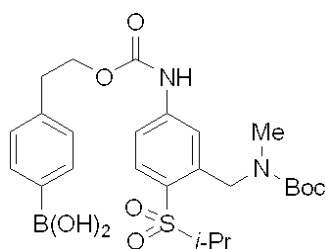
40

50

29Aの調製に用いた手順と同様に、中間体11を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで4-ブロモフェネチルアルコール(0.445ml、3.18mmol)およびTEAと反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム(40g)に加え、EtOAc/ヘキサン(40分間で0~100%)で溶出させて、56A(1.5g、99%)が無色の油状物として得られた。LCMS 469、471 [M+H-Boc]。

56B:

【化366】



10

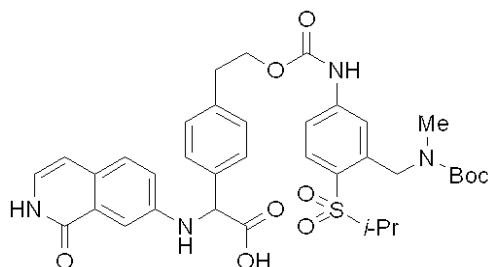
【0514】

29Bの調製に用いた手順と同様に、56A(1.75g、3.07mmol)をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン、酢酸カリウムおよび(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(0%~100%のEtOAc/ヘキサンおよび調製用HPLC(CH₃CN/H₂O、0.1%のTFA)によって精製して、56B(1g、61%)が白色固形物として得られた。

20

56C:

【化367】



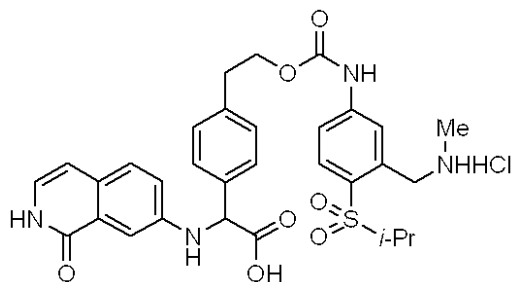
30

【0515】

1Eの調製に用いた手順と同様に、56B(320mg、0.599mmol)、中間体3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中に0%~20%のMeOH)によって精製して、56C(240mg、57%)が黄色固形物として得られた。LCM 706 [M+H]

56D:

【化368】



40

【0516】

100mLのフラスコ内に、酢酸エチル(8.5mL)中の56C(240mg、0.340mmol)を加えて、黄色溶液が得られた。ジオキサン中の4NのHCl(8.49mL、34.0mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。LCMSにより反

50

応の完了が示されたが、約 10 % までの不純物を含んでいた。溶媒を除去して、56D (218 mg、100 %) が黄色固形物として得られた。LCMS 607 [M+H]。

実施例 56

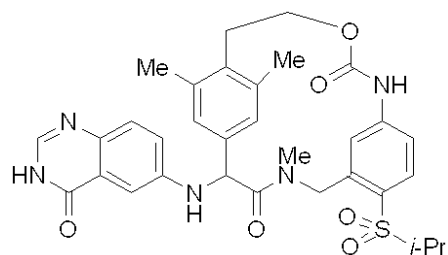
【0517】

CH₂Cl₂ (40 mL) 中の BOP (300 mg、0.678 mmol) および DMA P (166 mg、1.356 mmol) の溶液に、40 °C で、DMF (3.0 mL) 中の 56D (218 mg、0.339 mmol) および DIEA (0.118 mL、0.678 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 3.0 時間かけて加えた。溶媒を除去し、残渣を CHCl₃ (60 mL) によって希釈し、この溶液に水 (20 mL) およびブライン (20 mL) を加えた。層を分離し、水層を CHCl₃ (20 mL) で再度抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の蒸発後、これを MeOH/DMF (10.0 mL、1:1) に溶かし、12 分間で 0.1 % の TFA を含む 80 % の水〜アセトニトリル中の 10 % の水で溶出させる AXIA カラム (5 回の注入) を用いた調製用 HPLC によって精製した。実施例 56 (17 mg、8.52 % の収率) がラセミ混合物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.20 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 1.31 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 2.81 - 3.00 (m, 1 H) 3.09 - 3.25 (m, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 3.43 - 3.57 (m, 1 H) 4.02 - 4.10 (m, 1 H) 4.17 (d, J=17.58 Hz, 1 H) 4.78 - 4.87 (m, 1 H) 5.61 (d, J=17.14 Hz, 1 H) 5.65 (s, 1 H) 6.54 - 6.58 (m, 2 H) 6.85 (dd, J=8.35, 2.20 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.10 - 7.19 (m, 2 H) 7.23 (dd, J=8.57, 2.42 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=8.79 Hz, 3 H) 7.71 - 7.77 (m, 2 H). MS (ESI) m/z 589 (M+H)⁺ 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 7.19 分、90 % ; カラム B : 7.21 分、91 %。

(実施例 57)

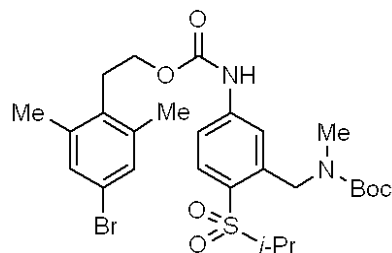
4, 17, 20-トリメチル-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-7-(プロパン-2-スルホニル)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化369】



57A :

【化370】



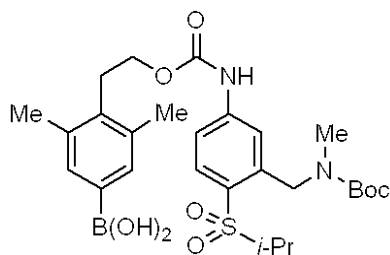
【0518】

29A の調製に用いた手順と同様に、3E を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで 7C (803 mg、3.50 mmol) および TEA と反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム (40 g) に加え、EtOAc/ヘキサン (40 分間で 0 ~ 100 %) で溶出させて、57A (1.7 g、99 %) が白色泡沫固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.26 (d, J=6.59 Hz, 6 H) 1.45 (d, J=43.06 Hz, 9 H) 2.36

(s, 6 H) 2.95 (s, 3 H) 3.03 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 3.27 - 3.37 (m, 1 H) 4.24 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 4.82 (s, 2 H) 7.17 (s, 2 H) 7.44 - 7.73 (m, 2 H) 7.82 (d, J=8.79 Hz, 1 H). LCMS 597、599 [M+H]。

57B:

【化371】



10

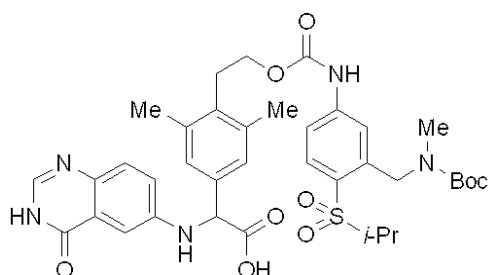
【0519】

29Bの調製に用いた手順と同様に、57A (1.7 g、2.84 mmol) をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン)、酢酸カリウムおよび(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(0%~100%のEtOAc/ヘキサンおよび調製用HPLC(CH₃CN/H₂O、0.1%のTFA)によって精製して、57B(0.92 g、57.5%)が白色固形物として得られた。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.21 - 1.31 (m, 6 H) 1.35 - 1.60 (m, 9 H) 2.39 (d, J=8.79 Hz, 6 H) 2.93 - 2.98 (m, 3 H) 3.04 - 3.15 (m, 2 H) 3.28 - 3.39 (m, 1 H) 4.21 - 4.31 (m, 2 H) 4.80 - 4.86 (m, 2 H) 7.20 - 7.44 (m, 2 H) 7.45 - 7.75 (m, 2 H) 7.83 (t, J=9.23 Hz, 1 H).

20

57C:

【化372】



30

【0520】

1Eの調製に用いた手順と同様に、57B(150 mg、0.267 mmol)、中間体4、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中に0%~20%のMeOH)によって精製して、57C(180 mg、92%)が黄色固形物として得られた。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.13 (d, J=7.03 Hz, 6 H) 1.33 (d, J=42.18 Hz, 9 H) 2.27 (s, 6 H) 2.82 (s, 3 H) 2.94 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 4.11 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 4.70 (s, 2 H) 4.94 (s, 1 H) 7.06 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 7.09 (s, 2 H) 7.19 (dd, J=9.01, 2.86 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.39 - 7.62 (m, 2 H) 7.69 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H). LCMS 736 [M+H]。

40

57D:

CN(C)CC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)C2=CC=C(C=C2)NC(=O)OCC3=C(C)C(=C(C)C3)C(=O)Nc4ccc5c(c4)cnc(=O)[nH]5

10

20

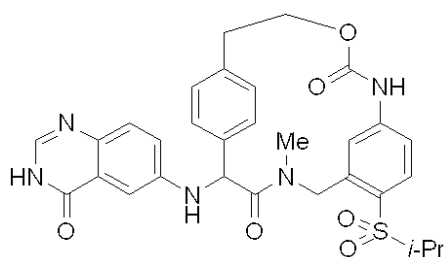
【 0 5 2 2 】

30

40

4-メチル-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-7-(プロパン-2-スルホニル)-1,3-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[1.4.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

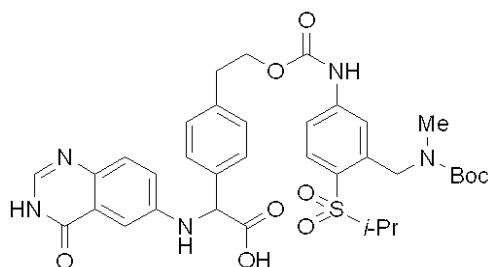
【化 3 7 4】



5 8 A :

【化 3 7 5】

10



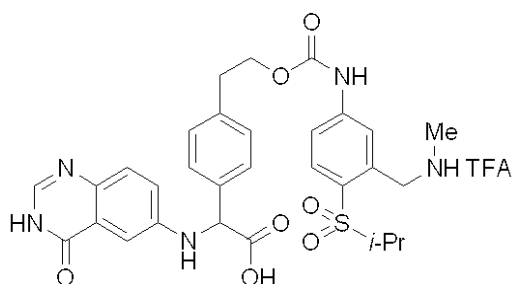
【0 5 2 3】

2 9 C の調製に用いた手順と同様に、5 6 B、中間体 4、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 中に 0 % ~ 2 0 % の Me OH）によって精製して、5 8 A（2 8 0 m g、6 6 % の収率）が黄色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 708 (M+H)⁺。

20

5 8 B :

【化 3 7 6】



30

【0 5 2 4】

5 6 D の調製に用いた手順と同一の手順を用いて、5 8 B を 5 8 A から得た。粗生成物を、1 2 分間で 0 . 1 % の T F A を含む 9 0 % の水 ~ アセトニトリル中の 1 0 % の水で溶出させる Luna カラム（3 回の注入）を用いた調製用 H P L C によって精製した。MS (ESI) m/z 607 (M+H)⁺。

実施例 5 8

【0 5 2 5】

40

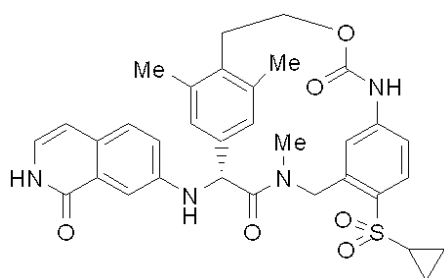
CH_2Cl_2 （2 0 m L）および DMF（3 m L）中の BOP（9 5 m g、0 . 2 1 4 m m o l）および DMAP（5 2 . 3 m g、0 . 4 2 8 m m o l）の溶液に、4 0 °C で、DMF（3 . 0 m L）中の 5 8 B（6 9 m g、0 . 1 0 7 m m o l）および DIEA（0 . 0 3 7 m L、0 . 2 1 4 m m o l）の溶液を、シリンジポンプを介して 3 . 0 時間かけて加えた。溶媒を除去し、残渣を CHCl_3 （6 0 m L）によって希釈し、この溶液に水（2 0 m L）およびブライン（2 0 m L）を加えた。層を分離し、水性物を CHCl_3 （2 0 m L）で再度抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒の蒸発後、これを Me OH / DMF（1 0 . 0 m L、1 : 1）に溶かし、1 2 分間で 0 . 1 % の T F A を含む 9 0 % の水 ~ アセトニトリル中の 1 0 % の水で溶出させる A X I A カラムを用いた調製用 H P L C によって精製した。実施例 5 8（7 . 0 m g、1 1 % の収率）がラセミ混合物とし

50

て得られた。 ^1H NMR (500 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 1.13 (d, $J=6.60$ Hz, 3 H) 1.23 (d, $J=6.60$ Hz, 3 H) 2.74 - 2.83 (m, 1 H) 2.84 - 2.90 (m, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 3.37 - 3.45 (m, 1 H) 3.99 (dd, $J=11.27, 2.47$ Hz, 1 H) 4.09 (d, $J=17.60$ Hz, 1 H) 4.72 - 4.77 (m, 1 H) 5.53 (d, $J=17.05$ Hz, 1 H) 5.58 (s, 1 H) 6.46 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H) 6.77 (dd, $J=8.25, 2.20$ Hz, 1 H) 7.04 (s, 2 H) 7.23 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H) 7.24 - 7.29 (m, 1 H) 7.37 (t, $J=9.35$ Hz, 2 H) 7.65 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 7.68 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H). LCMS 589 [M+H]. 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 5.83 分、99% ; カラム B : 6.33 分、99%。

(実施例 59)

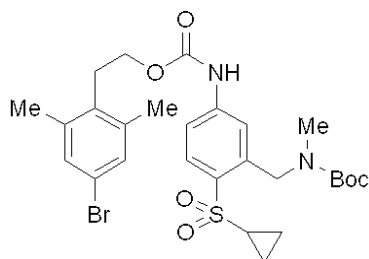
(R)-7-シクロプロパンスルホニル-4,17,20-トリメチル-2-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1(19),6,8,10(21),16(20),17-ヘキサエン-3,12-ジオン
【化 377】



20

59A :

【化 378】



30

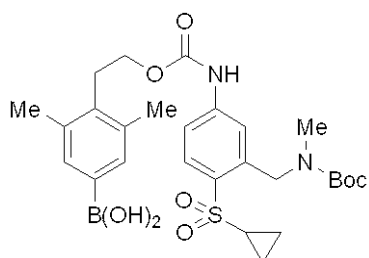
【0526】

29Aの調製に用いた手順と同様に、中間体11を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで7C(1.375 g、6.00 mmol)およびTEAと反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム(40 g)に加え、EtOAc/ヘキサン(40分間で0~100%)で溶出させて、59A(2.59 g、87%)が白色泡沫固形物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 1.02 - 1.10 (m, 2 H) 1.16 - 1.21 (m, 2 H) 1.46 (d, $J=50.09$ Hz, 9 H) 2.36 (s, 6 H) 2.69 - 2.83 (m, 1 H) 2.87 (t, $J=7.69$ Hz, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 3.04 (t, $J=7.69$ Hz, 2 H) 3.59 (t, $J=7.69$ Hz, 1 H) 4.24 (t, $J=7.69$ Hz, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 7.18 (s, 2 H) 7.61 (広幅, 1 H) 7.81 (d, $J=8.35$ Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 595、597 (M+H) $^+$ 。

40

59B :

【化 379】



50

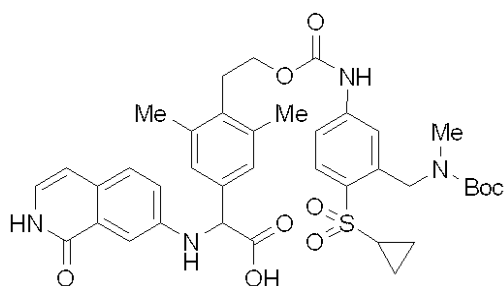
【0527】

29Bの調製に用いた手順と同様に、59A（2.5g、4.20mmol）をビス（ネオペンチルグリコラート）ジボロン）、酢酸カリウムおよび（1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）-ジクロロパラジウム（II）と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（0%~50%のEtOAc/ヘキサンおよび調製用HPLC（CH₃CN/H₂O、0.1%のTFA）によって精製して、59B（1.3g、55%）が白色固形物として得られた。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ ppm 1.03 - 1.10 (m, 2 H) 1.16 - 1.23 (m, 2 H) 1.46 (d, J=49.65 Hz, 9 H) 2.39 (s, 6 H) 2.72 - 2.84 (m, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 3.09 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 4.25 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 4.90 (s, 2 H) 7.22 - 7.42 (m, 2 H) 7.43 - 7.74 (m, 2 H) 7.81 (d, J=8.79 Hz, 1 H).

10

59C:

【化380】



20

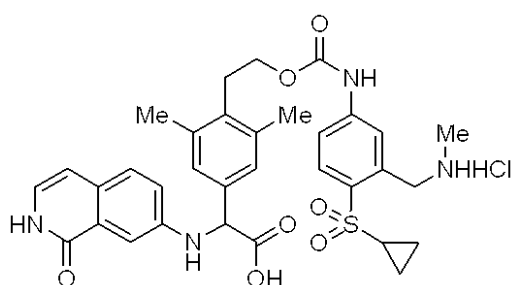
【0528】

1Eの調製に用いた手順と同様に、59B（200mg、0.357mmol）、中間体3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中に0%~20%のMeOH）によって精製して、59C（230mg、88%）が黄色固形物として得られた。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ ppm 1.03 - 1.09 (m, 2 H) 1.16 - 1.21 (m, 2 H) 1.45 (d, J=61.59 Hz, 9 H) 2.38 (s, 6 H) 2.76 (広幅, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 3.04 - 3.08 (m, 2 H) 4.23 (t, J=7.70 Hz, 2 H) 4.90 (s, 2 H) 5.07 (s, 1 H) 6.54 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 7.19 - 7.23 (m, 3 H) 7.31 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.44 - 7.72 (広幅, m, 2 H) 7.80 (d, J=8.80 Hz, 1 H), MS (ESI) m/z 733 (M+H)⁺.

30

59D:

【化381】



40

【0529】

150mLの丸底フラスコ内に、6mLのEtOAc中の59C（230mg、0.314mmol）を加え、ジオキサン中の4NのHCl（6277μL、25.1mmol）を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、真空下で終夜乾燥させて、59D（210mg、100%）が黄色固形物として得られた。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 1.03 - 1.08 (m, 2 H) 1.09 - 1.16 (m, 2 H) 2.33 (s, 6 H) 2.62 (t, J=5.22 Hz, 3 H) 2.98 (t, J=7.42 Hz, 2 H) 3.02 - 3.09 (m, 1 H) 4.23 (t, J=7.70 Hz, 2 H) 4.37 - 4.45 (m, 2 H) 5.03 (s, 1 H) 6.35 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.82 - 6.86 (m, 1 H) 7.16 - 7.18 (m, 1 H) 7.20 (s, 2 H) 7.22 - 7.26 (m, 2 H) 7.37 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.80, 2.20 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.81

50

(s, 2 H) 10.42 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 733 (M+H)⁺.

実施例 59

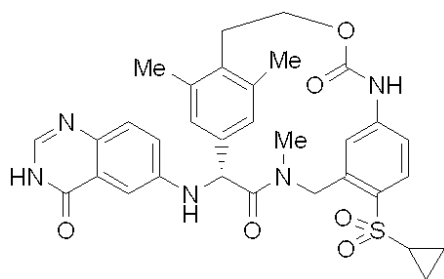
【0530】

CH₂Cl₂ (45 ml) 中の BOP (278 mg、0.628 mmol) および DMA P (153 mg、1.256 mmol) の溶液に、40℃で、DMF (3.0 mL) 中の 59D (210 mg、0.314 mmol) および DIEA (0.110 ml、0.628 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 3.0 時間かけて加えた。59D を添加した直後に、LC-MS により反応の完了が示された。溶媒を除去し、残渣を CH₃CN/H₂O (9:1) に溶かし、12 分間で 0.1% の TFA を含む 80% の水～アセトニトリル中の 10% の水で溶出させる AXIA カラム (3 回の注入) を用いた調製用 HPLC によって精製して、大環状分子 (29 mg) がラセミ混合物として得られた。粗環を別の合成からの物質 (35 mg) と共に 18 ml の 60% の MeOH/EtOH (1:1) / 20% のヘプタンに溶かし、Wheelk-01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いて精製した。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った: 60% の 1:1 のエタノール/メタノール:ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピークの画分を合わせて、実施例 59 (保持時間 = 12.5 分、12 mg、40% の収率) が得られた: ¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.98 - 1.13 (m, 3 H) 1.22 - 1.32 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H) 2.82 - 2.90 (m, 1 H) 2.93 (d, J=14.85 Hz, 1 H) 3.15 - 3.25 (m, 1 H) 3.39 (s, 3 H) 4.08 (s, 1 H) 4.28 (d, J=17.60 Hz, 1 H) 5.01 (s, 1 H) 5.56 (s, 1 H) 5.74 (d, J=17.60 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 6.54 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 6.80 - 6.85 (m, 1 H) 6.91 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 7.22 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 7.37 - 7.42 (m, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.71 (d, J=8.25 Hz, 1 H). キラル分析用 HPLC: カラム: Regis Wheelk-01 (R, R)、250 × 4.6 mm、内径 10 μm、移動相: 60% の (50/50 のメタノール-エタノール): 40% のヘプタン、UV 検出: 254 および 256 nm、保持時間 (分): 11.0 分。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 7.74 分、99%; カラム B: 7.75 分、99%。

(実施例 60)

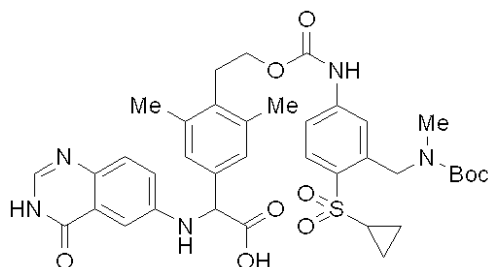
(R)-7-シクロプロパンスルホニル-4, 17, 20-トリメチル-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化382】



60A:

【化383】



10

20

30

40

50

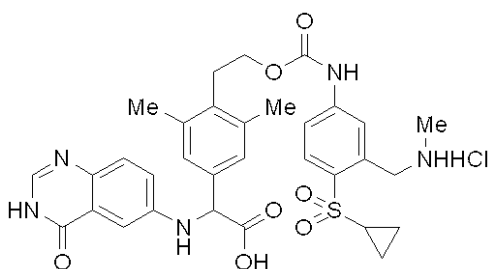
【0531】

1 E の調製に用いた手順と同様に、59 B (265 mg、0.473 mmol)、中間体 4、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中に0%~20%のMeOH) によって精製して、60 A (323 mg、93%) が黄色固形物として得られた。¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.03 - 1.10 (m, 2 H) 1.17 - 1.21 (m, 2 H) 1.46 (d, J=62.13 Hz, 9 H) 2.39 (s, 6 H) 2.71 - 2.84 (m, 1 H) 2.95 (s, 3 H) 3.07 (t, J=7.70 Hz, 2 H) 4.24 (t, J=7.70 Hz, 2 H) 4.91 (s, 2 H) 5.06 (s, 1 H) 7.16 - 7.23 (m, 3 H) 7.29 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.50 - 7.71 (m, 2 H) 7.80 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.83 - 7.89 (m, 1 H). MS (ESI) m/z 734 (M+H)⁺.

10

60 B :

【化384】



20

【0532】

150 mL の丸底フラスコ内に、9 mL の EtOAc 中の 60 A (320 mg、0.436 mmol) を加え、ジオキサン中の 4 N の HCl (8721 μL、34.9 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、60 B (278 mg、95%) の黄色固形物まで真空下で終夜乾燥させた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.01 - 1.09 (m, 2 H) 1.09 - 1.15 (m, 2 H) 2.34 (s, 6 H) 2.61 (t, J=5.22 Hz, 3 H) 2.98 (t, J=7.42 Hz, 2 H) 3.04 - 3.11 (m, 1 H) 4.22 (t, J=7.70 Hz, 2 H) 4.40 (t, J=5.77 Hz, 2 H) 5.10 (s, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.19 (s, 2 H) 7.43 (dd, J=9.07, 2.47 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 7.68 (dd, J=8.80, 2.20 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 8.56 - 8.68 (m, 1 H) 8.95 (s, 2 H) 10.44 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 634 (M+H)⁺.

30

実施例 60

【0533】

CH₂Cl₂ (60 mL) 中の BOP (0.367 g、0.830 mmol) および DMAP (0.203 g、1.659 mmol) の溶液に、40℃で、DMF (3.0 mL) 中の 60 B (0.278 g、0.415 mmol) および DIEA (0.145 mL、0.830 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して3.0時間かけて加えた。溶媒を除去し、残渣を CH₃CN/H₂O (9:1) に溶かし、12分間で0.1%のTFAを含む80%の水〜アセトニトリル中の10%の水で溶出させる AXIA カラム (3回の注入) を用いた調製用 HPLC によって精製した。粗環 (35 mg、14%の収率) がラセミ混合物として得られた。ラセミ体 (32 mg) を 22 mL の 60% の MeOH/EtOH (1:1) / 20% のヘプタンに溶かし、Wheeler-01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いて分割した。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った: 60% の 1:1 のエタノール/メタノール:ヘプタンで40分間、流速 20 mL/分。第2のピークの画分 (保持時間 = 14.5分、11 mg、40%の収率) を合わせて、実施例 60 が得られた: ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.00 - 1.14 (m, 3 H) 1.22 - 1.32 (m, 1 H) 2.30 (s, 3 H) 2.49 (s, 3 H) 2.83 - 2.90 (m, 1 H) 2.94 (d, J=14.29 Hz, 1 H) 3.15 - 3.26 (m, 1 H) 3.39 (s, 3 H) 4.09 (s, 1 H) 4.29 (d, J=17.04 Hz, 1 H) 4.97 - 5.09 (m, 1 H) 5.56 (s, 1 H) 5.75 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 6.79 - 6.86 (m, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 7.45 (d, J=4.40 Hz, 2 H) 7.72 (d, J=8.

40

50

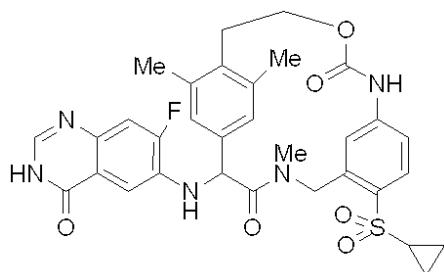
79 Hz, 1 H) 7.84 (s, 1 H).キラル分析用HPLC：カラム：Regis Wheelk-01 (R, R)、250×4.6 mm、内径10 μm、移動相：60%の(50/50のメタノール-エタノール)：40%のヘプタン、UV検出：254および256 nm、保持時間(分)：12.34分。分析用HPLC(方法A)：カラムA：6.19分、99%；カラムB：6.74分、99%。

(実施例61)

7-シクロプロパンスルホニル-2-(7-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-4,17,20-トリメチル-13-オキサ-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19),6,8,10(21),16(20),17-ヘキサエン-3,12-ジオン

【化385】

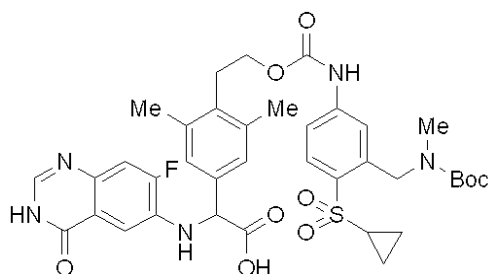
10



61A：

20

【化386】



【0534】

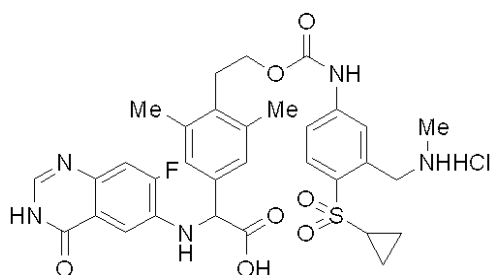
30

1Eの調製に用いた手順と同様に、59B(120 mg、0.214 mmol)、中間体12、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中に0%~20%のMeOH)によって精製して、61A(146 mg、91%)が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 752 (M+H)⁺。

61B：

【化387】

40



【0535】

150 mLの丸底フラスコ内に、4 mLのEtOAc中の61A(146 mg、0.194 mmol)を加え、ジオキサン中の4 NのHCl(3880 μL、15.52 mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、真空下で終夜乾燥させて、61B(110 mg、82%)が黄色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 1.13 (d, J=4.95 Hz, 2 H) 1.20 (d, J=3.85 Hz, 2 H) 2.40 (s, 6 H) 2.82 (

50

s, 3 H) 3.05 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 3.24 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 4.26 (t, J=7.42 Hz, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 5.40 (s, 1 H) 7.31 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.36 (s, 2 H) 7.82 - 7.96 (m, 3 H) 8.05 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 9.79 (s, 2 H) 10.46 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 650 (M-H)⁻.

実施例 6 1

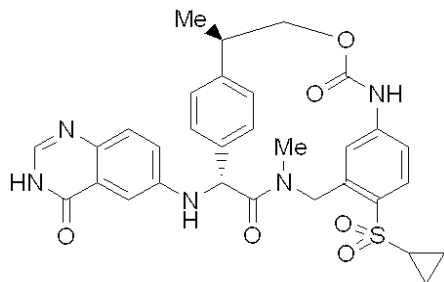
【0536】

CH₂Cl₂ (30 mL) 中の BOP (0.141 g、0.320 mmol) および DMAP (0.078 g、0.639 mmol) の溶液に、40℃で、DMF (3.0 mL) 中の 61B (0.110 g、0.160 mmol) および DIEA (0.056 mL、0.320 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 3.0 時間かけて加え、反応の混合 40℃で 30 分間続けた。溶媒を除去し、残渣を CH₃CN/H₂O (9:1) に溶かし、12 分間で 0.1% の TFA を含む 90% の水～アセトニトリル中の 20% の水で溶出させる AXIA カラム (2 回の注入) を用いた調製用 HPLC によって精製した。実施例 6 1 (12 mg、12% の収率) がラセミ混合物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.03 - 1.17 (m, 3 H) 1.23 - 1.32 (m, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 2.51 (s, 3 H) 2.85 - 2.96 (m, 2 H) 3.13 - 3.23 (m, 1 H) 3.37 (s, 3 H) 4.11 (s, 1 H) 4.28 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 4.96 - 5.08 (m, 1 H) 5.66 (s, 1 H) 5.76 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 7.32 (d, J=12.09 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.72 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 9.49 (s, 1 H). LCMS 634 [M+H]⁺.

(実施例 6 4)

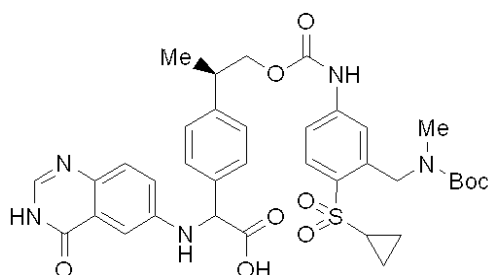
(2R, 15R) - 7-シクロプロパンスルホニル-4, 15-ジメチル-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサー 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化388】



64A :

【化389】



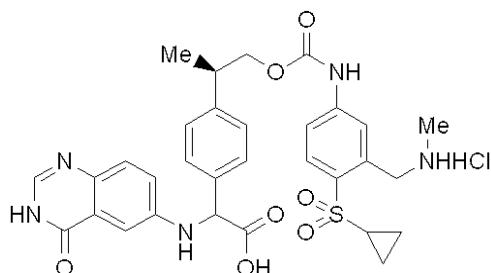
【0537】

1E の調製に用いた手順と同様に、32F (200 mg、0.366 mmol)、中間体 4、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中に 0% ~ 20% の MeOH) によって精製して、64A (230 mg、0.320 mmol、87% の収率) が黄色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.02 - 1.09 (m, 2 H) 1.15 - 1.21 (m, 2 H) 1.31 (d, J=7.15 Hz, 3 H)

1.44 (d, J=67.63 Hz, 9 H) 2.64 - 2.85 (m, J=3.85 Hz, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 3.16 (q, J=6.96 Hz, 1 H) 4.25 (d, J=7.15 Hz, 2 H) 4.85 - 4.93 (m, 2 H) 5.16 (s, 1 H) 7.17 (dd, J=4.95, 2.75 Hz, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 3 H) 7.41 - 7.64 (m, J=29.69, 8.25 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 7.77 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.82 - 7.86 (m, 1 H). LCMS 720 [M+H].

6 4 B :

【化 3 9 0】



10

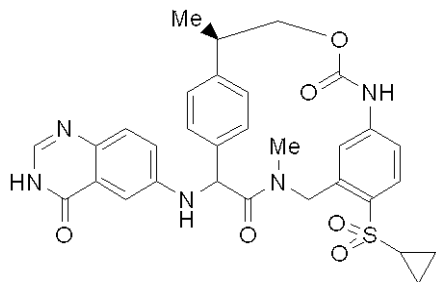
【0 5 3 8】

100 mL の丸底フラスコ内に、6 mL の EtOAc 中の 6 4 A (230 mg、0.32 mmol) を加え、ジオキサン中の 4 N の HCl (6.4 mL、25.6 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、6 4 B (210 mg、100%) の黄色固形物まで真空下で終夜乾燥させた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.12 (d, J=4.95 Hz, 2 H) 1.19 (d, J=4.40 Hz, 2 H) 1.31 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 2.81 (s, 3 H) 3.11 - 3.30 (m, 2 H) 4.18 - 4.37 (m, 2 H) 4.63 (s, 2 H) 5.44 (s, 1 H) 7.36 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.62 - 7.68 (m, 2 H) 7.88 - 7.93 (m, 3 H) 7.98 - 8.05 (m, 3 H) 8.94 (s, 1 H) 9.83 (s, 2 H) 10.32 - 10.59 (m, 1 H). LCMS 620 [M+H].

20

6 4 C :

【化 3 9 1】



30

【0 5 3 9】

CH₂Cl₂ (60 mL) 中の BOP (283 mg、0.640 mmol) および DMA P (156 mg、1.280 mmol) の溶液に、40 °C で、DMF (4.0 mL) 中の 6 4 B (210 mg、0.32 mmol) および DIEA (0.112 mL、0.64 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 4.5 時間かけて加えた。反応を 40 °C で 30 分間続けた。LC-MS により反応の完了が示された。溶媒を除去し、残渣を 200 mL の EtOAc で希釈し、H₂O およびブラインによって洗浄し、有機層を MgSO₄ によって乾燥させ、濃縮した。残渣を CH₃CN/H₂O (9:1) に溶かし、12 分間で 0.1% の TFA を含む 90% の水〜アセトニトリル中の 10% の水で溶出させる AXIA カラム (2 回の注入) を用いた調製用 HPLC によって精製して、6 4 C (80 mg、70% 純粋) が得られた。LCMS 602 [M+H].

40

実施例 6 4

【0 5 4 0】

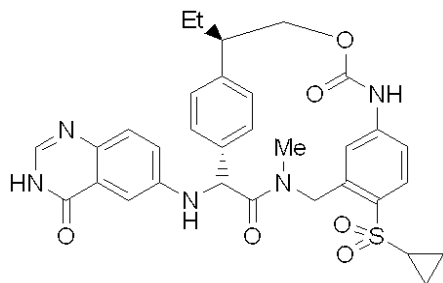
6 4 C (80 mg、70% 純粋) を 22 mL の 60% の MeOH/EtOH (1:1) / 20% のヘプタンに溶かし、Whe l k o - 0 1 カラムを備えた調製用 HPLC を用い

50

て精製した。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：60%の1：1のエタノール／メタノール：ヘプタンで40分間、流速20 mL／分。第2のピークの画分（保持時間＝15.10分、6 mg、6%の収率）を合わせて、実施例64が得られた：¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 0.98 - 1.14 (m, 2 H) 1.22 - 1.33 (m, 2 H) 1.37 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2.85 - 2.92 (m, 1 H) 3.00 - 3.08 (m, 1 H) 3.39 (s, 3 H) 3.90 (dd, J=10.99, 4.40 Hz, 1 H) 4.27 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 4.55 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 5.67 (s, 1 H) 5.76 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 6.83 (dd, J=8.24, 2.20 Hz, 1 H) 7.08 - 7.14 (m, 1 H) 7.15 - 7.20 (m, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 7.43 - 7.48 (m, 1 H) 7.51 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.79 - 7.87 (m, 2 H).キラル分析用HPLC：カラム：Regis Wheelk-01 (R, R)、250×4.6 mm、内径10 μ m、移動相：60%の(50/50のメタノール-エタノール)：40%のヘプタン、UV検出：254および256 nm、保持時間(分)：13.63分。分析用HPLC(方法A)：カラムA：6.09分、99%；カラムB：6.61分、99%。

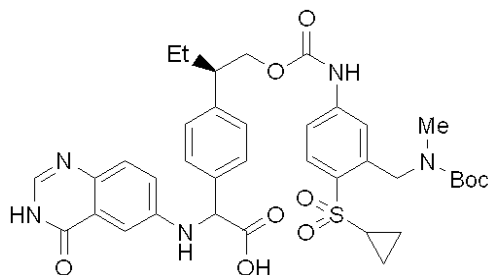
(実施例65)

(2R, 15R) - 7-シクロプロパンスルホニル-15-エチル-4-メチル-2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-13-オキサ-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン
【化392】



65A:

【化393】

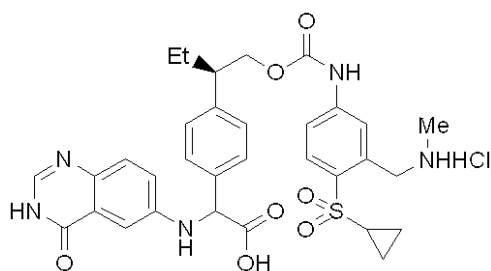


【0541】

1Eの調製に用いた手順と同様に、33D(200 mg、0.357 mmol)、中間体4、およびグリオキシル酸一水和物を25分間反応させ、フラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中に0%~20%のMeOH)によって精製して、65A(215 mg、0.295 mmol、82%の収率)が黄色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 0.83 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.00 - 1.11 (m, 2 H) 1.14 - 1.21 (m, 2 H) 1.44 (d, J=48.37 Hz, 9 H) 1.64 (dd, J=7.70, 3.85 Hz, 1 H) 1.74 - 1.92 (m, 1 H) 2.76 (m, 1 H) 2.87 - 2.97 (m, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 4.20 - 4.30 (m, 1 H) 4.30 - 4.40 (m, 1 H) 4.89 (s, 2 H) 5.15 (s, 1 H) 7.18 (dd, J=6.05, 2.75 Hz, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 3 H) 7.41 - 7.61 (m, J=23.91, 8.52 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.52 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.77 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H).LCMS 734 [M+H]。

6 5 B :

【化 3 9 4】



10

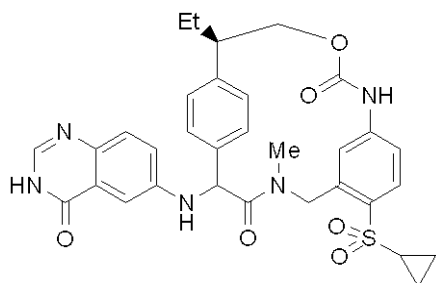
【0 5 4 2】

100 mL の丸底フラスコ内に、6 mL の EtOAc 中の 65A (215 mg、0.293 mmol)、ジオキサン中の 4N の HCl (5.86 mL、23.44 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、65B (196 mg、100%) の黄色固形物まで真空下で終夜乾燥させた。¹H NMR (400 MHz, DMF-d₇) δ ppm 0.76 - 0.84 (m, 3 H) 1.12 (d, J=5.50 Hz, 2 H) 1.20 (d, J=3.85 Hz, 2 H) 1.57 - 1.75 (m, 1 H) 1.75 - 1.94 (m, 1 H) 2.88 - 3.00 (m, 1 H) 3.15 - 3.27 (m, 1 H) 4.27 - 4.37 (m, J=6.60, 6.60 Hz, 2 H) 4.62 (s, 2 H) 5.44 (s, 1 H) 7.39 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 7.62 - 7.68 (m, 2 H) 7.89 - 7.93 (m, 3 H) 7.97 - 8.04 (m, 3 H) 8.96 (s, 1 H) 9.82 (s, 2 H) 10.47 (d, J=10.44 Hz, 1 H) LCMS 634 [M+H]。

20

6 5 C :

【化 3 9 5】



30

【0 5 4 3】

CH₂Cl₂ (50 mL) および DMF (5.0 mL) 中の BOP (259 mg、0.586 mmol) および DMAP (143 mg、1.172 mmol) の溶液に、40 °C で、DMF (4.0 mL) 中の 65B (196 mg、0.293 mmol) および DIEA (0.102 mL、0.586 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 5 時間かけて加え、その後、反応混合物を 30 分間攪拌した。LC-MS により反応の完了が示された。溶媒を除去し、残渣を 200 mL の EtOAc によって希釈し、H₂O およびブラインによって洗浄し、有機層を MgSO₄ によって乾燥させ、濃縮した。残渣を CH₃CN / H₂O (9 : 1) に溶かし、12 分間で 0.1% の TFA を含む 90% の水〜アセトニトリル中の 10% の水で溶出させる AXIA カラム (2 回の注入) を用いた調製用 HPLC によって精製して、65C が得られた。LCMS 616 [M+H]。

40

実施例 6 5

【0 5 4 4】

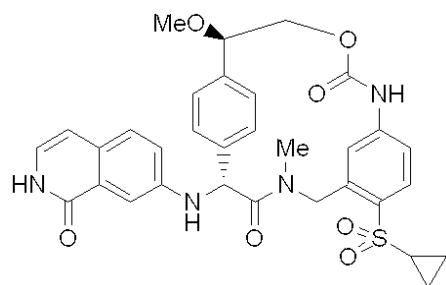
65C を 20 mL の 60% の MeOH / EtOH (1 : 1) / 20% のヘプタンに溶かし、Wheeler-01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いて精製した。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：60% の 1 : 1 のエタノール / メタノール : ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL / 分。第 2 のピークの画分 (保持時間 = 13.83 分、9.4 mg、5.21% の収率) を合わせて、実施例 6 5 が得られた：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.92 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 0.95 - 1.11 (m, 3 H) 1.20 - 1.35 (m, 1 H) 1.69 - 1.93 (m, 2 H) 2.73 - 2.90 (m, 2 H) 3.39 (s, 3 H) 3.94 (dd, J=10.99, 3.85

50

Hz, 1 H) 4.27 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 4.59 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 5.67 (s, 1 H) 5.75 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 6.75 - 6.89 (m, 1 H) 7.06 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 2 H) 7.42 - 7.52 (m, 2 H) 7.71 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.79 - 7.88 (m, 2 H). キラル分析用 HPLC : カラム : Regis Wheelk-01 (R, R)、250×4.6 mm、内径 10 μm、移動相 : 60% の (50/50 のメタノール-エタノール) : 40% のヘプタン、UV 検出 : 254 および 256 nm、保持時間 (分) : 12.63 分。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 6.41 分、99% ; カラム B : 6.95 分、99%。

(実施例 66)

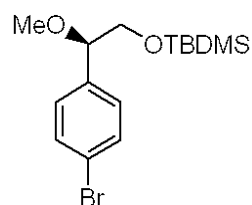
(2R, 15R) - 7-シクロプロパンスルホニル-15-メトキシ-4-メチル-2-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン
【化 396】



20

66A :

【化 397】



30

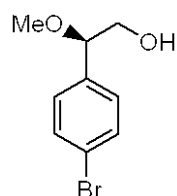
【0545】

39B (5.1 g、15.39 mmol) およびヨードメタン (7.03 mL、46.2 mmol) をアセトニトリル (80 mL) に溶かし、カリウム tert-ブトキシド (1.900 g、16.93 mmol) を加えた。混合物を室温で週末にかけて攪拌した。反応を 200 mL の飽和 NH₄Cl によって反応停止させ、EtOAc (2×200 mL) によって抽出し、合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、油状物まで濃縮した。残渣を少量のジクロロメタンに溶かし、120 g の ISCO カラムに加え、0~30% の EtOAc/ヘキサンで 40 分間溶出させた。66A (3.4、64% の収率) が無色の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.06 (s, 3 H) -0.03 (s, 3 H) 0.83 (s, 9 H) 3.28 (s, 3 H) 3.55 - 3.63 (m, 1 H) 3.73 - 3.80 (m, 1 H) 4.14 - 4.20 (m, 1 H) 7.18 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=8.24 Hz, 2 H).

40

66B :

【化 398】



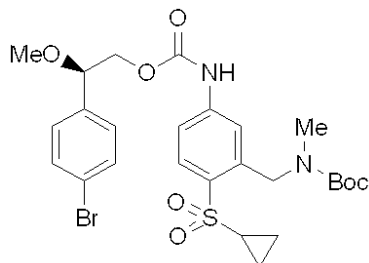
【0546】

50

250 mL のナシ型フラスコ内に、アセトニトリル (30 mL) 中の 66A (3.2 g、9.27 mmol) を加えて、無色の溶液が得られた。TBFA (18.53 mL、18.53 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応を 50 mL のブラインによって反応停止させ、EtOAc (2 × 100 mL) によって抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を少量のジクロロメタンに溶かし、120 g の ISCO カラムに加え、0 ~ 70 % の EtOAc / ヘキサンで 40 分間溶出させた。66B (1.9 g、89 % の収率) が透明な油状物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 3.20 (s, 3 H) 3.42 - 3.50 (m, 1 H) 3.50 - 3.58 (m, 1 H) 4.16 (dd, $J=7.42, 4.12$ Hz, 1 H) 7.18 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.44 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H). 66C :

10

【化 399】



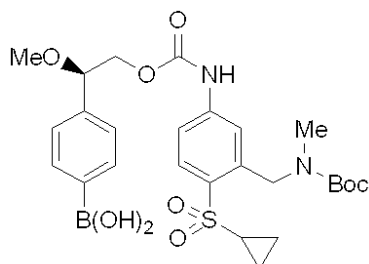
【0547】

20

29A の調製に用いた手順と同様に、中間体 11 を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで 66B (1 g、4.33 mmol) および TEA と反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム (40 g) に加え、EtOAc / ヘキサン (15 分間で 0 ~ 100 %) で溶出させて、66C (2.0 g、93 %) が泡沫固形物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 1.03 - 1.10 (m, 2 H) 1.16 - 1.21 (m, 2 H) 1.45 (d, $J=47.2$ Hz, 9 H) 2.71 - 2.82 (m, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 4.17 - 4.33 (m, 2 H) 4.50 (dd, $J=7.15, 3.85$ Hz, 1 H) 4.91 (s, 2 H) 7.32 (d, $J=8.24$ Hz, 2 H) 7.44 - 7.66 (m, 5 H) 7.81 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H). LCMS 597, 599 [M+H]. 66D :

【化 400】

30



【0548】

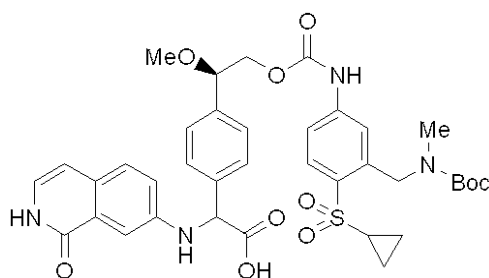
40

29B の調製に用いた手順と同様に、66C (2.0 g、3.35 mmol) をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン、酢酸カリウムおよび (1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) - ジクロロパラジウム (II) と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (0 % ~ 50 % の EtOAc / ヘキサンおよび調製用 HPLC ($\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$, 0.1 % の TFA)) によって精製して、66D (1.42 g、75 % の収率) が白色固形物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 1.04 - 1.09 (m, 2 H) 1.16 - 1.23 (m, 2 H) 1.46 (d, $J=53.61$ Hz, 9 H) 2.78 (s, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 3.29 (s, 3 H) 4.19 - 4.32 (m, 2 H) 4.53 (dd, $J=7.47, 3.95$ Hz, 1 H) 7.39 (d, $J=7.47$ Hz, 2 H) 7.46 - 7.59 (m, 2 H) 7.65 (d, $J=7.47$ Hz, 2 H) 7.80 (d, $J=8.35$ Hz, 1 H).

66E :

50

【化 4 0 1】



【 0 5 4 9】

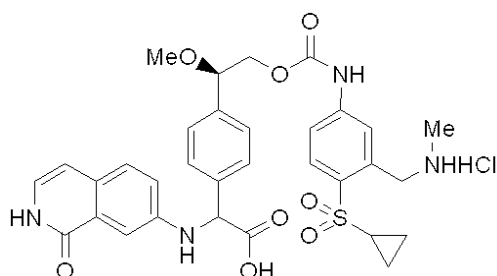
1 E の調製に用いた手順と同様に、6 6 D (3 0 0 m g 、 0 . 5 3 3 m m o l) 、 中間体 3 、 およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 中に 0 % ~ 2 0 % の MeOH) によって精製して、6 6 E (1 2 0 m g 、 3 1 %) が黄色固形物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 1.02 - 1.10 (m, 2 H) 1.16 - 1.21 (m, 2 H) 1.33 - 1.59 (m, 9 H) 2.77 (s, 1 H) 2.95 (s, 3 H) 3.27 (d, $J=3.08$ Hz, 3 H) 4.17 - 4.24 (m, 1 H) 4.24 - 4.34 (m, 1 H) 4.52 (dd, $J=7.25$, 4.17 Hz, 1 H) 4.90 (s, 2 H) 5.23 (s, 1 H) 6.54 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 6.90 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 7.22 (dd, $J=8.57$, 2.42 Hz, 1 H) 7.31 (t, $J=2.64$ Hz, 1 H) 7.38 - 7.45 (m, 3 H) 7.52 - 7.65 (m, 2 H) 7.62 (d, $J=8.35$ Hz, 2 H) 7.80 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H) .LCMS 735 [M+H]。

10

20

6 6 F :

【化 4 0 2】



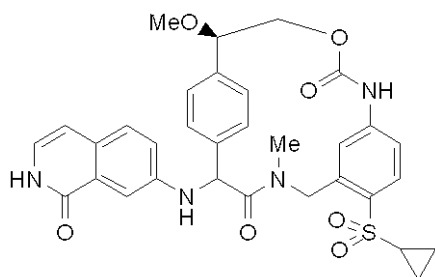
30

【 0 5 5 0】

1 0 0 m L の丸底フラスコ内に、1 0 m L の EtOAc 中の 6 6 E (1 2 0 m g 、 0 . 1 6 3 m m o l) 、 ジオキサン中の 4 N の HCl (1 1 . 0 4 m L 、 4 4 . 2 m m o l) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、6 6 F (1 0 5 m g 、 9 2 %) の黄色固形物まで真空下で終夜乾燥させた。LCMS 635 [M+H]。

6 6 G :

【化 4 0 3】



40

【 0 5 5 1】

CH_2Cl_2 (5 0 m L) および DMF (3 m L) 中の BOP (0 . 1 4 5 g 、 0 . 3 2 8 m m o l) および DMAP (0 . 0 8 0 g 、 0 . 6 5 6 m m o l) の溶液に、4 0 $^{\circ}\text{C}$ で、DMF (5 . 0 m L) 中の 6 6 F (0 . 1 1 g 、 0 . 1 6 4 m m o l) および DIEA (0 . 0 5 7 m L 、 0 . 3 2 8 m m o l) の溶液を、シリンジポンプを介して 5 . 0 時間

50

かけて加え、反応の混合を40℃で30分間続けた。溶媒を除去し、残渣をCH₃CN/H₂O(9:1)に溶かし、12分間で0.1%のTFAを含む90%の水～アセトニトリル中の20%の水で溶出させるAXIAカラム(2回の注入)を用いた調製用HPLCによって精製した。66Gが2つのジアステレオマーの混合物として得られた。LCMS 617 [M+H]。

実施例66

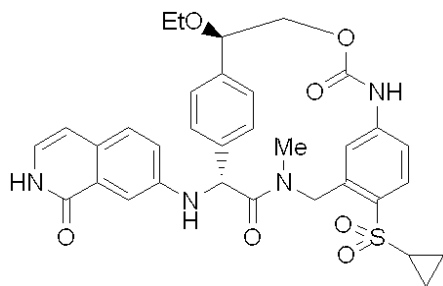
【0552】

66Gを12mLの60%のMeOH/EtOH(1:1)/20%のヘプタンに溶かし、Whealko-01カラムを備えた調製用HPLCを用いて精製した。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った:60%の1:1のエタノール/メタノール:ヘプタンで40分間、流速20mL/分。第2のピークの画分(保持時間=15.67分、8.5mg、9.4%の収率)を合わせて、実施例66が得られた:¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.90 - 1.09 (m, 2 H) 1.18 - 1.38 (m, 2 H) 2.77 - 2.94 (m, 1 H) 3.34 (s, 3 H) 3.39 (s, 3 H) 4.06 (dd, J=10.33, 4.61 Hz, 1 H) 4.19 - 4.39 (m, 2 H) 4.56 (t, J=10.33 Hz, 1 H) 5.62 - 5.81 (m, 2 H) 6.46 (s, 1 H) 6.55 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.10 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 2 H) 7.38 - 7.47 (m, 2 H) 7.62 (d, J=7.47 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=7.47 Hz, 1 H)。キラル分析用HPLC:カラム:Regis Whealko-01(R,R)、250×4.6mm、内径10μm、移動相:60%の(50/50のメタノール-エタノール):40%のヘプタン、UV検出:254および256nm、保持時間(分):13.63分。LCMS 617 [M+H]。分析用HPLC(方法A):カラムA:7.32分、99%;カラムB:7.37分、99%。

(実施例67)

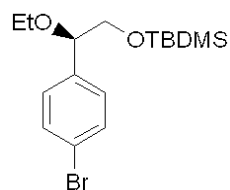
(2R, 15R)-7-シクロプロパンスルホニル-15-エトキシ-4-メチル-2-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化404】



67A:

【化405】



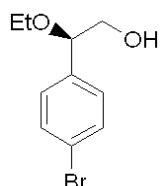
【0553】

39B(2.65g、8mmol)およびヨードエタン(3.74mL、24.0mmol)をアセトニトリル(40mL)に溶かし、カリウムtert-ブトキシド(0.987g、8.80mmol)を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。反応を100mLの飽和NH₄Clによって反応停止させ、EtOAc(2×100mL)によって抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、油状物まで濃縮した。残渣を少量のジクロロメタンに溶かし、40gのISCOカラムに加え、0~30%のEtOAc/ヘキサンで

40 分間溶出させた。67A (2.0、70%の収率)が無色の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.06 (s, 3 H) -0.03 (s, 3 H) 0.83 (s, 9 H) 1.17 (t, J=6.87 Hz, 3 H) 3.38 - 3.45 (m, 2 H) 3.57 (dd, J=10.44, 5.50 Hz, 1 H) 3.77 (dd, J=10.72, 6.87 Hz, 1 H) 4.25 - 4.29 (m, 1 H) 7.19 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 7.44 (d, J=8.24 Hz, 2 H)。

67B :

【化406】



10

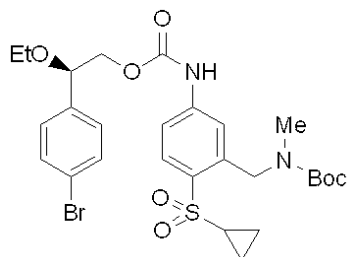
【0554】

250 mLのナシ型フラスコ内に、アセトニトリル (20 mL) 中の67A (2 g、5.57 mmol)を加えて、無色の溶液が得られた。TBAF (18.53 mL、18.53 mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。TLCにより反応の完了が示された。反応を50 mLのブラインによって反応停止させ、EtOAc (2×100 mL)によって抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を少量のジクロロメタンに溶かし、40 gのISCOカラムに加え、0~50%のEtOAc/ヘキサンで40分間溶出させた。67B (0.95 g、70%の収率)が透明な油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.18 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 3.42 (q, J=7.15 Hz, 2 H) 3.50 - 3.56 (m, 1 H) 3.58 - 3.66 (m, 1 H) 4.34 (dd, J=7.15, 4.40 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.24 Hz, 2 H) 7.50 (d, J=8.25 Hz, 2 H)。

20

67C :

【化407】



30

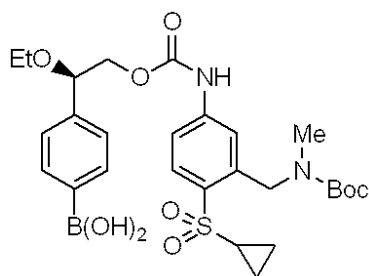
【0555】

29Aの調製に用いた手順と同様に、中間体11を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで67B (0.518 g、2.115 mmol)およびTEAと反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム (40 g)に加え、EtOAc/ヘキサン (15分間で2~40%)で溶出させて、67C (1.0 g、93%)が泡沫固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.02 - 1.10 (m, 2 H) 1.18 (t, J=7.03 Hz, 5 H) 1.45 (d, J=54.05 Hz, 9 H) 2.79 (s, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 3.45 (q, J=6.88 Hz, 2 H) 4.14 - 4.35 (m, 2 H) 4.61 (dd, J=7.03, 4.39 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=8.35 Hz, 2 H) 7.44 - 7.68 (m, 4 H) 7.81 (d, J=8.79 Hz, 1 H). LCMS 611、613 [M+H]。

40

67D :

【化 4 0 8】



【0 5 5 6】

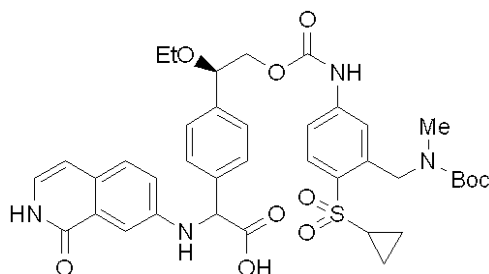
10

29Bの調製に用いた手順と同様に、67C（1g、1.635mmol）をビス（ネオペンチルグリコラート）ジボロン）、酢酸カリウムおよび（1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）ジクロロパラジウム（II）と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（0%～50%のEtOAc／ヘキサンおよび調製用HPLC（CH₃CN／H₂O、0.1%のTFA）によって精製して、67D（0.7g、74%の収率）が白色固形物として得られた。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ ppm 0.99 - 1.13 (m, 2 H) 1.19 (q, J=7.15 Hz, 5 H) 1.35 - 1.63 (m, 9 H) 2.70 - 2.83 (m, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 3.11 - 3.27 (m, 1 H) 4.17 - 4.34 (m, 2 H) 4.63 (dd, J=7.42, 4.12 Hz, 1 H) 4.91 (s, 1 H) 7.40 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 7.45 - 7.60 (m, 2 H) 7.63 (d, J=7.70 Hz, 2 H) 7.80 (d, J=8.79 Hz, 1 H).

20

67E:

【化 4 0 9】



30

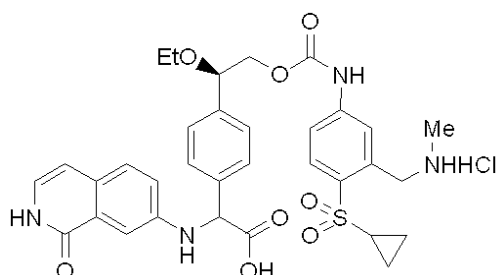
【0 5 5 7】

1Eの調製に用いた手順と同様に、67D（300mg、0.520mmol）、中間体3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中に0%～20%のMeOH）によって精製して、67E（200mg、51%）が黄色固形物として得られた。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ ppm 1.02 - 1.10 (m, 2 H) 1.13 - 1.21 (m, 5 H) 1.28 - 1.59 (m, 9 H) 2.76 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 2.95 (s, 3 H) 3.40 - 3.54 (m, 2 H) 4.16 - 4.36 (m, 2 H) 4.63 (dd, J=6.60, 4.40 Hz, 1 H) 5.22 (s, 1 H) 6.54 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.21 (dd, J=8.79, 2.20 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.38 - 7.44 (m, 2 H) 7.48 - 7.66 (m, 2 H) 7.60 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.80 (d, J=8.24 Hz, 1 H). LCMS 749 [M+H].

40

67F:

【化 4 1 0】



50

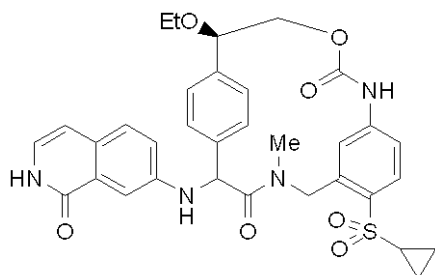
【0558】

100 mL の丸底フラスコ内に、5 mL の EtOAc 中の 67E (200 mg、0.267 mmol) を加え、ジオキサン中の 4N の HCl (5.340 mL、21.36 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を除去し、67F (180 mg、98%) の黄色固形物まで真空下で終夜乾燥させた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.07 - 1.13 (m, 2 H) 1.16 (t, J=6.87 Hz, 3 H) 1.23 - 1.29 (m, 2 H) 2.78 (s, 3 H) 2.83 - 2.91 (m, 1 H) 3.44 (q, J=6.96 Hz, 1 H) 4.19 - 4.28 (m, 1 H) 4.27 - 4.36 (m, 1 H) 4.48 (s, 2 H) 4.64 (dd, J=7.15, 3.85 Hz, 1 H) 5.29 (s, 1 H) 6.60 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.30 - 7.35 (m, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 3 H) 7.50 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.64 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H). LCMS 649 [M+H]。

10

67G :

【化411】



20

【0559】

ジクロロメタン (50 mL) および DMF (3 mL) 中の BOP (0.232 g、0.525 mmol) および DMAP (0.128 g、1.051 mmol) の溶液に、40 °C で、DMF (5.0 mL) 中の 67F (0.18 g、0.263 mmol) および DIEA (0.092 mL、0.525 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 5.0 時間かけて加え、反応の混合を 40 °C で 30 分間続けた。溶媒を除去し、残渣を CH₃CN/H₂O (9:1) に溶かし、12 分間で 0.1% の TFA を含む 90% の水〜アセトニトリル中の 20% の水で溶出させる AXIA カラム (2 回の注入) を用いた調製用 HPLC によって精製して、67G が 2 つのジアステレオアイソマーの混合物として得られた。LCMS 631 [M+H]。

30

実施例 67

【0560】

67G を 20 mL の 60% の MeOH/EtOH (1:1) / 20% のヘプタンに溶かし、Wheeler-01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いて精製した。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った: 60% の 1:1 のエタノール/メタノール:ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピークの画分 (保持時間 = 14.55 分、6 mg、7% の収率) を合わせて、実施例 67 が得られた: ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.87 - 1.09 (m, 3 H) 1.21 (t, J=6.87 Hz, 3 H) 1.26 - 1.39 (m, 1 H) 2.80 - 2.90 (m, 1 H) 3.39 - 3.63 (m, 2 H) 4.04 (dd, J=10.17, 4.67 Hz, 1 H) 4.27 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 4.42 (dd, J=10.17, 4.67 Hz, 1 H) 4.57 (t, J=10.17 Hz, 1 H) 5.70 (s, 1 H) 5.75 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 6.55 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.79 - 6.89 (m, 1 H) 6.92 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.09 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.16 - 7.30 (m, 2 H) 7.35 - 7.49 (m, 2 H) 7.64 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 9.48 (s, 1 H). キラル分析用 HPLC: カラム: Regis Wheeler-01 (R, R)、250 × 4.6 mm、内径 10 μm、移動相: 60% の (50/50 のメタノール-エタノール): 40% のヘプタン、UV 検出: 254 および 256 nm、保持時間 (分): 12.57 分。

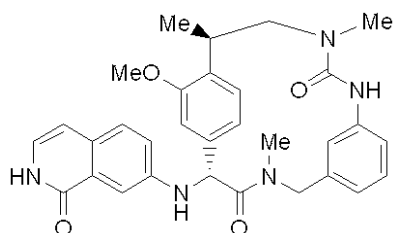
40

(実施例 68)

(2R, 15R) - 17-メトキシ-4, 13, 15-トリメチル-2-(1-オキソ-

50

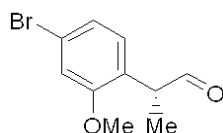
1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-4, 11, 13-トリアザ-トリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン
【化412】



10

68A :

【化413】



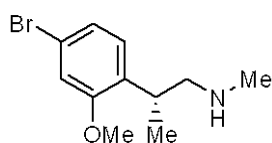
【0561】

25 mLのナシ型フラスコ内に、中間体9(1 g、4.08 mmol)およびジクロロメタン(10 mL)を加えて、無色の溶液が得られた。デスマーチンペルヨージナン(1.903 g、4.49 mmol)を室温に加え、混合物を2時間攪拌し、TLCにより反応の完了が示された。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を少量のジクロロメタンに溶かし、0~100%のEtOAc/ヘキサンで40分間溶出させた40 gのシリカゲルカラムによって精製した。68A(0.97 g、98%の収率)が無色の油状物として得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.36(d, J=7.03 Hz, 3 H) 3.73 - 3.87(m, 4 H) 6.96(d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.03(s, 1 H) 7.10(d, J=7.91 Hz, 1 H) 9.62(s, 1 H).

20

68B :

【化414】



【0562】

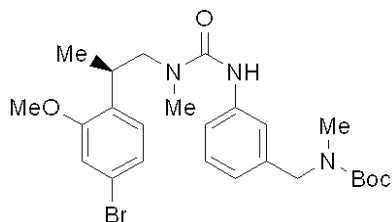
25 mLのナシ型フラスコ内に、MeOH(10 mL)中の68A(970 mg、3.99 mmol)を加えて、無色の溶液が得られた。2 Nのメチルアミン(2.99 mL、5.99 mmol)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム(302 mg、7.98 mmol)を0℃に加え、1時間で室温まで加温した。反応を50 mLの飽和NaHCO₃によって反応停止させ、その後、EtOAc(3×50 mL)によって抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して、68Bが油状物として得られた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.18(d, J=7.03 Hz, 3 H) 2.37(s, 3 H) 2.62 - 2.69(m, 1 H) 2.71 - 2.79(m, 1 H) 3.33 - 3.40(m, 1 H) 3.46(s, 3 H) 3.79(s, 3 H) 6.96(d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.00 - 7.03(m, 1 H) 7.03 - 7.07(m, 1 H).

40

LCMS 258、260 [M+H]。

68C :

【化 4 1 5】



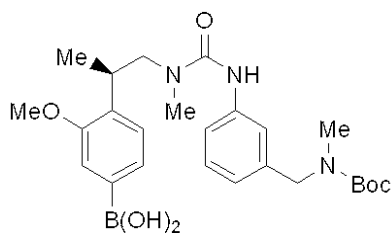
【 0 5 6 3】

29Aの調製に用いた手順と同様に、tert-ブチル3-アミノベンジル(メチル)カルバメート(1.007g、4.26mmol)を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで68B(1g、3.87mmol)およびTEAと反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム(120g)に加え、EtOAc/ヘキサン(40分間で0~100%)で溶出させて、68C(1.5g、74%)が泡沫固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.32 (d, J=6.15 Hz, 3 H) 1.45 (s, 9 H) 2.79 (d, J=17.58 Hz, 3 H) 2.97 (s, 3 H) 3.09 - 3.31 (m, 1 H) 3.44 - 3.60 (m, 2 H) 4.38 (s, 2 H) 6.59 (s, 1 H) 6.88 (s, 1 H) 7.01 (s, 1 H) 7.10 (s, 2 H) 7.12 - 7.24 (m, 2 H). LCMS 520、522 [M+H]。

10

68D:

【化 4 1 6】



20

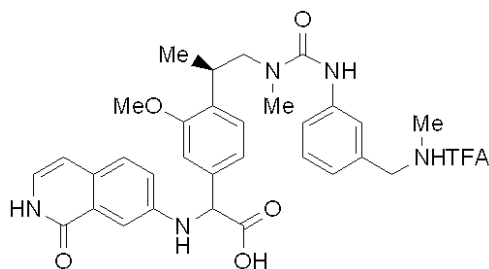
【 0 5 6 4】

29Bの調製に用いた手順と同様に、68C(1g、1.635mmol)をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン、酢酸カリウムおよび(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(0%~50%のEtOAc/ヘキサンおよび調製用HPLC(CH₃CN/H₂O、0.1%のTFA)によって精製して、68D(1g、72%の収率)が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.23 - 1.29 (m, 3 H) 1.48 (d, J=9.67 Hz, 9 H) 2.82 (s, 3 H) 2.86 (s, 3 H) 3.40 - 3.52 (m, 1 H) 3.54 - 3.69 (m, 2 H) 3.79 - 3.87 (m, 3 H) 4.39 (s, 2 H) 6.88 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 7.11 - 7.30 (m, 6 H).

30

68E:

【化 4 1 7】



40

【 0 5 6 5】

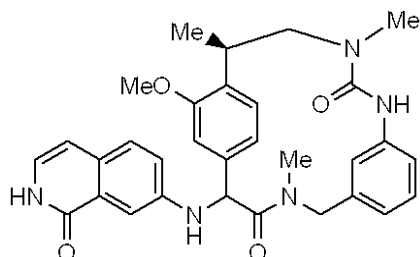
1Eの調製に用いた手順と同様に、68D(300mg、0.515mmol)、中間体3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、調製用HPLCによって精製して、68E(100mg、30%)が黄色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノー

50

ル-d₄) δ ppm 1.24 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 2.67 - 2.83 (m, 6 H) 3.33 - 3.53 (m, 1 H) 3.55 - 3.68 (m, 2 H) 3.79 - 3.86 (m, 3 H) 4.11 (s, 2 H) 5.17 (t, J=4.61 Hz, 1 H) 6.50 - 6.59 (m, 1 H) 6.85 - 6.96 (m, 1 H) 7.05 - 7.21 (m, 3 H) 7.20 - 7.35 (m, 5 H) 7.40 - 7.53 (m, 2 H). LCMS 558 [M+H].

68 F :

【化 4 1 8】



10

【0 5 6 6】

ジクロロメタン (50 mL) および DMF (3 mL) 中の BOP (132 mg、0.298 mmol) および DMAP (72.8 mg、0.596 mmol) の溶液に、40 °C で、DMF (5.0 mL) 中の 68 E (100 mg、0.149 mmol) および DIEA (0.052 mL、0.298 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 14 時間かけて加え、反応の混合を室温で 4 時間続けた。溶媒を除去し、残渣を CH₃CN/H₂O (9 : 1) に溶かし、12 分間で 0.1 % の TFA を含む 90 % の水〜アセトニトリル中の 30 % の水で溶出させる AXIA カラム (2 回の注入) を用いた調製用 HPLC によって精製して、68 F が 2 つのジアステレオマーの混合物として得られた。LCMS 539 [M+H]。

20

実施例 68

【0 5 6 7】

68 F を 20 mL の 40 % の MeOH/EtOH (1 : 1) / 20 % のヘプタンに溶かし、Wheeler-01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いて精製した。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：40 % の 1 : 1 のエタノール/メタノール：ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピークの画分 (保持時間 = 16.17 分、13 mg、16 % の収率) を合わせて、実施例 68 が得られた：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.24 - 1.31 (m, 3 H) 2.88 - 3.03 (m, 1 H) 3.04 (s, 3 H) 3.25 (s, 3 H) 3.64 - 3.76 (m, 4 H) 3.79 - 4.00 (m, 2 H) 5.51 (d, J=16.26 Hz, 1 H) 5.66 (s, 1 H) 6.51 - 6.59 (m, 1 H) 6.76 - 6.86 (m, 2 H) 6.87 - 6.95 (m, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.10 - 7.20 (m, 1 H) 7.22 - 7.30 (m, 1 H) 7.36 (s, 2 H) 7.38 - 7.47 (m, 3 H)。キラル分析用 HPLC : カラム : Regis Wheeler-01 (R, R)、250 × 4.6 mm、内径 10 μm、移動相 : 60 % の (50/50 のメタノール-エタノール) : 40 % のヘプタン、UV 検出 : 254 および 256 nm、保持時間 (分) : 15.36 分。第 1 のピーク (保持時間 = 10.60 および 13.05 分、19 mg、24 % の収率) は実施例 68 のジアステレオアイソマーである。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 6.04 分、99 % ; カラム B : 6.09 分、99 % 。

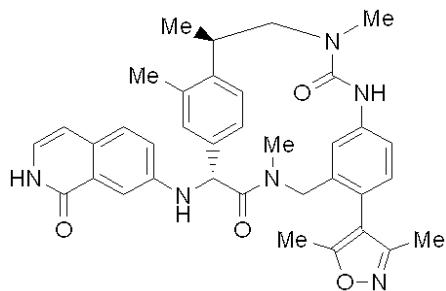
30

40

(実施例 69)

(2R, 15R) - 7 - (3, 5 - ジメチル - イソオキサゾール - 4 - イル) - 4, 13, 15, 17 - テトラメチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 4, 11, 13 - トリアザ - トリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサー - 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17 - ヘキサエン - 3, 12 - ジオン

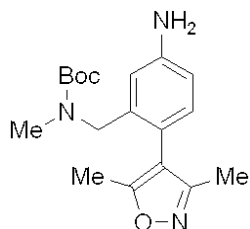
【化 4 1 9】



6 9 A :

10

【化 4 2 0】



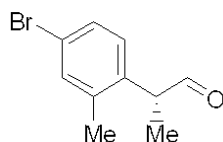
【0 5 6 8】

THF (50 mL) 中の 2 4 A (1.2 g、3.32 mmol) の溶液に、10% の Pd/C (0.24 g) を加えた。混合物を H₂ バルーン下で終夜攪拌した。Pd/C を濾過し、濾液を濃縮して、6 9 A (1.1 g、100% の収率) が油状物として得られた。

20

6 9 B :

【化 4 2 1】



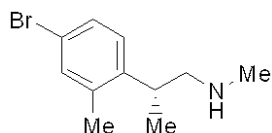
【0 5 6 9】

25 mL のナシ型フラスコ内に、ジクロロメタン (50 mL) 中の中間体 8 (3.1 g、13.53 mmol) を加えて、無色の溶液が得られた。デスマーチンペルヨージナン (6.31 g、14.88 mmol) を室温に加え、混合物を 2 時間攪拌し、TLC により反応の完了が示された。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を少量のジクロロメタンに溶かし、0~100% の EtOAc/ヘキサンで 40 分間溶出させた 120 g のシリカゲルカラムによって精製した。6 9 B (2.9 g、94% の収率) が無色の油状物として得られた。

30

6 9 C :

【化 4 2 2】



40

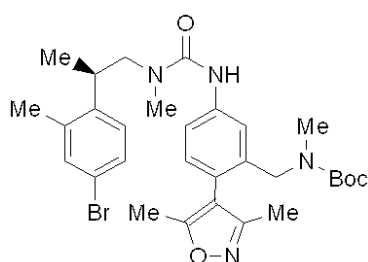
【0 5 7 0】

25 mL のフラスコ内に、EtOH (20 mL) 中の 6 9 B (2.9 g、12.77 mmol) を加えて、無色の溶液が得られた。エタノール (2.385 mL、19.15 mmol) 中の 2 N のメチルアミンを加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (0.966 g、25.5 mmol) を 0℃ で加え、1 時間で室温まで加温した。反応を 100 mL の飽和 NaHCO₃ によって反応停止させ、その後、EtOAc (3×100 mL) によって抽出した。有機層を MgSO₄ によって乾燥させ、濃縮して、6 9 C が油状物として得られた。LCMS 242、244 [M+H]。

50

69D:

【化423】



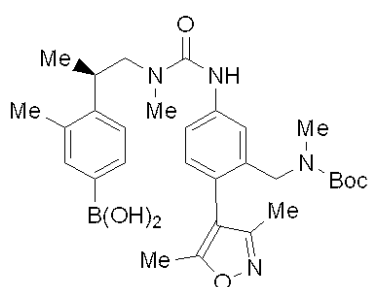
【0571】

10

29Aの調製に用いた手順と同様に、69A (700 mg、2.112 mmol) を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで69C (511 mg、2.112 mmol) およびTEAと反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム (40 g) に加え、EtOAc/ヘキサン (40分間で0~100%) で溶出させて、69D (1.1 g、87%) が泡沫として得られた。LCMS 599, 601 [M+H]。

69E:

【化424】



20

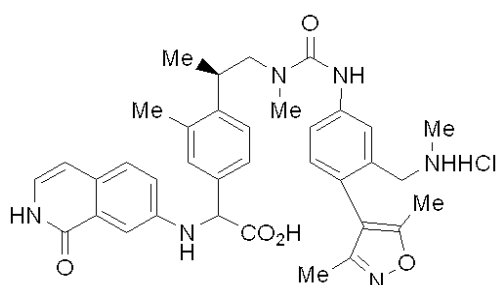
【0572】

29Bの調製に用いた手順と同様に、69D (1.1 g、1.835 mmol) をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン、酢酸カリウムおよび(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (0%~50%のEtOAc/ヘキサンおよび調製用HPLC (CH₃CN/H₂O、0.1%のTFA) によって精製して、69E (655 mg、72%の収率) が白色固形物として得られた。

30

69F:

【化425】



40

【0573】

2 mLのマイクロ波フラスコ内に、DMF (0.25 mL) およびアセトニトリル (1 mL) 中の69E (350 mg、0.516 mmol)、中間体3 (91 mg、0.567 mmol)、およびグリオキシル酸一水和物 (49.8 mg、0.541 mmol) を加えて、黄色懸濁液が得られた。混合物を、マイクロ波反応器内、100℃で10分間加熱した。溶媒を除去し、残渣をEtOAcによって希釈し、H₂Oおよびブラインによって洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を5 mLのEtOAcに溶かし、ジオキサン中の4NのHCl (5.16 mL、20.63 mmol) で、室温で2時間処

50

6 9 G :

CN(C)C(=O)Nc1ccc(cc1C2=CC(=C(C=C2)C(=O)NC3=CC=CC=C3C4=CC(=O)NC(=O)N4)C(=O)N(C)Cc5ccc(cc5C6=C(C(=O)N6)C)C)C(C)C

ジクロロメタン（50 mL）およびDMF（3 mL）中のBOP（315 mg、0.713 mmol）およびDMAP（174 mg、1.426 mmol）の溶液に、40℃で、DMF（4.0 mL）中の69F（240 mg、0.357 mmol）およびDIEA（0.125 mL、0.713 mmol）の溶液を、シリンジポンプを介して10時間かけて加え、反応の混合を室温で4時間続けた。溶媒を除去し、残渣をCH₃CN/H₂O（9：1）に溶かし、12分間で0.1%のTFAを含む90%の水～アセトニトリル中の20%の水で溶出させるAXIAカラム（4回の注入）を用いた調製用HPLCによって精製して、69Gが2つのジアステレオアイソマーの混合物として得られた。LCMS 619 [M+H]。

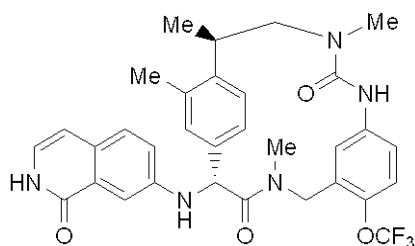
【 0 5 7 5 】

69 Gを20 mLの50%のMeOH/EtOH (1:1) / 20%のヘプタンに溶かし、Whe l k o - 0 1カラムを備えた調製用HPLCを用いて精製および分割した。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：50%の1:1のエタノール/メタノール：ヘプタンで40分間、流速20 mL/分。第2のピークの画分（保持時間=13.5分、23 mg、21%の収率）を合わせて、実施例69が得られた：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.32 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 2.04 (s, 3 H) 2.10 (s, 3 H) 2.21 (s, 3 H) 3.05 (s, 3 H) 3.24 - 3.30 (m, 3 H) 3.35 - 3.42 (m, 1H) 3.47 (t, J=16.70 Hz, 2 H) 3.86 - 4.06 (m, 1 H) 5.18 (dd, J=25.93, 16.70 Hz, 1 H) 5.69 (s, 1 H) 6.52 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 6.93 - 7.12 (m, 2 H) 7.17 - 7.25 (m, 1 H) 7.25 - 7.40 (m, 4 H) 7.49 (d, J=7.47 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=6.15 Hz, 1 H)。キラル分析用HPLC：カラム：Regis Whe l k - 0 1 (R, R)、250×4.6 mm、内径10 μm、移動相：50%の(50/50のメタノール-エタノール)：50%のヘプタン、UV検出：254および256 nm、保持時間(分)：11.62分。分析用HPLC (方法A)：カラムA：6.88分、98%；カラムB：6.91分、98%。

(实施例 70)

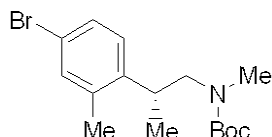
(2 R, 15 R) - 4, 13, 15, 17-テトラメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-7-トリフルオロメトキシ-4, 11, 13-トリアザ-トリシクロ [1.4.2.1^{6,10}] ヘニコサ-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化 4 2 7】



70A :

【化 4 2 8】

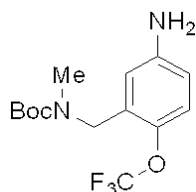


【0 5 7 6】

250 mL の丸底フラスコ内に、THF (30 mL) 中の 69C (2.3 g、9.50 mmol) を加えて、無色の溶液が得られた。THF (14.25 mL、14.25 mmol) および TEA (3.97 mL、28.5 mmol) 中の Boc-酸無水物を加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。反応を H₂O によって反応停止させ、EtOAc によって抽出し、有機層をブラインによって洗浄し、MgSO₄ によって乾燥させ、濃縮した。残渣を 0~50% の EtOAc / ヘキサンで 40 分間溶出させた 120 g のシリカゲルカラムによって精製した。70A (3.25 g、100%) が無色の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.17 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 1.39 - 1.45 (m, 9 H) 2.29 (s, 3 H) 2.66 (d, J=54.05 Hz, 3 H) 2.99 - 3.65 (m, 3 H) 7.04 - 7.15 (m, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 2 H).

70B :

【化 4 2 9】

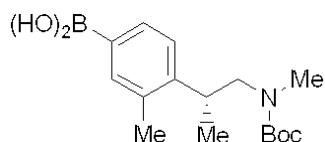


【0 5 7 7】

MeOH (5.0 mL) 中の中間体 14 (263 mg、0.751 mmol) に、10% の Pd/C (90 mg、0.751 mmol) を加えた。混合物を水素バルーンで 3.0 時間水素化した。Pd/C を濾過によって除去した。濾液を濃縮して、70B (230 mg、0.718 mmol、96% の収率) が粘稠の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.40 および 1.51 (s, 9 H) 2.80 および 2.85 (s, 3 H) 4.42 (s, 2 H) 6.58 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 6.65 (dd, J=8.79, 2.20 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=8.35 Hz, 1 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ ppm -59.29 (s, 3 F). LC-MS : (Phenom. Luna C18 30 × 4.6 mm 5 m; A: 10% の MeCN - 90% の H₂O - 10 mM の NH₄Ac; B: 90% の MeCN - 10% の H₂O - 10 mM の NH₄Ac; 波長 220 nm; 流速 5 mL / 分; 勾配時間 4 分間; 0~100% の B。保持時間 = 2.79 分、[M+H]⁺=321。

70C :

【化 4 3 0】



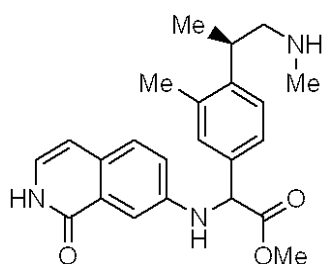
【0 5 7 8】

29Bの調製に用いた手順と同様に、70A（500mg、1.461mmol）をビス（ネオペンチルグリコラート）ジボロン）、酢酸カリウムおよび（1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）-ジクロロパラジウム（II）と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（0%～60%のEtOAc／ヘキサンおよび調製用HPLC（CH₃CN／H₂O、0.1%のTFA）によって精製して、70C（300mg）が白色固形物として得られた。¹H NMR（400 MHz, アセトニトリル-d₃）δ ppm 1.09 - 1.28 (m, 3 H) 1.33 - 1.48 (m, 9 H) 2.24 - 2.51 (m, 3 H) 2.55 - 2.84 (m, 3 H) 3.45 (dd, J=39.77, 7.69 Hz, 3 H) 7.16 - 8.12 (m, 3 H).

10

70D：

【化 4 3 1】



20

【0 5 7 9】

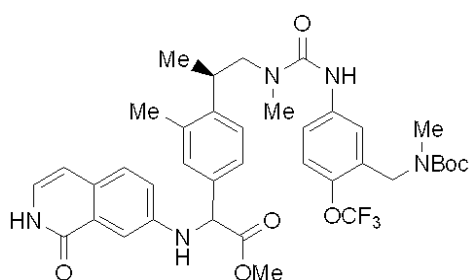
2 mLのマイクロ波フラスコ内に、DMF（0.25 mL）およびアセトニトリル（1 mL）中の70C（300mg、0.977mmol）、中間体3（172mg、1.074mmol）、およびグリオキシル酸一水和物（94mg、1.025mmol）を加えて、黄色懸濁液が得られた。混合物を、マイクロ波反応器内、100℃で10分間加熱した。その後、MeOH（1 mL）およびトリメチルシリルジアゾメタン（0.586 mL、1.172mmol）を混合物に加え、1時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣をEtOAcによって希釈し、H₂Oおよびブラインによって洗浄し、MgSO₄によって乾燥させ、濃縮した。粗生成物を少量のジクロロメタンに溶かし、0～100%のEtOAc／ヘキサンで40分間溶出させた40gのシリカゲルカラムによって精製した。所望の画分を4NのHCl（5.16 mL、20.63mmol）で2時間処理した。溶媒を除去して、70D（227mg、51%）が黄色油状物として得られた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 0.95 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 2.05 (d, J=13.18 Hz, 3 H) 2.37 (s, 3 H) 2.83 - 3.05 (m, 2 H) 3.08 - 3.22 (m, 1 H) 3.46 (s, 3 H) 5.19 (s, 1 H) 6.52 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.86 - 7.09 (m, 4 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H) 7.38 - 7.46 (m, 1 H). LCMS 395 [M+H].

30

70E：

40

【化 4 3 2】



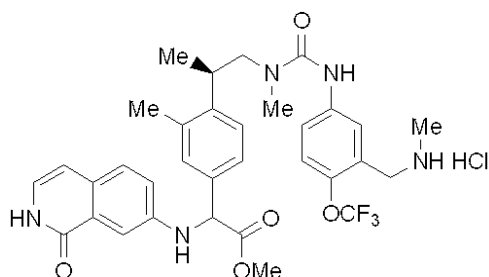
【0 5 8 0】

50

ジクロロメタン（3 mL）中の70B（169 mg、0.528 mmol）および炭酸水素ナトリウム（222 mg、2.64 mmol）の混合物に、ホスゲン（トルエン中に20%、0.838 mL、1.584 mmol）を0℃で加えた。混合物を0℃で15分間攪拌し、溶媒および余分なホスゲンを除去し、真空下に15分間置いた。残渣をジクロロメタン（15 mL）に再度供し、70D（227 mg、0.528 mmol）およびトリエチルアミン（0.368 mL、2.64 mmol）を0℃に加え、15分間攪拌し、その後、室温まで加温し、15分間攪拌した。LCMSにより、クリーンな反応が示された。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、およびブラインで洗浄した。有機をMgSO₄によって乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を40 gのシリカゲルカラムに加え、0～100%のEtOAc／ヘキサンで40分間溶出させた。70E（390 mg、99%の収率）が泡沫として得られた。LCMS 740 [M+H]。 10

70F：

【化433】



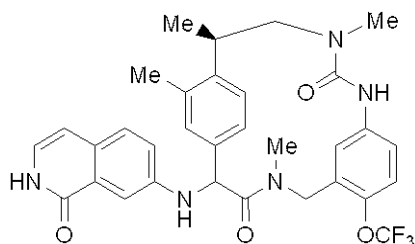
20

【0581】

50 mLのナシ型フラスコ内に、MeOH（6 mL）中の70E（390 mg、0.50 mmol）を加えて、黄色溶液が得られた。LiOH（1.0 M、1.5 mL、1.5 mmol）を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSにより反応の完了が示された。反応混合物をEtOAcで希釈し、1 NのHClによって反応停止させ、水層をEtOAcによって抽出した。合わせた有機層をブラインによって洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、黄色油状物まで濃縮した。残渣を5 mLのEtOAcに溶かし、HCl（5.0 mL、20.00 mmol）を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、週末にかけて真空下で乾燥させて、70F（200 mg、61%）が黄色油状物として得られた。¹H NMR（400 MHz, DMF-d₇）δ ppm 1.20 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 2.34 (s, 3 H) 2.67 (s, 3 H) 2.77 (q, J=5.27 Hz, 3 H) 3.06 - 3.94 (m, 3 H) 4.31 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 5.12 - 5.33 (m, 1 H) 6.34 - 6.50 (m, 1 H) 6.86 - 7.04 (m, 1 H) 7.21 - 7.52 (m, 7 H) 7.72 - 8.15 (m, 2 H) 8.60 - 8.89 (m, 1 H) 9.91 - 10.28 (m, 1 H) 10.85 - 11.38 (m, 1 H). 30

70G：

【化434】



40

【0582】

ジクロロメタン（50 mL）およびDMF（3 mL）中のBOP（283 mg、0.639 mmol）およびDMAP（156 mg、1.279 mmol）の溶液に、40℃で、DMF（4.0 mL）中の70F（200 mg、0.32 mmol）およびDIEA（0.112 mL、0.639 mmol）の溶液を、シリンジポンプを介して10時間かけて加え、反応混合物を室温で4時間攪拌し続けた。溶媒を除去し、残渣をCH₃CN／ 50

H₂O (9 : 1) に溶かし、12 分間で 0.1 % の TFA を含む 90 % の水～アセトニトリル中の 20 % の水で溶出させる AXIA カラム (4 回の注入) を用いた調製用 HPLC によって精製して、70 G が 2 つのジアステレオアイソマーの混合物として得られた。LC MS 608 [M+H]。

実施例 70

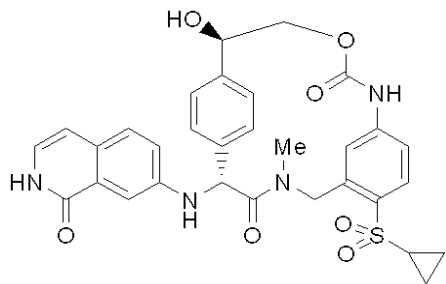
【0583】

70 G を 20 mL の 50 % の MeOH / EtOH (1 : 1) / 50 % のヘプタンに溶かし、Whe l k o - 01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いて精製した。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：50 % の 1 : 1 のエタノール / メタノール : ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL / 分。第 2 のピークの画分 (保持時間 = 15.0 分、24 mg、25 % の収率) を合わせて、実施例 70 が得られた：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.32 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 3.07 (s, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 3.83 - 4.09 (m, J=17.14 Hz, 2 H) 4.89 (s, 2 H) 5.45 (d, J=17.14 Hz, 1 H) 5.70 (s, 1 H) 6.54 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 7.00 (d, 1 H) 7.12 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.34 - 7.44 (m, 3 H) 7.47 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=7.03 Hz, 1 H)。キラル分析用 HPLC : カラム : Regis Whe l k - 01 (R, R)、250 × 4.6 mm、内径 10 μm、移動相 : 50 % の (50 / 50 のメタノール-エタノール) : 50 % のヘプタン、UV 検出 : 254 および 256 nm、保持時間 (分) : 12.14 分。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 6.74 分、99 % ; カラム B : 6.75 分、99 %。

(実施例 71)

(2R, 15R) - 7-シクロプロパンスルホニル-15-ヒドロキシ-4-メチル-2-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4,11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化435】



【0584】

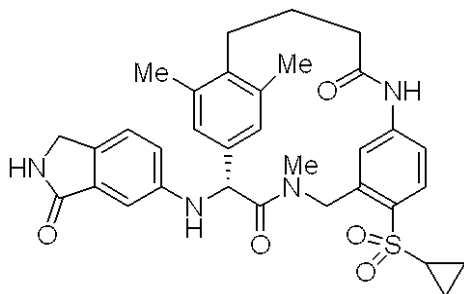
アセトニトリル (2.0 mL) および MeOH (2.0 mL) に濃 HCl (60 μL) を加えた。pH は 1.0 に近いことが確認された。実施例 39 (17.8 mg、0.028 mmol) に、上記調製した溶液 (2.0 mL) を加えた。反応をマイクロ波反応器内、65 °C で 30 分間攪拌した。粗残渣を、C18 Phenomenex Luna AXIA カラムを備えた調製用 HPLC (30 mm × 75 cm、5 μm を用いて、UV 検出器を 220 nm に設定して精製した。分割は勾配方法を用いて行った：10 分間で 10 ~ 65 % の B ; その後、2 分間で 90 % の B、流速 40 mL / 分。溶媒 B は 90 % のアセトニトリル-10 % の水-0.1 % の TFA であり、溶媒 A は 10 % のアセトニトリル-90 % の水-0.1 % の TFA である。保持時間 = 6.1 分。所望の画分を収集して、実施例 71 (10 mg、63 % の収率) が得られた：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.91- 1.07 (m, 3 H) 1.17 - 1.27 (m, 1 H) 2.79 - 2.88 (m, 1 H) 3.35 (s, 3 H) 4.01 (dd, J=10.55, 4.83 Hz, 1 H) 4.26 (d, J=17.58 Hz, 1 H) 4.53 (t, J=10.33 Hz, 1 H) 4.69 (dd, J=10.11, 4.83 Hz, 1 H) 5.70 - 5.78 (m, 2 H) 6.45 (s, 1 H) 6.54 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.84 (dd, J=8.35, 2.20 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.18 - 7.27 (m, 2 H) 7.42 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.6

9 - 7.74 (m, 2 H) 7.84 (d, J=6.59 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 603 (M+H)⁺. 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 5.48 分、93 % ; カラム B : 5.38 分、93 %。

(実施例 72)

(R)-7-シクロプロパンスルホニル-4,17,20-トリメチル-2-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルアミノ)-4,11-ジアザ-トリシクロ[14.2.1]^{6,10}ヘニコサ-1(19),6,8,10(21),16(20),17-ヘキサエン-3,12-ジオントリフルオロアセテート

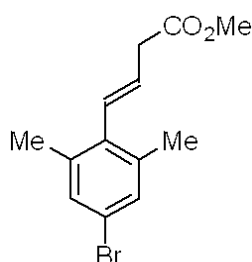
【化 436】



10

72A :

【化 437】



20

【0585】

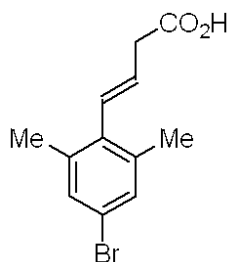
MeCN (15 mL) 中の 5-ブロモ-2-ヨード-1,3-ジメチルベンゼン (2.500 g、8.04 mmol)、メチル 3-ブテノエート (1.714 mL、16.08 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (0.367 g、1.206 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.090 g、0.402 mmol)、DIEA (1.755 mL、10.05 mmol) の混合物を脱気し (3×、Ar)、マイクロ波反応器内、110 °C で 10 分間加熱した。反応を EtOAc で希釈し、膜フィルターを通して濾過し、その後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を EtOAc (100 mL) に溶かし、NaHCO₃ (水溶液)、水 (2×)、ブライン (1×) で洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。反応シーケンスを 2 回繰り返した。EtOAc を減圧下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー : (120 g) 0~15% の EtOAc / hex によって精製した。生成物を、約 9% までの EtOAc で、両異性体に対応する 2 つの重なったピークとして溶出させた。画分を合わせ、減圧下で濃縮して、72A (0.752 g、2.66 mmol、66.1% の収率) がアルケン異性体の混合物 (NMR によって約 4 : 1 まで) として、黄色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 283.0 (M+H)⁺。

30

40

72B :

【化 438】



【0586】

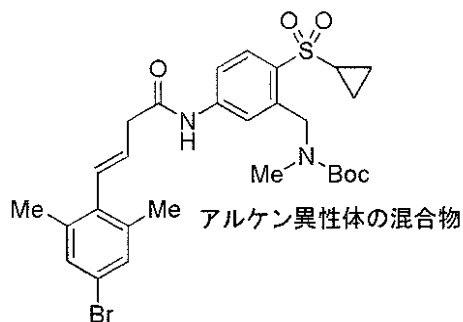
50

THF (30 mL)、水 (10 mL) および MeOH (5 mL) 中の 72A (2.59 g、9.15 mmol) の溶液に、1 M の LiOH 水溶液 (15 mL、15.00 mmol) を加えて、透明な溶液が得られた。混合物を室温で 4 時間攪拌した。揮発物を蒸発させ、水 (50 mL) を加えた。溶液を Et₂O で洗浄した。水相を 1 N の HCl で酸性化し、その後、EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、72B (2.38 g、8.84 mmol、97% の収率) がオフホワイト色固形物 (アルケン異性体の混合物) として得られた。MS (ESI) m/z 269.0 (M+H)⁺。(約 1 : 3 までのアルケン異性体の混合物)

72C :

【化 439】

10



20

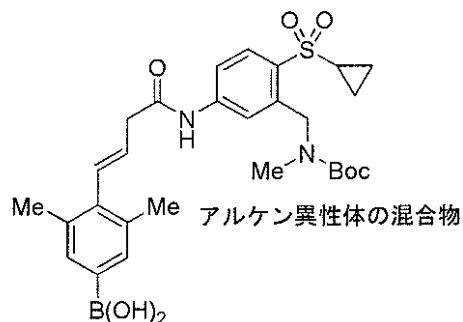
【0587】

DCM (10 mL) 中の 72B (0.500 g、1.857 mmol) の溶液に、室温で、塩化オキサリル (0.195 mL、2.229 mmol) を加え、次いで 2 滴の DMF を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣をトルエンと同時に蒸発させた。DCM (6 mL) およびピリジン (2 mL) 中の中間体 11 (0.569 g、1.671 mmol) の溶液に、0 °C で、DMAP (0.023 g、0.186 mmol)、および 2 mL の DCM 中で調製した酸塩化物の溶液を加えた。反応を 30 分間 0 °C で攪拌し、その後、EtOAc で希釈し、H₂O (2×)、1 N の HCl およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物をクロロホルムに溶かし、40 g のカラムに載せ、0 ~ 100 % の酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出させて、72C (981 mg、1.658 mmol、99% の収率) が無色固形物、アルケン異性体の混合物として得られた。MS (ESI) m/z 591.1 (M+H)⁺。

30

72D :

【化 440】



40

【0588】

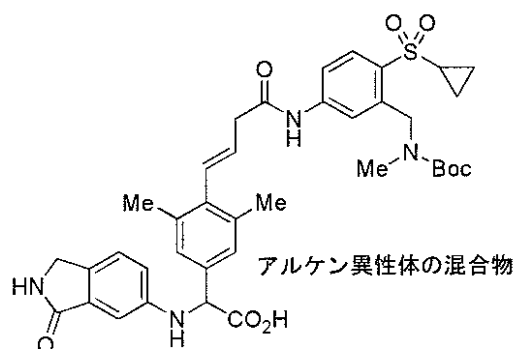
29B の調製に用いた手順と同様に、72C (980 mg、1.657 mmol) をビス (ネオペンチルグリコラート) ジボロン、酢酸カリウムおよび (1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) -ジクロロパラジウム (II) と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーおよび調製用 HPLC (CH₃CN / H₂O、0.1 % の TFA) によって精製して、72D (619 mg、1.112 mmol、67.1% の収率) が得られた。

50

率) が淡黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 557.3 (M+H)⁺。

72 E :

【化 4 4 1】



10

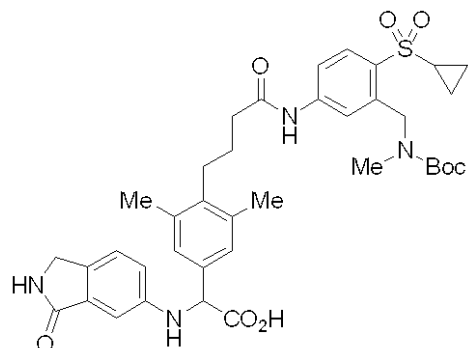
【0589】

1 E の調製に用いた手順と同様に、72 D (300 mg、0.539 mmol)、中間体 2、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ (このスケールで 2 つのバッチ)、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中に 1%~20% の MeOH) によって精製して、72 E (440 mg、56.9% の収率、平均収率は 2 つの合わせたバッチに基づく) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 717.2 (M+H)⁺。

20

72 F :

【化 4 4 2】



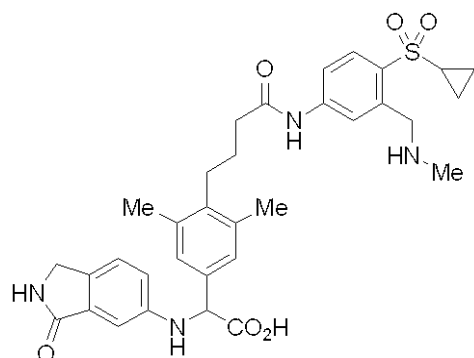
30

【0590】

メタノール (10 mL) 中の 72 E (440 mg、0.614 mmol) の溶液に 10% の Pd/C (50 mg、0.047 mmol) を加えた。混合物を H₂ 下 (60 psi) で 28 時間攪拌し、その後、濾過し、濃縮して、72 F (368 mg、0.512 mmol、83% の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 719.2 (M+H)⁺。

72 G :

【化 4 4 3】



40

【0591】

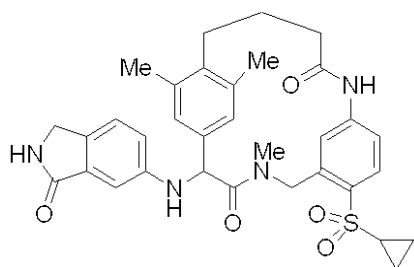
50

酢酸エチル（10 mL）中の 72 F（360 mg、0.501 mmol）の懸濁液に、ジオキサン中の 4 N の HCl（10.00 mL、329 mmol）を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、その後、濃縮した。生成物を CH₃CN（2×）およびトルエン（1×）と同時蒸発させて、72 G（370 mg、0.503 mmol、100% の収率）が無色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 619.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.17 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.76 - 7.83 (m, 2 H) 7.48 - 7.51 (m, J=8.79 Hz, 1 H) 7.28 - 7.32 (m, 2 H) 7.09 - 7.13 (m, 2 H) 5.21 (s, 1 H) 4.51 (s, 2 H) 4.47 - 4.55 (m, 1 H) 4.39 (s, 2 H) 2.86 - 2.92 (m, 1 H) 2.80 (s, 3 H) 2.69 - 2.75 (m, 2 H) 2.56 (t, J=7.25 Hz, 2 H) 2.33 (s, 6 H) 1.84 (dd, J=9.01, 6.37 Hz, 2 H) 1.23 - 1.29 (m, 2 H) 1.08 - 1.16 (m, 2 H).

10

72 H :

【化 444】



20

【0592】

DCM（50 mL）および DMF（5 mL）中の BOP（221 mg、0.500 mmol）および DMAP（153 mg、1.251 mmol）の溶液に、40℃で、DMF（5 mL）中の 72 G（173 mg、0.250 mmol）および DIEA（0.087 mL、0.500 mmol）の溶液を、シリンジポンプを介して 5 時間かけて滴下した。混合物を 30 分間攪拌し、その後、2 mL の H₂O を加え、混合物を濃縮した。粗生成物を調製用 HPLC によって精製した：Phenomenex Luna 5 μm C18 30×250（0%～70% の B、20 分間の勾配、30 mL/分）；溶媒 A = 10% の CH₃CN / 90% の H₂O / 0.1% の TFA；溶媒 B = 90% の CH₃CN / 10% の H₂O / 0.1% の TFA。生じた生成物を 2 mL の MeOH に懸濁させ、その後、加熱し、超音波処理した。沈殿物を沈降させ、メタノールを傾瀉し、固形物を真空下で乾燥させて、72 H（36 mg、0.050 mmol、20.14% の収率）が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 601.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, D₆-DMSO) δ ppm 9.94 (s, 1 H) 8.31 (s, 1 H) 7.68 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.19 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.84 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.38 (s, 1 H) 5.56 - 5.68 (m, 2 H) 4.09 - 4.20 (m, 3 H) 2.93 - 3.02 (m, 1 H) 2.78 (d, J=10.99 Hz, 1 H) 2.67 (t, J=11.27 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.25 - 2.37 (m, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 1.81 - 1.92 (m, 1 H) 1.01 - 1.12 (m, 3 H)。出発物質の第 2 のバッチ（173 mg、0.250 mmol）により、さらなる 72 H（47 mg、0.066 mmol、26.3% の収率）が生成され、これは上で調製した物質と同じであった。

30

40

実施例 72

【0593】

ラセミの 72 H（81 mg）を少量の DMSO に溶かし、その後、MeOH に溶かし、50% の（MeOH / EtOH）／ヘプタンで希釈した。溶液をキラルカラムへの 15 回の注入で分割した：（R, R-Whelko（21.1×250 mm）；ヘプタン中の 50% の（1:1 の EtOH / MeOH）、20 mL/分；ピーク #1：保持時間 = 13 分（S-立体異性体）；ピーク #2：保持時間 = 16.0 分（R-立体異性体）。R-立体異性体を調製用 HPLC（Axia Luna 5 μm C18 30×100（20%～70% の B、10 分間の勾配、40 mL/分）；溶媒 A = 10% の CH₃CN / 90

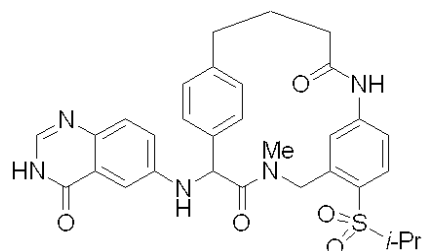
50

%のH₂O／0.1%のTFA；溶媒B＝90%のCH₃CN／10%のH₂O／0.1%のTFA）によって再度精製して、実施例72（23.5mg、0.033mmol、58.0%の収率）が白色粉末として得られた。MS（ESI）m/z 601.2（M+H）⁺。分析用HPLC（方法A）：カラムA：9,29分、98%；カラムB：9.45分、98%。

（実施例73）

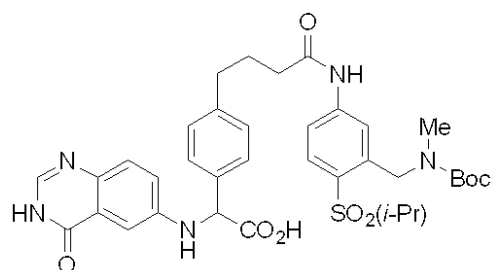
4-メチル-2-（4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ）-7-（プロパン-2-スルホニル）-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1（19），6,8,10（21），16（20），17-ヘキサエン-3,12-ジオントリフルオロアセテート

【化445】



73A：

【化446】

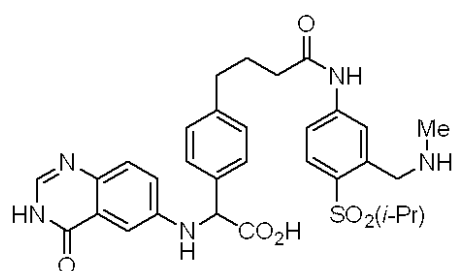


【0594】

1Eの調製に用いた手順と同様に、3G（141mg、0.265mmol）、中間体4、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中に1%～20%のMeOH）によって精製して、73A（150mg、0.213mmol、80%の収率）がオフホワイト色固形物として得られた。3Gの第2のバッチ（309mg、0.580mmol）によりさらなる73A（360mg、0.510mmol、88%の収率）が得られた。MS（ESI）m/z 706.2（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ ppm 7.81 - 7.86（m, 2 H）7.65 - 7.77（m, 2 H）7.47（dd, J=8.52, 4.67 Hz, 3 H）7.29（dd, J=8.79, 2.75 Hz, 1 H）7.21（d, J=8.24 Hz, 2 H）7.16（d, J=2.75 Hz, 1 H）5.12（s, 1 H）4.82（s, 2 H）2.96（s, 3 H）2.67（t, J=7.42 Hz, 2 H）2.39（t, J=7.42 Hz, 2 H）1.98（qd, J=7.51, 7.15 Hz, 2 H）1.48 - 1.38（m, 9 H）1.22 - 1.28（d, J=6.60 Hz, 6 H）。

73B：

【化447】



【0595】

10

20

30

40

50

ジクロロメタン (5 mL)、および酢酸エチル (5 mL) 中の 73A (505 mg、0.715 mmol) の懸濁液に、ジオキサン中の 4N の HCl (10.00 mL、329 mmol) を加えた。懸濁液を室温で 30 分間攪拌し、その後、濃縮した。生じた固形物をトルエンと同時に蒸発させ、その後、終夜真空下で乾燥させて、73B (478 mg、0.704 mmol、98% の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 606.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.96 (s, 1 H) 8.15 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.96 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.80 (dd, J=8.79, 2.20 Hz, 1 H) 7.50 - 7.54 (m, 1 H) 7.48 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.41 - 7.45 (m, 1 H) 7.22 - 7.27 (m, 3 H) 5.20 (s, 1 H) 4.42 (s, 2 H) 3.41 (dt, J=13.60, 6.66 Hz, 1 H) 2.78 (s, 3 H) 2.70 (t, J=7.70 Hz, 2 H) 2.46 (t, J=7.42 Hz, 2 H) 1.96 - 2.05 (m, 2 H) 1.28 (d, J=6.60, 6 H)。

10

実施例 73

【0596】

DCM (50 mL) および DMF (5 mL) 中の BOP (130 mg、0.295 mmol) および DMAP (90 mg、0.737 mmol) の溶液に、40 °C で、DMF (5 mL) 中の 73B および DIEA (0.051 mL、0.295 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 5 時間かけて滴下した。反応混合物を 30 分間攪拌し、その後、2 mL の H₂O を加え、混合物を濃縮した。粗生成物を調製用 HPLC によって精製した：カラム #1：(Phenomenex Luna 5 μ m C18 30 $\times$ 250 (20% ~ 60% の B、20 分間の勾配、30 mL/分)；溶媒 A = 10% の CH₃CN / 90% の H₂O / 0.1% の TFA；溶媒 B = 90% の CH₃CN / 10% の H₂O / 0.1% の TFA)；カラム #2：(Axia Luna 5 μ m C18 30 $\times$ 100 (20% ~ 60% の B、10 分間の勾配、40 mL/分)；溶媒 A = 10% の CH₃CN / 90% の H₂O / 0.1% の TFA；溶媒 B = 90% の CH₃CN / 10% の H₂O / 0.1% の TFA) 精製により実施例 73 (13 mg、0.019 mmol、13% の収率) がオフホワイト色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 588.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.64 (s, 1 H) 7.77 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.72 (dd, J=7.97, 1.92 Hz, 1 H) 7.43 - 7.49 (m, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, J=6.32, 2.75, 2.47 Hz, 2 H) 7.32 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=7.97, 1.37 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J=7.97, 1.92 Hz, 1 H) 6.91 (dd, J=8.24, 1.65 Hz, 1 H) 6.58 (d, J=1.65 Hz, 1 H) 5.68 (s, 1 H) 5.62 (d, J=17.04 Hz, 1 H) 4.12 (d, J=17.04 Hz, 1 H) 3.61 (dt, J=13.60, 6.66 Hz, 1 H) 3.42 (s, 3 H) 2.93 - 3.01 (m, 1 H) 2.38 - 2.55 (m, 3 H) 2.29 (qd, J=10.90, 2.47 Hz, 1 H) 1.98 - 2.09 (m, 1 H) 1.34 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.21 (d, J=7.15 Hz, 3 H)。分析用 HPLC (方法 A)：カラム A：7.83 分、99%；カラム B：8.33 分、99%。

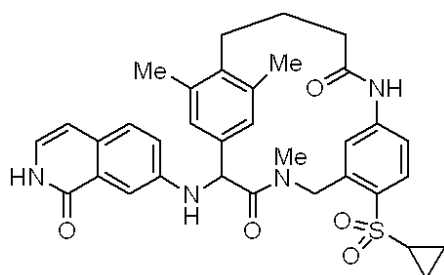
20

30

(実施例 74)

7-シクロプロパンスルホニル-4, 17, 20-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオントリフルオロアセテート

【化 448】



40

【0597】

実施例 72 を調製するシーケンスに従って、中間体 2 を中間体 3 で置き換えることで実施例 74 が得られる。MS (ESI) m/z 613.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD/DMSO-d₆) (9

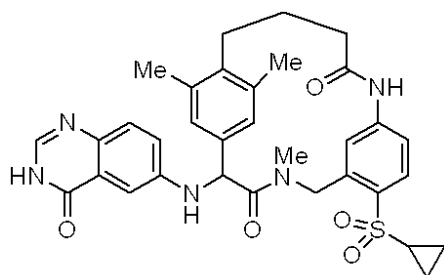
50

:1)) δ ppm 7.75 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 7.40 - 7.45 (m, 3 H) 7.24 (dd, $J=8.79$, 2.20 Hz, 1 H) 6.93 (d, $J=6.60$ Hz, 1 H) 6.85 - 6.90 (m, 2 H) 6.58 (d, $J=1.65$ Hz, 1 H) 6.55 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 5.78 (d, $J=17.04$ Hz, 1 H) 5.57 (s, 1 H) 4.23 (d, $J=17.04$ Hz, 1 H) 3.45 (s, 3 H) 2.94 (ddd, $J=12.64$, 7.70, 4.95 Hz, 2 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 2.51 (s, 3 H) 2.40 - 2.49 (m, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 1.92 - 2.00 (m, 1 H) 1.22 - 1.30 (m, 1 H) 1.04 - 1.15 (m, 3 H) 分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 9.60 分、97% ; カラム B : 9.65 分、95%。

(実施例 75)

7-シクロプロパンスルホニル-4, 17, 20-トリメチル-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオントリフルオロアセテート

【化 449】



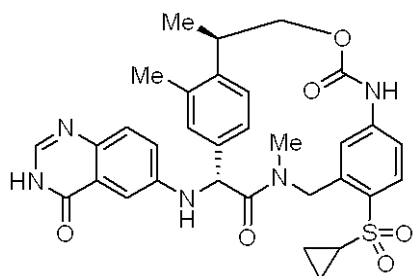
【0598】

実施例 72 を調製するシーケンスに従って、中間体 2 を中間体 4 で置き換えることで実施例 75 が得られる。MS (ESI) m/z 614.2 (M+H)⁺。分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 8.21 分、99% ; カラム B : 8.70 分、98%。

(実施例 76)

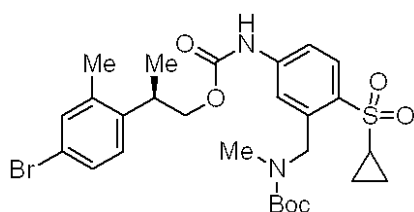
(2R, 15R) - 7-シクロプロパンスルホニル-4, 15, 17-トリメチル-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオントリフルオロアセテート

【化 450】



76A :

【化 451】



【0599】

29A の調製に用いた手順と同様に、中間体 11 を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン

10

20

30

40

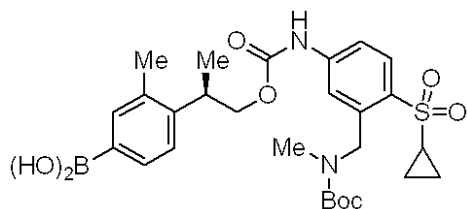
50

、次いで中間体 8（565 mg、2.467 mmol）および TEA と反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム（40 g）に加え、EtOAc／ヘキサン（0～50％）で溶出させて、76A（1.10 g、1.847 mmol、90％の収率）が無色の泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 595.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.87 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 1 H) 7.29 - 7.34 (m, 2 H) 7.06 - 7.13 (m, 1 H) 6.77 - 6.89 (m, 1 H) 4.93 (s, 2 H) 4.25 - 4.30 (m, 1 H) 4.18 - 4.23 (m, 1 H) 3.33 - 3.44 (m, J=7.15, 7.15, 7.15, 7.15, 7.15 Hz, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 2.52 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 2.35 (s, 3 H) 1.35 - 1.54 (m, 9 H) 1.28 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.27 - 1.31 (m, 2 H) 0.98 - 1.05 (m, 2 H)。

76B：

10

【化452】



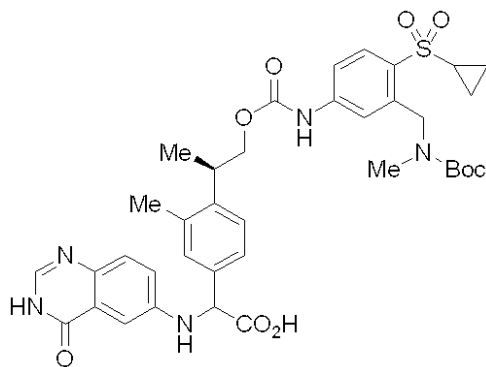
【0600】

29Bの調製に用いた手順と同様に、76A（0.32 g、0.633 mmol）をビス（ネオペンチルグリコラート）ジボロン、酢酸カリウムおよび（1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）ジクロロパラジウム（II）と反応させた。粗物質を調製用HPLC（CH₃CN／H₂O、0.1％のTFA）によって精製して、76B（766 mg、1.367 mmol、79％の収率）がタン色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 561.2 (M+H)⁺。

20

76C：

【化453】



30

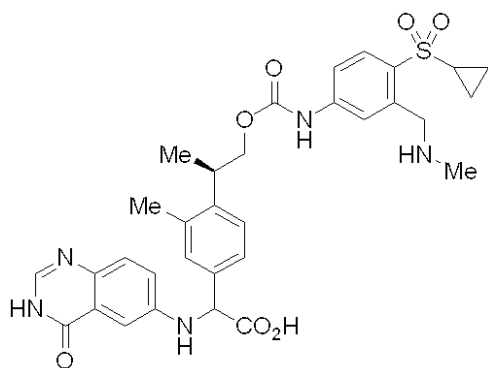
【0601】

1Eの調製に用いた手順と同様に、76B（85 mg、0.152 mmol）、中間体4、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中に1％～20％のMeOH）によって精製して、76C（93 mg、0.127 mmol、83％の収率）がオフホワイト色ガラスとして得られた。MS (ESI) m/z 734.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.83 (s, 1 H) 7.78 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 7.42 - 7.53 (m, 2 H) 7.33 - 7.41 (m, 2 H) 7.25 - 7.32 (m, 2 H) 7.17 (t, J=3.02 Hz, 1 H) 5.08 (s, 1 H) 4.18 - 4.29 (m, 2 H) 3.40 - 3.50 (m, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 2.76 (s, 1 H) 2.37 (s, 3 H) 1.44 (d, J=48.37 Hz, 9 H) 1.28 (d, J=5.50 Hz, 3 H) 1.16 - 1.21 (m, 2 H) 1.02 - 1.10 (m, 2 H)。

40

76D：

【化 4 5 4】



10

【0602】

DCM (2 mL)、および酢酸エチル (2 mL) 中の 76C (93 mg、0.127 mmol) の懸濁液に、ジオキサン中の 4N の HCl (4 mL、16.00 mmol) を加えた。ゼラチン状の混合物を室温で 30 分間攪拌し、その後、濃縮して、76D (90 mg、0.127 mmol、100% の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 634.3 (M+H)⁺。

実施例 76

【0603】

DCM (40 mL) および DMF (10 mL) 中の BOP (113 mg、0.255 mmol) および DMAP (78 mg、0.637 mmol) の溶液に、40 °C で、DMF (4 mL) 中の 76D (90 mg、0.127 mmol) および DIEA (0.044 mL、0.255 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 3.75 時間かけて滴下した。反応を加熱浴から取り外し、45 分間攪拌した。1 mL の H₂O を加え、反応混合物を濃縮した。粗生成物を調製用 HPLC (Phenomenex Luna 5 μ m C18 30 $\times$ 250 (20% ~ 70% の B、20 分間の勾配、30 mL/分)；溶媒 A = 10% の CH₃CN / 90% の H₂O / 0.1% の TFA；溶媒 B = 90% の CH₃CN / 10% の H₂O / 0.1% の TFA) によって精製した。2 つのピークが単離された：ピーク #1 : r_t = 11.48 分 (所望の生成物、実施例 76)、ピーク #2 : r_t = 11.81 分 ((S)-フェニルグリンジアステレオマー)。実施例 76 (13.1 mg、0.018 mmol、14.1% の収率) が白色粉末として単離された。MS (ESI) m/z 616.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.45 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 7.72 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J=8.24, 1.65 Hz, 1 H) 7.43 - 7.49 (m, 2 H) 7.36 - 7.41 (m, 1 H) 7.34 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 6.82 (dd, J=8.52, 1.92 Hz, 1 H) 6.41 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 5.76 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 5.66 (s, 1 H) 4.63 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 4.28 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 3.97 (dd, J=10.72, 4.12 Hz, 1 H) 3.43 - 3.53 (m, 1 H) 3.39 (s, 3 H) 2.81 - 2.89 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 1.32 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.21 - 1.28 (m, J=10.44, 4.95 Hz, 1 H) 1.09 - 1.15 (m, 1 H) 1.00 - 1.09 (m, 2 H)。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 8.52 分、99%；カラム B : 8.92 分、99%。

20

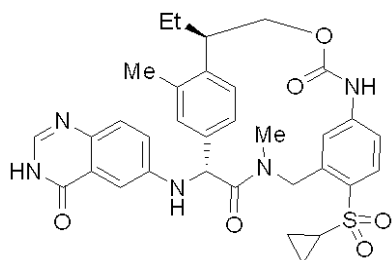
30

40

(実施例 77)

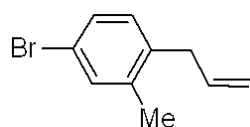
(2R, 15R) - 7-シクロプロパンスルホニル-15-エチル-4, 17-ジメチル-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14. 2. 2. 1^{6,10}] ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオントリフルオロアセテート

【化 4 5 5】



77A :

【化 4 5 6】

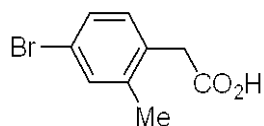


【0604】

THF (100 mL) 中の 4-ブromo-1-ヨード-2-メチルベンゼン (5 g、16.84 mmol) の溶液に、 -20°C で、塩化イソプロピルマグネシウム (2 M、THF) (15 mL、30.0 mmol) を加えた。10 mL の $i\text{PrMgCl}$ を加え、15 分間攪拌した。 $i\text{PrMgCl}$ (5 mL、10.0 mmol) を加え、反応混合物を 30 分間 -20°C で攪拌した。THF (40 mL) 中の塩化リチウム (1.713 g、40.4 mmol) およびシアン化銅 (I) (1.810 g、20.21 mmol) の溶液を加えた。淡緑色溶液を 10 分間、 -10°C で攪拌し、その後、臭化アリル (4.37 mL、50.5 mmol) を加えた。混合物を -10°C で 30 分間攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl で反応停止させ、その後、EtOAc で希釈した。有機相を H_2O 、1 N の HCl およびブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、1 インチ (2.54 cm) の SiO_2 パッドを通して濾過し、濃縮して、77A (3.55 g、16.82 mmol、100% の収率) が淡黄色油状物として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.24 - 7.31 (m, 2 H) 7.00 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 5.86 - 5.96 (m, $J=16.81, 10.33, 6.21, 6.21$ Hz, 1 H) 5.07 (dd, $J=10.11, 1.32$ Hz, 1 H) 4.97 (dd, $J=17.14, 1.32$ Hz, 1 H) 3.31 (d, $J=6.15$ Hz, 2 H) 2.26 (s, 3 H).

77B :

【化 4 5 7】



【0605】

CCl_4 (100 mL)、水 (150 mL) およびアセトニトリル (100 mL) 中の 77A (3.55 g、16.82 mmol) の溶液に、室温で、塩化ルテニウム (III) 水和物 (0.523 g、2.52 mmol) および過ヨウ素酸ナトリウム (17.98 g、84 mmol) を加えた。懸濁液を激しく 2.5 時間攪拌し、その後、 H_2O および DCM で希釈した。混合物を、セライトを通して濾過した。相を分配した。水相を DCM (2 $\times$) で抽出した。合わせた有機抽出物を H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。生じた黑色固形物を Et_2O と 0.1 N の NaOH との間で分配した。有機相を H_2O で抽出し、その後、合わせた水性抽出物を 12 N の HCl で酸性化して、沈殿物が得られた。水相を EtOAc (3 $\times$) で抽出した。合わせた有機抽出物を H_2O およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、1 インチ (2.54 cm) の SiO_2 を通して濾過し、濃縮して、77B (3.26 g、14.23 mmol、85% の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 229.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

77C :

10

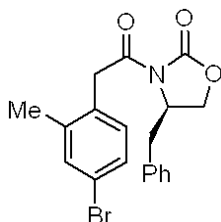
20

30

40

50

【化 4 5 8】



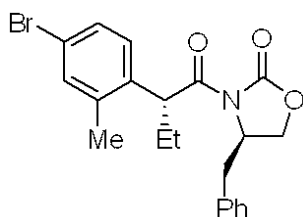
【0 6 0 6】

17Eの調製に用いた手順と同様に、77B (1.00 g、4.37 mmol) を塩化オキサリルおよびDMFと反応させ、濃縮した。粗酸塩化物を (R)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オンと反応させ、カラムクロマトグラフィー (0~100%の酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、77C (1.46 g、3.76 mmol、86%の収率) が白色結晶性固体として得られた。MS (ESI) m/z 387.9 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.37 (d, J=1.65 Hz, 1 H) 7.27 - 7.35 (m, 4 H) 7.16 - 7.20 (m, 2 H) 7.05 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 4.65 - 4.72 (m, 1 H) 4.16 - 4.33 (m, 4 H) 3.31 (dd, J=13.47, 3.02 Hz, 1 H) 2.78 (dd, J=13.19, 9.89 Hz, 1 H) 2.28 (s, 3 H).

10

77D:

【化 4 5 9】



20

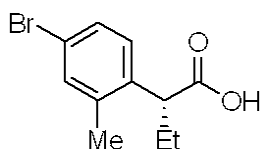
【0 6 0 7】

17Fの調製に用いた手順と同様に、77C (2.00 g、5.15 mmol) を NaHMDs およびヨードエタンと反応させ、カラムクロマトグラフィー (0~35%の酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、77D (1.27 g、3.05 mmol、59.2%の収率) が粘稠の無色の油状物として得られた。MS (ESI) m/z 415.9 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.30 - 7.37 (m, 3 H) 7.22 - 7.29 (m, 4 H) 7.12 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 5.03 (dd, J=8.57, 5.93 Hz, 1 H) 4.62 - 4.68 (m, J=9.89, 7.14, 2.91, 2.91 Hz, 1 H) 4.05 - 4.15 (m, 2 H) 3.37 (dd, J=13.18, 3.08 Hz, 1 H) 2.80 (dd, J=13.18, 9.67 Hz, 1 H) 2.40 (s, 3 H) 2.11 (ddd, J=13.84, 8.35, 7.25 Hz, 1 H) 1.70 (tt, J=13.62, 7.47 Hz, 1 H) 0.99 (t, J=7.25 Hz, 3 H).

30

77E:

【化 4 6 0】



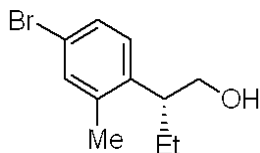
40

【0 6 0 8】

17Gの調製に用いた手順と同様に、77D (1.52 g、3.65 mmol) を過酸化リチウムと反応させて、77E (933 mg、3.63 mmol、99%の収率) が無色の油状物として得られた。MS (ESI) m/z 257.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29 - 7.34 (m, 2 H) 7.18 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 3.70 (t, J=7.47 Hz, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 2.05 - 2.16 (m, 1 H) 1.70 - 1.81 (m, 1 H) 0.91 (t, J=7.47 Hz, 3 H).

77F:

【化 4 6 1】



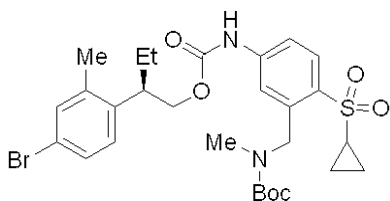
【0 6 0 9】

17Hの調製に用いた手順と同様に、77E (928mg、3.61mmol)をボラン-THF (1M、THF)で還元して、77F (877mg、3.61mmol、100%の収率)が無色の油状物として得られた。MS (ESI) m/z 225.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.30 - 7.34 (m, 2 H) 7.05 (d, J=9.23 Hz, 1 H) 3.67 - 3.79 (m, 2 H) 2.99 - 3.07 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 1.73 - 1.83 (m, 1 H) 1.48 - 1.58 (m, 1 H) 1.23 - 1.29 (m, 1 H) 0.82 (t, J=7.47 Hz, 3 H).

10

77G:

【化 4 6 2】



20

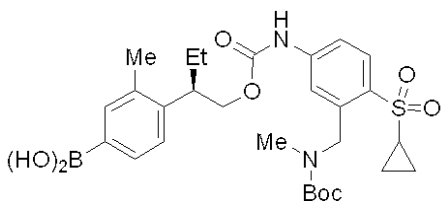
【0 6 1 0】

29Aの調製に用いた手順と同様に、中間体11を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで77F (600mg、2.467mmol)およびTEAと反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム (80g)に加え、EtOAc/ヘキサン (0~50%)で溶出させて、77G (960mg、1.575mmol、77%の収率)が無色の泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 611.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.86 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.45 - 7.71 (m, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 2 H) 7.06 (d, J=9.34 Hz, 1 H) 6.71 - 6.96 (m, 1 H) 4.92 (s, 2 H) 4.28 - 4.35 (m, 1 H) 4.18 - 4.27 (m, 1 H) 3.15 - 3.24 (m, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 2.52 (s, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 1.76 - 1.89 (m, 1 H) 1.55 - 1.67 (m, 1 H) 1.45 (d, J=48.37 Hz, 9 H) 1.31 (d, J=2.20 Hz, 2 H) 0.98 - 1.05 (m, 2 H) 0.84 (t, J=7.42 Hz, 3 H).

30

77H:

【化 4 6 3】



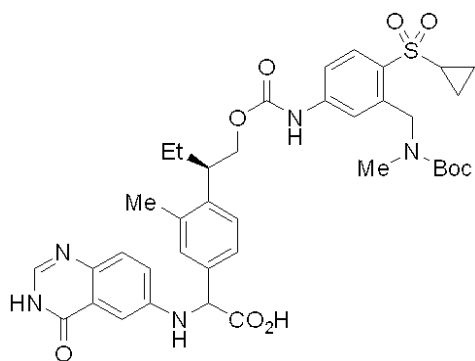
40

【0 6 1 1】

29Bの調製に用いた手順と同様に、77G (954mg、1.565mmol)をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン、酢酸カリウムおよび(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)と反応させた。粗物質を調製用HPLC (CH₃CN/H₂O、0.1%のTFA)によって精製して、77H (735mg、1.279mmol、82%の収率)が白色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 575.2 (M+H)⁺.

77I:

【化 4 6 4】



10

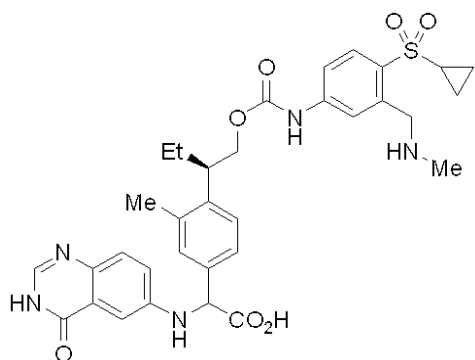
【0 6 1 2】

1 E の調製に用いた手順と同様に、77 H (153 mg、0.266 mmol)、中間体 4、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中に1%~25%のMeOH) によって精製して、77 I (123 mg、0.164 mmol、61.8%の収率) が淡黄色ガラスとして得られた。MS (ESI) m/z 748.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.85 (s, 1 H) 7.77 (dd, J=8.52, 1.92 Hz, 1 H) 7.53 - 7.63 (m, 1 H) 7.47 (d, J=9.34 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 2 H) 7.25 - 7.31 (m, 2 H) 7.19 (dd, J=5.50, 2.75 Hz, 1 H) 5.11 (s, 1 H) 4.89 (s, 2 H) 4.32 (ddd, J=10.31, 6.73, 3.30 Hz, 1 H) 4.18 - 4.26 (m, 1 H) 3.26 (s, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 2.70 - 2.79 (m, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 1.86 (ddd, J=20.34, 13.19, 7.15 Hz, 1 H) 1.58 - 1.70 (m, 1 H) 1.50 (br. s, 4.5 H) 1.38 (br. s, 4.5 H) 1.15 - 1.21 (m, 2 H) 1.05 (td, J=7.28, 4.67 Hz, 2 H) 0.83 (t, J=7.42 Hz, 3 H).

20

77 J :

【化 4 6 5】



30

【0 6 1 3】

DCM (2 mL) 中の 77 I (117 mg、0.156 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 4 N の HCl (3 mL、12.00 mmol) を加えた。懸濁液を室温で 30 分間攪拌し、その後、濃縮して、77 J (113 mg、0.157 mmol、100%の収率) が白色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 648.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.95 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.89 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.51 - 7.54 (m, 1 H) 7.43 (dd, J=8.79, 2.75 Hz, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.37 (s, 1 H) 7.31 (d, J=6.05 Hz, 1 H) 7.26 - 7.29 (m, 1 H) 5.17 (s, 1 H) 4.48 (s, 2 H) 4.32 - 4.37 (m, 1 H) 4.24 - 4.30 (m, 1 H) 3.24 - 3.29 (m, 1 H) 2.87 (ddd, J=12.64, 7.70, 4.95 Hz, 1 H) 2.78 (s, 3 H) 2.37 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.83 - 1.94 (m, 1 H) 1.61 - 1.72 (m, 1 H) 1.23 - 1.28 (m, 2 H) 1.08 - 1.13 (m, 2 H) 0.83 (t, J=7.42 Hz, 3 H).

40

実施例 77

【0 6 1 4】

DCM (40 mL) および DMF (10 mL) 中の BOP (135 mg、0.305 mmol)

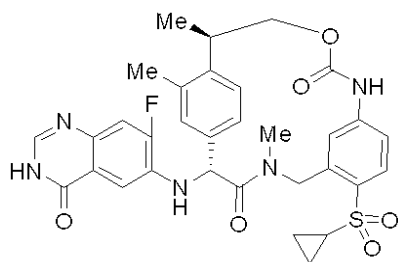
50

mol) および DMAP (93 mg、0.763 mmol) の溶液に、40℃で、DMF (5 mL) 中の 77 J (110 mg、0.153 mmol) および DIEA (0.053 mL、0.305 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 4.5 時間かけて滴下した。反応を加熱浴から取り外し、30 分間撹拌した。H₂O (1 mL) を加え、反応混合物を濃縮した。反応混合物を調製用 HPLC (Phenomenex Luna 5 μm C18 30 × 250 (20%~70% の B、20 分間の勾配、30 mL/分) ; 溶媒 A = 10% の CH₃CN / 90% の H₂O / 0.1% の TFA ; 溶媒 B = 90% の CH₃CN / 10% の H₂O / 0.1% の TFA ; rt = 12.81 分)、キラル HPLC (R, R-Whelk-O カラム (21.1 × 250 mm、60 : 40 の (1 : 1 の MeOH / EtOH) / ヘプタン、20 mL/分) ; rt = 13.5 分)、および第 2 の調製用 HPLC 精製 (YMC ODS-A S-5 μm 20 × 100 (20%~100% の B、10 分間の勾配) ; 溶媒 A = 10% の CH₃CN / 90% の H₂O / 0.1% の TFA ; 溶媒 B = 90% の CH₃CN / 10% の H₂O / 0.1% の TFA) によって精製して、実施例 77 (17.8 mg、15.7% の収率) がオフホワイト色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 630.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.44 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 7.71 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.24, 1.65 Hz, 1 H) 7.44 - 7.47 (m, 1 H) 7.42 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H) 7.14 (s, 1 H) 6.81 (dd, J=8.24, 2.20 Hz, 1 H) 6.40 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 5.75 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 5.65 (s, 1 H) 4.67 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 4.28 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 4.01 (dd, J=10.99, 3.85 Hz, 1 H) 3.40 (s, 3 H) 3.20 - 3.28 (m, 1 H) 2.84 (ddd, J=12.78, 8.11, 4.95 Hz, 1 H) 2.26 (s, 3 H) 1.72 - 1.82 (m, 2 H) 1.20 - 1.27 (m, 1 H) 1.07 - 1.14 (m, 1 H) 0.98 - 1.07 (m, 2 H) 0.85 - 0.92 (m, 3 H). 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 8.84 分、99% ; カラム B : 9.33 分、99%。

(実施例 78)

(2R, 15R) - 7-シクロプロパンスルホニル-2-(7-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-4,15,17-トリメチル-13-オキサ-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化 466】



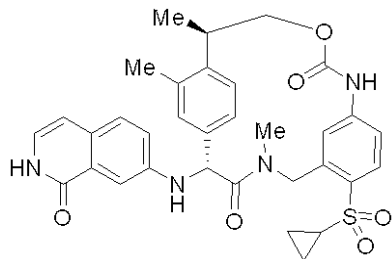
【0615】

実施例 76 を調製するシーケンスに従って、中間体 4 を中間体 12 で置き換えることで実施例 78 が得られた。R, R-Whelk-O カラム (21.1 × 250 mm、60 : 40 の (1 : 1 の MeOH / EtOH) / ヘプタン、20 mL/分) ; ピーク #2 : rt = 14.7 分。MS (ESI) m/z 634.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.88 (s, 1 H) 7.69 - 7.74 (m, 2 H) 7.46 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=9.34 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=12.09 Hz, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 6.82 (dd, J=8.79, 2.20 Hz, 1 H) 6.41 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 5.77 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 5.69 (s, 1 H) 4.63 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 4.28 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 3.96 (dd, J=10.99, 4.40 Hz, 1 H) 3.43 - 3.51 (m, 1 H) 3.38 (s, 3 H) 2.83 - 2.91 (m, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 1.31 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.24 - 1.29 (m, 1 H) 1.04 - 1.15 (m, 3 H). 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 9.45 分、99% ; カラム B : 9.55 分、99%。

(実施例 79)

(2R, 15R) - 7-シクロプロパンスルホニル-4, 15, 17-トリメチル-2-

(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2]^{16,10}ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン
【化467】



10

【0616】

実施例76を調製するシーケンスに従って、中間体4を中間体3で置き換えることで実施例79が得られた。R, R-Wellk-Oカラム(21.1×250mm、60:40の(1:1のMeOH/EtOH)/ヘプタン、20mL/分)；ピーク#2:rt=13.0分。MS(ESI)m/z 615.3 (M+H)⁺。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.71 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=7.97, 1.92 Hz, 1 H) 7.38 - 7.46 (m, 3 H) 7.22 (dd, J=8.79, 2.20 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=1.65 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.81 (dd, J=8.24, 2.20 Hz, 1 H) 6.54 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 6.43 (d, J=1.65 Hz, 1 H) 5.75 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 5.63 (s, 1 H) 4.62 (t, J=11.27 Hz, 1 H) 4.28 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 3.96 (dd, J=10.44, 4.40 Hz, 1 H) 3.44 - 3.52 (m, 1 H) 3.41 (s, 3 H) 2.82 - 2.89 (m, 1 H) 2.29 (s, 2 H) 1.32 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.22 - 1.29 (m, 1 H) 1.00 - 1.12 (m, 3 H)。分析用HPLC(方法A)：カラムA：9.96分、99%；カラムB：9.93分、99%。

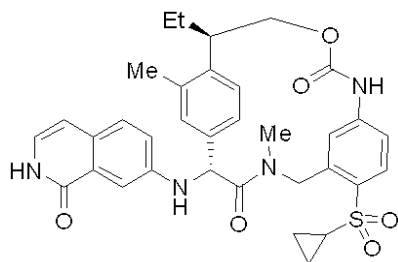
20

(実施例80)

(2R, 15R)-7-シクロプロパンスルホニル-15-エチル-4, 17-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2]^{16,10}ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化468】

30



【0617】

実施例77を調製するシーケンスに従って、中間体4を中間体3で置き換えることで実施例80が得られた。R, R-Wellk-Oカラム(21.1×250mm、60:40の(1:1のMeOH/EtOH)/ヘプタン、20mL/分)；ピーク#2の保持時間=11.67分。MS(ESI)m/z 629.3 (M+H)⁺。¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.71 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J=8.25, 1.65 Hz, 1 H) 7.39 - 7.43 (m, 3 H) 7.23 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=1.65 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 6.81 (dd, J=8.25, 2.20 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.43 (d, J=1.65 Hz, 1 H) 5.75 (d, J=17.05 Hz, 1 H) 5.63 (s, 1 H) 4.67 (t, J=11.27 Hz, 1 H) 4.30 (d, J=17.60 Hz, 1 H) 4.00 (dd, J=10.72, 4.12 Hz, 1 H) 3.42 (s, 3 H) 3.22 - 3.28 (m, 1 H) 2.82 - 2.87 (m, 1 H) 2.27 (s, 3 H) 1.78 (td, J=14.16, 6.87 Hz, 2 H) 1.22 - 1.27 (m, 1 H) 0.96 - 1.11 (m, 3 H) 0.89 (t, J=7.42 Hz, 3 H)。分析用HPLC(方法A)：カラムA：10.34分、99%；カラムB：10.26分、99%。

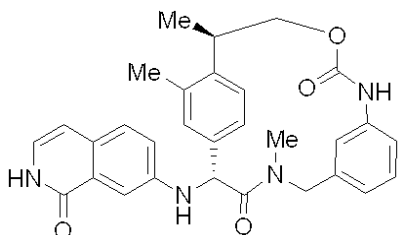
40

50

(実施例 81)

(2R, 15R) - 4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

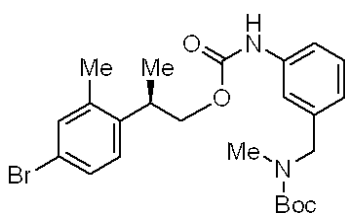
【化 469】



10

81A:

【化 470】



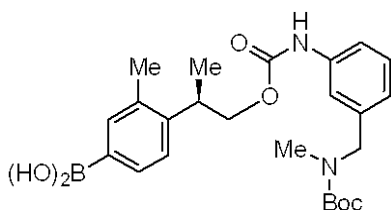
20

【0618】

29Aの調製に用いた手順と同様に、17I(643mg、2.72mmol)を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで中間体8(450mg、1.964mmol)およびTEAと反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム(80g)に加え、EtOAc/ヘキサン(0~60%)で溶出させて、81A(930mg、1.892mmol、96%の収率)が無色の泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 435.2 (M+H)⁺。

81B:

【化 471】



30

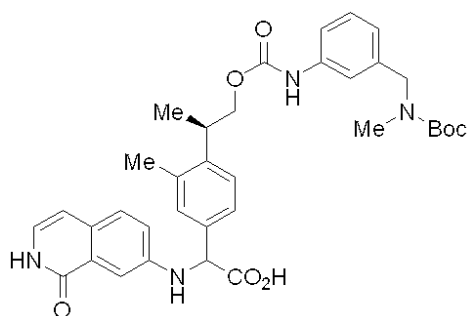
【0619】

29Bの調製に用いた手順と同様に、81A(970mg、1.629mmol)をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン、酢酸カリウムおよび(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)-ジクロロパラジウム(II)と反応させた。粗物質を調製用HPLC(CH₃CN/H₂O、0.1%のTFA)によって精製して、凍結乾燥後に81B(712mg、1.270mmol、78%の収率)がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 561.3 (M+H)⁺。

40

81C:

【化 4 7 2】



10

【0 6 2 0】

以下の反応を3回繰り返し、合わせて精製した。81B (200mg、0.438mmol) および中間体3 (73.7mg、0.460mmol) をDMF (0.5mL) に溶かした。グリオキシル酸一水和物 (40.3mg、0.438mmol) を加え、次いでアセトニトリル (2.0mL) を加えた。生じた懸濁液を100℃で10分間、マイクロ波反応器内で照射した。合わせた反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (1~20%のMeOH/CH₂Cl₂の勾配) によって精製して、81C (520mg、63%) がタン色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 629.4 (M+H)⁺。

実施例 8 1

【0 6 2 1】

酢酸エチル (5mL) およびDCM (5mL) 中の81C (520mg、0.827mmol) の溶液に、ジオキサン中の4NのHCl (10mL、40.0mmol) を加えた。生じた懸濁液を室温で35分間攪拌し、その後、濃縮して、アミノ酸・2HCl塩 (595mg、100%) が淡黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 529.3 (M+H)⁺。

ジクロロメタン (200mL) およびDMF (50mL) 中のBOP (732mg、1.654mmol) およびDMAP (505mg、4.14mmol) の溶液に、40℃で、DMF (10mL) 中の上で調製したアミノ酸・2HCl塩およびDIEA (0.289mL、1.654mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して3.5時間かけて滴下した。反応混合物を40℃で30分間攪拌した。H₂O (5mL) を加え、その後、混合物を濃縮した。混合物を調製用HPLC (3回の注入; Phenomenex Luna

5μm C18 30×250 (20%~70%のB、20分間の勾配、30mL/分) ; 溶媒A=10%のCH₃CN/90%のH₂O/0.1%のTFA; 溶媒B=90%のCH₃CN/10%のH₂O/0.1%のTFA) によって精製した。ジアステレオマーをキラルクロマトグラフィー (R, R-Whelk-Oカラム (21.1×250mm、60:40の(1:1のMeOH/EtOH)/ヘプタン、20mL/分) によって分割して、実施例81 (93mg、0.182mmol、22.02%の収率) が白色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 511.4 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.62 (dd, J=7.70, 1.65 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=3.30 Hz, 2 H) 7.40 (s, 1 H) 7.22 - 7.28 (m, 2 H) 7.18 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=6.60 Hz, 2 H) 6.69 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 5.95 (s, 1 H) 5.66 (s, 1 H) 5.45 (d, J=16.49 Hz, 1 H) 4.64 (t, J=10.17 Hz, 1 H) 3.99 (dd, J=10.72, 4.12 Hz, 1 H) 3.90 (d, J=16.49 Hz, 1 H) 3.48 (ddd, J=10.72, 6.87, 4.40 Hz, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 1.30 (d, J=7.15 Hz, 3 H)。分析用HPLC (方法A) : カラムA : 11.49分、99% ; カラムB : 11.28分、99%。

(実施例 8 2)

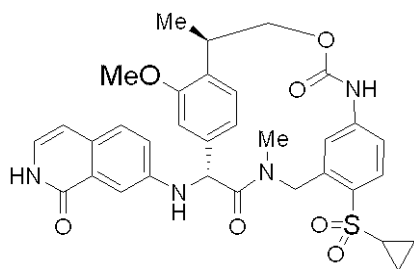
(2R, 15R) -7-シクロプロパンスルホニル-17-メトキシ-4, 15-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

20

30

40

【化 4 7 3】



【 0 6 2 2】

10

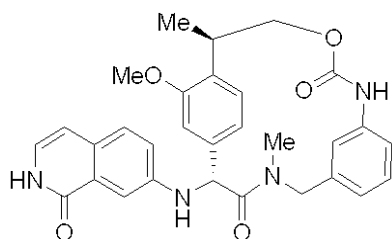
実施例 7 6 を調製するシーケンスに従って、中間体 8 を中間体 9 で置き換えることで実施例 8 2 が得られた。MS (ESI) m/z 631.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.43 (s, 1 H) 7.72 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.38 - 7.44 (m, 4 H) 7.25 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 6.89 - 6.93 (m, 2 H) 6.83 (dd, J=8.24, 2.20 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.51 (d, J=1.65 Hz, 1 H) 5.76 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 5.67 (s, 1 H) 4.48 (t, J=10.44 Hz, 1 H) 4.34 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 4.01 (dd, J=10.99, 3.85 Hz, 1 H) 3.75 (ddd, J=10.99, 7.15, 3.85 Hz, 1 H) 3.60 (s, 3 H) 3.40 (s, 3 H) 2.86 (ddd, J=12.50, 7.83, 4.95 Hz, 1 H) 1.28 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.21 - 1.26 (m, 1 H) 1.08 - 1.15 (m, 1 H) 0.99 - 1.08 (m, 2 H)。分析用キラル HPLC : (R, R-Whelk-O カラム (4.6 × 250 mm、10 μ 、60 : 40 の (1 : 1 の MeOH / EtOH) /

20

(実施例 8 3)

(2R, 15R) - 17-メトキシ-4, 15-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化 4 7 4】



30

【 0 6 2 3】

実施例 8 1 を調製するシーケンスに従って、中間体 8 を中間体 9 で置き換えることで実施例 8 3 が得られた。R, R-Whelk-O カラム (21.1 × 250 mm、60 : 40 の (1 : 1 の MeOH / EtOH) / ヘプタン、20 mL / 分)、 rt = 7.20 分。MS (ESI) m/z 527.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.50 (s, 1 H) 7.44 - 7.47 (m, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 3 H) 7.17 (t, J=7.70 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 6.94 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 6.69 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 6.57 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 6.06 (s, 1 H) 5.71 (s, 1 H) 5.47 (d, J=15.94 Hz, 1 H) 4.34 - 4.42 (m, 1 H) 4.16 - 4.23 (m, 1 H) 3.83 - 3.90 (m, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 1.28 (d, J=7.15 Hz, 3 H)。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 9.63 分、95 % ; カラム B : 9.57 分、95 %。

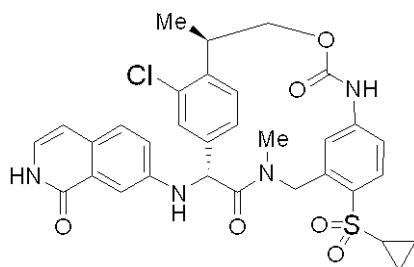
40

(実施例 8 4)

(2R, 15R) - 17-クロロ-7-シクロプロパンスルホニル-4, 15-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

50

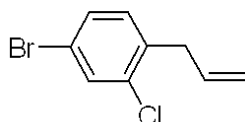
【化 4 7 5】



8 4 A :

10

【化 4 7 6】



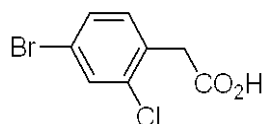
【0 6 2 4】

7 7 A の調製に用いた手順と同様に、4-ブロモ-2-クロロ-1-ヨードベンゼン (10.0 g、31.5 mmol) を塩化イソプロピルマグネシウム、塩化リチウム、シアニ化銅 (I) および臭化アリルと反応させて、8 4 A (7.270 g、31.4 mmol、100% の収率) が無色の油状物として得られた。 $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.44 (d, $J=6.60$ Hz, 2 H) 5.00 - 5.16 (m, 2 H) 5.85 - 5.99 (m, 1 H) 7.09 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 7.33 (dd, $J=7.97, 1.92$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=1.65$ Hz, 1 H).

20

8 4 B :

【化 4 7 7】



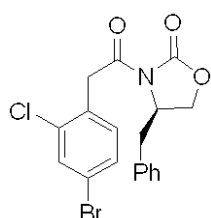
【0 6 2 5】

7 7 B の調製に用いた手順と同様に、8 4 A (7.270 g、31.4 mmol) を四酸化オスミウムおよびオキソンと反応させて、8 4 B (4.61 g、18.48 mmol、58.8% の収率) が黄色っぽい固形物として得られた。MS (ESI) m/z 249.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.78 (s, 2 H) 7.16 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=8.13, 1.98$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H).

30

8 4 C :

【化 4 7 8】



40

【0 6 2 6】

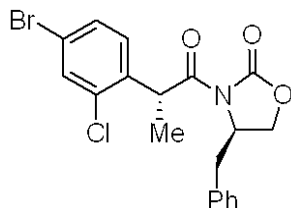
1 7 E の調製に用いた手順と同様に、8 4 B (4.610 g、18.48 mmol) を塩化オキサリルおよび DMF と反応させ、濃縮した。粗酸塩化物を (R)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オンと反応させ、カラムクロマトグラフィー (0~35% の酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、8 4 C (1.765 g、4.32 mmol、23.37% の収率) が白色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 408.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.80 (dd, $J=13.47, 9.62$ Hz, 1 H) 3.32 (dd, $J=13.47, 3.02$ Hz, 1 H) 4.20 - 4.30 (m, 2 H) 4.28 - 4.49 (m, 2 H) 4.62 - 4.76 (m, 1 H) 7.14 (d, $J=8.2$

50

5 Hz, 1 H) 7.20 (d, J=6.60 Hz, 2 H) 7.24 - 7.37 (m, 3 H) 7.40 (dd, J=8.25, 2.20 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=2.20 Hz, 1 H).

8 4 D :

【化 4 7 9】



10

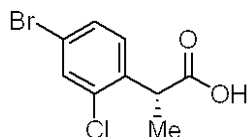
【0 6 2 7】

1 7 F の調製に用いた手順と同様に、8 4 C (1. 7 6 5 g、4. 3 2 mmol) を NaHMDs およびヨードメタンと反応させ、カラムクロマトグラフィー (0 ~ 40 % の EtOAc/hex) によって精製して、8 4 D (1. 1 8 2 g、2. 8 0 mmol、64. 7 % の収率) が白色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 422.0 (M+H)⁺。¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.56 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 2.81 (dd, J=13.18, 9.67 Hz, 1 H) 3.3 2 (dd, J=13.18, 2.64 Hz, 1 H) 4.19 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 4.61 - 4.75 (m, 1 H) 5.32 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 7.16 - 7.25 (m, 3 H) 7.25 - 7.45 (m, 4 H) 7.55 (d, J=2.20 Hz, 1 H)。

8 4 E :

20

【化 4 8 0】



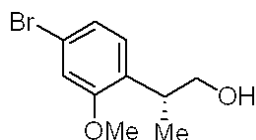
【0 6 2 8】

1 7 G の調製に用いた手順と同様に、8 4 D (1. 1 8 g、2. 7 9 mmol) を過酸化リチウムと反応させて、8 4 E (7 3 5 mg、2. 7 9 mmol、100 % の収率) が無色の結晶性固体として得られた。MS (ESI) m/z 263.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.56 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=8.52, 1.92 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=8. 24 Hz, 1 H) 4.22 (q, J=7.51 Hz, 1 H) 1.52 (d, J=7.15 Hz, 3 H)。

30

8 4 F :

【化 4 8 1】



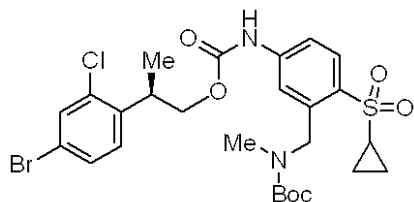
【0 6 2 9】

1 7 H の調製に用いた手順と同様に、8 4 E (7 3 0 mg、2. 7 7 mmol) をボラン-THF (1 M、THF) で還元して、8 4 F (6 8 3 mg、2. 7 4 mmol、99 % の収率) が無色の油状物として得られた。MS (ESI) m/z 231.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.54 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.38 (dd, J=8.52, 1.92 Hz, 1 H) 7.17 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 3.75 - 3.81 (m, 1 H) 3.68 - 3.74 (m, 1 H) 3.48 (dq, J=13.60, 6.64 Hz, 1 H) 1.33 (t, J=5.77 Hz, 1 H) 1.28 (d, J=7.15 Hz, 3 H)。

40

8 4 G :

【化 4 8 2】



【0 6 3 0】

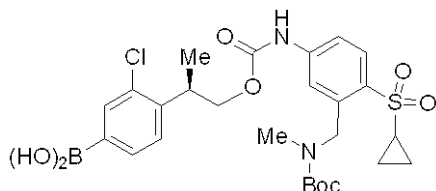
29Aの調製に用いた手順と同様に、中間体11を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで84F(250mg、1.002mmol)およびTEAと反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム(40g)に加え、EtOAc/ヘキサン(0~100%)で溶出させて、84G(527mg、0.856mmol、85%の収率)の無色の泡沫が得られた。MS (ESI) m/z 615.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) アミド結合異性体 δ ppm 7.87 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.70 (br s, 0.5 H) 7.56 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 7.50 (br s, 0.5 H) 7.40 (dd, J=8.35, 1.76 Hz, 1 H) 7.31 (br s, 0.5 H) 7.18 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.08 (br s, 0.5 H) 7.00 (br s, 0.5 H) 6.81 (br s, 0.5 H) 4.92 (s, 2 H) 4.26 - 4.35 (m, 2 H) 3.64 - 3.73 (m, J=7.12, 7.12, 7.12, 7.12, 7.12 Hz, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 2.52 (s, 1 H) 1.51 (s, 4.5 H) 1.39 (s, 4.5 H) 1.28 - 1.34 (m, 5 H) 1.02 (td, J=7.36, 5.49 Hz, 2 H)。

10

84H:

20

【化 4 8 3】



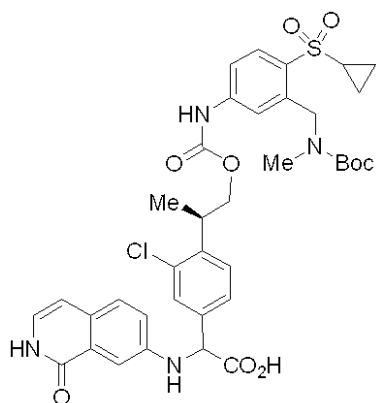
【0 6 3 1】

29Bの調製に用いた手順と同様に、84G(522mg、0.847mmol)をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン、酢酸カリウムおよび(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)と反応させた。粗物質を、シリカプラグを通して濾過し、濃縮し、調製用HPLC(CH₃CN/H₂O、0.1%のTFA)を行って、84I(332mg、0.572mmol、67.4%の収率)が白色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 581.3 (M+H)⁺。

30

84I:

【化 4 8 4】



40

【0 6 3 2】

1Eの調製に用いた手順と同様に、84H(105mg、0.181mmol)、中間体3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、調製用HPLCによって精製して、8

50

4 I (120 mg、0.159 mmol、3回の合わせた実行に基づいて29.8%の収率)がタン色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 753.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.77 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.47 - 7.63 (m, 4 H) 7.43 (d, J=8.25 Hz, 2 H) 7.28 (s, 1 H) 7.21 - 7.26 (m, 1 H) 6.91 (dd, J=7.15, 2.75 Hz, 1 H) 6.55 (dd, J=7.15, 3.30 Hz, 1 H) 5.20 (s, 1 H) 4.26 - 4.38 (m, 2 H) 3.68 - 3.77 (m, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 1.50 (s, 4 H) 1.33 - 1.44 (m, 5 H) 1.27 - 1.32 (m, 3 H) 1.18 (dt, J=7.15, 4.40 Hz, 2 H) 1.02 - 1.09 (m, 2 H)。

実施例 84

【0633】

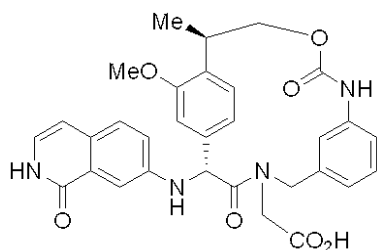
酢酸エチル (2 mL) 中の 84 I (115 mg、0.153 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 4 N の HCl (3 mL、12.00 mmol) の溶液を加えた。生じた懸濁液を室温で30分間攪拌し、その後、濃縮した。生じた残渣を DMF (4 mL) に溶かし、その後、DMF (10 mL) および DCM (40 mL) 中の BOP (135 mg、0.305 mmol) および DMAP (93 mg、0.763 mmol) の溶液に、40℃で、シリンジポンプを介して2.25時間かけて滴下した。反応を15分間攪拌し、その後、H₂O (1 mL) で反応停止させた。反応混合物を濃縮し、その後、調製用 HPLC (Phenomenex Luna 5 μ m C18 30×250 (40%~80%のB、20分間の勾配、30 mL/分)；溶媒 A = 10%の CH₃CN / 90%の H₂O / 0.1%の TFA；溶媒 B = 90%の CH₃CN / 10%の H₂O / 0.1%の TFA) によって精製した。生成物を含む画分を、ジアステレオマーを分割するためにキラル HPLC によって再度精製して (R, R-Whelk-Oカラム (21.1×250 mm、60:40の (1:1の MeOH / EtOH) / ヘプタン、20 mL/分)、 r_t = 10.97 分)、実施例 84 (7.0 mg、0.011 mmol、7.22%の収率) が白色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 635.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.80 (dd, J=8.24, 1.65 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.41 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=1.65 Hz, 1 H) 7.25 (dd, J=8.79, 2.75 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.84 (dd, J=8.24, 2.20 Hz, 1 H) 6.53 - 6.57 (m, 2 H) 5.75 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 5.72 (s, 1 H) 4.60 (t, J=10.72 Hz, 1 H) 4.32 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 4.03 (dd, J=10.72, 3.57 Hz, 1 H) 3.76 - 3.86 (m, 1 H) 3.42 (s, 3 H) 2.88 (tt, J=7.90, 5.02 Hz, 1 H) 1.34 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.25 - 1.31 (m, 1 H) 1.02 - 1.14 (m, 3 H)。分析用 HPLC (方法 A)：カラム A：10.15 分、93%；カラム B：10.12 分、94%。

【0634】

(実施例 85)

[(2R, 15R) - 17-メトキシ-15-メチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサ-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-4-イル] -酢酸トリフルオロアセテート

【化 485】



85 A：

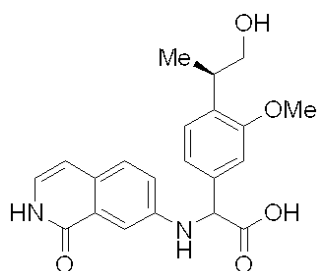
10

20

30

40

【化 4 8 6】



【 0 6 3 5】

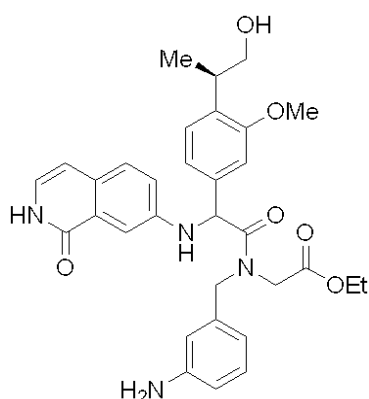
10

中間体 13 (360 mg、1.11 mmol)、中間体 3 (178 mg、1.11 mmol) およびグリオキシル酸一水和物 (102 mg、1.11 mmol) を、アセトニトリル (3.2 mL) および DMF (0.8 mL) に懸濁させた。混合物を 100 °C で 10 分間、マイクロ波反応器内で加熱した。反応混合物を濾過し、収集した固形物を乾燥させて、85A (166.5 mg、0.435 mmol、39.2% の収率) がタン色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 383.2 (M+H)⁺。

85B:

【化 4 8 7】

20



【 0 6 3 6】

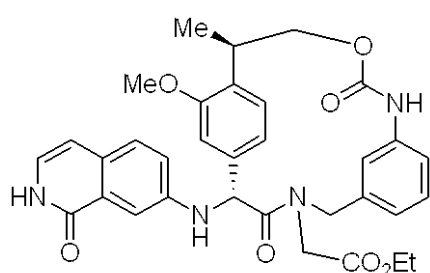
30

MeOH (3 mL) 中の 85A (104.1 mg、0.173 mmol) の溶液を、10% の Pd-C (9.1 mg、8.55 μmol) で、バルーンを用いて 20 時間、水素化した (1 atm)。反応を濾過し、濃縮して、85B (105.4 mg、0.184 mmol、107% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 573.3 (M+H)⁺。

85C:

【化 4 8 8】

40



【 0 6 3 7】

ホスゲン (トルエン中に 20% の溶液) (0.111 mL、0.212 mmol) を、アセトニトリル (10 mL) 中の 85B (105.4 mg、0.184 mmol) の溶液に 0 °C で滴下した。30 分後、追加のホスゲン (8 μL) を加えた。10 分後、窒素の気泡を反応混合物に 10 分間通して、過剰のホスゲンを除去した。この細かい懸濁液を、1 mL のアリコートで、ジクロロメタン (150 mL) 中のトリエチルアミン (0.257

50

mL、1.841 mmol) の溶液に、還流下で3時間かけて滴下した。還流を添加が完了した後1時間続け、反応混合物を濃縮した。反応混合物を調製用HPLC (Phenomenex Luna 5 μ m C18 30 $\times$ 250 (20%~80%のB、20分間の勾配、30 mL/分) ; 溶媒A = 10%のCH₃CN / 90%のH₂O / 0.1%のTFA ; 溶媒B = 90%のCH₃CN / 10%のH₂O / 0.1%のTFA ; rt = 15.60分) によって精製した。この物質を、キラルHPLC : #1 : (R, R-Whelk-Oカラム (21.1 $\times$ 250 mm、60 : 40の(1 : 1のMeOH / EtOH) / ヘプタン、20 mL/分) ; rt = 8.23分) ; #2 : (R, R-Whelk-Oカラム (21.1 $\times$ 250 mm、50 : 50の(1 : 1のMeOH / EtOH) / ヘプタン、20 mL/分) ; rt = 7.92分で2回精製して、85C (10.4 mg、0.017 mmol、9.44%の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 599.2 (M+H)⁺。

10

実施例 85

【0638】

THF (0.5 mL) およびMeOH (0.250 mL) 中の85C (10.4 mg、0.017 mmol) の溶液に、LiOH水溶液 (1M) (0.017 mL、0.017 mmol) を加えた。混合物を室温で15分間攪拌し、その後、TFAで酸性化し、濃縮した。混合物を調製用HPLC (YMC ODS-A S-5 μ m C18 20 $\times$ 100 (20%~100%のB、10分間の勾配、20 mL/分) ; 溶媒A = 10%のCH₃CN / 90%のH₂O / 0.1%のTFA ; 溶媒B = 90%のCH₃CN / 10%のH₂O / 0.1%のTFA) によって精製して、実施例85 (11.8 mg、0.017 mmol、99%の収率) がオフホワイト色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 271.4 (M+H)⁺。分析用HPLC (方法A) : カラムA : 6.37分、88% ; カラムB 6.31分、91%。

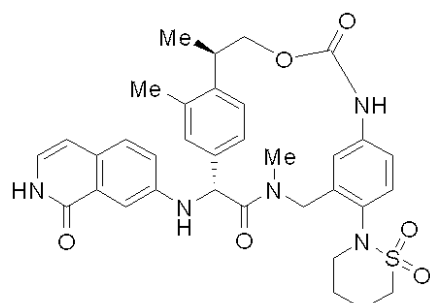
20

(実施例 86)

(2R, 15R) - 7 - (1, 1 - ジオキソ - 1 λ^6 - ペルヒドロ - 1, 2 - チアジン - 2 - イル) - 4, 15, 17 - トリメチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 13 - オキサ - 4, 11 - ジアザ - トリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサ - 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17 - ヘキサエン - 3, 12 - ジオン

30

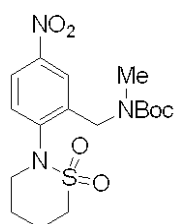
【化489】



86A :

40

【化490】



【0639】

中間体18 (518 mg、1.500 mmol)、ブタンスルタム (243 mg、1.800 mmol)、9, 9 - ジメチル - 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテ

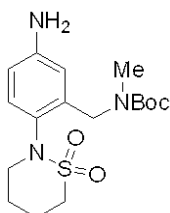
50

ン (130 mg、0.225 mmol)、酢酸パラジウム (II) (33.7 mg、0.150 mmol)、および炭酸セシウム (733 mg、2.250 mmol) を含む、密封および脱気した反応バイアルに、トルエン (5 mL) を加えた。混合物を 90 °C で 20 時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣を水で希釈し、DCM (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を 1 N の HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0 ~ 60 % の EtOAc) によって精製して、86A (380 mg、0.951 mmol、63.4 % の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 400.3 (M+H)⁺。

86B:

【化491】

10



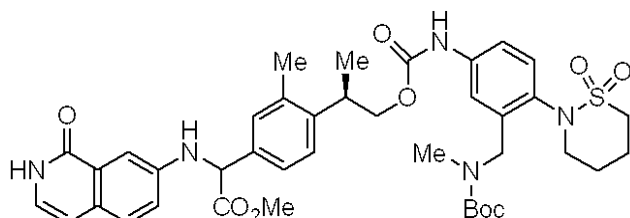
【0640】

THF (10 mL) 中の 86A (380 mg、0.951 mmol) の溶液に 10 % の Pd/C (約 50 mg) を加えた。混合物を 40 psi で 2 時間水素化した。反応混合物を濾過し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0 ~ 80 % の EtOAc) によって精製して、86B (280 mg、0.750 mmol、79 % の収率) が黄色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 370.3 (M+H)⁺。

20

86C:

【化492】



30

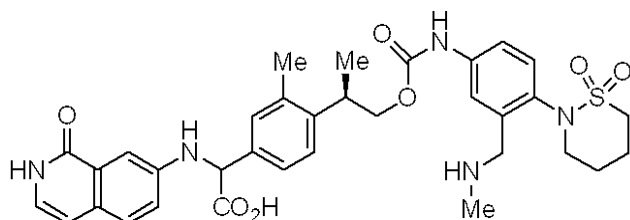
【0641】

DCM (5 mL) 中の 86B (107 mg、0.289 mmol)、炭酸水素ナトリウム (121 mg、1.446 mmol) を含むフラスコに、0 °C で、ホスゲン (トルエン中に 20 %) (0.456 mL、0.867 mmol) を加えた。混合物を 0 °C で 5 分間攪拌し、その後、室温で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残渣を DCM (5 mL) に溶かし、0 °C まで冷却した。TEA (0.121 mL、0.867 mmol) を加え、次いで中間体 16 (110 mg、0.289 mmol) を加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌し、その後、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0 ~ 80 % の EtOAc) によって精製して、86C (80 mg、0.098 mmol、33.9 % の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 776.4 (M+H)⁺。

40

86D:

【化493】



【0642】

THF (3 mL) 中の 86C (75 mg、0.097 mmol) の溶液に LiOH 水溶

50

液（1 M、2 mL）を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、濃縮した。水を加え、その後、水溶液を10%のクエン酸で酸性化し、EtOAc（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。EtOAc（3.00 mL）中の残渣の溶液に、ジオキサン中の4 NのHCl（2 mL）を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、濃縮した。生成物を調製用HPLCによって精製して、86D（30 mg、0.045 mmol、46.9%の収率）が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 662.7 (M+H)⁺。

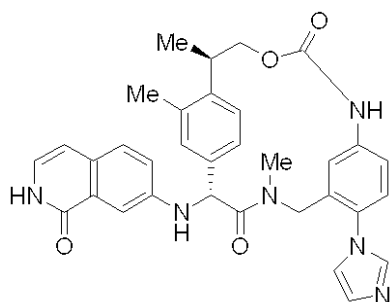
実施例 86

【0643】

DCM（40 mL）中のBOP（40.1 mg、0.091 mmol）およびDMA P（27.7 mg、0.227 mmol）の溶液に、DMF（10 mL）中の86D（30 mg、0.045 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（7.92 μ L、0.045 mmol）の溶液を、10時間かけてシリンジポンプを介して滴下した。反応混合物を濃縮し、調製用HPLCによって精製した。ジアステレオマーをキラルクロマトグラフィー（Chiralcel OD-H；60%のEtOH／40%のHep／0.1%のDEA；20 mL／分；ピーク#1、 r_t =7.2分（実施例15）、ピーク#2、 r_t =13分（フェニルグリシンジアステレオマー））によって分割して、実施例15（9.1 mg、36%）が白色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 644.2 (M+H)⁺。分析用HPLC（方法A）：カラムA：7.56分、99%；カラムB：7.07分、99%。（実施例87）

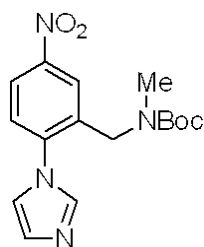
2R, 15R) -7-イミダゾール-1-イル-4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化494】



87A :

【化495】

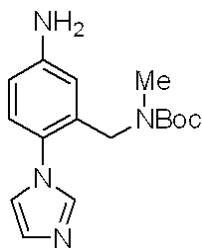


【0644】

中間体18（690 mg、2 mmol）、N,N-ジメチルグリシン（41.2 mg、0.400 mmol）、炭酸カリウム（553 mg、4.00 mmol）、イミダゾール（163 mg、2.400 mmol）、およびヨウ化銅（I）（76 mg、0.400 mmol）を含む脱気した反応バイアルに、DMSO（2 mL）を加えた。混合物を110℃で40時間攪拌し、その後、水で反応停止させ、EtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させた（Na₂SO₄）。生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～100%のEtOAc）によって精製して、87A（333 mg、1.002 mmol、50.1%の収率）が黄色固形物として得られ

10

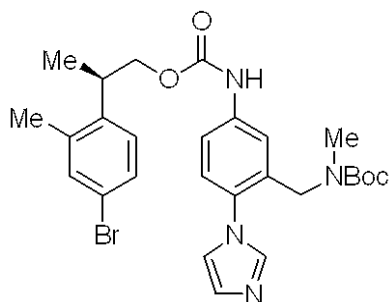
【化 4 9 6】



20

20

【化 4 9 7】

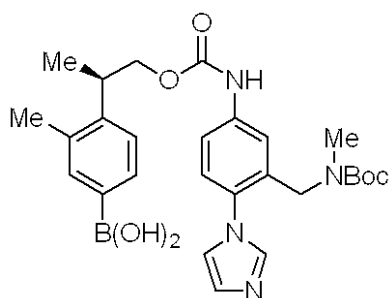


30

40

8 7 D :

【化 4 9 8】

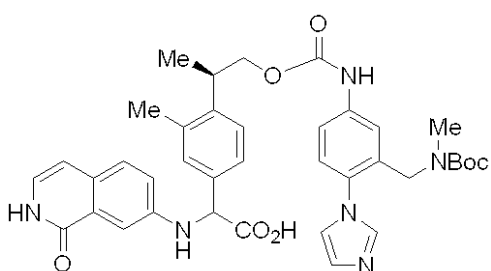


【 0 6 4 7 】

29Bの調製に用いた手順と同様に、87C (458 mg、0.822 mmol) をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン)、酢酸カリウムおよび(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)と反応させた。粗物質を調製用HPLCによって精製して、87D (429 mg、100%)。MS (ESI) m/z 523.2 (M+H)⁺。

8 7 E :

【化 4 9 9】

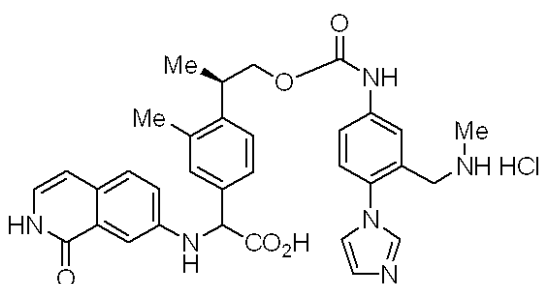


【 0 6 4 8 】

87D (446 mg、0.854 mmol)、中間体3 (151 mg、0.94 mmol)、およびグリオキシル酸一水和物 (79 mg、0.854 mmol) を含む反応バイアルに、CH₃CN (2 mL) およびDMF (0.5 mL) を加えた。混合物を密封し、マイクロ波反応器内、100℃で10分間照射した。反応を水で反応停止させ、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物を調製用逆相HPLCによって精製して、87E (292 mg、41.8%の収率) が茶色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 695.5 (M+H)⁺。

8 7 F :

【化 5 0 0】



【 0 6 4 9 】

87E (292 mg, 0.420 mmol) をジオキサン中の4NのHCl (3 mL, 12 mmol) と混合した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、濃縮し、調製用HPLCによって精製して、87F (65 mg, 0.109 mmol, 26.0%の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 595.5 (M+H)⁺。

实施例 87

10

20

30

40

50

【0650】

DCM (40 mL) 中の BOP (113 mg、0.256 mmol) および DMA P (78 mg、0.639 mmol) の溶液に、室温で、DMF (10 mL) 中の 87 F (76 mg、0.128 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.022 mL、0.128 mmol) の溶液を、10 時間かけてシリンジポンプを介して加えた。その後、反応を濃縮し、調製用 HPLC によって精製して、環化した生成物がジアステレオマーの混合物として得られた。ジアステレオマーをキラルクロマトグラフィー (Chiralcel OD-H; 40% の EtOH / 60% の Hept / 0.1% の DEA; 20 mL / 分; ピーク # 1、rt = 7 分 (実施例 87)、ピーク # 2、rt = 12.9 分 (フェニルグリンジアステレオマー)) によって分割して、実施例 87 (9.0 mg) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 577.3 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₃) δ ppm 7.99 (s, 1 H) 7.63 (dd, J=8.25, 1.65 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.35 - 7.38 (m, 2 H) 7.18 - 7.24 (m, 3 H) 7.16 (d, J=1.10 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.82 (dd, J=8.24, 2.20 Hz, 1 H) 6.53 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.28 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 5.61 (s, 1 H) 5.01 (d, J=16.49 Hz, 1 H) 4.66 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 3.98 (dd, J=10.72, 4.12 Hz, 1 H) 3.76 (d, J=16.49 Hz, 1 H) 3.43 - 3.54 (m, 1 H) 3.36 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 1.31 (d, J=7.15 Hz, 3 H). 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 2.59 分、99%; カラム B : 3.63 分、95%。

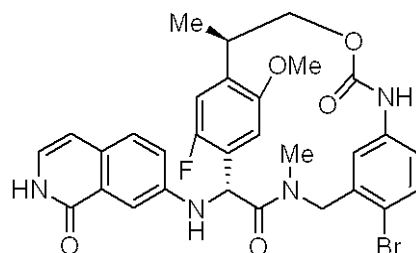
10

(実施例 88)

20

(2R, 15R) - 7-ブロモ-18-フルオロ-20-メトキシ-4, 15-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.1^{6,10}] ヘニコサ-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

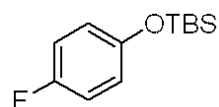
【化501】



30

88A :

【化502】



【0651】

DMF (200 mL) 中の 4-フルオロフェノール (30 g、268 mmol) の溶液に、0℃で、tert-ブチルジメチルクロロシラン (40.3 g、268 mmol) を加えた。反応物質が完全に溶けるまで混合物を攪拌し、その後、イミダゾール (20.04 g、294 mmol) を4回に分けて5分間かけて加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、その後、室温で1.5時間攪拌した。追加の TBSCl (1.0 g、6.6 mmol) を加え、混合物を室温で攪拌した。混合物を1時間攪拌し、その後、水浴中に入れ、H₂O (300 mL) で反応停止させた。混合物を30分間攪拌した。混合物をヘキサン (3×) で抽出した。合わせた有機相を H₂O、10% の Na₂CO₃、H₂O および ブラインで洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、1 インチ (2.54 cm) の SiO₂ パッドを通して濾過し、5% の EtOAc / ヘキサン (200 mL) で溶出させ、濃縮して、88A (60.2 g、266 mmol、99% の収率) が無色の油状物として得られた

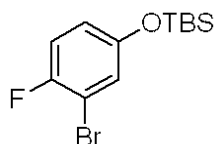
40

50

。

88B:

【化503】



【0652】

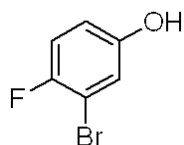
THF (300 mL) 中の 88A (31.3 g、138 mmol) の溶液に、 -78°C で、sec-ブチリチウム (1.4 M、シクロヘキサン) (109 mL、152 mmol) の溶液を 30 分間かけて滴下した。攪拌可能な黄色懸濁液を -78°C で 45 分間攪拌した。1,2-ジブロモ-1,1,2,2-テトラフルオロエタン (19.78 mL、166 mmol) を 35 分間かけて加えた。混合物を -78°C で 30 分間攪拌し、その後、冷却浴から取り外し、1.5 時間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl で反応停止させ、その後、ヘキサンおよび水で希釈した。相を分離し、その後、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、 SiO_2 を通して濾過し、ヘキサンで溶出させ、濃縮した。粗生成物をヘキサンに溶かし、330 g のカラムに載せ、ヘキサンで溶出させて、88B (24.6 g、81 mmol、58.3% の収率) の無色の油状物が得られた。(NMR によって約 75% までの純度)。

10

20

88C:

【化504】



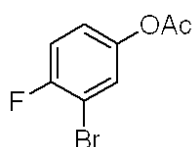
【0653】

THF (160 mL) 中の 88B (24.4 g、80 mmol) の溶液に、 0°C で、THF 中の 1 M の TBAF (80 mL、80 mmol) を加えた。混合物を 0°C で 0.5 時間攪拌した。混合物を濃縮して THF および TBS-F を除去した。混合物を EtOAc / ヘキサン (1:1) で希釈し、その後、 H_2O (3×) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、1 インチ (2.54 cm) の SiO_2 を通して濾過し、濃縮した。粗生成物をヘキサンに溶かし、330 g のカラムに載せ、0~50% の酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出させて、88C (12.5 g、65.4 mmol、82% の収率) が淡黄色油状物として得られた。(NMR によって約 75% までの純度)。

30

88D:

【化505】



40

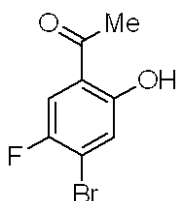
【0654】

DCM (150 mL) 中の 88C (12.5 g、65.4 mmol) の溶液に、TEA (13.7 mL、98 mmol)、無水酢酸 (6.79 mL、72.0 mmol) および DMAP (100 mg、0.819 mmol) を加えた。混合物を室温で 17 時間攪拌し、その後、濃縮した。粗生成物をクロロホルム / ヘキサン (約 1:2 まで) に溶かし、330 g のカラムに載せ、0~20% の酢酸エチル / ヘキサンの勾配で溶出させて、88D (10.0 g、42.9 mmol、65.6% の収率) が白色粉末として得られた。

50

88E:

【化506】



【0655】

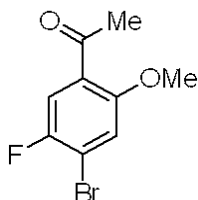
88Dおよび同様に調製した別のバッチ（合計16.76g、71.9mmol）ならびに三塩化アルミニウム（17.26g、129mmol）を丸底フラスコ中で合わせた。混合物を油浴内に下げ、その後、165℃まで徐々に加熱して、茶色油状物が得られた。混合物を165℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した際、反応混合物が茶色固形物に固化した。固形物を砕き、DCMに懸濁させ、その後、2NのHCl中に注意深く入れ、2つの相および一部不溶性の固形物が得られた。層を分離し、その後、水相をDCM（2×）で抽出した。合わせた有機相をH₂Oおよびブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、SiO₂を通して濾過し、濃縮した。粗生成物をクロロホルムに溶かし、330gのカラムに載せ、0～30%の酢酸エチル／ヘキサンの勾配で溶出させて、88E（14.9g、63.9mmol、89%の収率）がオフホワイト色固形物として得られた。MS（ESI）m/z 256.3（M+H）⁺。

10

20

88F: 1-(4-ブromo-5-フルオロ-2-メトキシフェニル)エタノン

【化507】



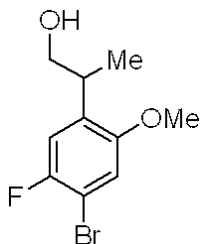
【0656】

アセトン（150mL）中の88E（14.9g、63.9mmol）の溶液に、炭酸カリウム（10.60g、77mmol）およびヨードメタン（8.00mL、128mmol）を加えた。混合物を50℃で2時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、300mLのヘキサンで希釈し、その後、1インチ（2.54cm）のSiO₂を通して濾過し、20%のEtOAc／ヘキサンで溶出させた。濾液を濃縮した。粗生成物をクロロホルムに溶かし、330gのカラムに載せ、0～40%の酢酸エチル／ヘキサンの勾配で溶出させて、濃縮後に88F（15.28g、61.8mmol、97%の収率）がオフホワイト色結晶性固体として得られた。MS（ESI）m/z 247.0（M+H）⁺。

30

88G:

【化508】



40

【0657】

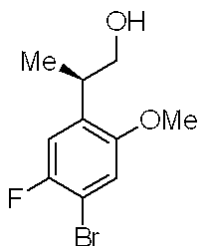
中間体8Cおよび中間体8Dの調製に用いた方法と同様に、88Fおよび同様に調製した別のバッチ（16.05g、65.0mmol）を、（メトキシメチル）トリフェニルホスホニウムクロリド、HClと反応させ、その後、水素化ホウ素ナトリウムと反応させ

50

た。粗物質をカラムクロマトグラフィー（0～50%の酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、88G（16.1g、61.2mmol、94%の収率）が茶色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 245.1 (M+H)⁺。

88H：

【化509】



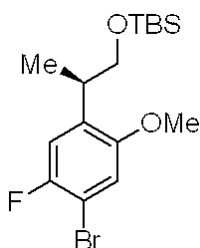
10

【0658】

88Gをキラル分割して88Hを得ることは、Chiralpak IA 30×250mm 5ミクロンのカラムを用いたSFCによって達成した；CO₂/IPA：（95/5）；流速：65ml/分、40℃；保持時間₁：16.0分（S-立体異性体）、保持時間₂：18.2分（R-立体異性体）。MS (ESI) m/z 245.2 (M+H)⁺。

88I：

【化510】



20

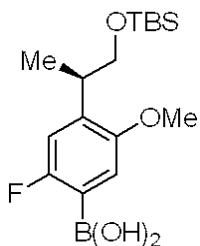
【0659】

DMF（6mL）中の88H（320mg、1.216mmol）の溶液に、室温で、イミダゾール（124mg、1.824mmol）およびTBS-Cl（202mg、1.338mmol）を加えた。混合物を室温で22時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、その後、ヘキサン（2×）で抽出した。合わせた有機相をH₂Oおよびブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。粗生成物をヘキサンに溶かし、12gのカラムに載せ、0～5%の酢酸エチル／ヘキサンの勾配で溶出させて、濃縮後に88I（440mg、1.166mmol、96%の収率）が無色の油状物として得られた。MS (ESI) m/z 245.2 (M+H)⁺。

30

88J：

【化511】



40

【0660】

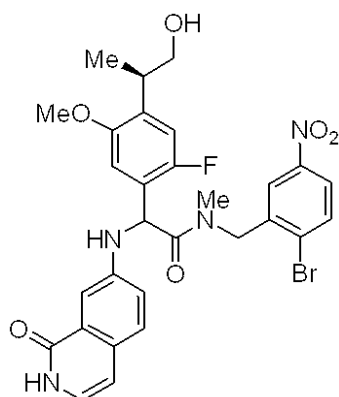
88I（435mg、1.153mmol）の溶液に、-78℃で、ヘキサン（1.081mL、1.729mmol）中の1.6MのBuLiを加えた。混合物を-78℃で15分間攪拌し、その後、ホウ酸トリメチル（0.262mL、2.305mmol）を加えた。混合物を-78℃で15分間攪拌し、その後、冷却浴から取り外し、1.5時間攪拌した。反応をEtOAcで希釈し、その後、1NのHCl、H₂Oおよびブラインで

50

洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、1 インチ (2.54 cm) の SiO_2 パッドを通して濾過し、濃縮した。粗生成物をヘキサンに溶かし、12 g のカラムに載せ、0～50%の酢酸エチル／ヘキサンの勾配で溶出させて (230 nm で観察、23～38%の EtOAc から溶出)、濃縮後に 88 J (287 mg、0.838 mmol、72.7%の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 211.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

88 K :

【化 5 1 2】



10

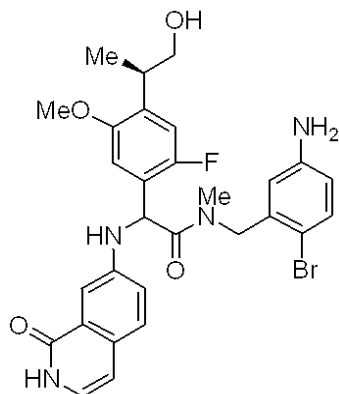
【0661】

41 E の調製に用いた手順と同様に、88 J (284 mg、0.830 mmol)、中間体 3 および 2-オキソ酢酸水和物の混合物を反応させた。生じた溶液を、BOP および DIEA を用いて中間体 17 (244 mg、0.996 mmol) と反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (1～20%のメタノール／塩化メチレン) によって精製して、88 K (374 mg、72%) が得られた。MS (ESI) m/z 627.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

20

88 L :

【化 5 1 3】



30

【0662】

THF (5 mL) に溶かした 88 K (370 mg、0.590 mmol) の溶液に、その後、メタノール (10 mL) を加えた。この溶液に、亜鉛 (粉末) (386 mg、5.90 mmol) および塩化アンモニウム (631 mg、11.79 mmol) を加えた。生じた懸濁液を 50 °C で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮し、その後、飽和 Na_2CO_3 (30 mL) および EtOAc (50 mL) を加え、懸濁液を 10 分間激しく攪拌した。層を分離し、その後、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。粗生成物をジクロロメタンに溶かし、40 g のカラムに載せ、1～15%のメタノール／塩化メチレンの勾配で溶出させて、濃縮後に 88 L (220 mg、0.368 mmol、62.4%の収率) が黄色ガラスとして得られた。MS (ESI) m/z 597.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

40

実施例 88

【0663】

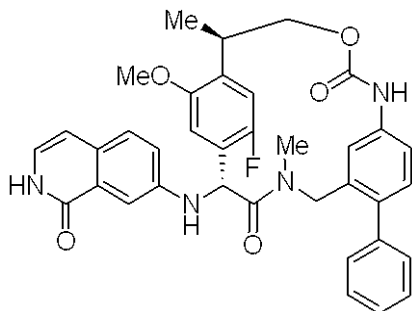
50

アセトニトリル（15 mL）およびDCM（5 mL）中の88 L（214 mg、0.358 mmol）の溶液に、0℃で、ホスゲン（トルエン中に20%）（195 mg、0.394 mmol）の溶液を加えた。生じた懸濁液を0℃で30分間攪拌し、その後、室温で30分間攪拌した。混合物をアセトニトリル（20 mL）で希釈し、その後、添加漏斗を介して、DCM（70 mL）中のTEA（0.499 mL、3.58 mmol）の溶液に、40℃で、1.5時間かけて滴下した。黄色溶液を40℃で30分間攪拌し、その後、濃縮した。粗生成物を調製用HPLC（Phenomenex Axia Luna 5 μm C18 30×100（20%～80%のB、10分間の勾配、40 mL/分）；溶媒A=10%のCH₃CN／90%のH₂O／0.1%のTFA；溶媒B=90%のCH₃CN／10%のH₂O／0.1%のTFA；保持時間=7.68分）によって精製した。ジアステレオマーの混合物をキラルクロマトグラフィー（R, R-Whelk-Oカラム、21.1×250 mm、MeOH／EtOH（1：1）、20 mL/分；ピーク1：rt=4.72分-フェニルグリシンジアステレオマー）；ピーク2：rt=8.25分-実施例88）によって分割した。実施例88（44 mg、39%の収率）がオフホワイト色固形物として単離された。MS（ESI）/z 623.2（M+H）⁺。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₃）δ ppm 7.50（d, J=2.20 Hz, 1 H）7.42（dd, J=11.54, 8.79 Hz, 2 H）7.26（dd, J=8.79, 2.75 Hz, 1 H）7.20（d, J=10.44 Hz, 1 H）6.92（d, J=7.15 Hz, 2 H）6.64（dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H）6.55（d, J=6.60 Hz, 1 H）6.20（d, J=2.20 Hz, 1 H）6.01（s, 1 H）5.33（d, J=17.04 Hz, 1 H）4.52（t, J=10.72 Hz, 1 H）3.86 - 3.96（m, 2 H）3.68 - 3.79（m, 1 H）3.60（s, 3 H）1.24（d, J=7.15 Hz, 3 H）。分析用HPLC（方法A）：カラムA：10.55分、99%；カラムB：9.99分、98%。

（実施例89）

（2R, 15R）-19-フルオロ-17-メトキシ-4, 15-ジメチル-2-（1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ）-7-フェニル-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1（19）, 6, 8, 10（21）, 16（20）, 17-ヘキサエン-3, 12-ジオントリフルオロアセテート

【化514】



【0664】

実施例88（36.7 mg、0.059 mmol）、1, 2, 3, 4, 5-ペンタフェニル-1-（ジ-tert-ブチルホスフィノ）フェロセン（Q-phos）（12.66 mg、0.018 mmol）、フェニルボロン酸（71.8 mg、0.589 mmol）、およびリン酸カリウム（205 mg、1.177 mmol）を含む密封可能な反応バイアルに、ジオキサン（1 mL）を加えた。混合物を排気およびアルゴン（3×）でフラッシュすることによって脱気した。Pd₂（dba）₃（8.09 mg、8.83 μmol）を加えた。混合物を脱気した（2×）。バイアルを密封し、その後、105℃で2.5時間攪拌した。反応混合物をDMSO（0.5 mL）およびクロロホルム（3 mL）で希釈し、濾過し、フィルターをクロロホルムおよびメタノールですすいだ。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を調製用HPLC（Phenomenex Axia Luna 5 μm C18 30×100（20%～80%のB、10分間の勾配、40 mL/分）；溶媒A=10%のCH₃CN／90%のH₂O／0.1%のTFA；溶媒B=90%のCH₃CN

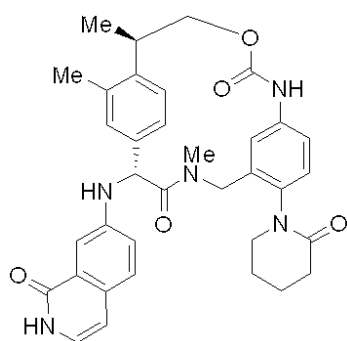
／ 10 % の H_2O ／ 0.1 % の TFA ; 保持時間 = 7.40 分) によって精製して、実施例 89 (25.1 mg、0.034 mmol、58.0 % の収率) が白色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 621.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.47 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 3 H) 7.28 - 7.37 (m, 3 H) 7.26 (dd, $J=8.52, 2.47$ Hz, 1 H) 7.19 (d, $J=10.44$ Hz, 1 H) 7.09 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 6.98 (d, $J=6.05$ Hz, 1 H) 6.92 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 6.79 (dd, $J=8.25, 2.20$ Hz, 1 H) 6.55 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 6.30 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H) 5.97 (s, 1 H) 5.31 (d, $J=16.49$ Hz, 1 H) 4.48 (t, $J=10.72$ Hz, 1 H) 4.05 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H) 3.70 - 3.82 (m, 1 H) 3.79 (d, $J=16.49$ Hz, 1 H) 3.68 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 1.27 (d, $J=7.15$ Hz, 3 H). 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 9.09 分、99 % ; カラム B : 8.70 分、99 %。

10

(実施例 90)

(2R, 15R) - 4, 15, 17 - トリメチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 7 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - 13 - オキサ - 4, 11 - ジアザ - トリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサ - 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17 - ヘキサエン - 3, 12 - ジオン

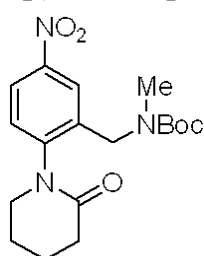
【化 515】



20

90A :

【化 516】



30

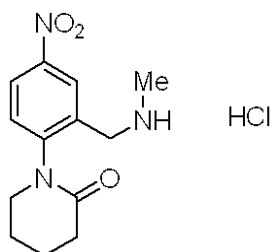
【0665】

密閉可能な反応チューブ内で、中間体 18 (500 mg、1.448 mmol)、ピペリジン - 2 - オン (172 mg、1.738 mmol)、9, 9 - ジメチル - 4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (126 mg、0.217 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (66.3 mg、0.072 mmol)、および炭酸セシウム (661 mg、2.028 mmol) を混合した。チューブを密封し、その後、排気し、アルゴンを満たした (3 ×)。ジオキサン (1.5 mL) を加えた。混合物を脱気し (3 ×)、その後、100 °C で 18 時間攪拌した。混合物を EtOAc (30 mL) で希釈し、その後、濾過した。濾液を濃縮した。粗生成物をクロロホルムに溶かし、40 g のカラムに載せ、0 ~ 100 % の勾配の酢酸エチル / ヘキサンで溶出させた。生成物が 100 % の EtOAc で溶出された。生成物を含む画分を濃縮して、90A (166 mg、0.457 mmol、31.5 % の収率) がオフホワイト色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 364.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

40

90B :

【化 5 1 7】

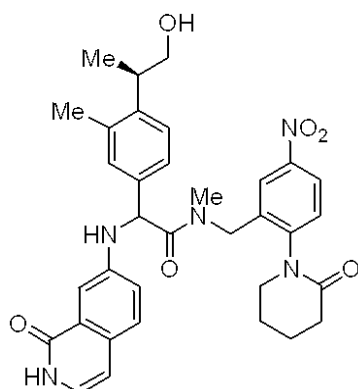


【 0 6 6 6】

酢酸エチル（1 mL）中の 90A（162 mg、0.446 mmol）の溶液に、ジオキサン中の 4N の HCl（1 mL、4.00 mmol）を加えた。混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、その後、濃縮して、90B（134 mg、0.447 mmol、100% の収率）が淡黄色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 264.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 8.54 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 8.42 (dd, $J=8.84, 2.53$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 4.15 - 4.28 (m, 1 H) 4.06 - 4.14 (m, 1 H) 3.88 - 4.00 (m, 1 H) 3.47 - 3.59 (m, 0 H) 2.81 (s, 3 H) 2.65 - 2.77 (m, 1 H) 2.54 - 2.65 (m, 0 H) 1.98 - 2.10 (m, 4 H).

90C :

【化 5 1 8】

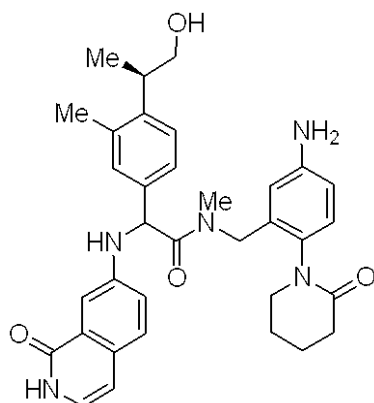


【 0 6 6 7】

41E の調製に用いた手順と同様に、中間体 10（95 mg、0.308 mmol）、中間体 3 および 2-オキシ酢酸水和物の混合物を反応させた。生じた溶液を、BOP および DIEA を用いて 90B（130 mg、0.434 mmol）と反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（1~15% のメタノール／塩化メチレン）によって精製して、90C（103. mg、0.168 mmol、54.6% の収率）が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 612.3 (M+H)⁺。

90D :

【化 5 1 9】



【0668】

MeOH (5 mL) 中の 90C (103 mg、0.168 mmol) の溶液に、10% の炭素担持 Pd (20 mg、0.019 mmol) を加えた。混合物を排気し、H₂でフラッシュし、その後、H₂雰囲気下で 7.5 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、90D (88 mg、0.151 mmol、90% の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 582.3 (M+H)⁺。

実施例 90

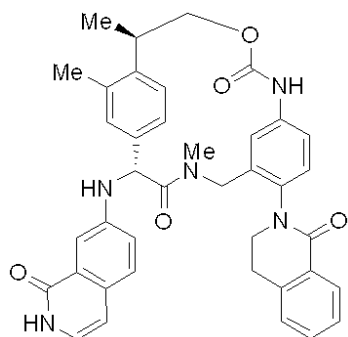
【0669】

アセトニトリル (3 mL) および DCM (2 mL) 中の 90D (88 mg、0.151 mmol) の溶液を、0℃まで冷却して、懸濁液が得られた。この懸濁液にホスゲン (トルエン中に 20%) (82 mg、0.166 mmol) を加えて、非常に細かい懸濁液が得られた。混合物を 0℃で 30 分間撹拌した。混合物にアルゴンの気泡を 10 分間通して過剰のホスゲンを除去した。細かい懸濁液を 3 mL のアセトニトリルで希釈し、10 mL のシリンジに入れ、DCM (50 mL) 中の TEA (0.211 mL、1.513 mmol) の溶液に、40℃で、シリンジポンプを介して 1.5 時間かけて加えた。黄色溶液をさらに 30 分間撹拌し、その後、濃縮した。粗生成物を調製用 HPLC (Phenomenex Axia Luna 5 μm C18 30×100 (20%~80% の B、20 分間の勾配、40 mL/分)；溶媒 A = 10% の CH₃CN / 90% の H₂O / 0.1% の TFA；溶媒 B = 90% の CH₃CN / 10% の H₂O / 0.1% の TFA；保持時間 = 5.29 分) によって精製した。ジアステレオマーをキラルクロマトグラフィー (Chiralcel OD-H 250×20 mm (長さ×外径)；20 mL/分、50:50 の (1:1 の MeOH / EtOH) / ヘプタン；保持時間 = 4.60 分 (実施例 90) および 7.65 分 (フェニルグリシンジアステレオマー) によって分割して、実施例 90 (13.4 mg、0.022 mmol、29.2% の収率) が白色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 608.3 (M+H)⁺。分析用 HPLC (方法 A)：カラム A：6.57 分、99%；カラム B：6.60 分、98%。

(実施例 91)

(2R, 15R) - 4, 15, 17-トリメチル-7-(1-オキソ-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-イル)-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化 520】



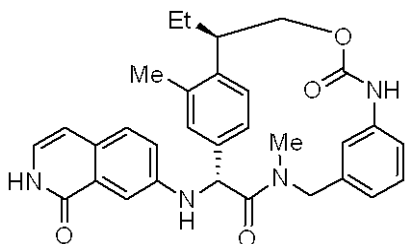
【0670】

実施例 90 を調製するシーケンスに従って、ピペリジン-2-オンを 3, 4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オンで置き換えることで実施例 91 が得られた。Chiralcel OD-H 250×20 mm (長さ×外径)；20 mL/分、40:60 の (1:1 の MeOH / EtOH) / ヘプタン、保持時間 = 8.63 分 (実施例 91) および 13.78 分 (フェニルグリシンジアステレオマー)。MS (ESI) m/z 656.3 (M+H)⁺。分析用 HPLC (方法 A)：カラム A：7.17 分、97%；カラム B：7.19 分、97%。

(実施例 9 2)

(2R, 15R) - 15-エチル-4, 17-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化 5 2 1】



10

【0 6 7 1】

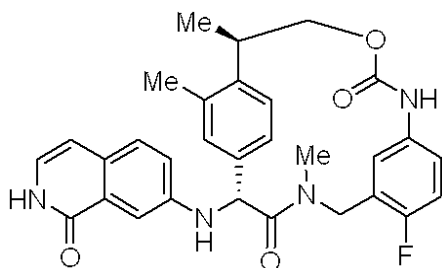
実施例 8 1 を調製するシーケンスに従って、中間体 8 を 7 7 F で置き換えることで実施例 9 2 が得られた。MS (ESI) m/z 525.3 ($M+H$)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.92 (t, $J=7.15$ Hz, 3 H) 1.84 - 2.01 (m, 2 H) 2.46 (s, 3 H) 3.05 - 3.19 (m, 1 H) 3.25 (s, 3 H) 3.87 (d, $J=15.94$ Hz, 1 H) 4.05 (dd, $J=11.27, 3.02$ Hz, 1 H) 4.81 (dd, $J=10.99, 2.75$ Hz, 1 H) 5.41 (d, $J=16.49$ Hz, 1 H) 5.62 (s, 1 H) 6.09 (s, 1 H) 6.55 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 6.68 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 6.90 (t, $J=7.42$ Hz, 1 H) 7.16 (t, $J=7.70$ Hz, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 3 H) 7.39 - 7.46 (m, 2 H) 7.56 (s, 1 H).

20

(実施例 9 3)

(2R, 15R) - 7-フルオロ-4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

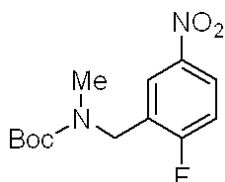
【化 5 2 2】



30

9 3 A :

【化 5 2 3】



40

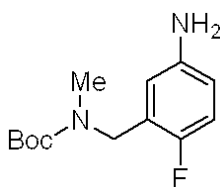
【0 6 7 2】

中間体 1 7 および中間体 1 8 の調製に用いた手順と同様に、2-フルオロ-5-ニトロベンズアルデヒド (3.0 g、17.74 mmol) をメチルアミンおよび水素化ホウ素ナトリウム (1.342 g、35.5 mmol)、次いで BOC-酸無水物 (7.74 g、35.5 mmol) と反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー: (120 g) 0~30% の EtOAc/ヘキサンによって精製して、9 3 A (4.117 g、14.48 mmol、82% の収率) が黄色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 229.1 ($M+H$)⁺ - tBu。

50

93B:

【化524】

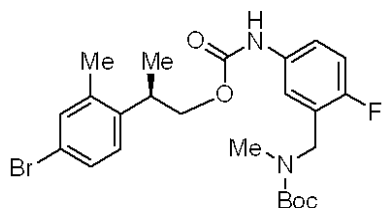


【0673】

93A (4.117 g, 14.48 mmol) を MeOH (100 mL) に溶かし、脱気した (3×真空/アルゴン)。Pd-C (0.771 g, 0.724 mmol) を加え、懸濁液を再度脱気し (3×)、2 時間水素化した (1 atm)。Pd-C を濾過によって除去し、MeOH を減圧下で除去して、93B (3.650 g, 14.35 mmol、99% の収率) が茶色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 255.2 (M+H)⁺。

93C: {3-[(tert-butoxycarbonyl)-N-methylamino]-4-fluorophenyl}-カルバミン酸(R)-2-(4-bromo-2-methylphenyl)-プロピルエステル

【化525】

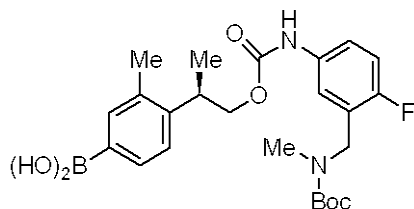


【0674】

29A の調製に用いた手順と同様に、93B (0.600 g, 2.359 mmol) を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで中間体8 (0.360 g, 1.573 mmol) および TEA と反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム (40 g) に加え、EtOAc/ヘキサン (0~75%) で溶出させて、93C (0.752 g, 1.476 mmol、94% の収率) が白色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 455.2 (M+H)⁺。-tBu。

93D:

【化526】

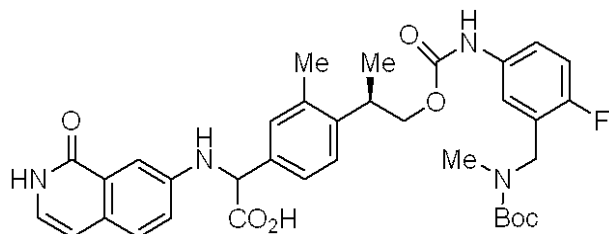


【0675】

29B の調製に用いた手順と同様に、93C (0.752 g, 1.476 mmol) をビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン、酢酸カリウムおよび (1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)-ジクロロパラジウム(II) と反応させた。粗物質を、シリカゲルプラグを通して濾過し、濃縮し、調製用 HPLC (CH₃CN/H₂O、0.1% の TFA) によって精製して、93D (0.464 g, 0.978 mmol、66.3% の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 497.2 (M+Na)⁺。

93E:

【化 5 2 7】



【0 6 7 6】

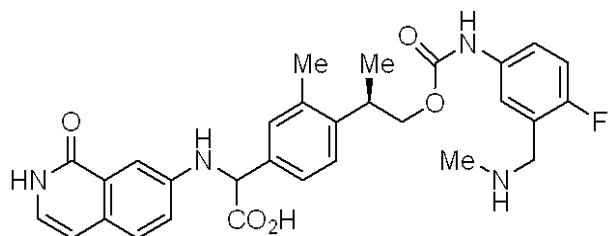
マイクロ波反応バイアル内、93D (0.464 g、0.978 mmol)、中間体 3 (0.157 g、0.978 mmol)、およびグリオキシル酸一水和物 (0.090 g、0.978 mmol) をアセトニトリル (4 mL) および DMF (2 mL) に溶かして、溶液が得られた。混合物をマイクロ波反応器内、100℃で10分間照射し、その後、濃縮した。粗生成物を数滴の MeOH を含むジクロロメタンに溶かし、40 g のカラムに載せ、1~20% のメタノール／塩化メチレンの勾配で溶出させた。溶出されたピークを含む生成物 (約10%までの MeOH) を濃縮して、93E (0.405 g、0.626 mmol、64.0% の収率) が黄色ガラスとして得られた。MS (ESI) m/z 647.5 (M+H)⁺。

10

93F :

【化 5 2 8】

20



【0 6 7 7】

DCM (3 mL)、および酢酸エチル (3 mL) 中の 93E (405 mg、0.626 mmol) の溶液に、ジオキサン (5 mL、20.00 mmol) 中の 4 N の HCl の溶液を加えた。生じた懸濁液を室温で45分間攪拌し、その後、濃縮した。生じた黄色固形物を MeCN と同時蒸発させ、その後、高真空下で乾燥させて、93F (360 mg、0.617 mmol、99% の収率) がオレンジ色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 547.4 (M+H)⁺。

30

実施例 9 3

【0 6 7 8】

DCM (200 mL) および DMF (40 mL) 中の BOP (546 mg、1.235 mmol) および DMAP (377 mg、3.09 mmol) の溶液に、40℃で、DMF (5 mL) 中の 93F (360 mg、0.617 mmol) および DIEA (0.216 mL、1.235 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して3時間で滴下した。添加の完了後、反応を加熱浴から取り外し、30分間攪拌した。その後、反応を H₂O (1 mL) で反応停止させた。反応を終夜-20℃で保管した。その後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を調製用 HPLC (Phenomenex Luna 5 μm C18 30 × 250 mm カラム; 溶液 A、10% の MeCN - 90% の H₂O - 0.1% の TFA; 溶液 B、90% の MeCN - 10% の H₂O - 0.1% の TFA; 波長 220 nm; 流速 30 mL/分; 勾配時間 20 分間; B の開始% = 20%、B の最終% = 70%) 16.2~17.5 分 (ジアステレオマーの混合物) によって精製した。ジアステレオマーをキラルクロマトグラフィー (R, R-Whelk-O カラム (21.1 × 250 mm、60:40 の (1:1 の MeOH/EtOH) /ヘプタン、20 mL/分); ピーク #1: rt 5.78 分 (フェニルグリシンジアステレオマー); ピーク #2: rt 11.09 分 (実施

40

50

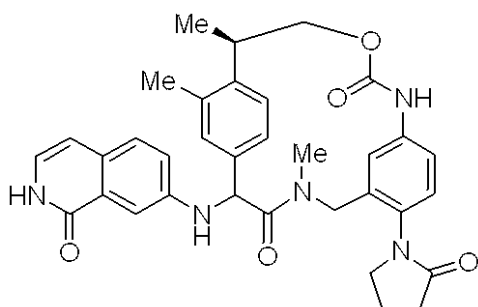
例 9 3) によって分割して、実施例 2 2 (48 mg、0.091 mmol、29.4%の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 529.3 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.22 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 3.21 (s, 3 H) 3.26 - 3.36 (m, 1 H) 3.84 - 3.98 (m, 2 H) 4.54 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 5.20 (d, J=17.04 Hz, 1 H) 5.70 (s, 1 H) 5.78 (dd, J=7.15, 2.20 Hz, 1 H) 6.33 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 6.61 - 6.69 (m, 1 H) 6.81 (t, J=6.05 Hz, 1 H) 7.00 (t, J=8.79 Hz, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.22 - 7.41 (m, 4 H) 7.61 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 9.04 (s, 1 H) 10.89 (d, J=4.95 Hz, 1 H)。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 7.81 分、97% ; カラム B : 7.71 分、95%。

(実施例 9 4)

10

(R)-4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-7-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2]^{6,10}ヘニコサー-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

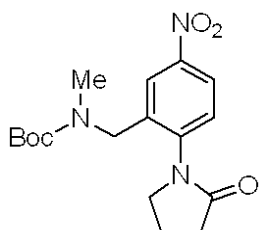
【化 5 2 9】



20

9 4 A :

【化 5 3 0】



30

【0 6 7 9】

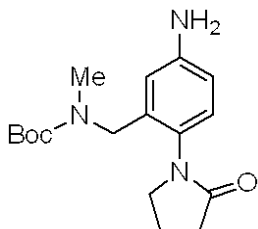
中間体 1 8 (0.100 g、0.290 mmol)、ピロリジン-2-オン (0.033 mL、0.435 mmol)、トランス-N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (0.012 g、0.087 mmol) をジオキサン (1 mL) に溶かした。溶液を真空/アルゴン (3×) を用いて脱気し、その後、炭酸カリウム (0.080 g、0.579 mmol) およびヨウ化銅 (I) (8.28 mg、0.043 mmol) を加えた。懸濁液を再度脱気し (3×)、100 °C で終夜加熱した。反応混合物を EtOAc (15 mL) で希釈し、ガラスフィルターを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー : (12 g) 0~100% の EtOAc/hex に

40

によって精製した。生成物を約 90% までの EtOAc で溶出させた。画分を合わせ、減圧下で濃縮して、9 4 A (0.060 g、0.172 mmol、59.3% の収率) が無色のシロップとして得られた。MS (ESI) m/z 350.2 (M+H)⁺。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.33 - 1.58 (m, 9 H) 2.29 (m, 2 H) 2.61 (t, J=8.13 Hz, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 3.82 (t, J=6.37 Hz, 2 H) 4.33 - 4.50 (m, 2 H) 7.35 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.17 (dd, J=8.57, 2.42 Hz, 1 H)

9 4 B :

【化 5 3 1】



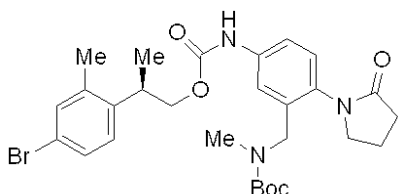
【0 6 8 0】

94A (0.263 g, 0.753 mmol) を MeOH (10 mL) に溶かし、脱気した (3 × 真空 / Ar)。Pd-C (0.080 g, 0.075 mmol) を加え、その後、懸濁液を再度脱気し (3 ×)、1.5 時間水素化した (1 atm)。Pd-C を濾過によって除去し、MeOH を減圧下で除去して、94B (0.237 g, 0.742 mmol、99% の収率) が無色のガラスとして得られた。MS (ESI) m/z 320.3 (M+H)⁺。¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.46 (d, J=19.24 Hz, 9 H) 2.18 (s, 2 H) 2.54 (t, J=8.25 Hz, 2 H) 2.82 (d, J=22.54 Hz, 3 H) 3.64 (s, 2 H) 3.74 (s, 2 H) 4.27 (s, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 6.54 - 6.74 (m, 1 H) 6.86 - 7.03 (m, 1 H)。

10

94C:

【化 5 3 2】



20

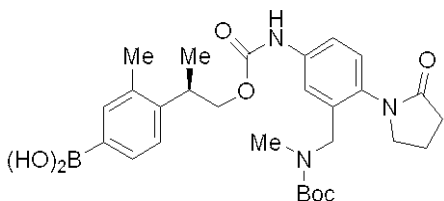
【0 6 8 1】

29A の調製に用いた手順と同様に、94B (0.237 g, 0.742 mmol) を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで中間体 8 (0.255 g, 1.113 mmol) および TEA と反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム (40 g) に加え、EtOAc / ヘキサン (0 ~ 100%) で溶出させて、94C (0.361 g, 0.628 mmol、85% の収率) が無色のシロップとして得られた。MS (ESI) m/z 574.6 (M+H)⁺。¹H-NMR: 回転異性体。(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.26 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.35 - 1.58 (m, 9 H) 2.20 (s, 2 H) 2.34 (s, 3 H) 2.54 (t, J=7.97 Hz, 2 H) 2.69 - 2.91 (m, 3 H) 3.28 - 3.44 (m, 1 H) 3.67 (s, 2 H) 4.14 - 4.26 (m, 2 H) 4.30 (s, 2 H) 6.92 - 7.15 (m, 4 H) 7.32 (dd, J=4.12, 2.47 Hz, 2 H)。

30

94D:

【化 5 3 3】



40

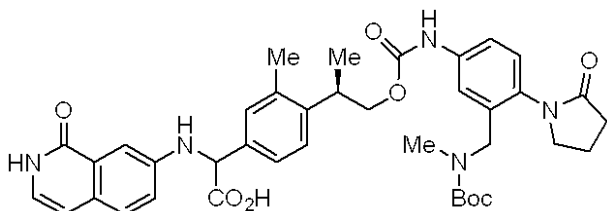
【0 6 8 2】

29B の調製に用いた手順と同様に、94C (0.361 g, 0.628 mmol) をビス (ネオペンチルグリコラート) ジボロン、酢酸カリウムおよび (1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) -ジクロロパラジウム (II) と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーおよび調製用 HPLC (CH₃CN / H₂O、0.1% の TFA) によって精製して、94D (0.1724 g, 0.320 mmol、50.9% の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 540.4 (M+H)⁺。

50

9 4 E :

【化 5 3 4】

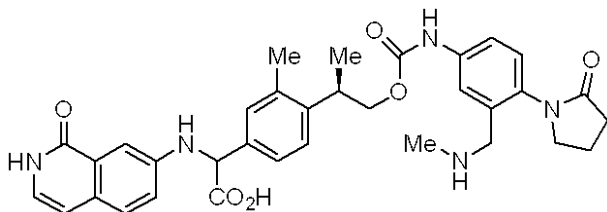


【 0 6 8 3 】

1 E の調製に用いた手順と同様に、9 4 D (0. 1 7 2 g、0. 3 1 9 mmol)、中間体 3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー (CH₂Cl₂中に1%~25%のMeOH) によって精製して、9 4 E (0. 1 7 5 g、0. 2 4 6 mmol、77%の収率) が黄色ガラスとして得られた。MS (ESI) m/z 712.5 (M+H)⁺。 ¹H-NMR: 回転異性体 (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.25 - 1.30 (m, 3 H) 1.35 - 1.55 (m, 9 H) 2.12 - 2.28 (m, 2 H) 2.35 (s, 3 H) 2.54 (t, J=7.97 Hz, 2 H) 2.78 (d, J=15.39 Hz, 3 H) 3.36 - 3.49 (m, 1 H) 3.72 (s, 2 H) 4.14 - 4.27 (m, 2 H) 4.32 (s, 2 H) 5.11 (s, 1 H) 6.49 - 6.58 (m, 1 H) 6.84 - 6.94 (m, 1 H) 7.04 - 7.23 (m, 2 H) 7.23 - 7.49 (m, 7 H).

9 4 F :

【化 5 3 5】



【 0 6 8 4 】

DCM (3 mL)、および酢酸エチル (3 mL) 中の 94 E (175 mg、0.246 mmol) の溶液に、ジオキサン (5 mL、20.00 mmol) 中の 4 N の HCl の溶液を加えた。生じた懸濁液を室温で 45 分間攪拌し、その後、濃縮した。生じた黄色固形物を MeCN と同時蒸発させ、その後、高真空下で乾燥させて、94 F (158 mg、0.244 mmol、99% の収率) が黄色っぽい固形物として得られた。MS (ESI) m/z 612.4 (M+H)⁺。 ¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.28 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2.22 - 2.31 (m, 2 H) 2.65 (t, J=7.97 Hz, 2 H) 2.76 (s, 3 H) 3.46 (q, J=6.96 Hz, 1 H) 3.55 - 3.60 (m, 1 H) 3.67 (s, 1 H) 3.71 - 3.77 (m, 1 H) 3.88 (t, J=6.87 Hz, 2 H) 4.03 (s, 2 H) 4.18 - 4.33 (m, 2 H) 5.26 (s, 1 H) 6.62 (dd, J=7.15, 2.20 Hz, 1 H) 6.74 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.26 - 7.35 (m, 2 H) 7.36 - 7.48 (m, 2 H) 7.53 - 7.60 (m, 2 H) 7.68 - 7.91 (m, 2 H) 8.30 (d, J=2.20 Hz, 1 H)。

实施例 94

【 0 6 8 5 】

DCM (100 mL) および DMF (15 mL) 中の BOP (216 mg、0.488 mmol) および DMAP (149 mg、1.219 mmol) の溶液に、40℃で、DMF (10 mL) 中の 94F (158 mg、0.244 mmol) および DIEA (0.085 mL、0.488 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して3時間で滴下した。添加の完了後、反応を加熱浴から取り外し、30分間攪拌した。反応をH₂O (1 mL) で反応停止させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣を調製用HPLC (Phenomenex Luna 5 μm C18 30×250 mmカラム; 溶液A、10%のMeCN-90%のH₂O-0.1%のTFA; 溶液B、90%のMeCN-10%のH₂O-0.1%のTFA; 波長220 nm; 流速30 mL/分; 勾配時間20分間; Bの開始%=0%、Bの最終%=50%) によって精製し、20.9~21.1付近のピークが生成物 (

10

20

30

40

50

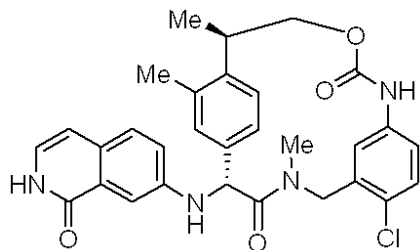
ジアステレオマーの混合物)を含んでいた。生成物をHPLC (YMC-Pack ODS S-5 μ m 20×100mmカラム; 溶液A、10%のMeOH-90%のH₂O-0.1%のTFA; 溶液B、90%のMeOH-10%のH₂O-0.1%のTFA; 波長220nm; 流速20mL/分; 勾配時間10分間; Bの開始%=20%、Bの最終%=100%; rt 7.48分)によって再度精製して、実施例94 (3.09mg、5.20 μ mol、4.27%の収率)がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 594.4 (M+H)⁺。¹H-NMR: フェニルグリシンジアステレオマーの混合物 (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.37 (dd, J=51.94, 6.87 Hz, 3 H) 2.16 - 2.28 (m, 2 H) 2.40 (d, J=63.76 Hz, 3 H) 2.54 (t, J=7.97 Hz, 2 H) 3.34 (s, 3 H) 3.37 - 3.54 (m, 1 H) 3.74 - 4.09 (m, 2 H) 4.63 (t, J=10.72 Hz, 1 H) 4.90 - 4.97 (m, 1 H) 5.20 (t, J=17.31 Hz, 1 H) 5.62 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 6.19 (d, J=39.03 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.72 - 6.80 (m, 1 H) 6.91 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.07 - 7.29 (m, 4 H) 7.39 - 7.46 (m, 3 H) 7.56 (s, 1 H) 7.62 (d, J=7.70 Hz, 1 H).

分析用HPLC (方法A): カラムA: 9.45分、85%; カラムB: 9.68分、88%。

(実施例95)

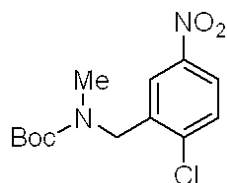
(2R, 15R) - 7-クロロ-4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化536】



95A:

【化537】

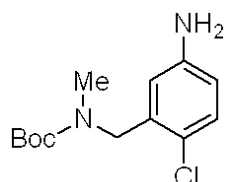


【0686】

中間体17および中間体18の調製に用いた手順と同様に、2-クロロ-5-ニトロベンズアルデヒド (3.0g、16.17mmol)をメチルアミンおよび水素化ホウ素ナトリウム、次いでBOC-酸無水物と反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー: (120g) 0~50%のEtOAc/ヘキサンによって精製して、95A (3.873g、12.88mmol、80%の収率)が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 245.1 (M+H)⁺ - tBu。

95B:

【化538】



【0687】

10

20

30

40

50

メタノール（25 mL）およびTHF（5 mL）中の95A（1.500 g、4.99 mmol）の溶液に、亜鉛（粉末）（3.26 g、49.9 mmol）および塩化アンモニウム（5.34 g、100 mmol）を加えた。生じた溶液を2時間、60℃で攪拌した。MeOHを減圧下で除去し、固形残渣にNa₂CO₃（水溶液、100 mL）およびEtOAc（150 mL）を加え、懸濁液を10分間激しく攪拌した。ガラスフリットを通して濾過し、固形残渣をEtOAc（3×150 mL）で洗浄した。合わせたEtOAc画分を水（2×50 mL）、ブライン（1×50 mL）で洗浄し、乾燥させた（Na₂SO₄）。EtOAcを減圧下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー：（40 gのカラム）0～100%のEtOAc/hexによって精製した。生成物を約50%までのEtOAcで溶出させた。画分を合わせ、減圧下で濃縮して、95B（1.262 g、4.66 mmol、93%の収率）が無色の油状物として得られ、これは静置すると固化した。MS (ESI) m/z 215.2 (M+H)⁺ -tBu。

実施例 95

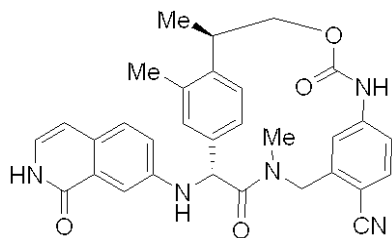
【0688】

実施例93を調製するシーケンスに従って、95Bを実施例95に変換した。キラルクロマトグラフィー（R, R-Whelk-Oカラム（21.1×250 mm、60：40の（1：1のMeOH/EtOH）/ヘプタン、20 mL/分）；ピーク#1：rt 7.91分（フェニルグリンジアステレオマー）；ピーク#2：rt 19.44分（実施例95））によって精製して、実施例95が得られた。MS (ESI) m/z 545.3 (M+H)⁺。¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.29 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 3.43 - 3.51 (m, 1 H), 3.88 - 3.95 (m, 2 H), 4.64 (t, J=11.0 Hz, 1 H), 5.37 (d, J=17.6 Hz, 1 H), 5.65 (s, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 6.55 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 6.68 (dd, J=8.2, 2.7 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 4 H), 7.39 - 7.44 (m, 4 H), 7.65 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 9.01 (s, 1 H). 分析用HPLC（方法A）：カラムA：7.66分、97%；カラムB：7.47分、96%。

（実施例 96）

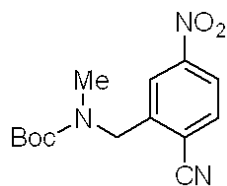
（2R, 15R）-4, 15, 17-トリメチル-3, 12-ジオキソ-2-（1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ）-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1（19）, 6, 8, 10（21）, 16（20）, 17-ヘキサエン-7-カルボニトリル

【化539】



96A :

【化540】



【0689】

中間体18（0.867 g、2.51 mmol）、シアン化亜鉛（0.295 g、2.51 mmol）およびトリフェニルホスフィン（0.132 g、0.502 mmol）をDMF（10 mL）に溶かし、真空/Ar（3×）を用いて脱気し、その後、酢酸パラジウム（II）（0.056 g、0.251 mmol）を加えた。懸濁液を再度脱気し（3

10

20

30

40

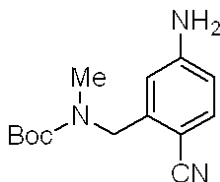
50

×)、100℃で1.5日間加熱した。反応混合物をEtOAc(150mL)で希釈し、水(3×100mL)、ブライン(1×100mL)で洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。EtOAcを減圧下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー:(40g)0~40%のEtOAc/hexによって精製した。約25%までのEtOAcで溶出させた。画分を合わせ、減圧下で濃縮して、96A(0.414g、1.421mmol、56.6%の収率)が黄色油状物として得られ、これは静置すると固化した。MS (ESI) m/z 192.2 (M+H)⁺-Boc。¹H-NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.48 (d, J=27.48 Hz, 9 H) 2.98 (s, 3 H) 4.73 (d, J=10.44 Hz, 2 H) 7.87 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 8.22 (s, 2 H) .

96B:

10

【化541】



【0690】

メタノール(10mL)およびTHF(5mL)中の96A(0.414g、1.421mmol)の溶液に、亜鉛(粉末)(0.929g、14.21mmol)および塩化アンモニウム(1.520g、28.4mmol)を加えた。生じた溶液を2時間、60℃で攪拌した。MeOHを減圧下で除去し、固形残渣にNa₂CO₃(水溶液、50mL)およびEtOAc(100mL)を加え、懸濁液を10分間激しく攪拌した。ガラスフリットを通して濾過し、固形残渣をEtOAc(3×150mL)で洗浄した。合わせたEtOAc画分を水(2×50mL)、ブライン(1×50mL)で洗浄し、乾燥させた(Na₂SO₄)。EtOAcを減圧下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー:(12g)0~100%のEtOAc/hexによって精製した。画分を合わせ、減圧下で濃縮して、96B(0.179g、0.685mmol、48.2%の収率)が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 162.2 (M+H)⁺-Boc。¹H-NMR: 回転異性体。(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.47 (d, J=24.19 Hz, 9 H) 2.89 (d, J=21.99 Hz, 3 H) 4.17 (s, 2 H) 4.55 (s, 2 H) 6.41 - 6.68 (m, 2 H) 7.40 (d, J=8.25 Hz, 1 H) .

20

30

実施例96

【0691】

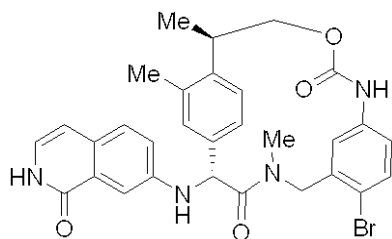
実施例93を調製するシーケンスに従って、96Bを実施例96に変換した。MS (ESI) m/z 536.4 (M+H)⁺。キラル分析用HPLC:(Wheleko-01 10um 4.6×250mm;溶液A、ヘプタン;溶液B、50%のMeOH-50%のEtOH;波長220nmおよび254nm;流速1mL/分;均一濃度時間30分間;Bの%=60%)13.17分。¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.31 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.45 - 3.52 (m, J=7.0, 7.0, 4.1 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J=10.7, 4.1 Hz, 1 H), 4.10 (d, J=17.6 Hz, 1 H), 4.65 (t, J=10.7 Hz, 1 H), 5.46 (d, J=17.0 Hz, 1 H), 5.66 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 6.55 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 6.76 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.24 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.43 (t, J=8.0 Hz, 3 H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 9.45 (s, 1 H)。分析用HPLC(方法A):カラムA:7.02分、94%;カラムB:6.92分、95%。

40

(実施例97)

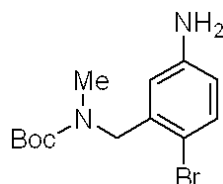
(2R, 15R)-7-ブロモ-4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化 5 4 2】



97A :

【化 5 4 3】



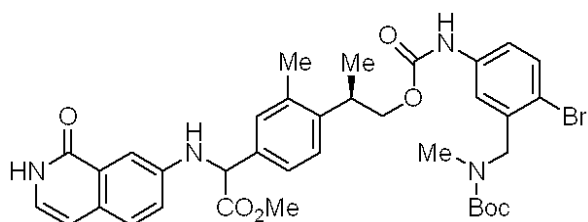
【0692】

メタノール（50 mL）およびTHF（10 mL）中のtert-ブチル中間体18（3.000 g、8.69 mmol）の溶液に、亜鉛（粉末）（5.68 g、87 mmol）および塩化アンモニウム（9.30 g、174 mmol）を加えた。生じた溶液を室温で1時間攪拌し（注意：わずかな発熱が観察された）、その後、終夜40℃で攪拌した。MeOHを減圧下で除去し、固形残渣にNa₂CO₃（水溶液、100 mL）およびEtOAc（150 mL）を加え、懸濁液を10分間激しく攪拌した。ガラスフリットを通して濾過し、固形残渣をEtOAc（3×150 mL）で洗浄した。合わせたEtOAc画分を標準Na₂CO₃（水溶液、2×50 mL）、水（2×50 mL）、ブライン（1×50 mL）で洗浄し、乾燥させた（Na₂SO₄）。EtOAcを減圧下で除去し、残渣をISCO：（40 g）0～100%のEtOAc/hexによって精製した。画分を合わせ、減圧下で濃縮して、97A（2.687 g、8.52 mmol、98%の収率）が黄色っぽい油状物として得られ、これは静置すると固化した。MS（ESI）m/z 259.1 (M+H)⁺ -tBu。

20

97B :

【化 5 4 4】



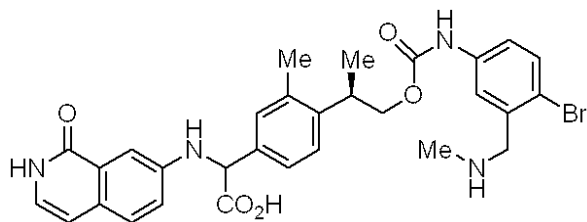
【0693】

29Aの調製に用いた手順と同様に、97A（0.249 g、0.789 mmol）を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで中間体16（0.200 g、0.526 mmol）およびTEAと反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー：（40 g）0～100%のEtOAc/hexによって精製して、97B（0.250 g、0.346 mmol、65.9%の収率）が黄色っぽいガラスとして得られた。MS（ESI）m/z 721.5 (M+H)⁺。

40

97C :

【化 5 4 5】



【0 6 9 4】

97B (0.250 g、0.346 mmol) を THF (1.5 mL) に溶かし、その後、MeOH (1.5 mL) および水 (1 mL) を逐次的に加えた。0℃に冷却した生じた溶液に、水酸化リチウム (0.041 g、1.732 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃で 1.5 時間静置した。反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、ほとんどの MeOH および THF を減圧下で除去した。残りの溶液を Et₂O (1×15 mL) で抽出した。その後、EtOAc (15 mL) を加え、水相を標準クエン酸水溶液で攪拌しながら約 pH 3 まで酸性化した。有機相を分離し、水相を EtOAc (5×10 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (3×25 mL) で洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄)。有機相を濾過し、減圧下で濃縮して (MeCN/ベンゼンで 3×同時蒸発させた)、加水分解生成物 (0.230 g) が黄色っぽい泡沫として得られた。加水分解生成物を EtOAc (5 mL) および DCM (5 mL) に溶かし、その後、HCl (ジオキサン中に 4 M、5 mL) を加えた。反応混合物を 1 時間、室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を高真空下で乾燥させて、97C (0.218 g、0.339 mmol、98% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 607.3 (M+H)⁺。

実施例 97

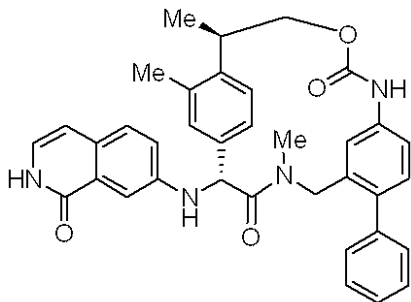
【0 6 9 5】

DCM (100 mL) および DMF (20 mL) 中の BOP (299 mg、0.677 mmol) および DMAP (207 mg、1.693 mmol) の溶液に、40℃で、DMF (5 mL) 中の 97C (218 mg、0.339 mmol) および DIEA (0.118 mL、0.677 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 3 時間で滴下した。添加の完了後、反応を加熱浴から取り外し、30 分間攪拌した。反応の進行は LC-MS によって完了が確認された。その後、反応を H₂O (1 mL) で反応停止させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を調製用 HPLC (Phenomenex Luna 5 μm C18 30×250 mm カラム; 溶液 A、10% の MeCN-90% の H₂O-0.1% の TFA; 溶液 B、90% の MeCN-10% の H₂O-0.1% の TFA; 波長 220 nm; 流速 30 mL/分; 勾配時間 20 分間; B の開始%=20%、B の最終%=75%; 17.5~19.5 分 (ジアステレオマーの混合物) によって精製した。ジアステレオマーをキラルクロマトグラフィー (R, R-Whelk-O カラム (21.1×250 mm、100% の (1:1 の MeOH/EtOH)、20 mL/分); ピーク #1: rt 5.10 分 (フェニルグリシンジアステレオマー); ピーク #2: rt 14.20 分 (実施例 97)) によって分割して、実施例 97 (34.15 mg、0.058 mmol、34.2% の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 589.4 (M+H)⁺。¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.29 (d, J=7.1 Hz, 4 H), 2.31 (s, 3 H), 3.33 (s, 3 H), 3.46 (ddd, J=11.0, 6.9, 4.1 Hz, 1 H), 3.84 (d, J=17.0 Hz, 1 H), 3.93 (dd, J=10.7, 4.1 Hz, 1 H), 4.63 (t, J=11.0 Hz, 1 H), 5.32 (d, J=17.0 Hz, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 6.54 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 6.62 (dd, J=8.2, 2.7 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.20 - 7.25 (m, 2 H), 7.37 - 7.44 (m, 4 H), 7.64 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 9.00 (s, 1 H)。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 7.81 分、99%; カラム B: 7.57 分、99%。

(実施例 98)

(2R, 15R)-4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-7-フェニル-13-オキサ-4, 11-ジアザ-

【化 5 4 6】



10

【 0 6 9 6 】

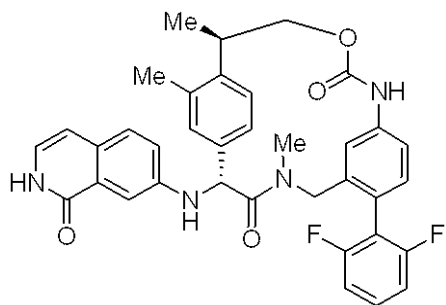
20

30

(实施例 9 9)

40

【化 5 4 7】



【0 6 9 7】

10

実施例 97 (15 mg、0.025 mmol)、Q-phos (5.47 mg、7.63 μ mol)、2,6-ジフルオロフェニルボロン酸 (40.2 mg、0.254 mmol)、リン酸カリウム (89 mg、0.509 mmol) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.50 mg、3.82 μ mol) を反応バイアルに入れた。チューブにキャップをし、その後、注意深く脱気した (3 $\times$ アルゴン / 真空)。トルエン (1 mL) をキャップから加え、その後、反応混合物を再度脱気し (3 $\times$ Ar / 真空)、100 $^{\circ}\text{C}$ で 20 時間攪拌した。反応混合物を DMSO (0.5 mL) および DCM (3 mL) で希釈し、濾過し (膜フィルター)、フィルターを DCM (3 $\times$) ですすいだ。溶媒を減圧下で除去し、残渣を調製用 HPLC (Phenomenex Luna 5 μ m C18 30 $\times$ 250 mm カラム; 溶液 A、10% の MeCN - 90% の H_2O - 0.1% の TFA; 溶液 B、90% の MeCN - 10% の H_2O - 0.1% の TFA; 波長 220 nm; 流速 30 mL / 分; 勾配時間 20 分間; B の開始% = 10%、B の最終% = 100%; 17.329 分) によって精製して、実施例 99 (5.38 mg、8.64 μ mol、34.0% の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 623.5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。キラル分析用 HPLC: (Whealko-01 10 μ m 4.6 $\times$ 250 mm; 溶液 A、ヘプタン; 溶液 B、50% の MeOH - 50% の EtOH; 波長 220 nm および 254 nm; 流速 1 mL / 分; 均一濃度時間 30 分間; B の% = 60%) 6.96 分。 ^1H -NMR: (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1.32 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 3.48 - 3.54 (m, 1 H), 3.59 (d, $J=17.0$ Hz, 1 H), 4.00 (dd, $J=10.7, 4.1$ Hz, 1 H), 4.64 (t, $J=11.0$ Hz, 1 H), 5.21 (d, $J=17.0$ Hz, 1 H), 5.62 (s, 1 H), 6.13 (s, 1 H), 6.55 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H), 6.81 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 3 H), 7.26 (dd, $J=8.8, 2.2$ Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 4 H), 7.59 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H)。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 8.41 分、99%; カラム B: 8.10 分、99%。

20

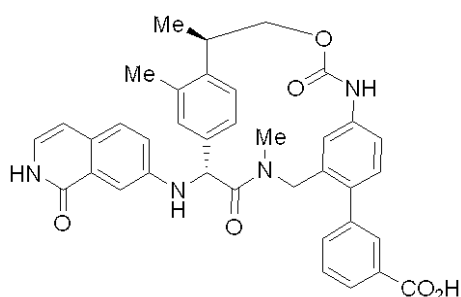
30

(実施例 100)

3-[(2R, 15R)-4, 15, 17-トリメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2] ^{6,10} ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-7-イル]-安息香酸トリフルオロアセテート

40

【化 5 4 8】



【0 6 9 8】

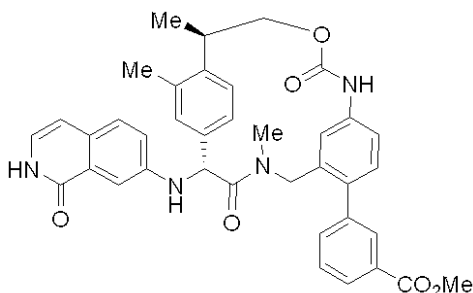
50

実施例 97 (30 mg、0.051 mmol)、Q-phos (10.94 mg、0.015 mmol)、3-(メトキシカルボニル)ベンゼンボロン酸 (45.8 mg、0.254 mmol)、リン酸カリウム (89 mg、0.509 mmol) および $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6.99 mg、7.63 μmol) を反応バイアルに入れた。チューブにキャップをし、その後、注意深く脱気した (3×Ar/真空)。トルエン (1 mL) をキャップから加え、反応混合物を再度脱気し (3×Ar/真空)、100℃で14時間撹拌した。反応混合物をDMSO (0.5 mL) およびDCM (3 mL) で希釈し、濾過し (膜フィルター)、フィルターをDCM (3×) ですすいだ。溶媒を減圧下で除去し、残渣を調製用HPLC (Phenomenex Luna 5 μm C18 30×250 mmカラム; 溶液A、10%のMeCN-90%の H_2O -0.1%のTFA; 溶液B、90%のMeCN-10%の H_2O -0.1%のTFA; 波長220 nm; 流速30 mL/分; 勾配時間20分間; Bの開始%=10%、Bの最終%=100%; r_t =17.154分) によって精製した。溶媒を除去し、残渣 (CO₂Me誘導体; LC-MS: 1.328分、[M+1]⁺ 645.5) をMeOH (0.40 mL)、THF (0.40 mL) および水 (0.20 mL) に溶かした。溶液を0℃まで冷まし、水酸化リチウム (6.09 mg、0.254 mmol) を加えた。反応を1時間、0℃で撹拌した。追加の水酸化リチウム (6.09 mg、0.254 mmol) を加え、反応を室温まで加温させ、1時間撹拌した。追加の水酸化リチウム (6.09 mg、0.254 mmol) を加え、反応を1時間撹拌した。反応混合物をTFAで約pH3まで酸性化し、残渣を調製用HPLC (Axia Luna 5 μm C18 30×100 mmカラム; 溶液A、10%のMeCN-90%の H_2O -0.1%のTFA; 溶液B、90%のMeCN-10%の H_2O -0.1%のTFA; 波長220 nm; 流速40 mL/分; 勾配時間10分間; Bの開始%=10%、Bの最終%=100%; r_t =6.143分) によって精製して、実施例100 (10.3 mg、0.016 mmol、32.1%の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 631.6 (M+H)⁺. ¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.31 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 3.46 - 3.53 (m, 1 H), 3.75 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J=11.0, 4.4 Hz, 1 H), 4.63 (t, J=11.0 Hz, 1 H), 5.25 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 5.64 (s, 1 H), 6.14 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 6.79 (dd, J=7.7, 2.2 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.09 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.29 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.41 - 7.44 (m, 2 H), 7.51 - 7.58 (m, 4 H), 7.94 (s, 1 H), 8.01 (ddd, J=6.9, 2.2, 1.9 Hz, 1 H). 分析用HPLC (方法A): カラムA: 7.12分、99%; カラムB: 7.03分、99%。

(実施例 101)

3-[(2R, 15R)-4, 15, 17-トリメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-7-イル]-安息香酸メチルエステルトリフルオロアセテート

【化 549】



【0699】

実施例 98 を調製する手順に従って、実施例 97 (30 mg、0.051 mmol) を 3-(メトキシカルボニル)ベンゼンボロン酸とカップリングさせて、精製後に実施例 1

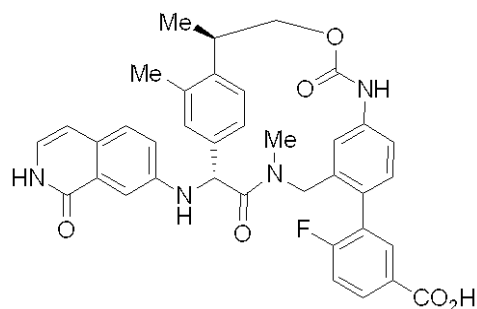
0.1 (11.7 mg, 0.018 mmol, 35.7%の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 645.6 (M+H)⁺。¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.30 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 3.49 (ddd, J=11.1, 7.0, 4.4 Hz, 1 H), 3.73 (d, J=17.0 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.97 (dd, J=10.4, 4.4 Hz, 1 H), 4.63 (t, J=11.0 Hz, 1 H), 5.23 (d, J=17.0 Hz, 1 H), 5.62 (s, 1 H), 6.14 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 6.79 (dd, J=7.7, 2.2 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.08 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 2 H), 7.41 (t, J=6.6 Hz, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.51 - 7.60 (m, 3 H), 7.93 (s, 1 H), 8.00 (dt, J=7.1, 1.6 Hz, 1 H)。分析用HPLC (方法A): カラムA: 8.31分、99%; カラムB: 8.00分、99%。

10

(実施例102)

4-フルオロ-3-[(2R, 15R)-4, 15, 17-トリメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-7-イル]-安息香酸トリフルオロアセテート

【化550】



20

【0700】

実施例100を調製する手順に従って、実施例97 (50 mg, 0.085 mmol) を2-フルオロ-5-(メトキシカルボニル)フェニル硼酸とカップリングさせ、生成物を鹼化して、実施例102 (18.8 mg, 0.029 mmol, 34.2%の収率) がオフホワイト色粉末として得られた。MS (ESI) m/z 649.6 (M+H)⁺。¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.30 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 3.48 (tt, J=11.3, 7.1 Hz, 1 H), 3.65 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 3.97 (dd, J=10.7, 4.1 Hz, 1 H), 4.63 (t, J=11.0 Hz, 1 H), 5.19 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 6.52 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J=8.0, 1.9 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.24 - 7.31 (m, 3 H), 7.40 (dd, J=10.4, 8.2 Hz, 3 H), 7.49 (s, 1 H), 7.58 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.08 (td, J=5.5, 2.2 Hz, 1 H)。分析用HPLC (方法A): カラムA: 10.70分、99%; カラムB: 10.82分、98%。

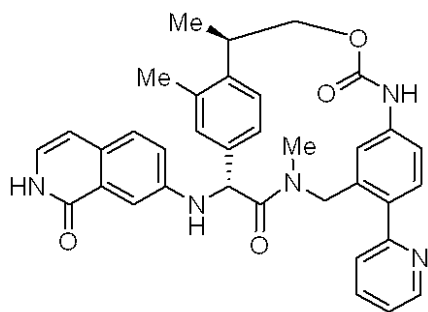
30

(実施例103)

(2R, 15R)-4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-7-ピリジン-2-イル-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオンビストリフルオロアセテート

40

【化 5 5 1】



10

【0 7 0 1】

実施例 97 (30 mg、0.051 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (8.82 mg、7.63 μmol) を反応バイアルに入れた。チューブにキャップをし、その後、注意深く脱気した (3 × Ar / 真空)。ジオキサン (1 mL) 中の 2-(トリブチルスタンニル) ピリジン (94 mg、0.254 mmol) の溶液を、キャップから加え、その後、反応混合物を再度脱気し (3 × Ar / 真空)、105 °C で終夜加熱した。MeOH を反応混合物に加え、その後、反応混合物を、膜フィルターを通して濾過し、調製用 HPLC (Phenomenex Luna 5 μm C18 30 × 250 mm カラム; 溶液 A、10% の MeCN - 90% の H₂O - 0.1% の TFA; 溶液 B、90% の MeCN - 10% の H₂O - 0.1% の TFA; 波長 220 nm; 流速 30 mL / 分; 勾配時間 20 分間; B の開始 % = 10%、B の最終 % = 80%; rt = 11.25 分) によって精製して、実施例 103 (19.4 mg、0.024 mmol、46.7% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 588.5 (M+H)⁺。¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.31 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.48 (tt, J=11.3, 7.1 Hz, 1 H), 3.97 - 4.04 (m, 2 H), 4.65 (t, J=11.0 Hz, 1 H), 5.08 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 5.62 (s, 1 H), 6.53 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 6.89 - 6.92 (m, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 7.23 (d, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.36 - 7.41 (m, 3 H), 7.45 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.63 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.97 (td, J=6.9, 1.1 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.57 (td, J=7.8, 1.4 Hz, 1 H), 8.83 (d, J=6.0 Hz, 1 H)。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 4.99 分、98%; カラム B: 5.57 分、99%。

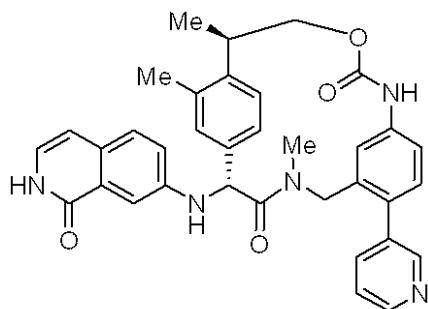
20

30

(実施例 104)

(2R, 15R) - 4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-7-ピリジン-3-イル-13-オキサ-4, 11-ジアザ-トリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサ-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオンビストリフルオロアセテート

【化 5 5 2】



40

【0 7 0 2】

実施例 103 を調製する手順に従って、実施例 97 (30 mg、0.051 mmol) を 3-(トリブチルスタンニル) ピリジン (94 mg、0.254 mmol) とカップリングさせて、実施例 104 (19.7 mg、0.024 mmol、47.5% の収率) が

50

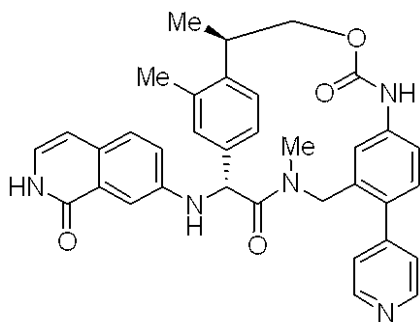
黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 588.5 (M+H)⁺。¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.31 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 3.49 (ddd, J=11.1, 7.0, 4.4 Hz, 1 H), 3.91 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J=11.0, 4.4 Hz, 1 H), 4.64 (t, J=11.0 Hz, 1 H), 5.08 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 5.62 (s, 1 H), 6.37 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 6.85 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.20 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1 H), 7.39 - 7.41 (m, 2 H), 7.44 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1 H), 8.09 (dd, J=8.2, 6.0 Hz, 1 H), 8.61 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.82 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.89 (s, 1 H). 分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 4.95 分、95%; カラム B: 5.57 分、95%。

10

(実施例 105)

(2R, 15R) - 4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-7-ピリジン-4-イル-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14. 2. 2. 1^{6,10}] ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオンビストリフルオロアセテート

【化 553】



20

【0703】

実施例 103 を調製する手順に従って、実施例 97 (30 mg、0.051 mmol) を 4-(トリブチルスタンニル)ピリジン (94 mg、0.254 mmol) とカップリングさせて、実施例 105 (8.02 mg、9.83 μ mol、19.32% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 588.5 (M+H)⁺。¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.33 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.45 - 3.54 (m, 1 H), 4.00 (dd, J=11.0, 4.4 Hz, 1 H), 4.05 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 4.64 (t, J=11.0 Hz, 1 H), 5.17 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 5.62 (s, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 6.54 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 6.86 - 6.89 (m, 1 H), 6.92 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 7.24 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 3 H), 7.62 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 8.83 (d, J=7.1 Hz, 2 H). 分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 4.94 分、97%; カラム B: 5.57 分、99%。

30

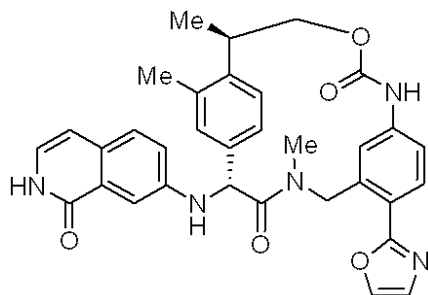
(実施例 106)

(2R, 15R) - 4, 15, 17-トリメチル-7-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14. 2. 2. 1^{6,10}] ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオンビストリフルオロアセテート

40

(2R, 15R) - 4, 15, 17-トリメチル-7-オキサゾール-2-イル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザ-トリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオントリフルオロアセテート

【化556】



10

【0706】

実施例103を調製する手順に従って、実施例97(25mg、0.042mmol)を2-(トリブチルスタンニル)オキサゾール(76mg、0.212mmol)と、100℃で2時間カップリングさせて、実施例108(12.7mg、0.018mmol、43.3%の収率)が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 578.3 (M+H)⁺。¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.29 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 3.32 (s, 3 H), 3.47 (ddd, J=11.3, 6.9, 4.4 Hz, 1 H), 3.93 (dd, J=11.0, 4.4 Hz, 1 H), 4.35 (d, J=18.1 Hz, 1 H), 4.61 (t, J=11.3 Hz, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 5.73 (d, J=18.1 Hz, 1 H), 6.24 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 6.80 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 7.26 - 7.30 (m, 2 H), 7.42 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.56 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J=8.0, 1.9 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H)。分析用HPLC(方法A): カラムA: 7.10分、95%; カラムB: 7.11分、95%。

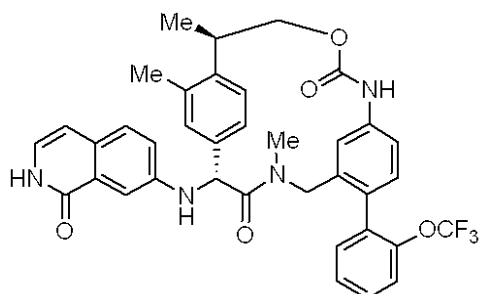
20

(実施例109)

(2R, 15R) - 4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-7-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-13-オキサ-4, 11-ジアザ-トリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオントリフルオロアセテート

30

【化557】



40

【0707】

実施例98を調製する手順に従って、実施例97(30mg、0.051mmol)を2-(トリフルオロメトキシ)フェニル硼酸(87mg、0.424mmol)と、100℃で2時間カップリングさせて、精製後に実施例109(13.5mg、0.017mmol、40.6%の収率)がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 671.3 (M+H)⁺。¹H-NMR: (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.30 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 2.34 (s, 2 H), 2.38 (s, 1 H), 3.12 (s, 1 H), 3.27 (s, 2 H), 3.45 - 3.53 (m, 2 H), 3.94 - 4.03 (m, 1 H), 4.58 - 4.67 (m, 1 H), 5.00 - 5.39 (m, 1 H), 5.62 (s, 1 H), 6.00

50

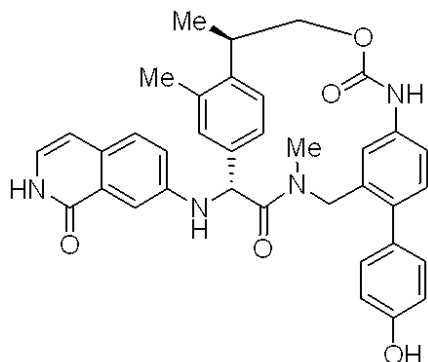
- 6.18 (m, 1 H), 6.53 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 6.77 - 6.83 (m, 1 H), 6.92 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 7.24 - 7.31 (m, 2 H), 7.35 - 7.43 (m, 5 H), 7.43 - 7.52 (m, 3 H), 7.52 - 7.61 (m, 1 H). 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 9.08 分、97% ; カラム B : 8.52 分、98%。

(実施例 110)

(2R, 15R) - 7 - (4-ヒドロキシフェニル) - 4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) - 13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオントリフルオロアセテート

10

【化 558】



20

【0708】

実施例 98 を調製する手順に従って、実施例 97 (25 mg、0.042 mmol) を 4-ヒドロキシフェニルボロン酸 (58.5 mg、0.424 mmol) と、105℃で 2 時間カップリングさせて、精製後に実施例 110 (16.43 mg、0.023 mmol、54.1% の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 603.3 (M+H)⁺. ¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.30 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 3.22 (s, 3 H), 3.44 - 3.53 (m, 1 H), 3.73 (d, J=17.0 Hz, 1 H), 3.97 (dd, J=10.4, 4.4 Hz, 1 H), 4.62 (t, J=11.0 Hz, 1 H), 5.30 (d, J=17.0 Hz, 1 H), 5.61 (s, 1 H), 6.04 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 6.73 (dd, J=7.7, 2.2 Hz, 1 H), 6.81 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 6.92 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.03 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.23 - 7.28 (m, 2 H), 7.38 - 7.46 (m, 4 H), 7.58 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H). 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 7.65 分、97% ; カラム B : 7.56 分、95%。

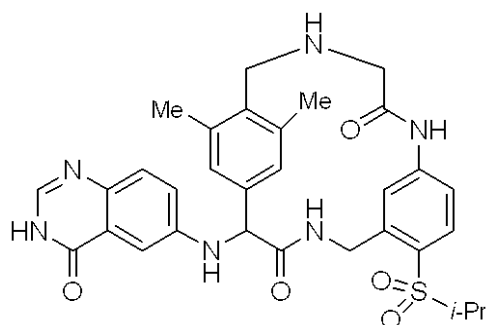
30

(実施例 111)

17, 20-ジメチル-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-7-(プロパン-2-スルホニル)-4, 11, 14-トリアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオンビストリフルオロアセテート

【化 559】

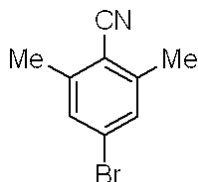
40



111A :

50

【化 5 6 0】



【0 7 0 9】

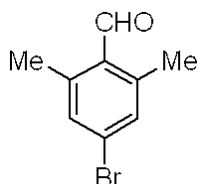
4-ブロモ-2,6-ジメチルアニリン (4.49 g、22.44 mmol) を水 (25 mL) に採り、濃 HCl (8 mL、261 mmol) を加えた。混合物を超音波処理して細かい懸濁液を形成し、その後、0℃まで冷却した。水 (5 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (1.67 g、24.20 mmol) の溶液を、温度が 0～5℃に維持されるように滴下した。混合物を 0℃で 30 分間攪拌し、その後、固形 NaHCO₃ を加えることによって中和した。その後、生じた溶液を、水 (25 mL) 中のシアン化銅 (2.42 g、27.0 mmol) およびシアン化カリウム (3.65 g、56.1 mmol) の溶液に 70℃で少量ずつ加えた。混合物を 70℃で 30 分間攪拌した。反応混合物をトルエン (2×30 mL) で抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、乾燥させた (MgSO₄)。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0～5% の EtOAc) によって精製して、111A (3.0 g、63%) がタン色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 209.9 (M+H)⁺。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.48 (s, 6 H) 7.28 (s, 2 H).

10

20

111B:

【化 5 6 1】



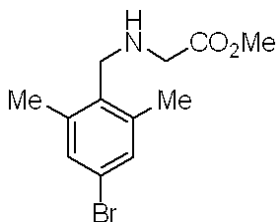
【0 7 1 0】

水素化ジイソブチルアルミニウム (THF 中に 1 M、13.00 mL、13.00 mmol) を、乾燥ベンゼン (20 mL) 中の 111A (2.1 g、10.00 mmol) の溶液に 4℃で加えた。混合物を 1 時間室温で攪拌した後、5% の H₂SO₄ (10 mL) を 4℃で加えた。反応混合物をエーテル (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0～5% の EtOAc) によって精製して、111B (1.9 g、88%) がタン色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 212.9 (M+H)⁺。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.57 (s, 6 H) 7.26 (s, 2 H), 10.54 (s, 1 H).

30

111C:

【化 5 6 2】



40

【0 7 1 1】

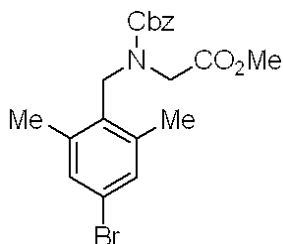
MeOH (5 mL) 中の 2-アミノ酢酸メチルヒドロクロリド (326 mg、2.60 mmol)、トリエチルアミン (263 mg、2.60 mmol) を含む丸底フラスコに、0℃で、111B (426 mg、2 mmol) を加えた。混合物を室温で 12 時間攪拌した。NaBH₄ (76 mg、2.064 mmol) を 0℃でゆっくりと加えた。混合物を 0℃で 2 時間攪拌し、その後、室温で 2 時間攪拌した。混合物を 10% の NaHSO₄ で酸性化し、エーテル (2×20 mL) で抽出した。水層を Na₂CO₃ で塩基性化し、エ

50

ーテル (2 × 30 ml) で抽出し、乾燥させた (Na₂SO₄)。濃縮により、111C (503 mg、87% の収率) が無色の油状物として得られた。MS (ESI) m/z 286.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.38 (s, 3 H) 3.45 (s, 2 H) 3.73 (s, 5 H) 7.17 (s, 2 H)。

111D:

【化563】



10

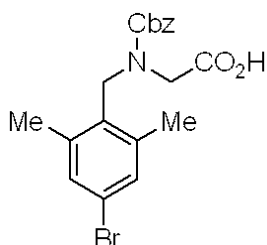
【0712】

丸底フラスコに、DMF (10 mL) 中の111C (303 mg、1.059 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (411 mg、3.18 mmol)、およびN-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)スクシンイミド (290 mg、1.165 mmol) を加えた。溶液を室温終夜で攪拌した。混合物をEtOAc (50 mL) で希釈した。有機相を1NのHCl、飽和NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に0~25%のEtOAc) によって精製して、111D (360 mg、80% の収率) が無色の油状物として得られた。MS (ESI) m/z 420.0 (M+H)⁺。

20

111E:

【化564】



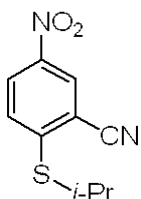
30

【0713】

THF (5 mL) 中の111D (360 mg、0.857 mmol) の溶液にLiOH水溶液 (1M、8 mL) を加えた。溶液を室温終夜で攪拌した。反応混合物を濃縮し、その後、調製用HPLCによって精製して、111E (318 mg、90% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 406.3 (M+H)⁺。

111F:

【化565】



40

【0714】

DMF (25 mL) 中の2-フルオロ-5-ニトロベンズニトリル (10.07 g、60.6 mmol) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (16.90 mL、97 mmol) を含む丸底フラスコに、プロパン-2-チオール (6.76 mL、72.7 mmol) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。反応を水で反応停止させた。混合物をEtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を、シリカゲルを通して濾過し

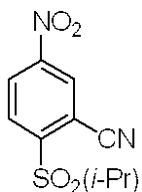
50

、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～20%のEtOAc）によって精製して、111F（13.2g、96%の収率）が黄色固形物として得られた。

MS (ESI) m/z 223.0 (M+H)⁺。

111G:

【化566】



10

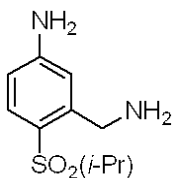
【0715】

DCM（60ml）中の111F（6.67g、30mmol）を含む丸底フラスコに、m-CPPA（11.39g、66.0mmol）を0℃で加えた。混合物を室温で4時間攪拌した。反応を水で反応停止させ、EtOAc（3×30ml）で抽出した。有機層を飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～30%のEtOAc）によって精製して、111G（7.0g、90%の収率）が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 255.0 (M+H)⁺。

111H:

20

【化567】



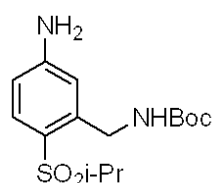
【0716】

MeOH（60mL）中の111G（2g、7.87mmol）および濃塩酸（0.631g、17.30mmol）の溶液に、10%のPd/C（約150mg）を加えた。混合物を60psiで60時間水素化した。反応混合物を濾過した。残渣をMeOH（60mL）に再度溶かし、その後、塩酸（0.631g、17.30mmol）および10%のPd/C（約150mg）を加えた。混合物を50psiで24時間水素化した。反応を濾過し、濃縮して、111H（1.98g、79%の収率）が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 229.3 (M+H)⁺。

30

111I:

【化568】



40

【0717】

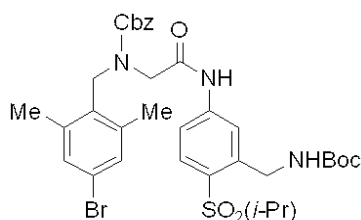
丸底フラスコにTHF（5mL）中の111H（404mg、1.341mmol）を加え、水（5.00mL）、炭酸水素ジ-tert-ブチル（0.324mL、1.408mmol）中の炭酸水素ナトリウム（563mg、6.71mmol）を0℃で加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物をEtOAc（2×20mL）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～50%のEtOAc）によって精製して、111I（389mg、87%の収率）が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 229.0 (

50

$M+H)^+ - \text{Boc}$ 。

1 1 1 J :

【化 5 6 9】



【0 7 1 8】

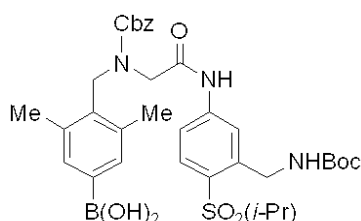
10

CH_2Cl_2 (6 mL) 中の 1 1 1 E (248 mg、0.610 mmol) を含む丸底フラスコに、塩化オキサリル (0.5 mL、1.0 mmol) および DMF (1 滴) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、その後、真空下で 30 分間乾燥させた。残渣を DCM (2 mL) に溶かし、 CH_2Cl_2 (6 mL) 中の 1 1 1 I (221 mg、0.671 mmol) およびピリジン (290 mg、3.66 mmol) を含む丸底フラスコに、0℃で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、水で反応停止させた。EtOAc (30 mL) を加え、有機相を 0.5 の HCl (2×10 mL) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0～50% の EtOAc) によって精製して、1 1 1 J (285 mg、64.5% の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 616.1 ($M+H$)⁺。

20

1 1 1 K :

【化 5 7 0】



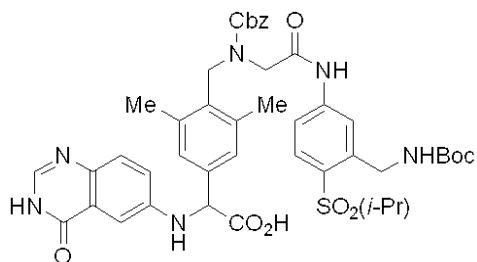
【0 7 1 9】

30

29B の調製に用いた手順と同様に、1 1 1 J (230 mg、0.321 mmol) をビス (ネオペンチルグリコラート) ジボロン)、酢酸カリウムおよび (1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) -ジクロロパラジウム (II) と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーおよび調製用 HPLC によって精製して、1 1 1 K (121 mg、54.2% の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 682.4 ($M+H$)⁺。

1 1 1 L :

【化 5 7 1】



40

【0 7 2 0】

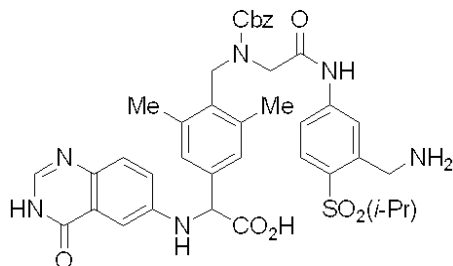
1 1 1 K (116 mg、0.170 mmol)、中間体 4 (27.4 mg、0.170 mmol) およびグリオキシル酸一水和物 (15.66 mg、0.170 mmol) を含む丸底フラスコに、 CH_3CN (3 mL) および DMF (0.5 mL) を加えた。混合物をマイクロ波反応器内、100℃で 10 分間照射し、その後、濃縮した。粗生成物を調製

50

用 H P L C によって精製して、1 1 1 L (1 1 0 m g 、 7 5 % の収率) が黄色固形物として得られた MS (ESI) m/z 855.4 (M+H)⁺。

1 1 1 M :

【化 5 7 2】



10

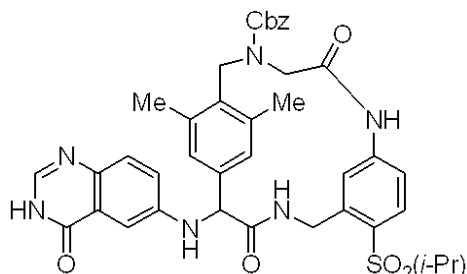
【 0 7 2 1】

E t O A c (2 m L) 中の 1 1 1 L (1 0 9 m g 、 0 . 1 2 7 m m o l) の溶液に、ジ
オキサン (0 . 6 3 7 m L 、 2 . 5 5 m m o l) 中の 4 N の塩化水素を加えた。反応混合
物を室温で 2 時間攪拌し、その後、濃縮して、1 1 1 M (8 9 m g 、 8 5 % の収率) が黄
色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 755.3 (M+H)⁺。 ¹H NMR: (500 MHz, CD₃OD) δ p
pm 1.27 (d, J=6.60 Hz, 6 H) 2.20 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 3.33 - 3.43 (m, 1 H) 3.7
0 (d, J=17.04 Hz, 1 H) 3.83 - 3.97 (m, 1 H) 4.36 (s, 2 H) 4.72 (s, 2 H) 4.93 (d,
J=8.24 Hz, 1 H) 5.19 (d, J=32.98 Hz, 2 H) 7.08 (s, 1 H) 7.17 - 7.45 (m, 8 H) 7.
69 - 7.82 (m, 3 H) 7.90 (d, J=8.25 Hz, 1 H) .

20

1 1 1 N :

【化 5 7 3】



30

【 0 7 2 2】

C H₂ C l₂ (4 0 m L) および D M F (1 0 m L) 中の B O P (1 0 5 m g 、 0 . 2 0
2 m m o l) および D M A P (9 . 8 8 m g 、 0 . 0 8 1 m m o l) の溶液に、 D M F (1 0 m L) 中の 1 1 1 M (3 2 m g 、 0 . 0 4 0 m m o l) および T E A (8 . 1 8 m g
、 0 . 0 8 1 m m o l) の溶液を、シリンジポンプを介して 4 時間かけて滴下した。混合
物を室温で 2 0 時間攪拌した。反応を水で反応停止させ、その後、E t O A c (3 × 3 0
m L) で抽出した。有機層を 1 N の H C l 、飽和 N a H C O₃ およびブラインで洗浄し、
乾燥させた (N a₂ S O₄) 。調製用 H P L C によって精製して、1 1 1 N (1 0 . 2 m g
、 2 9 . 9 % の収率) がタン色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 737.4 (M+H)⁺。 ¹H N
MR: (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.20 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.31 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2
.30 (d, J=14.29 Hz, 3 H) 2.42 - 2.51 (m, 3 H) 3.45 - 3.57 (m, 1 H) 3.85 (d, J=17
.04 Hz, 1 H) 4.28 (d, J=15.94 Hz, 1 H) 4.38 - 4.56 (m, 2 H) 4.96 - 5.13 (m, 3 H)
5.15 - 5.30 (m, 2 H) 6.41 - 6.54 (m, 1 H) 6.90 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 6.98 (d, J=1
3.19 Hz, 1 H) 7.19 - 7.51 (m, 7 H) 7.74 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H) .

40

実施例 1 1 1

【 0 7 2 3】

M e O H (5 m L) 中の 1 1 1 N (1 0 . 2 m g 、 0 . 0 1 2 m m o l) の溶液に P d
/ C (1 0 % 、 約 5 m g) を加えた。混合物を H₂ バルーンで 2 時間水素化した。反応混

50

合物を濾過し、濃縮し、調製用 H P L C によって精製して、実施例 1 1 1 (8 . 4 m g 、 8 5 % の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 603.3 (M+H)⁺。¹H NMR: (50 0 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.22 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.34 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.66 (s, 3 H) 3.51 - 3.61 (m, 1 H) 3.88 (d, J=16.49 Hz, 1 H) 4.11 (d, J=15.94 Hz, 1 H) 4.29 (dd, J=17.04, 4.95 Hz, 1 H) 4.44 (d, J=14.29 Hz, 1 H) 4.60 (d, J=14.29 Hz, 1 H) 5.06 (dd, J=17.31, 5.77 Hz, 1 H) 5.13 (s, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.90 - 6.96 (m, 1 H) 7.07 (s, 1 H) 7.21 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 1 H) 7.49 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.57 (s, 1 H) 7.80 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.98 (t, J=5.77 Hz, 1 H)。分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 4 . 2 9 分、9 9 % ; カラム B : 4 . 8 7 分、9 9 %。

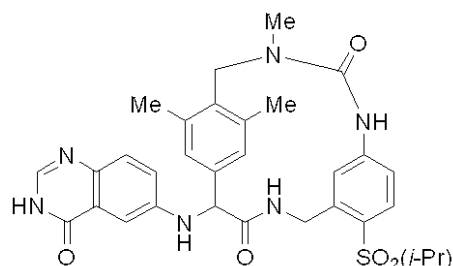
10

【 0 7 2 4 】

(実施例 1 1 2)

3, 17, 18-トリメチル-14-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-9-(プロパン-2-スルホニル)-3, 5, 12-トリアザートリシクロ[1.3.2.1^{6,10}]イコサー-1(18)、6(20)、7, 9, 15(19)、16-ヘキサエン-4, 13-ジオントリフルオロアセテート

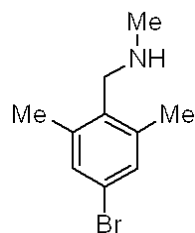
【化 5 7 4】



20

1 1 2 A :

【化 5 7 5】



30

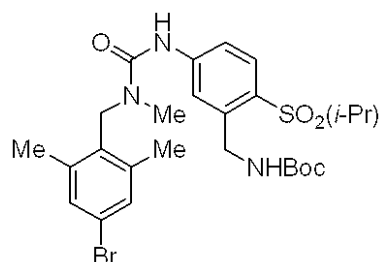
【 0 7 2 5 】

MeOH (6 mL) 中の 1 1 1 B (213 mg、1.00 mmol) の溶液に、THF (1 mL、2.00 mmol) 中に 2 M のメチルアミンを滴下した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C まで冷却し、その後、水素化ホウ素ナトリウム (113 mg、3.00 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣を EtOAc (20 mL) に採った。有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、1 1 2 A (223 mg、94 % の収率) が黄色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 228.3 (M+H)⁺。

40

1 1 2 B :

【化 5 7 6】



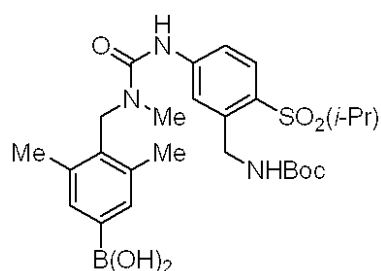
【0 7 2 6】

29Aの調製に用いた手順と同様に、111I (311mg、0.947mmol) を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで112A (346mg、1.515mmol) およびTEAと反応させた。フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に0~60%のEtOAc) によって精製して、112B (484mg、87%の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 582.3 (M+H)⁺。

10

112C:

【化 5 7 7】



20

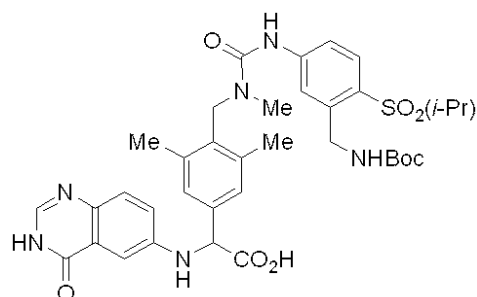
【0 7 2 7】

29Bの調製に用いた手順と同様に、112B (377mg、0.647mmol) をビス (ネオペンチルグリコラート) ジボロン、酢酸カリウムおよび (1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) -ジクロロパラジウム (II) と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーおよび調製用HPLCによって精製して、112C (192mg、54%の収率) がタン色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 548.3 (M+H)⁺。

30

112D:

【化 5 7 8】



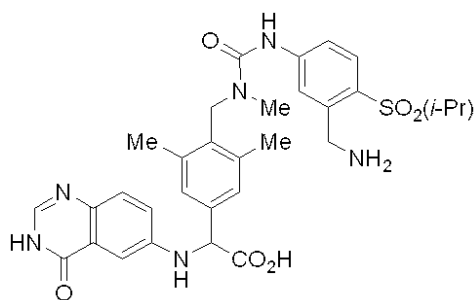
40

【0 7 2 8】

丸底フラスコに、CH₃CN (3mL) およびDMF (0.5mL) 中の112C (84mg、0.153mmol)、中間体4 (24.73mg、0.153mmol)、グリオキシル酸一水和物 (14.12mg、0.153mmol) を加えた。混合物をマイクロ波反応器内、100℃で10分間照射した。調製用HPLCによって精製して、112D (58mg、52%の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 721.4 (M+H)⁺。

112E:

【化 5 7 9】



【0 7 2 9】

10

112D (55 mg、0.076 mmol) を EtOAc (2 mL) に溶かし、ジオキサン中の 4N の HCl (1 mL、4.00 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、濃縮して、112E (46 mg、91% の収率) が薄黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 621.3 (M+H)⁺。

実施例 112

【0 7 3 0】

20

DCM (30 mL) および DMF (10 mL) 中の BOP (93 mg、0.210 mmol)、DMAP (17.10 mg、0.140 mmol)、および TEA (21.25 mg、0.210 mmol) の溶液に、DMF (10 mL) 中の 112E (46 mg、0.070 mmol) の溶液を、8 時間かけてシリンジポンプを介して滴下した。混合物を室温で 20 時間攪拌した。反応を水で反応停止させ、DCM (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を 1N の HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。調製用 HPLC によって精製して、実施例 112 (5.5 mg、9.03 μmol、12.91% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 603.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.19 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.27 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.53 (s, 3 H) 3.29 (s, 3H) 3.31 - 3.41 (m, 1 H) 4.30 - 4.39 (m, 1 H) 4.58 (d, J=15.39 Hz, 1 H) 4.76 - 4.83 (m, 1 H) 4.95 (dd, J=17.59, 7.15 Hz, 1 H) 5.04 (s, 1 H) 5.19 (s, 1 H) 7.29 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.36 (s, 1 H) 7.42 - 7.48 (m, 1 H) 7.50 - 7.55 (m, 1 H) 7.65 - 7.78 (m, 3 H) 8.43 (s, 1 H) 8.79 (dd, J=7.42, 4.67 Hz, 1 H)。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 5.87 分、92% ; カラム B : 6.26 分、95%。

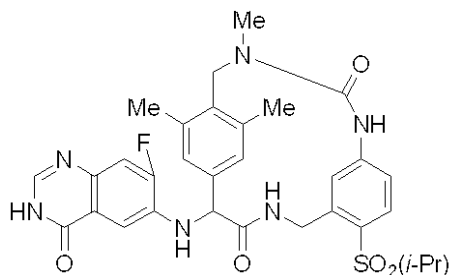
30

(実施例 113)

14-(7-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-3,17,18-トリメチル-9-(プロパン-2-スルホニル)-3,5,12-トリアザ-トリシクロ[1.3.2.1^{6,10}]イコサー-1(18),6(20),7,9,15(19),16-ヘキサエン-4,13-ジオントリフルオロアセテート

【化 5 8 0】

40



【0 7 3 1】

実施例 112 を調製する手順に従って、中間体 4 を中間体 12 で置き換えることで実施例 113 が得られた。MS (ESI) m/z 621.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.19 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.29 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2.22 (s, 3 H) 2.55 (s, 3 H) 3.15 (s, 3 H) 3.32 - 3.41 (m, 1 H) 4.32 (dd, J=17.31, 4.12 Hz, 1 H) 4.56 (d, J=15.39

50

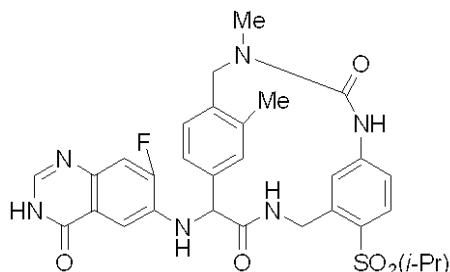
Hz, 1 H) 4.82 (d, J=15.39 Hz, 1 H) 4.96 - 5.03 (m, 1 H) 5.04 (s, 1 H) 5.26 (s, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.32 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=12.09 Hz, 1 H) 7.65 - 7.69 (m, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.83 (dd, J=7.70, 4.40 Hz, 1 H). 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 6.78 分、94 % ; カラム B : 6.82 分、97 %。

(実施例 114)

14-(7-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-3,17-ジメチル-9-(プロパン-2-スルホニル)-3,5,12-トリアザトリシクロ[1.3.2.1^{6,10}]イコサ-1(18),6(20),7,9,15(19),16-ヘキサエン-4,13-ジオントリフルオロアセテート

10

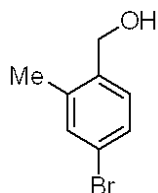
【化 581】



114A :

20

【化 582】



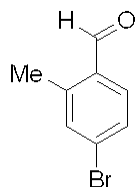
【0732】

THF (20 mL) 中の 4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (4.30 g、20 mmol) の溶液に、0℃で、BH₃ (THF 中に 2 M、20.0 mL、40.0 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、1 N の HCl で反応停止させ、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を 1 N の HCl、H₂O、飽和 NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、その後、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、114A (4.0 g、19.50 mmol、97% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 183.0 (M+H)⁺。

30

114B :

【化 583】



40

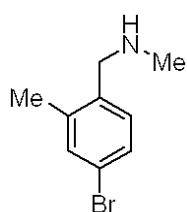
【0733】

DCM (15 mL) 中の 114A (0.885 g、4.4 mmol) の溶液に、0℃で、デスマーチンペルヨージナン (2.05 g、4.83 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、水で反応停止させた。混合物を DCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を 1 N の HCl、飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗物質を 120 g のカラムに加え、ヘキサン中の 0~10% の EtOAc で溶出させた。生成物を含む画分の濃縮により、114B (835 mg、4.15 mmol、94% の収率) が得られた。

50

114C:

【化584】



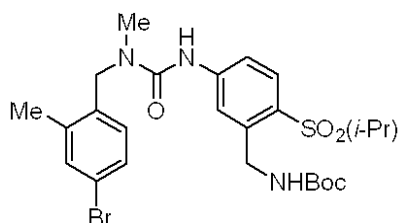
【0734】

MeOH (10 mL) 中の 114B (773 mg、3.88 mmol) の溶液に、0℃
で、MeNH₂ (MeOH 中に 2 M、3.88 mL、7.77 mmol) の溶液を加えた
。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、0℃まで再度冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (294 mg、7.77 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣を DCM (60 mL) に溶かした。有機層を飽和 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、114C (528 mg、2.219 mmol、57.2% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 214.3 (M+H)⁺。

10

114D:

【化585】



20

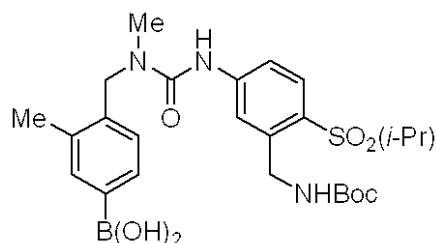
【0735】

29A の調製に用いた手順と同様に、111I (680 mg、2.070 mmol) を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで 114C (532 mg、2.485 mmol) および TEA と反応させた。粗物質を 80 g のカラムに加え、ヘキサン中の 0~100% の EtOAc で溶出させて、114D (1.06 g、1.809 mmol、87% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 568.2 (M+H)⁺。

30

114E:

【化586】



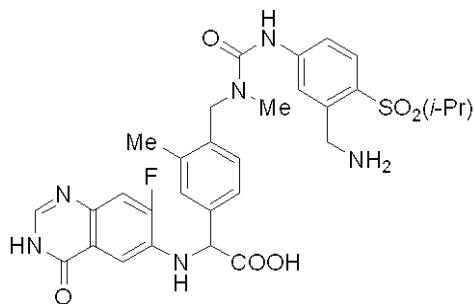
【0736】

29B の調製に用いた手順と同様に、114D (682 mg、1.2 mmol) をビス (ネオペンチルグリコラート) ジボロン、酢酸カリウムおよび (1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) -ジクロロパラジウム (II) と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーおよび調製用 HPLC (CH₃CN/H₂O、0.1% の TFA) によって精製して、114E (555 mg、1.030 mmol、86% の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 533.4 (M+H)⁺。

40

114F:

【化 5 8 7】



【0 7 3 7】

10

1 E の調製に用いた手順と同様に、1 1 4 E (1 0 6 m g、0. 1 9 9 m m o l)、中間体 1 2、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、調製用 H P L C によって精製して、1 1 4 F (5 0 m g、0. 0 7 9 m m o l、3 9. 9 % の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 625.3 (M+H)⁺。

実施例 1 1 4

【0 7 3 8】

20

D C M (3 0 m L) および D M F (5 m L) 中の B O P (1 7 0 m g、0. 3 8 4 m m o l)、D M A P (4 6. 9 m g、0. 3 8 4 m m o l) および T E A (2 3. 3 3 m g、0. 2 3 1 m m o l) の溶液に、D M F (1 0 m L) 中の 1 1 4 F (4 8 m g、0. 0 7 7 m m o l) の溶液を、シリンジポンプを介して 8 時間かけて滴下した。混合物を室温で 2 0 時間攪拌し、その後、水で反応停止させた。混合物を E t O A c (3 × 2 0 m L) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (N a₂ S O₄)、濃縮した。粗生成物を調製用 H P L C によって精製して、実施例 1 1 4 (8 m g、0. 0 1 3 m m o l、1 7 % の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 607.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d) δ ppm 1.14 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.29 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 3.18 (s, 3 H) 3.38 - 3.49 (m, 1 H) 4.27 (dd, J=17.04, 4.40 Hz, 1 H) 4.54 (d, J=16.49 Hz, 1 H) 4.86 (d, J=15.94 Hz, 1 H) 4.99 (s, 1 H) 5.04 (dd, J=17.31, 7.97 Hz, 1 H) 5.42 (s, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 7.28 (s, 2 H) 7.33 (d, J=3.85 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.74 (dd, J=8.79, 2.20 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.04 (dd, J=7.42, 4.67 Hz, 1 H)。分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 6. 4 8 分、9 5 % ; カラム B : 6. 8 8 分、9 3 %。

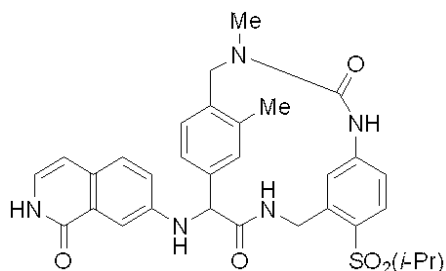
30

(実施例 1 1 5)

3, 1 7-ジメチル-1 4-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-9-(プロパン-2-スルホニル)-3, 5, 1 2-トリアザ-トリシクロ [1 3. 2. 2. 1^{6,10}] イコサ-1 (1 8), 6 (2 0), 7, 9, 1 5 (1 9), 1 6-ヘキサエン-4, 1 3-ジオントリフルオロアセテート

【化 5 8 8】

40



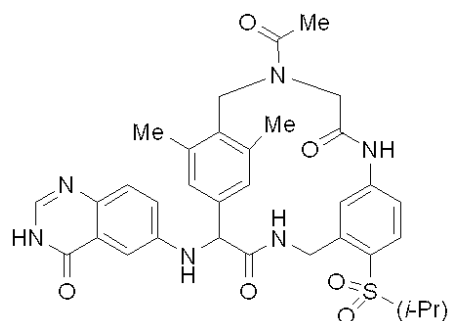
【0 7 3 9】

実施例 1 1 4 を調製する手順に従って、中間体 1 2 を中間体 3 で置き換えることで実施例 1 1 5 が得られた。MS (ESI) m/z 588.2 (M+H)⁺。分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 6. 8 7 分、9 5 % ; カラム B : 6. 8 9 分、9 3 %。

(実施例 1 1 6)

50

14-アセチル-17, 20-ジメチル-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-7-(プロパン-2-スルホニル)-4, 11, 14-トリアザートリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオントリフルオロアセテート
【化589】



10

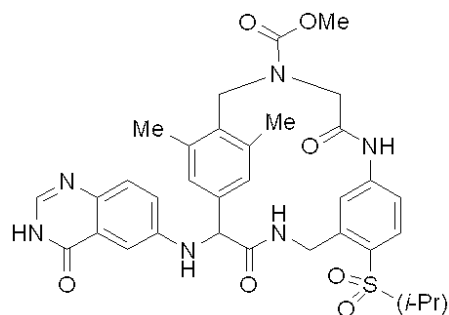
【0740】

CH₂Cl₂ (1 mL) 中の実施例 111 (8.7 mg、0.014 mmol) の溶液に、0℃で、TEA (4.38 mg、0.043 mmol) を加え、次いで無水酢酸 (2.210 mg、0.022 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、調製用HPLC [Phenomenex AXIA Luna 75×30 mm 5 μ (10分間の勾配)、A: 10%のACN-90%のH₂O-0.1%のTFA; B: 90%のACN-10%のH₂O-0.1%のTFA; 0~100%のB; rt = 4.25分] によって精製して、実施例 116 (6.6 mg、10.13 μmol、70.2%の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 645.4 (M+H)⁺。1H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.19 - 1.24 (m, 3 H) 1.30 - 1.35 (m, 3 H) 2.15 (s, 3 H) 2.35 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 3.45 - 3.59 (m, 1 H) 3.92 - 4.00 (m, 1 H) 4.23 - 4.34 (m, 2 H) 4.39 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 5.03 (dd, J=17.04, 6.05 Hz, 1 H) 5.07 - 5.11 (m, 1 H) 5.37 (d, J=14.84 Hz, 1 H) 6.42 - 6.54 (m, 1 H) 6.87 - 6.97 (m, 1 H) 6.98 - 7.06 (m, 1 H) 7.22 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.37 (dd, J=9.07, 2.47 Hz, 1 H) 7.42 - 7.53 (m, 2 H) 7.77 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 8.56 - 8.64 (m, 1 H) 8.96 (t, J=5.77 Hz, 1 H). 分析用HPLC (方法A): カラムA: 5.06分、99%; カラムB: 5.41分、99%。
30

(実施例 117)

17, 20-ジメチル-3, 12-ジオキソ-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-7-(プロパン-2-スルホニル)-4, 11, 14-トリアザートリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-14-カルボン酸メチルエステルトリフルオロアセテート

【化590】



40

【0741】

DCM (1 mL) 中の実施例 111 (6.9 mg、9.86 μmol) の溶液に、ピリジン (2.340 mg、0.030 mmol) を0℃に加え、次いでクロロギ酸メチル (1.211 mg、0.013 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。
50

反応混合物を濃縮し、調製用HPLC [Phenomenex AXIA Luna 75×30mm 5μ (10分間の勾配)、A:10%のACN-90%のH₂O-0.1%のTFA; B:90%のACN-10%のH₂O-0.1%のTFA; 0~100%のB; rt=4.4分]によって精製して、実施例117 (6.1mg、9.14μmol、93%の収率)が得られた。MS (ESI) m/z 661.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.21 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.32 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H) 3.46 - 3.59 (m, 1 H) 3.79 (d, J=36.83 Hz, 3 H) 3.87 (s, 1 H) 4.28 (d, J=17.04 Hz, 1 H) 4.42 (d, J=17.04 Hz, 1 H) 4.47 (s, 1 H) 5.03 (dd, J=17.59, 6.05 Hz, 2 H) 5.07 (s, 1 H) 6.47 (s, 1 H) 6.93 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.21 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J=8.79, 2.75 Hz, 1 H) 7.44 (s, 1 H) 7.47 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.94 (t, J=5.50 Hz, 1 H)。分析用HPLC (方法A): カラムA: 5.55分、99%; カラムB: 5.95分、99%。

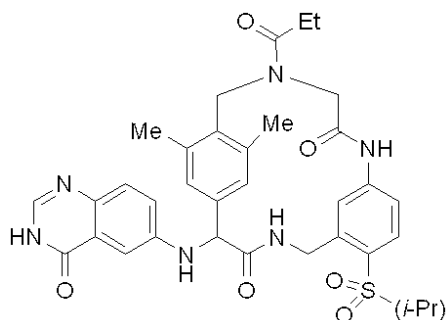
10

(実施例118)

17, 20-ジメチル-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-7-(プロパン-2-スルホニル)-14-プロピオニル-4, 11, 14-トリアザートリシクロ [14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオントリフルオロアセテート

【化591】

20



【0742】

DCM (1mL) 中の実施例111 (6.0mg、9.96μmol) の溶液に、TEA (3.02mg、0.030mmol) を加え、次いでプロピオン酸無水物 (1.296mg、9.96μmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、調製用HPLC [Phenomenex AXIA Luna 75×30mm 5μ (10分間の勾配)、A:10%のACN-90%のH₂O-0.1%のTFA; B:90%のACN-10%のH₂O-0.1%のTFA; 0~100%のB; rt=4.5分]によって精製して、実施例118 (5.58mg、8.39μmol、84%の収率)が得られた。MS (ESI) m/z 659.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.15 (t, J=7.42 Hz, 3 H) 1.22 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.33 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 2.38 - 2.58 (m, 5 H) 3.48 - 3.58 (m, 1 H) 3.94 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 4.24 - 4.36 (m, 2 H) 4.42 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 5.02 (dd, J=17.31, 5.77 Hz, 1 H) 5.05 - 5.11 (m, 1 H) 5.41 (d, J=14.84 Hz, 1 H) 6.42 - 6.55 (m, 1 H) 6.91 (t, J=8.52 Hz, 1 H) 6.98 - 7.07 (m, 1 H) 7.21 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=9.07, 2.47 Hz, 1 H) 7.40 - 7.54 (m, 2 H) 7.76 (t, J=7.97 Hz, 1 H) 8.40 - 8.52 (m, 1 H) 8.97 (t, J=5.77 Hz, 1 H)。分析用HPLC (方法A): カラムA: 5.41分、99%; カラムB: 5.81分、99%。

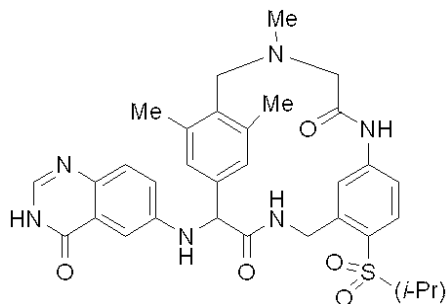
30

40

(実施例119)

14, 17, 20-トリメチル-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-7-(プロパン-2-スルホニル)-4, 11, 14-トリアザートリシクロ [14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオンビストリフルオロアセテート

【化 5 9 2】



【0 7 4 3】

10

DCM (1 mL) 中の実施例 111 (6.9 mg、0.011 mmol) の溶液に、TEA (1.2 mg、0.011 mmol) を加え、次いでホルムアルデヒド (0.7 mg、0.02 mmol)、酢酸 (3.4 mg、0.057 mmol)、および Na(OAc)₃BH (4.85 mg、0.023 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、調製用 HPLC [Phenomenex AXIA Luna 75×30 mm 5 μ (10 分間の勾配)、A: 10% の ACN-90% の H₂O-0.1% の TFA; B: 90% の ACN-10% の H₂O-0.1% の TFA; 0~100% の B; rt = 4.2 分] によって精製して、実施例 119 (4.92 mg、7.98 μmol、69.7% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 617.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.22 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.35 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 3.27 (s, 3 H) 3.52 - 3.64 (m, 1 H) 4.06 - 4.33 (m, 3 H) 4.53 - 4.76 (m, 2 H) 5.01 - 5.10 (m, 1 H) 5.13 (s, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 6.92 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.04 (d, 1 H) 7.19 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=9.34 Hz, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.80 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 8.40 - 8.45 (m, 1 H) 8.99 (s, 1 H)。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 4.24 分、99%; カラム B: 4.87 分、99%。

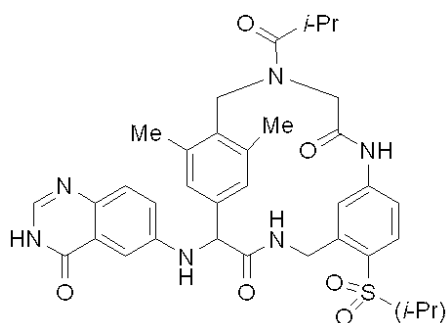
20

(実施例 120)

14-イソブチル-17,20-ジメチル-2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-7-(プロパン-2-スルホニル)-4,11,14-トリアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19),6,8,10(21),16(20),17-ヘキサエン-3,12-ジオントリフルオロアセテート

30

【化 5 9 3】



40

【0 7 4 4】

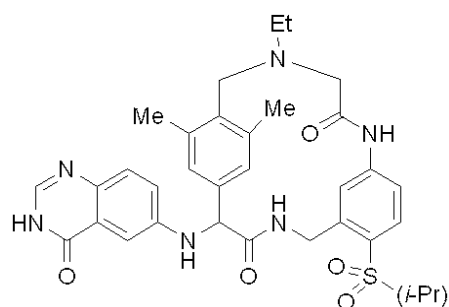
DCM (1 mL) 中の実施例 111 (6.5 mg、10.78 μmol) の溶液に、TEA (3.3 mg、0.032 mmol) を加え、次いでイソブチル酸無水物 (2.6 mg、0.016 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、調製用 HPLC [Phenomenex AXIA Luna 75×30 mm 5 μ (10 分間の勾配)、A: 10% の ACN-90% の H₂O-0.1% の TFA; B: 90% の ACN-10% の H₂O-0.1% の TFA; 0~100% の B] によって精製して、実施例 120 (3.05 mg、4.49 μmol、41.6% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 673.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.13 (d, J=6.60 Hz,

50

3 H) 1.16 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.22 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.33 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 2.44 (s, 3 H) 2.82 - 2.95 (m, 1 H) 3.46 - 3.59 (m, 1 H) 3.96 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 4.23 - 4.34 (m, 2 H) 4.49 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 5.02 (dd, J=17.59, 6.05 Hz, 1 H) 5.06 - 5.11 (m, 1 H) 5.42 (d, J=14.29 Hz, 1 H) 6.46 (s, 1 H) 6.90 - 6.96 (m, 1 H) 6.99 - 7.05 (m, 1 H) 7.22 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.33 - 7.39 (m, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.48 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 8.49 - 8.57 (m, 1 H) 8.96 (t, J=5.77 Hz, 1 H). 分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 5.72 分、99% ; カラム B : 6.12 分、99%。

(実施例 121)

14-エチル-17, 20-ジメチル-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-7-(プロパン-2-スルホニル)-4, 11, 14-トリアザ-トリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオンビストリフルオロアセテート
【化 594】



【0745】

DCM (1 mL) 中の実施例 111 (8.5 mg、0.014 mmol) の溶液に、TEA (1.4 mg、0.014 mmol) を加え、次いでアセトアルデヒド (1.2 mg、0.028 mmol)、酢酸 (4.2 mg、0.071 mmol)、および Na(OAc)₃BH (6.0 mg、0.028 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。LC/MS により約 10% の変換が示された。追加のアセトアルデヒド (1.2 mg、0.028 mmol)、酢酸 (4.2 mg、0.071 mmol) および Na(OAc)₃BH (6.0 mg、0.028 mmol) を加え、反応を終夜室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、調製用 H P L C [Phenomenex AXIA Luna 75 × 30 mm 5 μ (10 分間の勾配)、A : 10% の ACN - 90% の H₂O - 0.1% の TFA ; B : 90% の ACN - 10% の H₂O - 0.1% の TFA ; 0 ~ 100% の B ; r t = 3.6 分] によって精製して、実施例 121 (6.0 mg、9.42 μmol、66.8% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 631.4 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.22 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.35 (d, J=7.15 Hz, 3 H) 1.60 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 2.42 (s, 3 H) 2.67 (s, 3 H) 3.53 - 3.72 (m, 3 H) 4.06 (s, 1 H) 4.23 (s, 2 H) 4.50 (s, 1 H) 4.76 (d, J=23.09 Hz, 1 H) 5.06 (d, 1 H) 5.13 (s, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 6.93 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.19 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=9.34 Hz, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.80 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 8.34 - 8.40 (m, 1 H) 9.00 (s, 1 H). 分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 4.35 分、99% ; カラム B : 4.99 分、99%。

(実施例 122)

[17, 20-ジメチル-3, 12-ジオキソ-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-7-(プロパン-2-スルホニル)-4, 11, 14-トリアザ-トリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-14-イル] - 酢酸ビストリフルオロアセテート

Cc1cc(C(=O)NCC2=C(C=C(NC2=O)S(=O)(=O)C3CCCC3)cnc3ccc(NC(=O)[C@H](c4ccccc4)CN(Cc5cc6c(cc5)C(=O)NC6=O)C(=O)O)C)ccc1

10

DCM (1 mL) 中の実施例 111 (6.6 mg、11 μ mol) の溶液に、TEA (1.1 mg、11 μ mol) を加え、次いで 2-オキソ酢酸 (1.6 mg、0.022 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、調製用 HPLC [Phenomenex AXIA Luna 75 $\times$ 30 mm 5 μ (10 分間の勾配)、A: 10% の ACN-90% の H₂O-0.1% の TFA; B: 90% の ACN-10% の H₂O-0.1% の TFA; 0~100% の B; rt = 3.75 分] によって精製して、実施例 122 (1.26 mg、1.869 μ mol、17% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 661.4 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.21 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.35 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 2.60 (s, 3 H) 3.11 - 3.27 (m, 2 H) 3.62 - 3.69 (m, 1 H) 3.72 (s, 1 H) 3.95 (s, 1 H) 4.16 (d, J=13.19 Hz, 1 H) 4.22 (d, J=16.76, 4.67 Hz, 1 H) 4.31 (d, J=13.19 Hz, 1 H) 5.03 (d, J=6.60 Hz, 1 H) 5.06 (s, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 6.92 (s, 1 H) 7.05 - 7.10 (m, 1 H) 7.22 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.34 (dd, J=8.79, 2.75 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.47 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.95 - 9.02 (m, 1 H)。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 4.68 分、98%; カラム B: 4.96 分、99%。

20

17, 20-ジメチル-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-7-(プロパン-2-スルホニル)-14-プロピル-4, 11, 14-トリアザートリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオンビストリフルオロアセテート

30

CC(C)N(CC(=O)Nc1ccc(S(=O)(=O)C(C)C)cc1)C(=O)Nc2cc(NC(=O)c3cc(NC4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C(=O)NC6=CC=CC=C6N=C6)cc3C)c(C)c(C)c2

40

DCM (2 mL) 中の実施例 111 (8 mg、0.013 mmol) の溶液に、TEA (1.3 mg、0.013 mmol) を加え、次いでメチルアセトアルデヒド (1.5 mg、0.027 mmol)、酢酸 (4.0 mg、0.066 mmol)、および Na(OAc)₃BH (5.6 mg、0.027 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、調製用 HPLC によって精製して、実施例 123 (7.26 mg、0.011 mmol、84% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 645.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.11 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.22 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.34 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.97 - 2.12 (m, 2 H) 2.41 (s, 3 H) 2.67 (s, 3 H) 3.42 - 3.64 (m, 3 H) 4.08 (s, 1 H) 4.24 (s, 2 H) 4.53 (d, J=12.09 Hz, 1 H) 4.73 (s, 1 H)

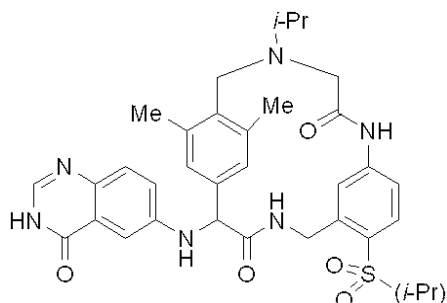
50

) 5.00 - 5.11 (m, 1 H) 5.13 (s, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 6.93 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.19 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 7.80 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.99 (s, 1 H). 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 4. 52 分、99 % ; カラム B : 5. 23 分、99 %。

(実施例 124)

14-イソプロピル-17, 20-ジメチル-2-(4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)-7-(プロパン-2-スルホニル)-4, 11, 14-トリアザートリシクロ[14. 2. 2. 1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオンビストリフルオロアセテート【化597】

10



【0748】

DCM (2 mL) 中の実施例 111 (8 mg、0. 013 mmol) の溶液に、TEA (1. 3 mg、0. 013 mmol) を加え、次いでプロパン-2-オン (2. 3 mg、0. 040 mmol)、酢酸 (4. 0 mg、0. 066 mmol)、および Na(OAc)₃BH (5. 63 mg、0. 027 mmol) を加えた。反応混合物を濃縮し、調製用 HPLC によって精製して、実施例 124 (4. 0 mg、6. 14 μmol、46. 3% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 645.5 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1. 22 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.35 (d, J=6.05 Hz, 3 H) 1.57 (d, J=4.95 Hz, 3 H) 1.66 (d, 3 H) 2.40 (s, 3 H) 2.68 (s, 3 H) 3.58 (s, 1 H) 3.89 (s, 1 H) 3.96 - 4.06 (m, 1 H) 4.25 (s, 2 H) 4.46 (d, J=9.34 Hz, 1 H) 4.71 (d, 1 H) 5.06 (d, 1 H) 5.14 (s, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 6.90 - 7.00 (m, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.17 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.47 (d, J=8.24 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.82 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 9.01 (s, 1 H). 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 4. 69 分、97 % ; カラム B : 5. 16 分、98 %。

20

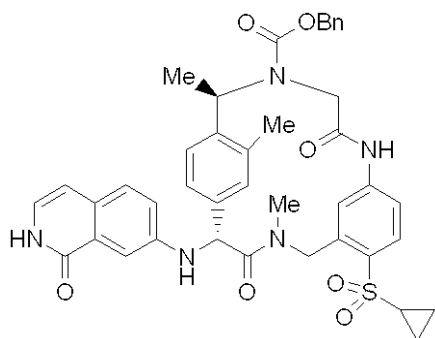
30

(実施例 125)

(2R, 15R)-7-シクロプロパンスルホニル-4, 15, 20-トリメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-4, 11, 14-トリアザートリシクロ[14. 2. 2. 1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-14-カルボン酸ベンジルエステルトリフルオロアセテート

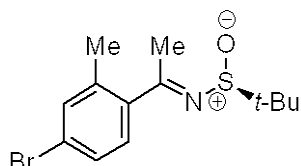
【化598】

40



125A :

【化 5 9 9】



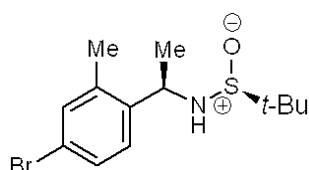
【0 7 4 9】

THF (10 mL) 中の中間体 8 B (960 mg、4.51 mmol) の溶液に、室温で、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1.869 mL、9.01 mmol) および (S)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (601 mg、4.96 mmol) を加えた。混合物を 65℃ で 20 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、その後、十分に攪拌したブライン (10 mL) 中に注いだ。混合物を、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、その後、EtOAc ですすいだ。濾液を濃縮し、その後、フラッシュクロマトグラフィー (120 g のカラム; ヘキサン中に 0~10% の EtOAc) によって精製して、125 A (1.3 g、4.07 mmol、90% の収率) が黄色油状物として得られた。

10

125 B :

【化 6 0 0】



20

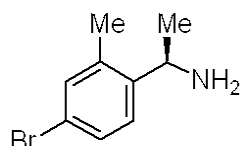
【0 7 5 0】

THF (10 mL) 中の 125 A (1.29 g、4.08 mmol) の溶液に、0℃ で、L-セレクトリド (6.12 mL、12.24 mmol) を加えた。混合物を攪拌し、室温に加温させ、2 時間攪拌した。反応を、水を用いて 0℃ で反応停止させ、その後、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を H_2O 、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して、125 B (2.5 g)、これをさらに精製せずに使用した。MS (ESI) m/z 318.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

30

125 C :

【化 6 0 1】



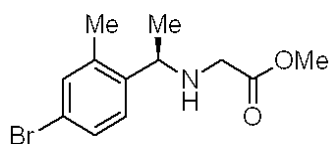
【0 7 5 1】

EtOAc (15 mL) 中の 125 B (1.44 g、4.51 mmol) の溶液に、ジオキサン (10 mL、40.0 mmol) 中の 4 N の HCl を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣を水 (50 mL) に溶かし、 Et_2O (3×20 mL) で洗浄した。水層を 1 N の NaOH で塩基性化し、その後、DCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して、125 C (818 mg、3.67 mmol、81% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 197.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

40

125 D :

【化 6 0 2】



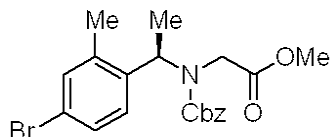
【0 7 5 2】

50

DMF (5 mL) 中の 125C (745 mg、3.48 mmol) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.790 mL、4.52 mmol) および 2-ブロモ酢酸メチル (559 mg、3.65 mmol) を室温で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応を水で反応停止させ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、125D (950 mg、3.15 mmol、91% の収率) の無色の油状物が得られた。MS (ESI) m/z 286.2 (M+H)⁺。

125E:

【化603】



10

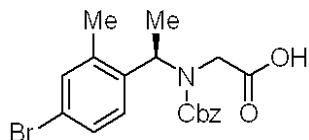
【0753】

THF (15 mL) 中の 125D (960 mg、3.35 mmol) の溶液に、0℃で、水 (6 mL) 中の Na₂CO₃ (711 mg、6.71 mmol) を加え、次いでクロロギ酸ベンジル (687 mg、4.03 mmol) を加えた。混合物を 0℃で 1 時間攪拌し、その後、1NのHCl中に注ぎ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、125E (1.43 g、3.16 mmol、94% の収率) が無色の油状物として得られた。MS (ESI) m/z 420.4 (M+H)⁺。

20

125F:

【化604】



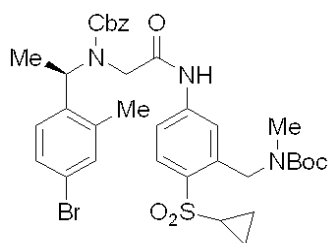
【0754】

THF (20 mL) 中の 125E (1.43 g、3.40 mmol) の溶液に、1MのLiOH水溶液 (15 mL、15 mmol) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を水で希釈し、1NのHClで酸性化し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、125F (1.26 g、2.95 mmol、87% の収率) が無色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 406.1 (M+H)⁺。

30

125G:

【化605】



40

【0755】

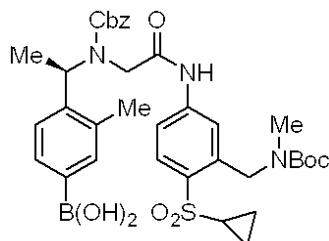
DCM (3 mL) 中の 125F (211 mg、0.520 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.286 mL、0.572 mmol) および DMF (1 滴) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣を DCM (2 mL) に溶かし、DCM (3 mL) 中の中間体 11 (177 mg、0.520 mmol) およびピリジン (206 mg、2.60 mmol) の溶液を含む丸底フラスコに、0℃で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、水で反応停止させた。EtOAc (30 mL) を加え、その後、

50

有機相を1 NのHCl (2 × 10 mL) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に0 ~ 55 %のEtOAc) によって精製して、125G (218 mg、0.296 mmol、57.0 %の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 728.3 (M+H)⁺。

125H :

【化606】



10

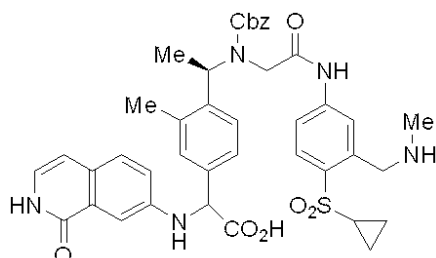
【0756】

29Bの調製に用いた手順と同様に、125G (178 mg、0.244 mmol) をビス (ネオペンチルグリコラート) ジボロン)、酢酸カリウムおよび (1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) -ジクロロパラジウム (II) と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィーおよび調製用HPLCによって精製して、125I (118 mg、0.168 mmol、68.9 %の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 694.3 (M+H)⁺。

20

125I :

【化607】



【0757】

CH₃CN (3 mL) およびDMF (0.5 mL) 中の125H (117 mg、0.169 mmol)、中間体3 (29.8 mg、0.186 mmol)、およびグリオキシル酸一水和物 (17.07 mg、0.186 mmol) の混合物をマイクロ波反応器内、100 °Cで10分間照射した。反応を水で反応停止させ、その後、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。生成物を調製用HPLCによって精製した。生じた生成物をEtOAc (5 mL) に溶かし、HCl (4 M、1 mL、4 mmol) で処理した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、濃縮して、125J (63 mg、0.076 mmol、44.9 %の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 766.5 (M+H)⁺。

30

実施例 125

40

【0758】

DCM (40 mL) およびDMF (10 mL) 中のBOP (86 mg、0.165 mmol) およびDMAP (9.88 mg、0.081 mmol) の溶液に、DMF (10 mL) 中の125I (63 mg、0.082 mmol) およびDIEA (20.81 mg、0.206 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して8時間かけて滴下した。混合物を室温で10時間攪拌した。反応を水で反応停止させ、その後、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。調製用HPLCによって精製して、最初にフェニルグリシンジアステレオマーが、次いで所望の生成物125J (15 mg、0.020 mmol、24 %の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 748.5 (M+H)⁺。キラル分析用HPLC : Wheelkoo-01

50

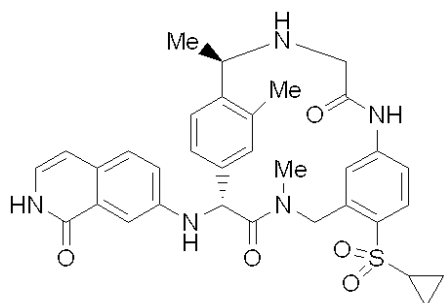
マイクロ４． 6 × 2 5 0 mm、溶媒 A = H e p ; 溶媒 B = E t O H / M e O H (5 0 / 5 0) ; 6 0 % の B 、 1 m L / 分 ; r t = 1 6 . 5 3 分。分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 7 . 5 5 分、 9 9 % ; カラム B : 7 . 6 2 分、 9 9 % 。

(実施例 1 2 6)

(2 R , 1 5 R) - 7 - シクロプロパンスルホニル - 4 , 1 5 , 2 0 - トリメチル - 2 - (1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 4 , 1 1 , 1 4 - トリアザ - トリシクロ [1 4 . 2 . 2 . 1 ^{6,10}] ヘニコサー - 1 (1 9) , 6 , 8 , 1 0 (2 1) , 1 6 (2 0) , 1 7 - ヘキサエン - 3 , 1 2 - ジオンビストリフルオロアセテート

【化 6 0 8】

10



【 0 7 5 9 】

M e O H (3 m L) 中の実施例 1 2 5 (1 6 m g 、 0 . 0 2 1 m m o l) の溶液に P d / C (約 1 0 m g) を加えた。混合物を室温で 1 時間、水素バルーン下で攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、調製用 H P L C によって精製して、実施例 1 2 6 (6 . 3 m g 、 9 . 8 μ m o l 、 4 6 % の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m / z 614.4 (M + H) ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz , C D ₃ O D) δ ppm 1.03 - 1.35 (m , 4 H) 1.77 (d , J = 7.15 Hz , 3 H) 2.34 (s , 3 H) 2.88 - 2.96 (m , 1 H) 3.10 - 3.19 (m , 1 H) 3.48 (s , 3 H) 3.80 (d , J = 16.49 Hz , 1 H) 4.13 (d , J = 16.49 Hz , 1 H) 4.31 (d , J = 17.59 Hz , 1 H) 4.76 - 4.81 (m , 1 H) 5.75 (s , 1 H) 5.78 (d , J = 17.59 Hz , 1 H) 6.48 (s , 1 H) 6.54 (d , J = 7.15 Hz , 1 H) 6.88 - 6.95 (m , 2 H) 7.18 - 7.26 (m , 2 H) 7.36 - 7.44 (m , 2 H) 7.77 (d , J = 7.70 Hz , 1 H) 7.80 (d , J = 8.79 Hz , 1 H) 7.87 (d , J = 8.25 Hz , 1 H) . 分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 5 . 2 5 分、 9 6 % ; カラム B : 5 . 9 8 分、 9 4 % 。

20

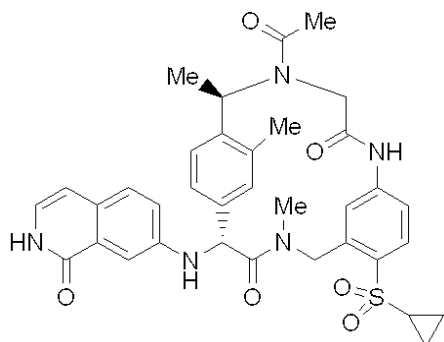
30

(実施例 1 2 7)

(2 R , 1 5 R) - 1 4 - アセチル - 7 - シクロプロパンスルホニル - 4 , 1 5 , 2 0 - トリメチル - 2 - (1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 4 , 1 1 , 1 4 - トリアザ - トリシクロ [1 4 . 2 . 2 . 1 ^{6,10}] ヘニコサー - 1 (1 9) , 6 , 8 , 1 0 (2 1) , 1 6 (2 0) , 1 7 - ヘキサエン - 3 , 1 2 - ジオンビストリフルオロアセテート

【化 6 0 9】

40



【 0 7 6 0 】

D C M (1 m L) 中の実施例 1 2 6 (3 . 7 m g 、 6 . 0 3 μ m o l) の混合物に、 0 ° C で、 T E A (1 . 8 m g 、 0 . 0 1 8 m m o l) を加え、次いで無水酢酸 (0 . 9 m g 、 9 μ m o l) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、調製用

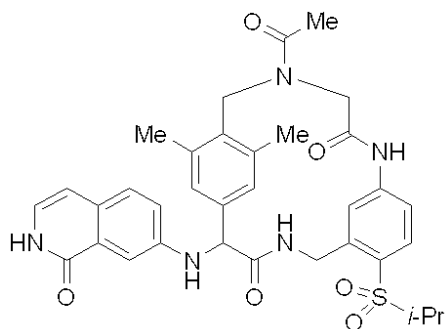
50

HPLC [Phenomenex AXIA Luna 75×30mm 5μ (10分間の勾配)、A: 10%のACN-90%のH₂O-0.1%のTFA; B: 90%のACN-10%のH₂O-0.1%のTFA; 0~100%のB; rt=4.25分]によって精製して、実施例127 (2.4mg、3.59μmol、59.5%の収率)が得られた。MS (ESI) m/z 656.4 (M+H)⁺。分析用HPLC (方法A): カラムA: 5.72分、99%; カラムB: 5.66分、98%。

(実施例128)

14-アセチル-17, 20-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-7-(プロパン-2-スルホニル)-4, 11, 14-トリアザートリシクロ [14. 2. 2. 1^{6,10}] ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオントリフルオロアセテート

【化610】



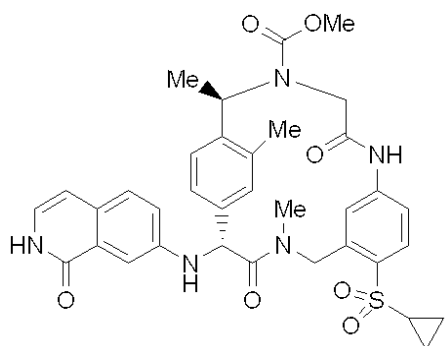
【0761】

実施例116を調製する手順に従って、中間体4を中間体3で置き換えることで実施例128が得られた。MS (ESI) m/z 656.4 (M+H)⁺。分析用HPLC (方法A): カラムA: 6.28分、99%; カラムB: 6.36分、99%。

(実施例129)

(2R, 15R)-7-シクロプロパンスルホニル-4, 15, 20-トリメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-4, 11, 14-トリアザートリシクロ [14. 2. 2. 1^{6,10}] ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-14-カルボン酸メチルエステルトリフルオロアセテート

【化611】



【0762】

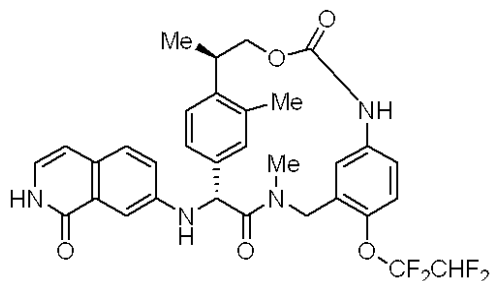
実施例125を調製する手順に従って、クロロギ酸ベンジルをクロロギ酸メチルで置き換えることで実施例129が得られた。MS (ESI) m/z 672.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.95 - 1.16 (m, 3 H) 1.21 - 1.31 (m, 1 H) 1.53 (s, 3 H) 2.17 (d, J=10.99 Hz, 3 H) 2.85 (s, 1 H) 3.42 (s, 3 H) 3.74 - 3.90 (m, 3 H) 4.22 - 4.55 (m, 2 H) 5.56 - 5.84 (m, 3 H) 6.04 (d, J=39.03 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J=27.76, 7.97 Hz, 1 H) 7.16 - 7.28 (m, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.54 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=6.05 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=8.25 Hz, 1 H)。キラル分析用HPLC: W helko-01 10ミクロン、4.6×2

50 mm; 溶媒 A = h e p、溶媒 B = E t O H / M e O H (5 0 / 5 0) ; B の % : 6 0 ; 流速 = 1 m l / 分; 波長 1 = 2 5 4 n m、波長 2 = 2 2 0 n m; 1 4 . 0 8 分。分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 6 . 2 8 分、9 9 % ; カラム B : 6 . 2 3 分、9 9 % 。
(実施例 1 3 0)

(2 R, 1 5 R) - 4, 1 5, 1 7 - トリメチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 7 - (1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ) - 1 3 - オキサ - 4, 1 1 - ジアザ - トリシクロ [1 4 . 2 . 2 . 1 ^{6,10}] ヘニコサー 1 (1 9), 6, 8, 1 0 (2 1), 1 6 (2 0), 1 7 - ヘキサエン - 3, 1 2 - ジオン

【化 6 1 2】

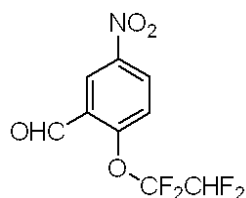
10



1 3 0 A :

【化 6 1 3】

20



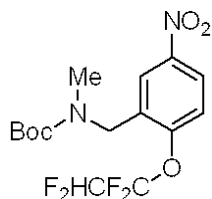
【 0 7 6 3】

硝酸 (1 . 6 m L、3 5 . 8 m m o l) および硫酸 (8 m L、1 5 0 m m o l) の混合物に、0 °C で、2 - (1, 1, 2, 2 - テトラフルオロエトキシ) ベンズアルデヒド (2 . 5 g、1 1 . 2 5 m m o l) を、5 分かけて滴下した。茶色混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、その後、1 0 0 m L の氷上に注いで、油状物が得られた。油状物を E t O A c (5 0 m L) で希釈し、H₂O およびブラインで洗浄し、乾燥させ (N a₂ S O₄)、濃縮して、1 3 0 A (2 . 9 0 g、1 0 . 8 6 m m o l、9 6 % の収率) が黄色油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ ppm 10.35 (s, 1 H) 8.82 (d, J = 2.93 Hz, 1 H) 8.52 (dd, J = 9.29, 2.93 Hz, 1 H) 7.63 (dt, J = 8.93, 1.65 Hz, 1 H) 6.09 (dt, J = 52.7, 2.20 Hz, 1 H).

30

1 3 0 B :

【化 6 1 4】



40

【 0 7 6 4】

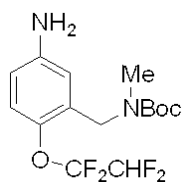
中間体 1 8 および中間体 1 9 の調製に用いた手順と同様に、1 3 0 A (1 g、3 . 7 4 m m o l) をメチルアミンおよび水素化ホウ素ナトリウム、次いで B O C - 酸無水物と反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー : (0 ~ 4 0 % の酢酸エチル / ヘキサン) によって精製して、1 3 0 B (1 . 1 7 g、3 . 0 6 m m o l、8 2 % の収率) が淡黄色油状物として得られた。MS (ESI) m / z 327.2 (M - (t - B u) + 2 H)⁺。¹H NMR (400 MHz,

50

クロロホルム-d) δ ppm 8.11 - 8.23 (m, 2 H) 7.47 (d, $J=9.29$ Hz, 1 H) 5.81 - 6.27 (m, 1 H) 4.46 - 4.58 (m, 2 H) 2.85 - 2.97 (m, 3 H) 1.42 - 1.54 (m, 9 H).

130C:

【化615】



【0765】

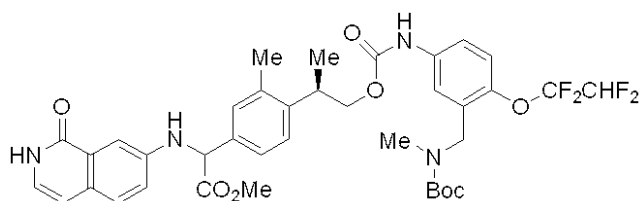
10

MeOH (10 mL) 中の 130B (700 mg, 1.831 mmol) の溶液に 10% の Pd/C を加えた。混合物を H_2 バルーン下で終夜水素化し、その後、濾過し、濃縮して、130C (582 mg, 1.652 mmol, 90% の収率) がタン色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 353.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.44 (d, $J=20.34$ Hz, 9 H) 2.66 - 2.90 (m, 3 H) 3.67 (s, 2 H) 4.37 (s, 2 H) 5.72 - 6.18 (m, 1 H) 6.40 - 6.60 (m, 2 H) 7.00 (d, $J=8.25$ Hz, 1 H).

130D:

【化616】

20



【0766】

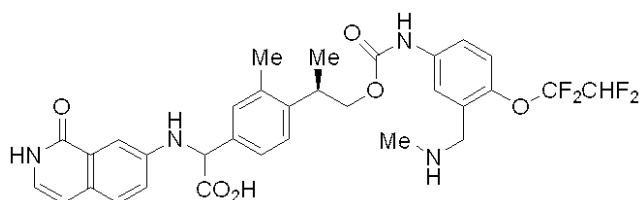
29A の調製に用いた手順と同様に、130C (222 mg, 0.63 mmol) を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで中間体 16 (113 mg, 0.297 mmol) および TEA と反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~100% の EtOAc) によって精製して、130D (162 mg, 0.214 mmol, 71.9% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 759.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.20 - 1.25 (m, 3 H) 1.43 (d, $J=32.98$ Hz, 9 H) 2.32 (s, 3 H) 2.73 - 2.88 (m, 3 H) 3.34 - 3.44 (m, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 4.09 - 4.24 (m, 2 H) 4.42 (s, 2 H) 5.17 (s, 1 H) 5.46 (s, 1 H) 6.18 - 6.40 (m, 1 H) 6.49 (d, $J=7.15$ Hz, 1 H) 6.87 (d, $J=6.60$ Hz, 1 H) 7.09 - 7.50 (m, 9 H).

30

130E:

【化617】

40



THF (5 mL) 中の 130D (159 mg, 0.210 mmol) の溶液に、LiOH 水溶液 (1 mL, 1 M) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、濃縮した。水 (20 mL) を加え、その後、10% のクエン酸で酸性化し、EtOAc (2×10 mL) およびエーテル (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、カルボン酸が得られた。この生成物を EtOAc (5 mL) に溶かし、その後、ジオキサン (2 mL) 中の 4 N の HCl で処理し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、調製用 HPLC によって精製して、130E (105 mg, 0.163 mmol, 78% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 645.4 (M+H)⁺

50

。

実施例 130

【0767】

DCM (40 mL) 中の BOP (144 mg、0.326 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (99 mg、0.814 mmol) の溶液に、DMF (10 mL) 中の 130E (105 mg、0.163 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.028 mL、0.163 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 10 時間かけて加えた。反応混合物を濃縮し、調製用 HPLC によって精製して、環化した生成物 (50 mg、48.5%) が得られた。ジアステレオマーをキラルクロマトグラフィー (R, R-Whelk-O カラム (21.1 × 250 mm、60 : 40 の (1 : 1 の MeOH / EtOH) / ヘプタン、20 mL / 分)) によって分割して、フェニルグリシンジアステレオマー (保持時間 = 6 分)、次いで実施例 130 (保持時間 = 11 分) (22.8 mg、0.036 mmol、90% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 627.5 (M+H)⁺。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 7.71 分、99% ; カラム B : 7.97 分、99%。

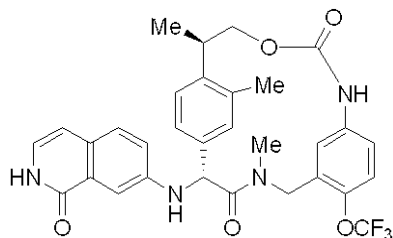
10

(実施例 131)

(2R, 15R) - 4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-7-トリフルオロメトキシ-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサ-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

20

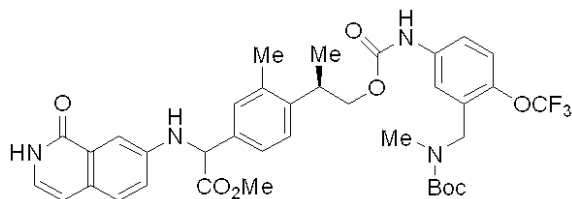
【化 618】



131A :

【化 619】

30



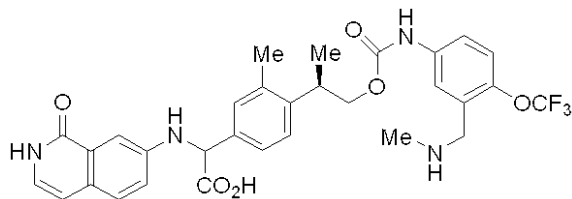
【0768】

29A の調製に用いた手順と同様に、70B (154 mg、0.48 mmol) を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで中間体 16 (121 mg、0.318 mmol) および TEA と反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0 ~ 100% の EtOAc) によって精製して、131A (145 mg、0.176 mmol、55.2% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 727.4 (M+H)⁺。

40

131B :

【化 620】



50

【0769】

THF (5 mL) 中の 131A (144 mg、0.198 mmol) の溶液に、LiOH 水溶液 (1 mL、1 M) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、濃縮した。水 (20 mL) を加え、その後、混合物を 10% のクエン酸で酸性化し、EtOAc (2 × 10 mL) およびエーテル (2 × 10 mL) で抽出し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、酸が得られた。EtOAc (5 mL) 中のこの生成物の溶液に 4 N の HCl (2 mL) を加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、その後、濃縮した。粗生成物を調製用 HPLC によって精製して、131B (75 mg、0.122 mmol、61.8% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 613.4 (M+H)⁺。

実施例 131

10

【0770】

DCM (40 mL) 中の BOP (85 mg、0.193 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (58.8 mg、0.482 mmol) の溶液に、DMF (10 mL) 中の 131B (59 mg、0.096 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.017 mL、0.096 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 10 時間かけて加えた。反応混合物を濃縮し、調製用 HPLC によって精製して、環化した生成物 (39 mg、0.065 mmol、67.4% の収率) が得られた。ジアステレオマーをキラルクロマトグラフィー (R, R-Whelk-O カラム (21.1 × 250 mm、60:40 の (1:1 の MeOH/EtOH) / ヘプタン、20 mL/分)) によって分割して、フェニルグリンジアステレオマー (保持時間 = 5 分)、次いで実施例 131 (保持時間 = 11 分) (17.8 mg、0.030 mmol、90% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 627.5 (M+H)⁺。キラル分析用 HPLC: Whelk-O-01 10 ミクロン、4.6 × 250 mm; 溶媒 A = hept、溶媒 B = EtOH/MeOH (50/50); B の %: 50%; 流速 = 1 mL/分; 波長 1 = 254、波長 2 = 220; 11.93 分。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₃) δ ppm 7.64 (dd, J=8.25, 1.65 Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.42 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 7.24 (dd, J=8.79, 2.75 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=1.65 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=8.25, 1.65 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.77 (dd, J=8.52, 2.47 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.06 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 5.65 (s, 1 H) 5.43 (d, J=17.59 Hz, 1 H) 4.65 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 3.89 - 3.99 (m, 2 H) 3.48 (tt, J=11.27, 7.15 Hz, 1 H) 3.34 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 1.30 (d, J=7.15 Hz, 3 H)。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 7.85 分、99%; カラム B: 8.04 分、99%。

20

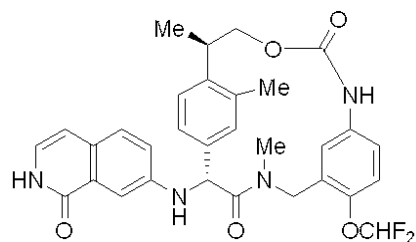
30

(実施例 132)

(2R, 15R)-7-ジフルオロメトキシ-4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

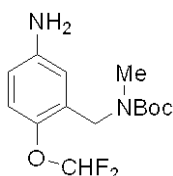
【化621】

40



132A:

【化 6 2 2】



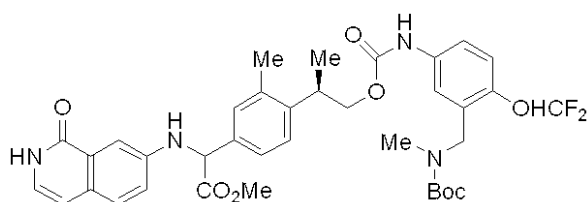
【0 7 7 1】

MeOH (10 mL) 中の中間体 15 (500 mg、1.505 mmol) の溶液に 10% の Pd/C を加えた。混合物を H₂ バルーン下で終夜水素化し、その後、濾過し、濃縮して、132A (386 mg、1.264 mmol、84% の収率) がタン色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 325.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.43 (s, 9 H) 2.80 (d, J=17.59 Hz, 3 H) 3.62 (s, 2 H) 4.40 (s, 2 H) 6.43 - 6.59 (m, 2 H) 6.89 (d, J=8.79 Hz, 1 H).

10

132B:

【化 6 2 3】



20

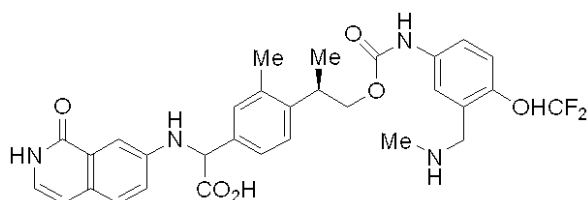
【0 7 7 2】

29A の調製に用いた手順と同様に、132A (134 mg、0.442 mmol) を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで中間体 16 (112 mg、0.294 mmol) および TEA と反応させた。粗生成物を調製用 HPLC によって精製して、132B (158 mg、0.223 mmol、76% の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 709.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.22 - 1.28 (m, 3 H) 1.44 (d, J=25.93 Hz, 9 H) 2.34 (s, 3 H) 2.69 - 2.85 (m, 3 H) 3.41 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 4.09 - 4.27 (m, 2 H) 4.44 (s, 2 H) 5.19 (s, 1 H) 6.54 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 6.71 - 7.09 (m, 2 H) 7.16 - 7.45 (m, 8 H).

30

132C:

【化 6 2 4】



【0 7 7 3】

THF (5 mL) 中の 132B (150 mg、0.212 mmol) の溶液に、LiOH 水溶液 (1 mL、1 M) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣を水 (20 mL) に採り、その後、10% のクエン酸で酸性化し、EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、酸が得られた。酸の EtOAc (5 mL) の溶液に 4 N の HCl (2 mL) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌し、その後、濃縮した。調製用 HPLC によって精製して、132C (22 mg、0.037 mmol、17.48% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 595.4 (M+H)⁺.

40

実施例 132

【0 7 7 4】

DCM (40 mL) 中の BOP (31 mg、0.071 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (22 mg、0.177 mmol) の溶液に、DMF (10 mL) 中の 1

50

32C (21mg、0.035mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (6.2μL、0.035mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して10時間かけて加えた。反応混合物を濃縮し、調製用HPLCによって精製して、環化した生成物 (15mg、0.026mmol、72.9%の収率) が得られた。ジアステレオマーをキラルクロマトグラフィー (R, R-Whelk-Oカラム (21.1×250mm、60:40の(1:1のMeOH/EtOH)/ヘプタン、20mL/分)) によって分割して、フェニルグリンジアステレオマー (保持時間=5分)、次いで実施例132 (保持時間=14分) (6.52mg、0.011mmol、93%の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 577.5 (M+H)⁺。キラル分析用HPLC: Whelk-O-01 10ミクロン、4.6×250mm; 溶媒A=hep、溶媒B=EtOH/MeOH (50/50); Bの%: 50%; 流速=1mL/分; 波長1=254、波長2=220; 15.83分、100%の純度。分析用HPLC (方法A): カラムA: 7.26分、97%; カラムB: 7.42分、99%。

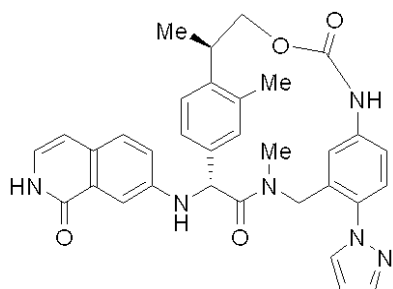
10

(実施例133)

(2R, 15R)-4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-7-ピラゾール-1-イル-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化625】

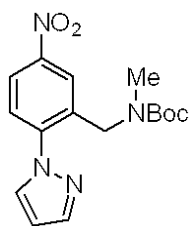
20



133A:

【化626】

30



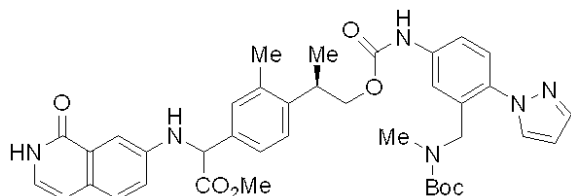
【0775】

中間体18 (690mg、2.0mmol)、N, N-ジメチルグリシン (41.2mg、0.400mmol)、炭酸カリウム (553mg、4.00mmol)、ピラゾール (150mg、2.20mmol)、およびヨウ化銅 (I) (76mg、0.4mmol) を反応バイアル内に密封した。チューブを脱気し、アルゴンで満たした。DMSO (2mL) を加えた。混合物を110℃で20時間攪拌し、その後、水で反応停止させ、EtOAc (3×10mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗物質を35gのカラムに加え、ヘキサン中の0~20%のEtOAcで溶出させて、133A (545mg、1.623mmol、81%の収率) の黄色油状物が得られた。MS (ESI) m/z 333.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.44 (d, J=41.23 Hz, 9H) 2.80 (s, 3H) 4.58 (s, 2H) 6.59 (s, 1H) 7.65 (d, J=8.25 Hz, 1H) 7.82 (s, 1H) 8.04 (d, J=2.20 Hz, 1H) 8.20 (d, J=12.64 Hz, 1H) 8.28 (d, J=8.79 Hz, 1H)。

40

133B:

【化 6 2 7】



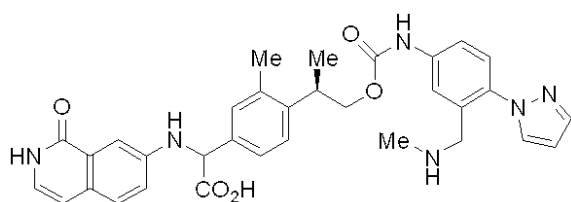
【0 7 7 6】

Pd/CおよびH₂を用いて133Aを対応するアニリンに還元した。29Aの調製に用いた手順と同様に、アニリン（124mg、0.41mmol）を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで中間体16（103mg、0.271mmol）およびTEAと反応させた。粗生成物を精製して、133B（103mg、0.144mmol、53.1%の収率）が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 709.7 (M+H)⁺。

10

133C:

【化 6 2 8】



20

【0 7 7 7】

THF（3mL）中の133B（103mg、0.145mmol）の溶液に、LiOH水溶液（2mL、1M）を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、濃縮した。水（10mL）を加え、その後、10%のクエン酸で酸性化した。水相をEtOAc（2×10mL）で抽出した。合わせた有機相を濃縮して、酸中間体を得られた。EtOAc（3mL）中のこの生成物の溶液に、ジオキサン中の4NのHCl（2mL）を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、濃縮した。粗生成物を調製用HPLCによって精製して、133C（40mg、0.067mmol、46.3%の収率）が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 595.6 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.24 (t, J=6.15 Hz, 3 H) 2.32 (d, J=20.65 Hz, 3 H) 2.70 (s, 3 H) 3.40 (q, J=6.74 Hz, 1 H) 3.90 (s, 2 H) 4.21 - 4.30 (m, 2 H) 6.47 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.56 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=8.57, 2.42 Hz, 1 H) 7.16 - 7.44 (m, 8 H) 7.61 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 8.02 (s, 1 H)。

30

実施例 1 3 3

【0 7 7 8】

DCM（40mL）中のBOP（59.5mg、0.135mmol）および4-ジメチルアミノピリジン（41.1mg、0.336mmol）の溶液に、DMF（10mL）中の133C（40mg、0.067mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.012mL、0.067mmol）の溶液を、シリンジポンプを介して10時間かけて加えた。反応混合物を濃縮し、調製用HPLCによって精製して、環化した生成物（36mg、0.058mmol、86%の収率）が得られた。ジアステレオマーをキラルクロマトグラフィー（R, R-Whelk-Oカラム（21.1×250mm、60:40の（1:1のMeOH/EtOH）/ヘプタン、20mL/分））によって分割して、フェニルグリンジアステレオマー（rt=6分）、次いで実施例133（rt=11分）（15.8mg、0.027mmol、88%の収率）が得られた。MS (ESI) m/z 577.5 (M+H)⁺。キラル分析用HPLC: Whelk-O-01 10ミクロン、4.6×250mm; 溶媒A=hep、溶媒B=EtOH/MeOH（50/50）; Bの%: 50%; 流速=1mL/分; 波長1=254、波長2=220; 10.13分。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.30 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.42

40

50

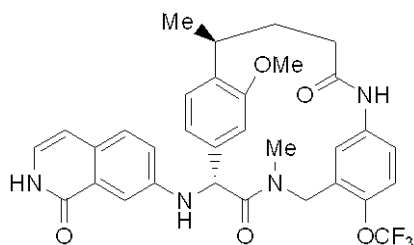
- 3.51 (m, 1 H) 3.84 (d, J=17.14 Hz, 1 H) 3.97 (dd, J=10.77, 4.17 Hz, 1 H) 4.63 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 5.11 (d, J=17.14 Hz, 1 H) 5.59 (s, 1 H) 6.22 (s, 1 H) 6.49 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.80 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 6.88 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=3.08 Hz, 2 H) 7.21 (s, 1 H) 7.35 - 7.40 (m, 2 H) 7.42 (d, J=7.91 Hz, 2 H) 7.63 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.70 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H). 分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 6. 6 9 分、9 9 % ; カラム B : 6. 7 1 分、9 9 %。

(実施例 1 3 4)

(2 R, 1 5 S) - 1 7 - メトキシ - 4, 1 5 - ジメチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 7 - トリフルオロメトキシ - 4, 1 1 - ジアザ - トリシクロ [1 4. 2. 2. 1^{6,10}] ヘニコサ - 1 (1 9), 6, 8, 1 0 (2 1), 1 6 (2 0), 1 7 - ヘキサエン - 3, 1 2 - ジオン

10

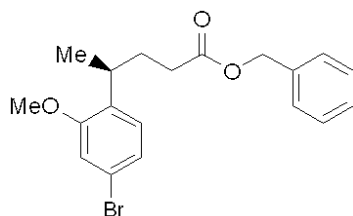
【化 6 2 9】



1 3 4 A :

20

【化 6 3 0】



【0 7 7 9】

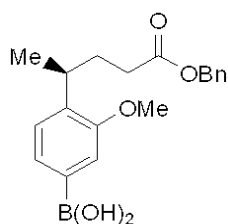
DMF (8. 0 mL) 中の 4 7 D (0. 9 4 g、3. 2 7 mmol) および炭酸水素ナトリウム (1. 1 0 0 g、1 3. 0 9 mmol) の混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。その後、臭化ベンジル (1. 3 6 3 mL、1 1. 4 6 mmol) を加え、反応を 6 5 °C で 1 5 時間攪拌した。これをジエチルエーテルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒の蒸発後、少量の CHCl₃/ヘキサン中の粗物質を 4 0 g のシリカゲルカラムに装填し、ヘキサンで 8 分間溶出させ、その後、1 3 分間の勾配時間の 0 ~ 1 3 % のヘキサン中の酢酸エチルで溶出させて、1 3 4 A (0. 8 2 g、2. 1 7 3 mmol、6 6. 4 % の収率) が透明な油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.20 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.85 - 1.95 (m, 2 H) 2.22 - 2.28 (m, 2 H) 3.13 - 3.22 (m, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 5.06 (s, 2 H) 7.05 (s, 3 H) 7.30 - 7.39 (m, 5 H); LC-MS 399 [M+Na]⁺。

30

1 3 4 B :

40

【化 6 3 1】



【0 7 8 0】

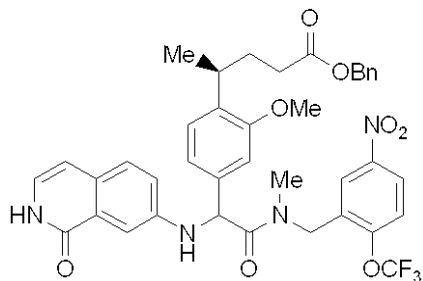
2 9 B の調製に用いた手順と同様に、1 3 4 A (0. 8 1 g、2. 1 4 7 mmol) をビス (ネオペンチルグリコラート) ジボロン、酢酸カリウムおよび (1, 1' - ビス (

50

ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ージクロロパラジウム (I I) と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (0%~30%のEtOAc/ヘキサン) および調製用HPLC (CH₃CN/H₂O、0.1%のTFA) によって精製して、134B (0.47g、64%の収率) が粘稠の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.09 - 1.16 (m, 3 H) 1.77 - 1.89 (m, 2 H) 2.10 - 2.20 (m, 2 H) 3.10 - 3.20 (m, 1 H) 3.69 (s, 3 H) 4.96 (s, 2 H) 7.00 - 7.13 (m, 3 H) 7.17 - 7.33 (m, 5 H); LCMS (M/z) 281.4。

134C:

【化632】



10

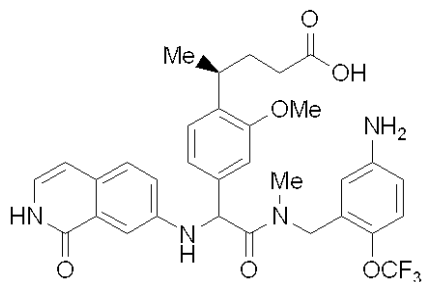
【0781】

41Eの調製に用いた手順と同様に、134B (0.156g、0.456mmol)、中間体3および2-オキシ酢酸水和物の混合物を反応させた。生じた溶液を、BOPおよびDIEAを用いて42D (0.144g、0.501mmol) と反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (0~10%のジクロロメタン/メタノール) によって精製して、134C (0.3g、88%の収率) が固形物として得られた。LCMS (M/z) 747.7 [M+H]⁺。

20

134D:

【化633】



30

【0782】

134C (0.3g、0.402mmol) およびPd/C (0.1g、0.094mmol) に、MeOH (5mL)、水 (2.00mL)、および酢酸エチル (2.00mL) を加えた。フラスコに窒素をパージし、脱気した (3×)。その後、水素バルーンを系に導入し、パージおよび脱気した (3×)。1滴の6NのHClを加え、反応を室温で5時間攪拌した。触媒をセライトで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を合わせ、蒸発させて、134D (0.25g、99%の収率) が固形物として得られた。LCMS 627.6 [M+H]⁺。

40

実施例134

【0783】

CH₂Cl₂ (60mL) およびDMF (6mL) 中のBOP (0.353g、0.798mmol) およびDMAP (0.195g、1.596mmol) の溶液に、室温で、DMF (5.0mL) 中の134D (0.25g、0.399mmol) およびDIEA (0.209mL、1.197mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して5時間かけて加えた。反応混合物に0.5NのHCl (30mL) を加え、10分間攪拌した。有機層を収集し、水性物をCH₂Cl₂で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウ

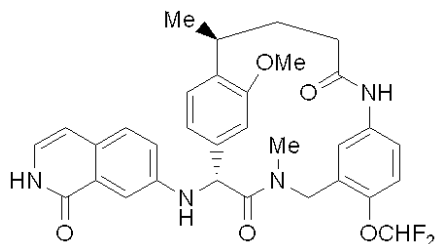
50

ムで乾燥させた。溶媒の蒸発後、粗残渣を 90% のアセトニトリル－10% の水－0.1% の TFA に溶かし、C18 Phenomenex Luna カラム (30 mm × 100 mm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (4 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った: 10 分間で 10 ~ 100% の B; その後、2 分間で 100% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル－10% の水－0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル－90% の水－0.1% の TFA である。所望の画分を収集し、Whe l k o－01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いてさらに精製および分割した。残渣を 10% の DMSO を含む MeOH/EtOH に溶かした。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った: 40% の 1:1 のエタノール/メタノール: ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピーク (33 mg、14% の収率) は実施例 134 であることが確認された: ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 1.14 - 1.33 (m, 3 H) 1.74 - 1.87 (m, 1 H) 2.06 - 2.19 (m, 1 H) 2.25 - 2.41 (m, 2 H) 3.26 - 3.32 (m, 1 H) 3.34 - 3.39 (m, 3 H) 3.48 (s, 3 H) 3.82 (d, $J=16.93$ Hz, 1 H) 5.34 (d, $J=16.93$ Hz, 1 H) 5.58 (s, 1 H) 6.13 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 6.48 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H) 6.66 - 6.76 (m, 2 H) 6.84 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H) 7.09 (dd, $J=8.59, 1.52$ Hz, 1 H) 7.17 (dd, $J=8.84, 2.53$ Hz, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 2 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H), ^{19}F NMR (376 MHz, MeOD) δ ppm -59.61 (3 F). LCMS (M/z) 609.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 7.18 分、86%; カラム B: 7.28 分、86%。

(実施例 135)

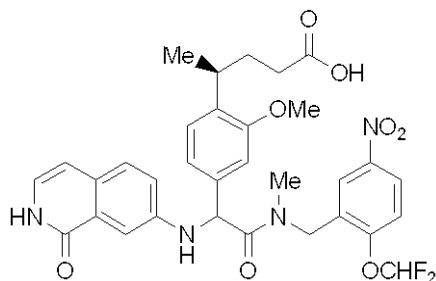
(2R, 15S)－7－ジフルオロメトキシ－17－メトキシ－4, 15－ジメチル－2－(1－オキソ－1, 2－ジヒドロイソキノリン－7－イルアミノ)－4, 11－ジアザートリシクロ [14. 2. 2. 1^{6,10}] ヘニコサ－1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17－ヘキサエン－3, 12－ジオン

【化 634】



135A:

【化 635】

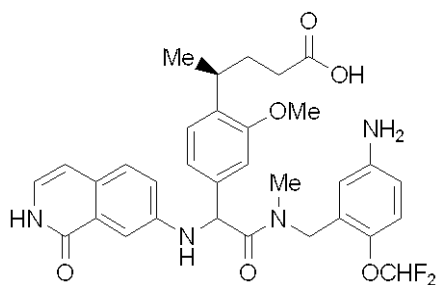


【0784】

41E の調製に用いた手順と同様に、134B (0.156 g、0.456 mmol)、中間体 3 および 2-オキソ酢酸水和物の混合物を反応させた。生じた溶液を、BOP および DIEA を用いて 50A (0.135 g、0.501 mmol) と反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (0 ~ 10% のジクロロメタン/メタノール) で精製して、135A (0.28 g、84% の収率) が得られた。LCMS (M/z) 729.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

135B:

【化 6 3 6】



【0785】

10

135A (0.28 g、0.384 mmol) および Pd/C (0.1 g、0.094 mmol) に、MeOH (5 mL)、水 (2 mL)、および酢酸エチル (2.00 mL) を加えた。フラスコに窒素をパージし、脱気した (3×)。その後、水素バルーンを系に導入し、パージおよび脱気した (3×)。1 滴の 6 N の HCl を加え、反応を室温で 5 時間攪拌した。触媒をセライトで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を合わせ、蒸発させて、135B (0.24 g、100% の収率) が固形物として得られた。LCMS (M/z) 609.6 [M+H]⁺。

実施例 135

【0786】

20

CH₂Cl₂ (60 mL) および DMF (6 mL) 中の BOP (0.349 g、0.789 mmol) および DMAP (0.193 g、1.577 mmol) の溶液に、室温で、DMF (5.0 mL) 中の 135B (0.24 g、0.394 mmol) および DIEA (0.207 mL、1.183 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 5 時間かけて加えた。反応混合物に 0.5 N の HCl (30 mL) を加え、10 分間攪拌した。有機層を収集し、水性物を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の蒸発後、粗残渣を 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA に溶かし、C18 Phenomenex Luna カラム (30 mm×100 mm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (4 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った：10 分間で 10~100% の B；その後、2 分間で 100% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA である。所望の画分を収集し、Wheeler-01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いてさらに精製および分割した。残渣を 10% の DMSO を含む MeOH/EtOH に溶かした。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：50% の 1:1 のエタノール/メタノール：ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピーク (33 mg、14% の収率) は実施例 135 であることが確認された：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.12 - 1.33 (m, 3 H) 1.73 - 1.86 (m, 1 H) 2.05 - 2.20 (m, 1 H) 2.21 - 2.41 (m, 2 H) 3.26 - 3.32 (m, 1 H) 3.33 - 3.38 (m, 3 H) 3.48 (s, 3 H) 3.80 (d, J=16.93 Hz, 1 H) 4.82 (dd, J=5.56, 3.54 Hz, 1 H) 5.30 (d, J=16.93 Hz, 1 H) 5.56 - 5.63 (m, 1 H) 6.03 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 6.47 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.64 - 6.72 (m, 2 H) 6.75 (d, J=1.26 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.13 - 7.19 (m, 1 H) 7.24 - 7.31 (m, 2 H) 7.31 - 7.39 (m, 2 H); ¹⁹F NMR (376 MHz, MeOD) δ ppm -84.52 - -81.59 (m, 2 F); LCMS (M/z) 591.6 [M+H]⁺。分析用 HPLC (方法 A)：カラム A：6.81 分、89%；カラム B：6.95 分、89%。

30

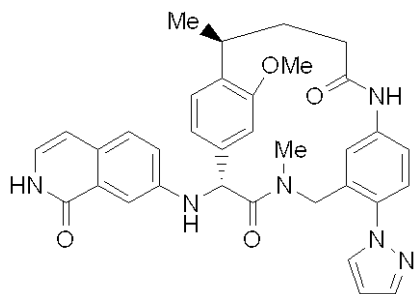
40

(実施例 136)

(2R, 15S)-17-メトキシ-4, 15-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-7-ピラゾール-1-イル-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

50

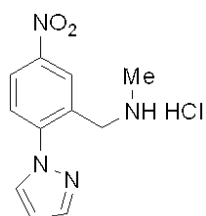
【化 6 3 7】



1 3 6 A :

10

【化 6 3 8】



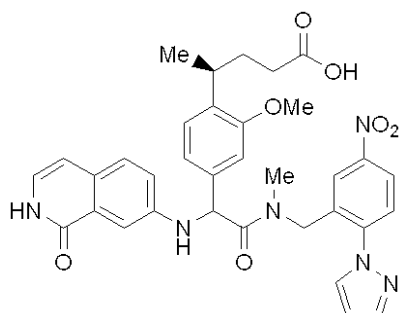
【0 7 8 7】

1 3 3 A (0. 2 8 g、0. 8 4 2 mmol) に、ジオキサン (3 mL、1 2. 0 0 mmol) 中の 4. 0 M の HCl を加えた。反応を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を高真空下で乾燥させて、1 3 6 A (0. 2 g、8 8 % の収率) が黄色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 2.79 (s, 3 H) 4.25 (s, 2 H) 6.6 2 - 6.67 (m, 1 H) 7.83 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.42 (dd, J=8.97, 2.65 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=2.78 Hz, 1 H); LCMS (M/z) 233.3 [M+H]⁺。

20

1 3 6 B :

【化 6 3 9】



30

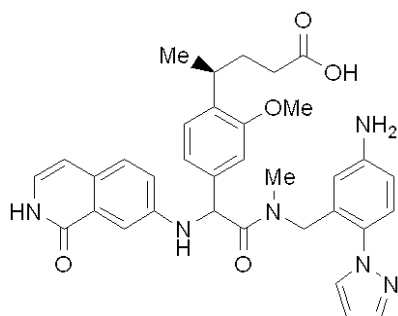
【0 7 8 8】

4 1 E の調製に用いた手順と同様に、1 3 4 B (0. 1 5 6 g、0. 4 5 6 mmol) 、中間体 3 および 2-オキソ酢酸水和物の混合物を反応させた。生じた溶液を、BOP および DIEA を用いて 1 3 6 A (0. 1 2 2 g、0. 4 5 6 mmol) (0. 1 9 1 g、0. 6 8 0 mmol) と反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 % のジクロロメタン/メタノール) で精製して、1 3 6 B (0. 3 3 g、9 9 % の収率) が固形物として得られた。LCMS (M/z) 729.8 [M+H]⁺。

40

1 3 6 C :

【化 6 4 0】



10

【0 7 8 9】

136B (0.33 g、0.453 mmol) および Pd/C (0.1 g、0.094 mmol) に MeOH (5 mL) を加えた。フラスコに窒素をパージし、脱気した (3×)。その後、水素バルーンを系に導入し、パージおよび脱気した (3×)。1 滴の 6 N の HCl を加え、反応を室温で 5 時間攪拌した。触媒をセライトで濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を合わせ、蒸発させて、136C (0.27 g、88% の収率) が固形物として得られた。LCMS (M/z) 609.6 [M+H]⁺。

実施例 136

【0 7 9 0】

CH₂Cl₂ (60 mL) および DMF (6 mL) 中の BOP (0.392 g、0.887 mmol) および DMAP (0.217 g、1.774 mmol) の溶液に、室温で、DMF (5.0 mL) 中の 136C (0.27 g、0.444 mmol) および DIEA (0.232 mL、1.331 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 5 時間かけて加えた。反応混合物に 0.5 N の HCl (30 mL) を加え、10 分間攪拌した。有機層を収集し、水性物を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の蒸発後、粗残渣を 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA に溶かし、C18 Phenomenex Luna カラム (30 mm×100 mm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (4 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った：10 分間で 0~100% の B；その後、2 分間で 100% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA である。所望の画分を収集し、Wheeler-01 カラムを備えた調製用 HPLC を用いてさらに精製した。残渣を、ヘプタンを含む MeOH/EtOH に溶かした。分割中に試料が沈殿し、数滴の DMSO を加えた。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：20% の 1:1 のエタノール/メタノール：ヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 2 のピーク (21 mg、8% の収率) は実施例 136 であることが確認された：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.17 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 1.74 - 1.90 (m, 1 H) 2.06 - 2.20 (m, 1 H) 2.24 - 2.44 (m, 2 H) 3.28 - 3.34 (m, 1 H) 3.34 - 3.38 (m, 3 H) 3.48 (s, 3 H) 3.83 (d, J=16.93 Hz, 1 H) 4.90 (d, J=16.67 Hz, 1 H) 5.53 (s, 1 H) 6.32 - 6.40 (m, 1 H) 6.42 (t, J=2.15 Hz, 1 H) 6.46 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 6.74 - 6.86 (m, 2 H) 7.10 - 7.20 (m, 2 H) 7.26 - 7.37 (m, 4 H) 7.63 (d, J=1.52 Hz, 1 H) 7.77 - 7.83 (m, 1 H); LCMS (M/z) 591.6 [M+H]⁺。分析用 HPLC (方法 A)：カラム A：6.17 分、87%；カラム B 6.23 分、93%。

20

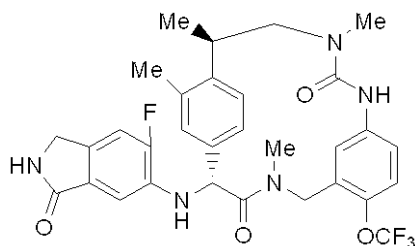
30

40

(実施例 137)

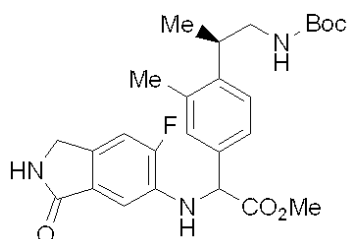
(2R, 15R) - 2 - (6-フルオロ-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルアミノ) - 4, 13, 15, 17-テトラメチル-7-トリフルオロメトキシ-4, 11, 13-トリアザ-トリシクロ [14.2.1^{6,10}] ヘニコサー 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化 6 4 1】



1 3 7 A :

【化 6 4 2】



【0 7 9 1】

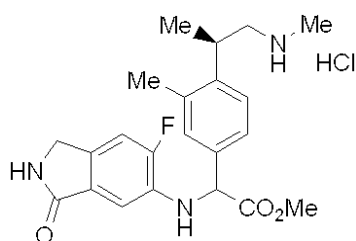
5 mL のマイクロ波フラスコに、7 0 C (5 0 0 m g 、 1 . 6 2 8 m m o l) 、 中間体 7 (2 9 7 m g 、 1 . 7 9 0 m m o l) 、 グリオキシル酸一水和物 (1 5 7 m g 、 1 . 7 0 9 m m o l) 、 DMF (0 . 2 5 m L) およびアセトニトリル (2 m L) を加えた。混合物をマイクロ波反応器内、1 0 0 °C で 1 0 分間加熱した。その後、MeOH (1 m l) およびトリメチルシリルジアゾメタン (0 . 9 7 7 m l 、 1 . 9 5 3 m m o l) を混合物に加え、1 時間攪拌した。追加のトリメチルシリルジアゾメタン (0 . 5 m L) を加え、3 0 分間攪拌した。混合物を EtOAc によって希釈し、水、ブラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を少量のジクロロメタンに溶かし、4 0 g の ISCO カラムに加え、0 ~ 1 0 0 % の EtOAc / ヘキサンで 3 0 分間溶出させ、次いで純粋な EtOAc で 2 0 分間溶出させた。所望の画分を収集して、1 3 7 A (3 1 0 m g 、 3 8 % の収率) が黄色油状物として得られた。LCMS 500 [M+1]⁺。

20

1 3 7 B :

30

【化 6 4 3】



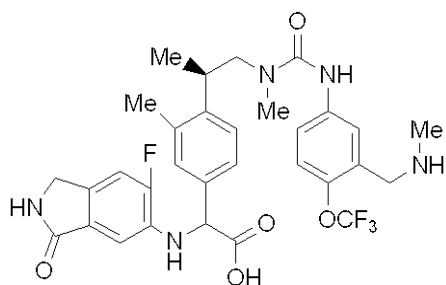
【0 7 9 2】

EtOAc (8 . 0 m L) 中の 1 3 7 A (3 1 0 m g) に、ジオキサン中の 4 . 0 N の HCl (8 . 1 4 m L 、 3 2 . 6 m m o l) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒の蒸発後、1 3 7 B (2 1 3 m g) が固形物として得られた。LCMS 400 [M+1]⁺。

40

1 3 7 C :

【化 6 4 4】



【0793】

10

70Eおよび70Fの調製に用いた手順と同様に、70B（80mg、0.250mmol）をホスゲンおよび炭酸水素ナトリウム、次いで137Bおよびトリエチルアミンと反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（0～100%のEtOAc／ヘキサン）によって精製した。中間体を2.0mLのTHFに溶かし、1.0MのLiOH（1.001mL、1.001mmol）で、室温で3時間処理した。反応を1.0NのHClによって反応停止させ、EtOAcで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、油状物まで濃縮した。粗物質を3mLのEtOAcで希釈し、ジオキサン中の4.0NのHCl（2.503mL、10.01mmol）を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒の蒸発後、137C（160mg、96%の収率）が固形物として得られた。LCMS 632 [M+1]⁺。

20

実施例137

【0794】

CH₂Cl₂（50mL）およびDMF（3mL）中のBOP（212mg、0.479mmol）およびDMAP（117mg、0.958mmol）の溶液に、室温で、DMF（5.0mL）中の137C（160mg、0.239mmol）およびDIEA（0.084mL、0.479mmol）の溶液を、シリンジポンプを介して10時間かけて室温で加えた。溶媒を完全に除去し、粗物質を、0.1%のTFAを含む90%の水～20%のMeOH中の水で溶出させるAXIAカラム（4回の注入）を用いた調製用HPLCによって精製した。所望の画分を収集し、キラル半調製用HPLC：60%のMeOH／EtOH）／ヘプタン、20mL／分によって溶出させるWheeler-01カラムの2回の注入によってさらに精製した。第2のピーク（保持時間＝13.5分）は実施例137であることが同定された：¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ ppm 0.84 - 1.03（m，3 H）1.08 - 1.26（m，1 H）2.14 - 2.23（m，3 H）2.31 - 2.42（m，3 H）2.67 - 2.90（m，2 H）2.99 - 3.15（m，1 H）3.26 - 3.33（m，3 H）3.98（s，1 H）4.17（d，J=18.02 Hz，1 H）4.84 - 5.00（m，J=3.95 Hz，1 H）5.40 - 5.49（m，1 H）5.55 - 5.70（m，1 H）6.35（s，1 H）6.41 - 6.47（m，1 H）6.71（dd，J=8.35，1.76 Hz，1 H）6.77 - 6.83（m，1 H）6.86（s，1 H）7.07 - 7.15（m，1 H）7.27 - 7.33（m，2 H）7.35（s，1 H）7.57 - 7.62（m，1 H）。LCMS 614 (M+H)。分析用HPLC（方法A）：カラムA：6.74分、99%；カラムB：6.75分、99%。

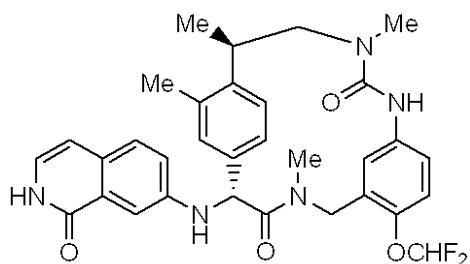
30

（実施例138）

40

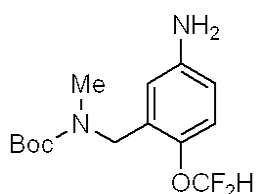
（2R，15R）-7-ジフルオロメトキシ-4，13，15，17-テトラメチル-2-（1-オキソ-1，2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ）-4，11，13-トリアザ-トリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1（19），6，8，10（21），16（20），17-ヘキサエン-3，12-ジオン

【化 6 4 5】



138A :

【化 6 4 6】



【0795】

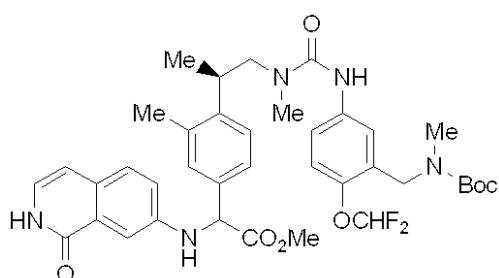
MeOH (5.0 mL) 中の中間体 15 (270 mg、0.813 mmol) に、10% の Pd/C (90 mg、0.813 mmol) を加えた。混合物を水素バルーンで 3.0 時間水素化した。Pd/C を濾過によって除去した。濾液を濃縮して、138A (240 mg、0.794 mmol、98% の収率) が粘稠の油状物として得られた。LCMS 303 [M+H]⁺。

10

20

138B :

【化 6 4 7】



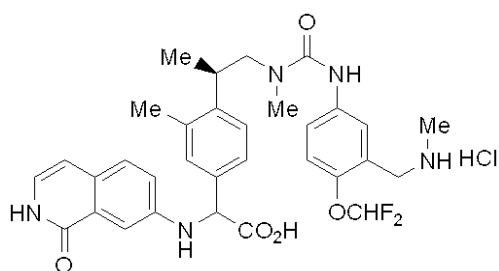
30

【0796】

70E および 70F の調製に用いた手順と同様に、138A (127 mg、0.419 mmol) をホスゲンおよび炭酸水素ナトリウム、次いで 70D およびトリエチルアミンと反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (0~100% の EtOAc/ヘキサン) によって精製した。所望の画分を収集して、138B (270 mg) が透明な油状物として得られた。

138C :

【化 6 4 8】



40

【0797】

2 mL の THF 中の 138B (270 mg) に、1.0 M の LiOH (1.396 mL

50

、1.396 mmol)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。反応を、1.0 NのHClを加えることによって反応停止させ、EtOAcで抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、油状物まで濃縮した。残渣を3 mLのEtOAcで希釈し、ジオキサン中の4.0 NのHCl (3.49 mL、13.96 mmol)で2.0時間処理した。138 C (210 mg、93%の収率)が溶媒の除去後に得られた。LCMS 608 [M+1]⁺。

実施例 138

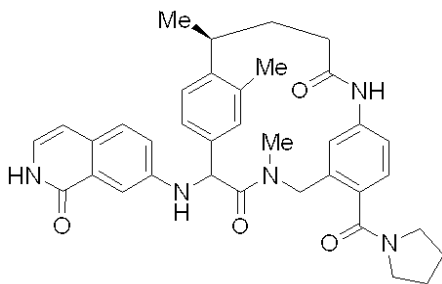
【0798】

CH₂Cl₂ (50 mL) およびDMF (3 mL) 中のBOP (288 mg、0.652 mmol) およびDMAP (159 mg、1.304 mmol) の溶液に、室温で、DMF (5.0 mL) 中の138 C (210 mg、0.326 mmol) およびDIEA (0.114 mL、0.652 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して10時間かけて室温に加えた。溶媒を完全に除去し、粗物質を、0.1%のTFAを含む90%の水〜アセトニトリル中の20%の水で溶出させるAXIAカラム (4回の注入) を用いた調製用HPLCによって精製した。所望の画分を収集し、60%のMeOH/EtOH) /ヘプタン、20 mL/分によって溶出させたWheeler-01カラムのキラル半調製用HPLCによってさらに精製した。第2のピーク (31 mg、保持時間=11.04分) は実施例 138であることが同定された：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.15 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 3.13 - 3.24 (m, 5 H) 3.73 - 3.91 (m, 2 H) 5.28 (d, J=16.70 Hz, 1 H) 5.58 (s, 1 H) 6.40 (d, J=23.73 Hz, 1 H) 6.59 - 6.92 (m, 4 H) 7.01 - 7.40 (m, 6 H) 7.54 (s, 1 H); LCMS 590 [M+1]⁺。分析用HPLC (方法A) : カラムA : 7.00分、99% ; カラムB : 7.12分、99%。

(実施例 139)

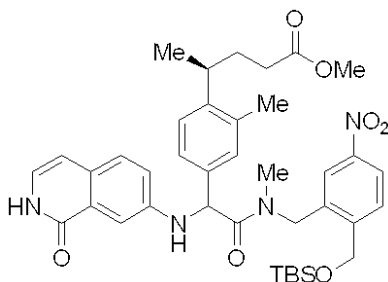
(S)-4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-7-(ピロリジン-1-カルボニル)-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化649】



139A :

【化650】



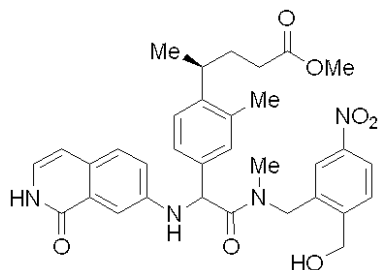
【0799】

41Eの調製に用いた手順と同様に、41D (620 mg、2.479 mmol)、中間体3および2-オキソ酢酸水和物の混合物を反応させた。生じた溶液を、BOPおよびDIEAを用いて21D (770 mg、2.479 mmol)と反応させた。粗生成物をカ

ラムクロマトグラフィー（ CH_2Cl_2 中に0～20%のMeOH）によって精製して、139A（1100mg、1.539mmol、62.1%の収率）が得られた。

139B：

【化651】



10

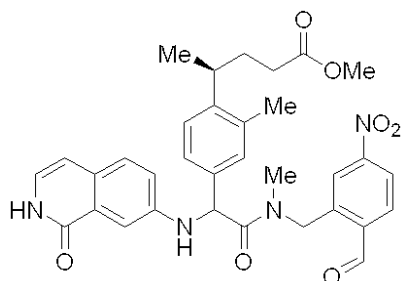
【0800】

TBAF（1399 μL 、1.399mmol）を、THF（3.5mL）中の139A（500mg、0.699mmol）の溶液に加え、4時間、室温で撹拌した。反応をEtOAc（100mL）で希釈し、 H_2O およびブラインで洗浄し（それぞれ50mL）、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン中に0%～20%のメタノール）によって精製して、139B（380mg、0.633mmol、90%の収率）が油状物として得られた。MS（ESI） m/z 601.6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

20

139C：

【化652】



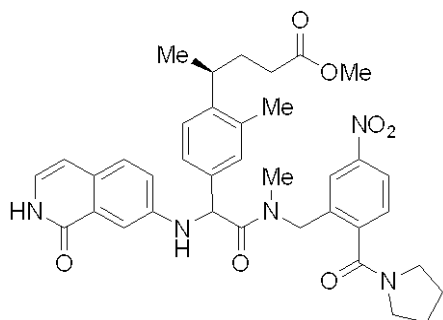
30

【0801】

THF（15mL）中の139B（245mg、0.41mmol）の溶液を、IBXポリスチレン（1.1mg、1.2mmol）と共に終夜室温で撹拌した。混合物を濾過し、ポリスチレンをTHFで5回洗浄した。合わせた有機物を濃縮して、139C（175mg、0.29mmol、72%の収率）の油状物が得られた。MS（ESI） m/z 599.6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

139D：

【化653】



40

【0802】

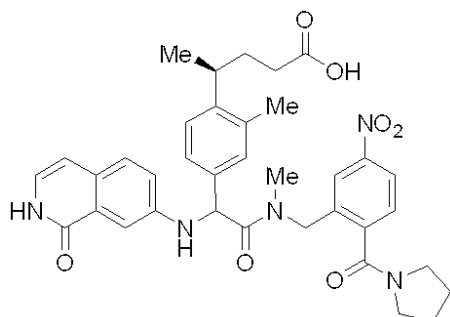
アセトンシアノヒドリン（26.8 μL 、0.292mmol）を、アセトニトリル（585 μL ）中の139C（175mg、0.292mmol）、ピロリジン（72.0

50

μL 、 0.877 mmol) および TEA ($61.1\ \mu\text{L}$ 、 0.438 mmol) の溶液に加え、終夜室温で撹拌した。BOP (129 mg 、 0.292 mmol) を加え、混合物を1時間、室温で撹拌した。粗混合物を調製用 HPLC によって精製して、139D (75 mg 、 0.112 mmol 、 38.4% の収率) が油状物として得られた。MS (ESI) m/z 668.7 ($M+H$)⁺。

139E:

【化654】



10

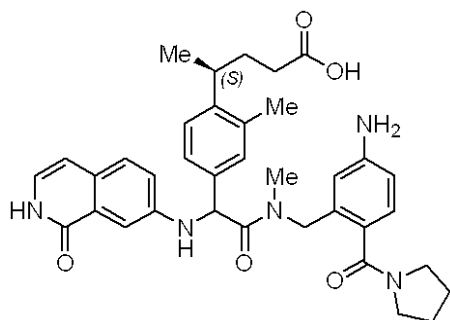
【0803】

THF (1.0 mL) 中の 139D (75 mg 、 0.112 mmol) の溶液に、 1.0 N の LiOH (0.5 mL 、 0.5 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を 1.0 mL の 1.0 N の HCl (0.6 mL) で酸性化し、EtOAc で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、139E (65 mg 、 0.1 mmol 、 83% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 654.7 ($M+H$)⁺。

20

139F:

【化655】



30

【0804】

Pd/C (10.58 mg 、 $9.94\ \mu\text{mol}$) を含む MeOH (1 mL) および HCl ($99\ \mu\text{L}$ 、 0.099 mmol) 中の 139E (65 mg 、 0.099 mmol) の溶液を、 H_2 下 (1 atm) で4時間撹拌した。反応を濾過し、濃縮し、調製用 HPLC によって精製して、139F (33 mg 、 0.053 mmol 、 53.2% の収率) が得られた。

40

実施例 139

【0805】

実施例 41 の調製に用いた手順と同様に、139F (33 mg 、 0.053 mmol) を、BOP、DMA P、および DIEA で環化し、調製用 HPLC によって精製して、実施例 139 (3 mg 、 $4.95\ \mu\text{mol}$ 、 9.36% の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 606.7 ($M+H$)⁺。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 5.87 分 、 96% ; カラム B: 5.79 、 5.84 分 (ジアステレオマー)、 96% 。

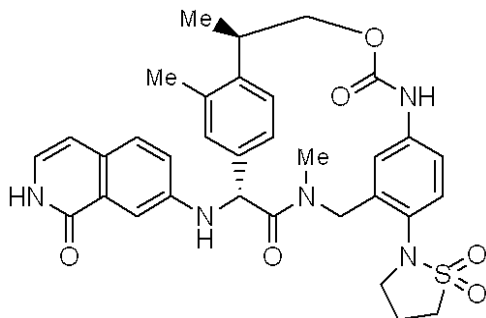
(実施例 140)

(2R, 15R) - 7 - (1, 1 - ジオキソ - 1 λ^6 - イソチアゾリジン - 2 - イル) - 4, 15, 17 - トリメチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7

50

ーイルアミノ) - 13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14. 2. 2. 1^{6,10}]
ヘニコサ-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3
, 12-ジオン

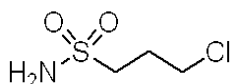
【化656】



10

140A:

【化657】



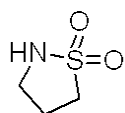
【0806】

DCM (50 mL) 中の塩化3-クロロプロパン-1-スルホニル (13.50 g、76 mmol) の溶液に、NH₃ (気体) の気泡を20分間通した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、濾過し、濃縮した。CHCl₃から再結晶化させて、140A (11.61 g、97%の収率) が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.26 - 2.37 (m, 2 H) 3.30 (t, 2 H) 3.68 (t, J=6.15 Hz, 2 H), 5.03 (s, 2 H).

20

140B:

【化658】



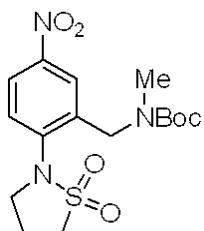
30

【0807】

脱気したエタノール (100 mL) にNa (206 mg) を加え、次いで140A (2.00 g、12.69 mmol) を加えた。溶液を2時間還流し、その後、濃縮した。混合物を水で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機相を濃縮して、140B (1.40 g、91%の収率) が無色の油状物として得られ、これを以下の工程で精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.29 - 2.45 (m, 2 H) 3.02 (t, J=7.47 Hz, 2 H) 3.34 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 4.24 (s, 1 H).

140C:

【化659】



40

【0808】

中間体18 (518 mg、1.5 mmol)、140B (363 mg、3.00 mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (260 mg、0.450 mmol)、Pd(OAc)₂ (67.4 mg、0.300 mmol)、

50

および炭酸セシウム（977 mg、3.00 mmol）を密封した反応バイアル内で合わせた。混合物を脱気し、N₂を満たした。トルエン（5 mL）を加えた。混合物を90℃で20時間攪拌し、その後、濃縮した。水を加え、その後、混合物をDCM（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を1 NのHCl、飽和NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～60%のEtOAc）によって精製して、140℃（503 mg、80%の収率）が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 386.3 (M+H)⁺。

実施例 140

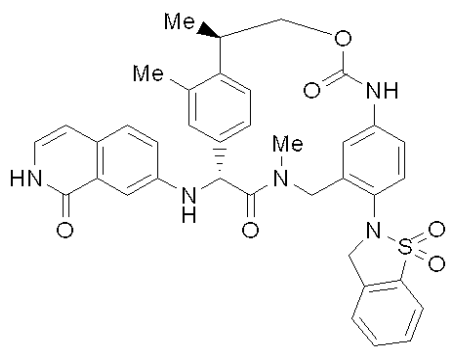
【0809】

実施例 130 を調製する手順に従って、130B を140℃で置き換えることで実施例 140 が得られた。ジアステレオマーをキラルクロマトグラフィー（Chiralcel OD-H、20 mm×250 mm、10%のヘプタン 90%の（EtOH/MeOH（1:1）、20 mL/分）によって分割して、実施例 140、次いでフェニルグリシンジアステレオマーが得られた。MS (ESI) m/z 630.6 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.55 - 7.61 (m, 1 H) 7.51 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.39 - 7.47 (m, 2 H) 7.26 - 7.31 (m, 2 H) 7.24 (s, 1 H) 6.94 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.75 (dd, J=8.35, 2.64 Hz, 1 H) 6.56 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.08 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 5.66 (s, 1 H) 5.46 (d, J=17.14 Hz, 1 H) 4.61 (t, J=10.77 Hz, 1 H) 4.10 (d, J=17.14 Hz, 1 H) 3.93 - 4.00 (m, 1 H) 3.58 - 3.72 (m, 2 H) 3.43 - 3.52 (m, 1 H) 3.33 - 3.39 (m, 2 H) 3.28 (s, 3 H) 2.42 - 2.55 (m, 2 H) 2.32 (s, 3 H) 1.25 - 1.34 (m, 3 H)。分析用HPLC（方法A）：カラムA：6.52分、83%、16%（ロトマー）；カラムB：6.87分、83%、16%（ロトマー）。

（実施例 141）

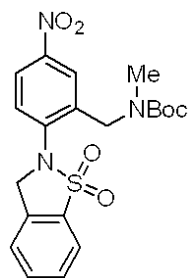
（2R, 15R）-7-（1, 1-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-1λ⁶-1, 2-ベンズイソチアゾール-2-イル）-4, 15, 17-トリメチル-2-（1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ）-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1（19）, 6, 8, 10（21）, 16（20）, 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化660】



141A:

【化661】



【0810】

中間体 18（518 mg、1.5 mmol）、2, 3-ジヒドロ-1, 1-ジオキソ-

1, 2-ベンゾチアゾール (254 mg、1.50 mmol)、9, 9-ジメチル-4, 5-ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (260 mg、0.450 mmol)、Pd (OAc)₂ (50.5 mg、0.225 mmol)、および炭酸セシウム (1026 mg、3.15 mmol) を反応バイアル内に密封した。バイアルを脱気し、N₂を満たした。トルエン (5 mL) を加えた。混合物を90℃で60時間攪拌した。混合物を濃縮した。水を加え、混合物をDCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を1NのHCl、飽和NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (Hex中に0~60%のEtOAc) によって精製して、141A (388 mg、59.1%の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 434.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.26 - 1.51 (m, 9 H) 2.93 (s, 3 H) 4.70 (s, 2 H) 4.77 (s, 2 H) 7.47 (d, J=7.47 Hz, 1 H) 7.54 - 7.77 (m, 3 H) 7.87 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.06 - 8.31 (m, 2 H).

10

実施例 141

【0811】

実施例 130を調製する手順に従って、130Bを141Aで置き換えることで実施例 141が得られた。ジアステレオマーをキラルクロマトグラフィー (Chiralcel OD-H、20 mm×250 mm (内径×長さ)、10%のヘプタン90%の (EtOH/MeOH (1:1)、20 mL/分) によって分割して、実施例 141、次いでフェニルグリンジアステレオマーが得られた。MS (ESI) m/z 678.7 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.82 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.70 (t, J=7.25 Hz, 1 H) 7.61 (t, J=8.13 Hz, 2 H) 7.55 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.34 - 7.50 (m, 4 H) 7.20 - 7.28 (m, 2 H) 6.90 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.81 (dd, J=8.13, 2.42 Hz, 1 H) 6.51 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.18 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 5.64 (s, 1 H) 5.46 (d, J=16.70 Hz, 1 H) 4.71 - 4.87 (m, 2 H) 4.56 - 4.67 (m, 1 H) 4.11 (d, J=17.14 Hz, 1 H) 3.97 (dd, J=10.77, 4.17 Hz, 1 H) 3.46 (s, 1 H) 3.30 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 1.29 (d, J=7.03 Hz, 3 H). 分析用HPLC (方法A) : カラムA : 7.42分、98% ; カラムB : 7.41分、98%。

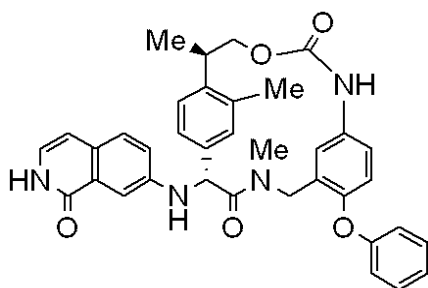
20

(実施例 142)

(2R, 15R) - 4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-7-フェノキシ-13-オキサ-4, 11-ジアザ-トリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサー-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

30

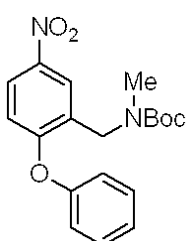
【化662】



40

142A :

【化663】



50

【0812】

DMSO (5 mL) 中の中間体 18 (518 mg、1.5 mmol)、エチル 2-オキソシクロヘキサンカーボネート (51.1 mg、0.300 mmol)、CuI (28.6 mg、0.150 mmol)、炭酸セシウム (1026 mg、3.15 mmol)、およびフェノール (169 mg、1.800 mmol) の混合物を脱気し、N₂でフラッシュした。混合物をマイクロ波反応器内、90℃で20分間照射した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物を調製用 HPLC によって精製して、142A (430 mg、80% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 359.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.46 (d, J=19.33 Hz, 9 H) 2.97 (s, 3 H) 4.58 (d, J=25.93 Hz, 2 H) 6.77 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 6.97 - 7.17 (m, 2 H) 7.16 - 7.28 (m, 1 H) 7.34 - 7.50 (m, 2 H) 7.96 - 8.41 (m, 2 H).

10

実施例 142

【0813】

実施例 130 を調製する手順に従って、130B を 142A で置き換えることで実施例 142 が得られた。ジアステレオマーをキラルクロマトグラフィー (R, R-Whelk-O カラム、21.1×250 mm、90% の (MeOH/EtOH (1:1))、10% のヘプタン、20 mL/分) によって分割して、フェニルグリシンジアステレオマー、次いで実施例 142 が得られた。MS (ESI) m/z 603.6 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.63 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 3 H) 7.21 - 7.32 (m, 4 H) 7.05 (t, J=7.47 Hz, 1 H) 6.87 - 6.92 (m, 3 H) 6.68 - 6.74 (m, 2 H) 6.52 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 5.96 (s, 1 H) 5.63 (s, 1 H) 5.35 (d, J=17.14 Hz, 1 H) 4.66 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 3.94 (dd, J=10.77, 4.17 Hz, 1 H) 3.84 (d, J=17.14 Hz, 1 H) 3.47 (ddd, J=10.99, 7.03, 4.39 Hz, 1 H) 3.29 (s, 3 H) 2.33 - 2.36 (m, 3 H) 1.29 (d, J=7.03 Hz, 4 H). 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 8.14 分、99% ; カラム B : 8.40 分、99%.

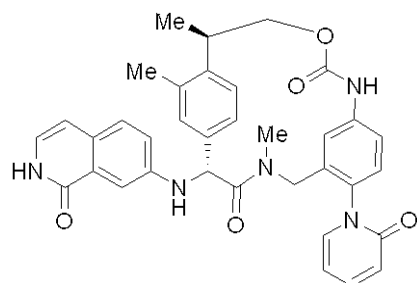
20

(実施例 143)

(2R, 15R) - 4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-7-(2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

30

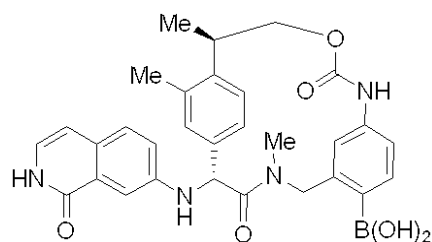
【化664】



40

143A :

【化665】



【0814】

50

反応バイアル内で、 97 (100 mg 、 0.170 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン (42.2 mg 、 0.187 mmol)、酢酸カリウム (41.6 mg 、 0.424 mmol) および ($1, 1'$ -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)-ジクロロパラジウム (II) (14 mg 、 0.017 mmol) を合わせ、排気およびアルゴン ($4\times$) でフラッシュすることによって脱気した。DMSO (1 mL) を加え、混合物を脱気した ($3\times$)。反応を 80°C で 3 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、調製用 HPLC によって精製して、 143 A (61 mg 、 64.9% の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 555.5 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

実施例 143

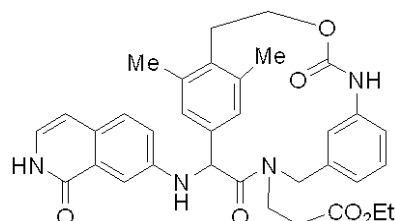
【0815】

143 A (0.061 g 、 0.110 mmol)、ピリジン-2 (1H)-オン (0.209 g 、 2.201 mmol)、DMAP (0.067 g 、 0.550 mmol)、MS4 Å (0.075 g 、 0.110 mmol) および酢酸銅 (II) 一水和物 (0.022 g 、 0.110 mmol) に、DCM (3 mL) を加えた。反応混合物を室温で 18 時間、空気雰囲気下で激しく撹拌した。反応混合物を MeOH で希釈し、濾過し、濃縮した。粗生成物を調製用 HPLC によって精製して、実施例 143 (8.9 mg 、 13% の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z $604/7$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 ^1H -NMR: (500 MHz , CD_3OD) δ ppm 1.30 (dd, $J=6.9, 4.1\text{ Hz}$, 3 H), 2.33 (d, $J=11.5\text{ Hz}$, 3 H), $3.15 - 3.37$ (m, 3 H), $3.42 - 3.55$ (m, 1 H), $3.69 - 3.94$ (m, 1 H), $3.92 - 4.01$ (m, 1 H), $4.57 - 4.69$ (m, 1 H), 5.41 (dd, $J=16.8, 4.1\text{ Hz}$, 1 H), 5.67 (d, $J=14.8\text{ Hz}$, 1 H), $5.99 - 6.30$ (m, 1 H), $6.45 - 6.65$ (m, 2 H), $6.67 - 6.89$ (m, 1 H), $6.92 - 7.00$ (m, 1 H), $7.08 - 7.20$ (m, 1 H), $7.22 - 7.36$ (m, 2 H), $7.39 - 7.67$ (m, 5 H)。分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 6.06 分、 79% ; カラム B: 6.09 分、 69% (主要なロトマーの純度)。

(実施例 144)

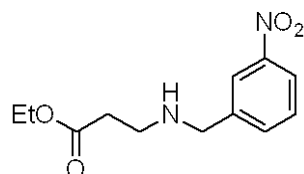
3-[17, 20-ジメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-4-イル]-プロピオン酸エチルエステル

【化 666】



144 A:

【化 667】



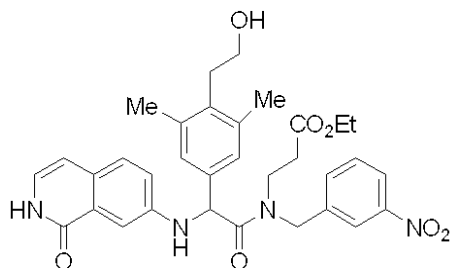
【0816】

3-ニトロベンズアルデヒド (453 mg 、 3.00 mmol)、3-アミノプロパン酸エチルヒドロクロリド (507 mg 、 3.30 mmol)、酢酸 (0.172 mL 、 3.00 mmol)、およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.27 g 、 6.00 mmol) の混合物を室温で 2 日間撹拌した。反応を水で反応停止させ、EtOAc ($2\times$) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (勾配、 $30\sim 90\%$ EtOAc/ヘキサン) によって精製して、 144 A (1

73 mg、23%) が黄色油状物として得られた。

144B:

【化668】



10

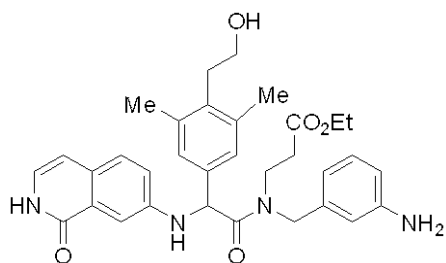
【0817】

DMF (1.5 mL) 中の 144A (68.8 mg、0.273 mmol) およびトリエチルアミン (0.228 mL、1.64 mmol) の溶液を、DMF (1 mL) 中の 8A (100 mg、0.273 mmol) および 1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール (37.1 mg、0.273 mmol) および EDCI (105 mg、0.546 mmol) の溶液に加えた。反応混合物を 18 時間、室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、水で粉砕し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (勾配、DCM 中に 0~20% の MeOH) によって精製して、144B (113 mg、68.9%) が黄色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 601.0 $[M+H]^+$ 。

20

144C:

【化669】



【0818】

MeOH (20 mL) 中の 144B (113 mg、0.188 mmol) および炭素担持パラジウム (40 mg、0.038 mmol、10%) の懸濁液を、3 時間水素化した (20 psi)。反応混合物を濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (勾配、0~5% のメタノール/DCM) によって精製して、144C (77.4 mg、72%) が透明な油状物として得られた。MS (ESI) m/z 571.2 $[M+H]^+$ 。

30

実施例 144

【0819】

トルエン中のホスゲン溶液 (0.078 mL、0.148 mmol) を、アセトニトリル (10 mL) 中の 144C (77.4 mg、0.136 mmol) の溶液に、0℃で滴下した。反応混合物を 4 時間、0℃で攪拌した。窒素の気泡を反応混合物に 10 分間通して、未反応のホスゲンをすべて除去し、その後、この溶液を、還流させたトリエチルアミン (0.190 mL、1.36 mmol) を含むジクロロメタン (30 mL) に少量ずつ (15~30 分間毎に 0.5~1.0 mL のアリコート) 加えた。その後、反応を濃縮し、残渣を調製用 HPLC (方法 A、勾配: 15 分間で 20~100% の溶媒 B) によって精製して、144D (25.8 mg、31.9%) が得られた。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 1.22 (t, $J=7.03$ Hz, 3 H) 2.28 - 2.42 (m, 1 H) 2.36 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.68 - 2.96 (m, 3 H) 3.15 - 3.26 (m, 1 H) 3.34 - 3.45 (m, 1 H) 4.01 - 4.08 (m, 2 H) 4.12 (q, $J=7.03$ Hz, 2 H) 4.28 - 4.40 (m, 1 H) 5.01 (br. s., 1 H) 5.23 (d, $J=16.70$ Hz, 1 H) 5.86 (s, 1 H) 6.03 (s, 1 H) 6.58 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 6.68 (d, $J=7.47$ Hz, 1 H) 6.90 (d, $J=7.47$ Hz, 1 H) 6.99 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H) 7.14

40

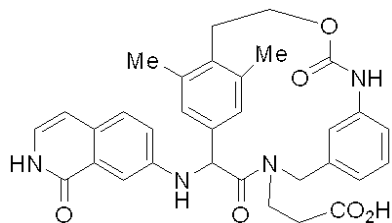
50

(s, 1 H) 7.17 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=8.57, 2.42 Hz, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 7.50 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 597.0 [M+H]⁺. 分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 12.47 分、91% ; カラム B : 12.17 分、90%。

(実施例 145)

3-[17, 20-ジメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-4-イル]-プロピオン酸

【化 670】



10

【0820】

水酸化リチウム溶液(0.5 mL、0.500 mmol、1 M)を、THF(0.5 mL)および MeOH(0.5 mL)の混合物中の 144D(10.1 mg、0.014 mmol)の溶液に加えた。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。HCl(0.5 mL、1 M)を加え、混合物を濃縮した。残渣を調製用 H P L C (方法 A、勾配: 15 分間で 20~100% の溶媒 B)によって精製して、実施例 145(3.99 mg、41.1% の収率)が白色固形物として得られた。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 2.36 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.65 - 2.74 (m, 1 H) 2.74 - 2.85 (m, 1 H) 2.91 (d, J=14.06 Hz, 1 H) 3.14 - 3.25 (m, 1 H) 3.39 (ddd, J=14.83, 5.60, 5.49 Hz, 1 H) 4.08 (d, J=16.70 Hz, 2 H) 4.38 (ddd, J=15.05, 7.69, 7.58 Hz, 1 H) 5.01 (br. s., 1 H) 5.26 (d, J=16.70 Hz, 1 H) 5.84 (s, 1 H) 6.04 (s, 1 H) 6.57 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.68 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 6.96 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.17 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 7.32 (dd, J=8.57, 2.42 Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.46 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.58 (br. s., 1 H). MS (ESI) m/z 569.0 [M+H]⁺. 分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 11.07 分、95% ; カラム B : 10.94 分、95%。

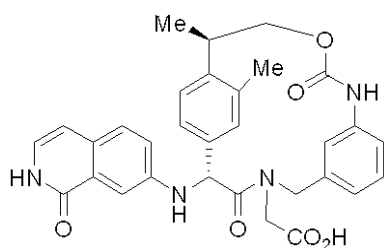
20

30

(実施例 146)

[(2R, 15R)-15, 17-ジメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-4-イル]-酢酸

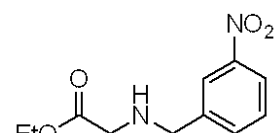
【化 671】



40

146A:

【化 672】



【0821】

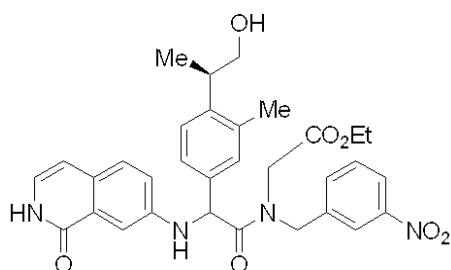
50

メタノール（10 mL）中の 3-ニトロベンズアルデヒド（453 mg、3.00 mmol）、2-アミノ酢酸エチルヒドロクロリド（460 mg、3.30 mmol）およびトリエチルアミン（0.50 mL、3.6 mmol）の溶液を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（227 mg、6.00 mmol）を少量ずつ加えた。反応を室温で終夜攪拌した。反応を水で反応停止させ、EtOAc（2×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（勾配は0～20%のMeOH、DCM）によって精製して、146A（454 mg、64%）が得られた。MS (ESI) m/z 239.1 $[M+H]^+$ 。

146B:

【化673】

10



【0822】

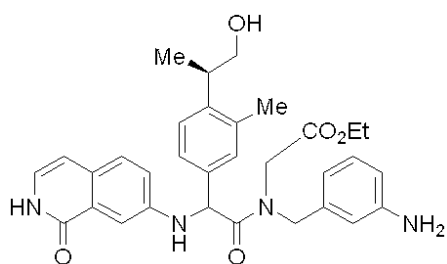
DMF（2 mL）中の 21I（100 mg、0.273 mmol）、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（37.1 mg、0.273 mmol）およびEDC（105 mg、0.546 mmol）の溶液に、146A（65.0 mg、0.273 mmol）を加え、次いでトリエチルアミン（0.23 mL、1.64 mmol）を加えた。反応混合物を17時間、室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を調製用HPLC（方法A、勾配：10分間で20～100%の溶媒B、保持時間＝8.5分）によって精製して、実施例146B（63 mg、39%）が黄色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 587.0 $[M+H]^+$ 。

20

146C:

【化674】

30



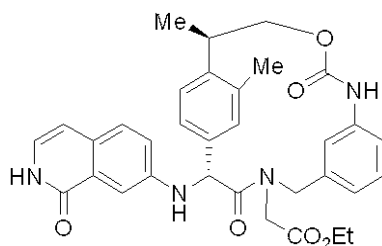
【0823】

144Cの調製に用いた手順と同様に、146B（63 mg、0.107 mmol）を水素化して、146C（54 mg、90%）が淡黄色ガラスとして得られた。MS (ESI) m/z 557.1 $[M+H]^+$ 。

40

146D:

【化675】



【0824】

50

トルエン中のホスゲン（0.056 ml、0.107 mmol）を、アセトニトリル（10 ml）中の146C（54 mg、0.097 mmol）の溶液に、0℃で滴下した。反応混合物を2時間、0℃で攪拌した。窒素の気泡を反応混合物に15分間通して未反応のホスゲンをすべて除去し、その後、この溶液を、トリエチルアミン（0.14 ml、0.97 mmol）を含むジクロロメタン（30 mL）に、40℃で1時間かけて滴下した。反応を濃縮し、残渣を調製用HPLC（方法A、勾配は10分間で20～100%の溶媒B）によって精製した。この物質を、調製用キラルHPLC（Whealko（R,R）250×21.1 mmカラム、6：4の（1：1のMeOH：EtOH）：ヘプタン、20 mL/分で溶出。望ましくないジアステレオマーは保持時間6.2分、146Dは7.8分）によってさらに精製して、146D（10 mg、18%）が得られた。MS（ESI）m/z 583.0 [M+H]⁺。

10

実施例146

【0825】

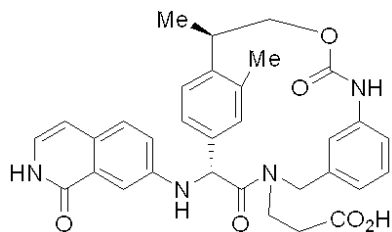
実施例2の調製に用いた手順と同様に、146D（10 mg、0.017 mmol）を加水分解し、調製用HPLCによって精製して、実施例146（7.5 mg、65%）が白色固形物として得られた。MS（ESI）m/z 555.1 [M+H]⁺。分析用HPLC（方法A）：カラムA：5.52分、100%；カラムB：5.85分、100%。

（実施例147）

4-〔（2R,15R）-15,17-ジメチル-3,12-ジオキソ-2-（1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ）-13-オキサ-4,11-ジアザトリシクロ〔14.2.2.1^{6,10}〕ヘニコサ-1（19）,6,8,10（21）,16（20）,17-ヘキサエン-4-イル〕-酪酸

20

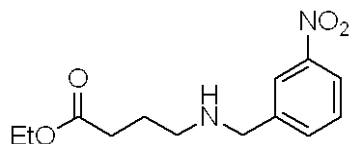
【化676】



30

147A：

【化677】



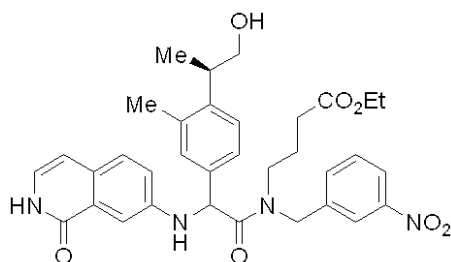
【0826】

メタノール（10 mL）中の3-ニトロベンズアルデヒド（453 mg、3.00 mmol）、エチル4-アミノブタノエートヒドロクロリド（553 mg、3.30 mmol）およびトリエチルアミン（0.50 mL、3.6 mmol）の溶液を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（227 mg、6.00 mmol）を少量ずつ加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応を水で反応停止させ、EtOAc（2×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（勾配、0～15%のMeOH/DCM）によって精製して、147A（470 mg、58.9%）が黄色油状物として得られた。MS（ESI）m/z 267.1 [M+H]⁺。

40

147B：

【化 6 7 8】

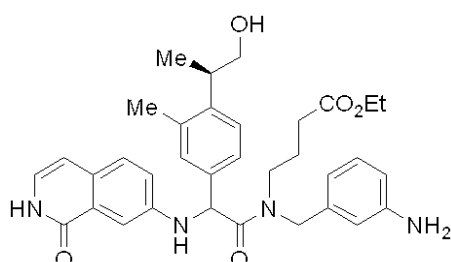


【0 8 2 7】

146Bの調製に用いた手順と同様に、147A（100mg、0.273mmol）を21I、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、およびEDCと反応させて、147B（105mg、0.171mmol、62.6%の収率）が黄色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 615.0 $[M+H]^+$ 。

147C：

【化 6 7 9】

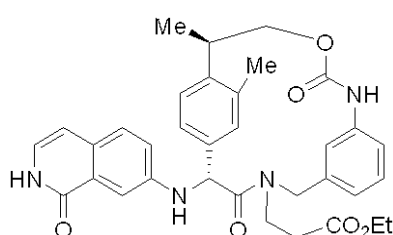


【0 8 2 8】

144Cの調製に用いた手順と同様に、147B（105mg、0.171mmol）を水素化して、147C（80mg、80%）が淡黄色ガラスとして得られた。MS (ESI) m/z 585.1 $[M+H]^+$ 。

147D：

【化 6 8 0】



【0 8 2 9】

146Dの調製に用いた手順と同様に、147C（80mg、0.137mmol）をホスゲンと反応させて、147D（12mg、14%）が得られた。キラルHPLC（Wheleko（R，R）250×21.1mmカラム、6：4の（1：1のMeOH：EtOH）：ヘプタン、20mL／分で溶出、望ましくないジアステレオマーは保持時間6.2分、147Dは7.7分）。

実施例 147

【0 8 3 0】

実施例2の調製に用いた手順と同様に、147D（12mg、0.020mmol）を加水分解し、調製用HPLCによって精製して、実施例147（5.2mg、65%）が白色固形物として得られた。 ^1H NMR（400 MHz，メタノール- d_4 ） δ ppm 1.28（d， $J=7.03$ Hz，3 H），1.97 - 2.11（m，2 H），2.34（s，3 H），2.38（t， $J=3.52$ Hz，1 H），2.47 - 2.60（m，1 H），2.88 - 3.02（m，1 H），3.42 - 3.55（m，1 H），3.89 - 3.99（m，1 H），4.03（s，1 H），4.04 - 4.16（m，1 H），4.60（t， $J=11.21$ Hz，1 H），5.25（d， $J=16.70$ Hz，1 H），5.85（s，1 H），6.00（s，1 H），6.57（d， $J=7.03$ Hz，1 H），6.66（d， $J=$

10

20

30

40

50

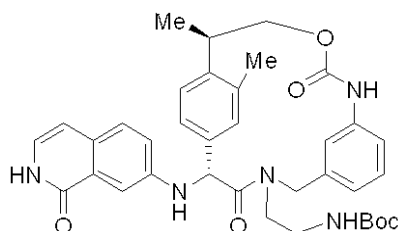
7.91 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 7.16 (t, J=7.69 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.38 (d, J=7.91 Hz, 2 H), 7.45 - 7.52 (m, 1 H), 7.59 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=2.20 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 583.1 [M+H]⁺. 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 5.56 分、100% ; カラム B : 5.89 分、100%。

(実施例 148)

{2-[(2R, 15R) -15, 17-ジメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-4-イル]-エチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル

10

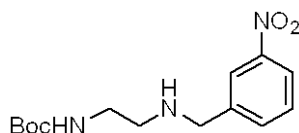
【化 681】



148A :

20

【化 682】



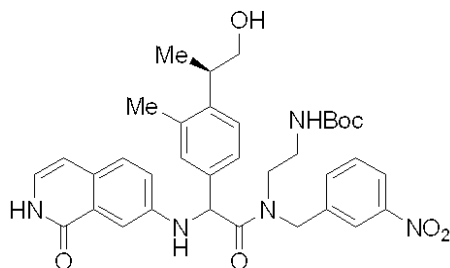
【0831】

147Aの調製に用いた手順と同様に、tert-ブチルN-(2-アミノエチル)カルバメート (0.520 mL、3.30 mmol) を3-ニトロベンズアルデヒドおよび水素化ホウ素ナトリウムと反応させて、148A (800 mg、90%) が黄色油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.45 (s, 9 H), 2.77 (t, J=5.93 Hz, 2 H), 3.26 (q, J=5.57 Hz, 8 H), 3.91 (s, 2 H), 7.50 (t, J=7.91 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=7.47 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 296.2 [M+H]⁺.

30

148B :

【化 683】



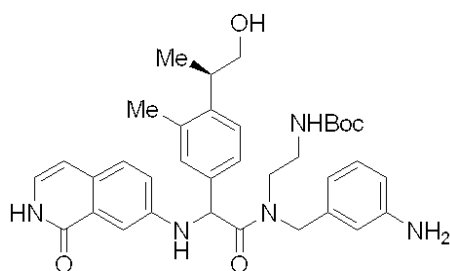
40

【0832】

146Bの調製に用いた手順と同様に、148A (106 mg、0.360 mmol) を21I、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、およびEDCと反応させて、148B (115 mg、49.6%) が黄色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 644.1 [M+H]⁺.

148C :

【化 6 8 4】



【 0 8 3 3】

10

1 4 4 C の調製に用いた手順と同様に、1 4 8 B (1 1 5 m g、0. 1 7 9 m m o l) を水素化して、1 4 8 C (1 0 0 m g、9 1 %) が黄色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 614.2 $[M+H]^+$ 。

実施例 1 4 8

【 0 8 3 4】

1 4 6 D の調製に用いた手順と同様に、1 4 8 C (1 0 0 m g、0. 1 6 3 m m o l) をホスゲンと反応させて、実施例 1 4 8 (9. 8 m g、8 %) が白色非晶質固体として得られた。キラル H P L C (W h e l k o (R, R) 2 5 0 × 2 1. 1 m m カラム、3 : 7 の (1 : 1 の M e O H : E t O H) : ヘプタン、2 0 m L / 分で溶出。望ましくないジアステレオマーは保持時間 1 0. 7 分、実施例 1 4 8 は 1 3 分)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 7.45 (d, $J=8.79$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=7.9$ 1 Hz, 1 H), 7.31 (dd, $J=8.57, 2.42$ Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.16 (t, $J=7.69$ Hz, 1 H), 6.95 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J=8.35$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H), 6.57 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 5.59 (s, 1 H), 5.25 (d, $J=16.70$ Hz, 1 H), 4.62 (t, $J=11.21$ Hz, 1 H), 4.26 - 4.36 (m, 1 H), 4.07 (d, $J=17.14$ Hz, 1 H), 3.94 (dd, $J=10.99, 4.39$ Hz, 1 H), 3.33 - 3.54 (m, 3 H), 2.96 - 3.03 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 1.30 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H), 1.21 (s, 9 H). MS (ESI) m/z 640.4 $[M+H]^+$ 。

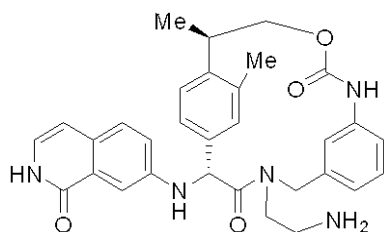
20

(実施例 1 4 9)

(2 R, 1 5 R) - 4 - (2 - アミノ - エチル) - 1 5, 1 7 - ジメチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 1 3 - オキサ - 4, 1 1 - ジアザ - トリシクロ [1 4. 2. 2. 1^{6,10}] ヘニコサ - 1 (1 9), 6, 8, 1 0 (2 1), 1 6 (2 0), 1 7 - ヘキサエン - 3, 1 2 - ジオン

30

【化 6 8 5】



40

【 0 8 3 5】

実施例 1 4 8 を E t O A c (1 m L) に溶かし、H C l (1. 5 m L、ジオキサン中に 4 N) で処理し、終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を調製用 H P L C によって精製して、実施例 1 4 9 (1 8 m g) がオフホワイト色非晶質固体として得られた。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.60 - 7.68 (m, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 2 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 3 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 6.89 - 6.98 (m, 2 H), 6.69 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H), 6.58 (t, $J=6.37$ Hz, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 5.35 (d, $J=17.14$ Hz, 1 H), 4.62 (t, $J=10.77$ Hz, 1 H), 4.33 (s, 1 H), 4.05 (d, $J=17.14$ Hz, 1 H), 3.97 (dd, $J=10.77, 4.17$ Hz, 1 H), 3.60 - 3.75 (m, 1 H), 3

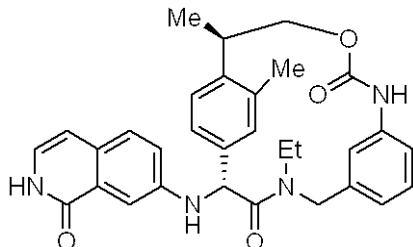
50

.44 - 3.54 (m, 1 H), 3.32 - 3.43 (m, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.30 (d, J=7.03 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 540.4 [M+H]⁺. 分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 5. 6 1 分、99 % ; カラム B : 6. 2 3 分、99 %。

(実施例 150)

(2R, 15R) - 4 - エチル - 15, 17 - ジメチル - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 13 - オキサ - 4, 11 - ジアザ - トリシクロ [14. 2. 2. 1^{6,10}] ヘニコサー - 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17 - ヘキサエン - 3, 12 - ジオン

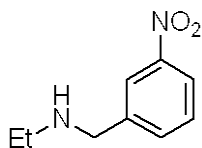
【化 686】



10

150A :

【化 687】



20

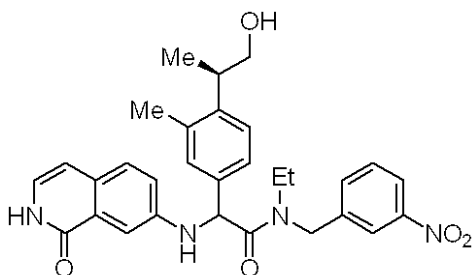
【0836】

メタノール (10 mL) 中の 3 - ニトロベンズアルデヒド (453 mg、3. 00 mmol)、エタンアミン (1. 499 mL、3. 00 mmol、MeOH 中に 2 M)、およびトリエチルアミン (0. 501 mL、3. 60 mmol) の溶液を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (227 mg、6. 00 mmol) を少量ずつ加えた。反応をゆっくりと室温まで加温し、終夜攪拌した。反応を水で反応停止させ、EtOAc (2 ×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮し、その後、フラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 20 % の MeOH / DCM の勾配) によって精製して、150A (468 mg、87 % の収率) が黄色油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.16 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 2.70 (q, J=7.18 Hz, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 7.49 (t, J=7.91 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 181.2 [M+H]⁺.

30

150B :

【化 688】



40

【0837】

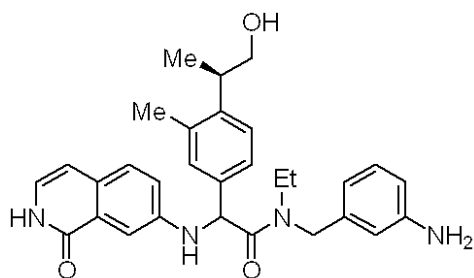
DMF (1 mL) 中の 150A (42. 8 mg、0. 237 mmol)、21I (87 mg、0. 237 mmol) および BOP (105 mg、0. 237 mmol) に、N - メチルモルホリン (0. 040 mL、0. 364 mmol) を加えた。反応混合物を 40 分間室温で攪拌した。反応を真空下で濃縮してほとんどの溶媒を除去した。水を加え、生じた沈殿物を濾過し、水で洗浄した。固形物をフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 20

50

%のMeOH/DCMの勾配)によって精製して、150B(75mg、59.8%の収率)が得られた。MS (ESI) m/z 529.1 [M+H]⁺。

150C:

【化689】



10

【0838】

MeOH(20mL)中の150B(100mg、0.199mmol)の溶液を、パラジウム(58mg、0.054mmol、10%の炭素担持)で水素化した(20psi)。反応混合物を濾過し、濃縮して、150C(100mg、100%)が得られた。MS (ESI) m/z 499.3 [M+H]⁺。

実施例150

【0839】

146Dの調製に用いた手順と同様に、150C(100mg、0.21mmol)をホスゲンと反応させて、実施例150(11mg、10%)が得られた。キラルHPLC(Whelko(R,R)250×21.1mmカラム、1:1の(1:1のMeOH:EtOH):ヘプタン、20mL/分で溶出。望ましくないジアステレオマーは保持時間6.9分、実施例150は9.4分)。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.59 - 7.68 (m, 1 H), 7.45 - 7.50 (m, 1 H), 7.40 (d, J=8.35 Hz, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 2 H), 7.12 - 7.20 (m, 1 H), 6.91 (t, J=6.37 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=7.47 Hz, 1 H), 6.49 - 6.58 (m, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 5.59 (s, 1 H), 5.24 (d, J=6.70 Hz, 1 H), 4.62 (t, J=10.99 Hz, 1 H), 4.08 - 4.16 (m, 1 H), 4.03 (d, J=16.70 Hz, 1 H), 3.41 - 3.54 (m, 3 H), 3.10 - 3.25 (m, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 1.41 (t, J=7.03 Hz, 3 H), 1.29 (d, J=7.03 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 525.3 [M+H]⁺。

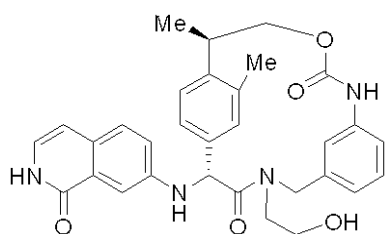
20

30

(実施例151)

(2R, 15R) - 4 - (2-ヒドロキシーエチル) - 15, 17-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) - 13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

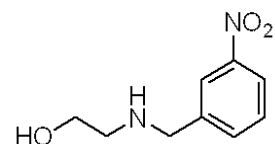
【化690】



40

151A:

【化691】



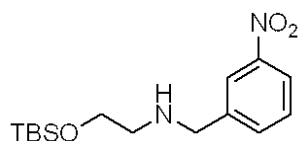
50

【0840】

150Aに用いた手順と同様に、2-アミノエタノール（201mg、3.30mmol）を3-ニトロベンズアルデヒドおよび水素化ホウ素ナトリウムと反応させて、151A（457mg、78%）がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 197.1 $[M+H]^+$ 。

151B：

【化692】



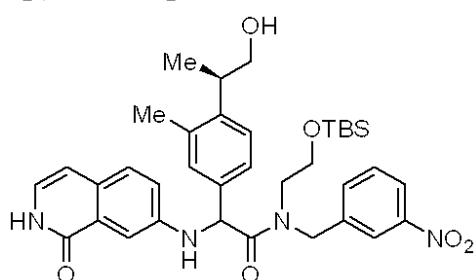
10

【0841】

TBS-C1（151mg、0.999mmol）を、DCM（10mL）中の151A（196mg、0.999mmol）およびイミダゾール（102mg、1.498mmol）の溶液に加え、室温で2日間攪拌した。反応をDCM（25mL）で希釈し、0.5MのHCl（30mL）、水、およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、151B（270mg、87%）が白色固形物として得られた。

151C：

【化693】



20

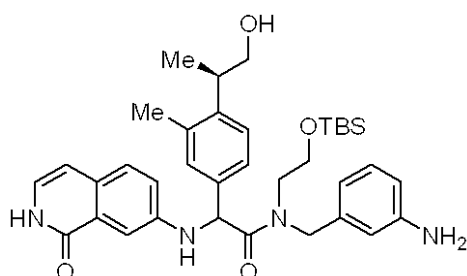
【0842】

150Bの調製に用いた手順と同様に、151B（155mg、0.500mmol）を、BOPおよびN-メチルモルホリンを用いて21I（183mg、0.5mmol）とカップリングさせて、151C（75mg、23%）が得られた。MS (ESI) m/z 659.5 $[M+H]^+$ 。

30

151D：

【化694】



40

【0843】

150Cの調製に用いた手順と同様に、151C（75mg、0.11mmol）を水素化して、151D（69mg、96%）が得られた。MS (ESI) m/z 629.5 $[M+H]^+$ 。

実施例151

【0844】

146Dの調製に用いた手順と同様に、151D（69mg、0.110mmol）をホスゲンと反応させて、実施例151（11mg、18%）が得られた。キラルHPLC（Whe l k o（R，R）250×21.1mmカラム、1：1の（1：1のMeOH：

50

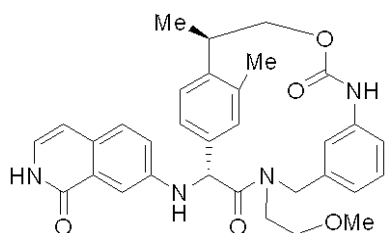
EtOH) : ヘプタン、20 mL/分で溶出。望ましくないジアステレオマーは保持時間 6.4 分、実施例 151 は 7.4 分)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.60 - 7.69 (m, 1 H), 7.53 (d, J=2.20 Hz, 1 H), 7.37 - 7.47 (m, 2 H), 7.31 - 7.35 (m, 1 H), 7.23 - 7.30 (m, 2 H), 7.11 - 7.19 (m, 1 H), 6.91 (t, J=6.37 Hz, 2 H), 6.67 (d, J=9.23 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 6.04 (s, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 5.31 (d, J=16.70 Hz, 1 H), 4.63 (t, J=10.99 Hz, 1 H), 4.21 - 4.34 (m, 1 H), 4.10 (d, J=16.70 Hz, 1 H), 3.91 - 3.99 (m, 1 H), 3.82 - 3.93 (m, 2 H), 3.41 - 3.53 (m, 1 H), 3.01 - 3.16 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.27 - 1.35 (m, 3 H). MS (ESI) m/z 541.4 [M+H]⁺.

(実施例 152)

10

(2R, 15R) - 4 - (2-メトキシエチル) - 15, 17-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) - 13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

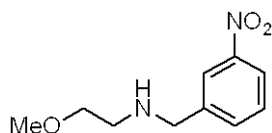
【化 695】



20

152A :

【化 696】



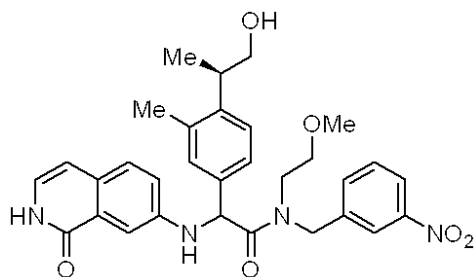
【0845】

150Aに用いた手順と同様に、2-メトキシエタンアミン(0.287 mL、3.30 mmol)を3-ニトロベンズアルデヒドおよび水素化ホウ素ナトリウムと反応させて、152A(570 mg、90%)が黄色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 211.2 [M+H]⁺.

30

152B :

【化 697】



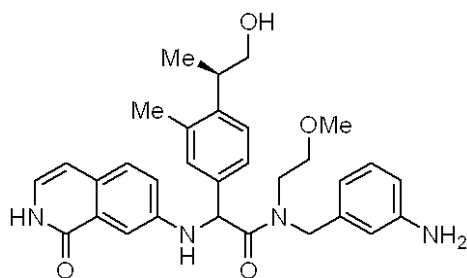
40

【0846】

150Bの調製に用いた手順と同様に、152A(105 mg、0.500 mmol)を、BOPおよびN-メチルモルホリンを用いて21I(183 mg、0.5 mmol)とカップリングさせて、152B(100 mg、35.8%)が黄色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 559.2 [M+H]⁺.

152C :

【化 6 9 8】



【0 8 4 7】

10

150Cの調製に用いた手順と同様に、152B（100mg、0.18mmol）を水素化して、152C（77mg、81%）が油状物として得られた。MS（ESI） m/z 529.3 $[M+H]^+$ 。

実施例152

【0 8 4 8】

146Dの調製に用いた手順と同様に、152C（77mg、0.146mmol）をホスゲンと反応させて、実施例152（14mg、17%）が得られた。キラルHPLC（Whealko（R,R）250×21.1mmカラム、2：3の（1：1のMeOH：EtOH）：ヘプタン、20mL/分で溶出。望ましくないジアステレオマーは保持時間9.5分、実施例152は11.8分）。 ^1H NMR（400 MHz, メタノール- d_4 ） δ ppm 7.61（d, $J=6.36$ Hz, 1 H），7.51（d, $J=2.45$ Hz, 1 H），7.41（d, $J=8.31$ Hz, 2 H），7.27（dd, $J=8.80, 2.45$ Hz, 1 H），7.22（s, 1 H），7.16（t, $J=7.83$ Hz, 1 H），6.90（d, $J=7.34$ Hz, 2 H），6.67（d, $J=7.82$ Hz, 1 H），6.54（d, $J=6.85$ Hz, 1 H），6.02（s, 1 H），5.79（s, 1 H），5.29（d, $J=16.63$ Hz, 1 H），4.54 - 4.65（m, 2 H），4.27 - 4.43（m, 1 H），4.08（d, 1 H），3.92 - 4.00（m, 1 H），3.59 - 3.78（m, 2 H），3.39 - 3.54（m, 4 H），3.08 - 3.19（m, 1 H），2.33（s, 3 H），1.30（d, $J=6.85$ Hz, 3 H）。MS（ESI） m/z 555.4 $[M+H]^+$ 。分析用HPLC（方法A）：カラムA：7.25分、90%；カラムB：7.07分、90%。

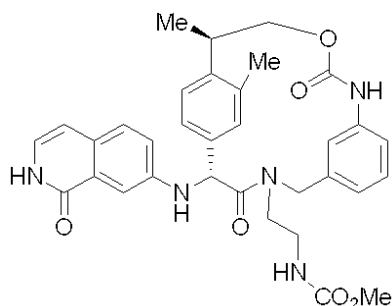
20

（実施例153）

{2-[(2R, 15R)-15, 17-ジメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-4-イル]-エチル}-カルバミン酸メチルエステル

30

【化 6 9 9】



40

【0 8 4 9】

THF（1mL）中の実施例149（10mg、0.013mmol）およびDIEA（10 μ L、0.057mmol）の溶液を、氷浴中で冷却した。クロロギ酸メチル（20 μ Lの、200 μ LのTHF中の20 μ Lのクロロギ酸メチルの溶液、0.02mmol）を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌し、その後、濃縮した。残渣を調製用HPLCによって精製して、実施例153（6.8mg、73%）が淡黄色固形物として得られた。 ^1H NMR（400 MHz, メタノール- d_4 ） δ ppm 7.62（d, $J=7.82$ Hz, 1 H），7.56（s,

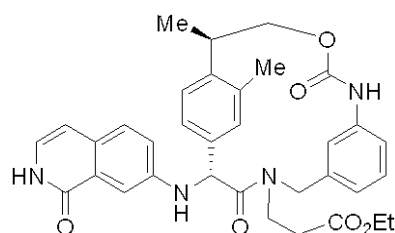
50

1 H), 7.40 - 7.47 (m, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.17 (t, J=7.82 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J=15.41, 7.58 Hz, 2 H), 6.67 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 5.26 (d, J=16.63 Hz, 1 H), 4.62 (t, J=11.00 Hz, 1 H), 4.24 (dd, J=14.92, 7.58 Hz, 1 H), 4.05 (d, J=16.63 Hz, 1 H), 3.96 (dd, J=10.76, 3.91 Hz, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.44 - 3.51 (m, 1 H), 3.36 - 3.44 (m, 1 H), 3.01 - 3.14 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.30 (d, J=6.85 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 598.5 [M+H]⁺. 分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 6.81 分、100 % ; カラム B : 6.74 分、96 %。

(実施例 154)

3-[(2R, 15R)-15, 17-ジメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-4-イル]-プロピオン酸エチルエステル
【化700】

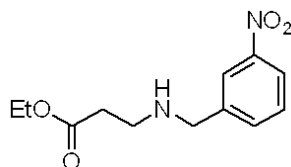
10



20

154A :

【化701】



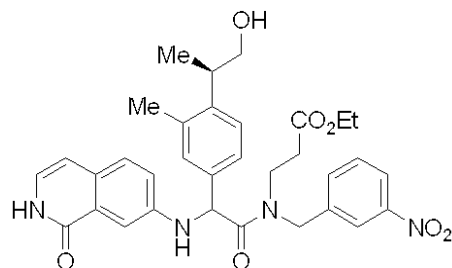
【0850】

150Aに用いた手順と同様に、3-アミノプロパン酸エチルHCl塩(1.014 g、6.60 mmol)を3-ニトロベンズアルデヒドおよび水素化ホウ素ナトリウムと反応させて、154A(1.37 g、91%)が黄色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 253.2 [M+H]⁺。

30

154B :

【化702】



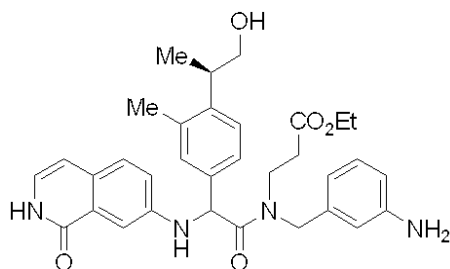
40

【0851】

150Bの調製に用いた手順と同様に、154A(245 mg、0.972 mmol)を、BOPおよびN-メチルモルホリンを用いて、21I(356 mg、0.972 mmol)とカップリングさせて、154B(272 mg、39%)が得られた。MS (ESI) m/z 601.4 [M+H]⁺。

154C :

【化 7 0 3】



【 0 8 5 2】

10

150Cの調製に用いた手順と同様に、154B（272mg、0.381mmol）を水素化して、154C（231mg、100%）が油状物として得られた。MS (ESI) m/z 571.3 $[M+H]^+$ 。

実施例 154

【 0 8 5 3】

146Dの調製に用いた手順と同様に、154C（231mg、0.405mmol）をホスゲンと反応させて、実施例 154（45mg、19%）が得られた。キラルHPLC（Whealko（R,R）250×21.1mmカラム、2：3の（1：1のMeOH：EtOH）：ヘプタン、20mL/分で溶出。望ましくないジアステレオマーは保持時間10.5分、実施例 154は13.6分）。 ^1H NMR（400 MHz, メタノール- d_4 ） δ ppm 7.67 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H), 7.47 (d, $J=2.45$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=7.83$ Hz, 2 H), 7.14 - 7.32 (m, 4 H), 6.90 (d, $J=6.85$ Hz, 2 H), 6.67 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H), 6.53 (d, $J=7.34$ Hz, 1 H), 5.98 (s, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 5.23 (d, $J=17.12$ Hz, 1 H), 4.62 (t, $J=10.76$ Hz, 1 H), 4.43 - 4.52 (m, 1 H), 4.14 (d, $J=5.87$ Hz, 1 H), 4.07 (d, $J=16.63$ Hz, 1 H), 3.97 (dd, $J=10.76, 3.91$ Hz, 1 H), 3.33 - 3.49 (m, 2 H), 2.75 - 2.90 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 1.28 (s, 3 H), 1.23 (t, $J=7.34$ Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 597.3 $[M+H]^+$ 。分析用HPLC（方法A）：カラムA：7.69分、87%；カラムB：7.48分、87%。

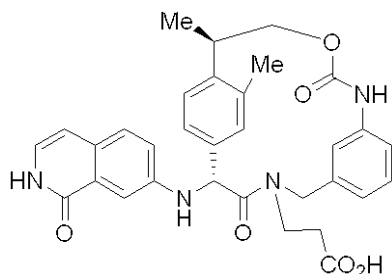
20

（実施例 155）

3-[(2R, 15R)-15, 17-ジメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-4-イル]プロピオン酸

30

【化 7 0 4】



40

【 0 8 5 4】

MeOH（0.5mL）およびTHF（2mL）中の実施例 154（42mg、0.070mmol）の溶液に、水酸化リチウム水溶液（0.5mL、0.5mmol、1M）を加えた。懸濁液を室温で1時間攪拌し、塩酸（1M）で酸性化し、EtOAc（2×）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、調製用HPLCによって精製して、実施例 155が得られた。 ^1H NMR（400 MHz, メタノール- d_4 ） δ ppm 7.63 (s, 1 H), 7.59 (d, $J=1.63$ Hz, 1 H), 7.48 (d, $J=8.57$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=7.75$ Hz, 1 H), 7.34 (dd, $J=8.98, 2.45$ Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.17 (t, $J=7.75$ Hz, 2 H), 6.98 (d, $J=7$

50

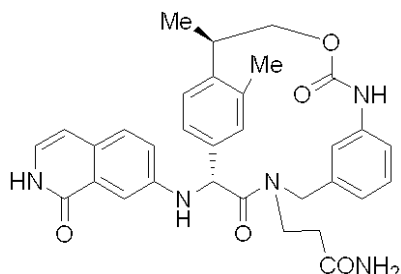
.34 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 5.26 (d, J=16.73 Hz, 1 H), 4.34 - 4.47 (m, 1 H), 4.09 (d, J=16.73 Hz, 1 H), 3.96 (dd, J=10.81, 4.28 Hz, 1 H), 3.44 - 3.55 (m, 1 H), 2.77 - 2.88 (m, 1 H), 2.65 - 2.75 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 1.30 (d, J=6.94 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 569.3 [M+H]⁺. 分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 10.03 分、98 % ; カラム B : 10.14 分、97 %。

(実施例 156)

3-[(2R, 15R)-15, 17-ジメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-4-イル]-プロピオンアミド

10

【化705】



20

【0855】

水酸化アンモニウム (0.1 mL、飽和水溶液) を、DMF (1 mL) 中の実施例 155 (14 mg、0.025 mmol)、PyBOP (19 mg、0.037 mmol)、および DMA P (6 mg、0.05 mmol) の溶液に加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を調製用 H P L C によって精製して、実施例 156 (8.2 mg、49 %) が非晶質のオフホワイト色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.43 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J=8.57, 2.45 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.17 (t, J=7.75 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=6.94 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.67 (d, J=8.57 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 5.26 (d, J=16.73 Hz, 1 H), 4.27 - 4.38 (m, 1 H), 4.07 (d, J=16.73 Hz, 1 H), 3.88 - 3.99 (m, 1 H), 3.39 - 3.57 (m, 2 H), 2.62 - 2.71 (m, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.31 (d, J=6.94 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 568.3 [M+H]⁺. 分析用 H P L C (方法 A) : カラム A : 9.3 分、98 % ; カラム B : 9.45 分、98 %。

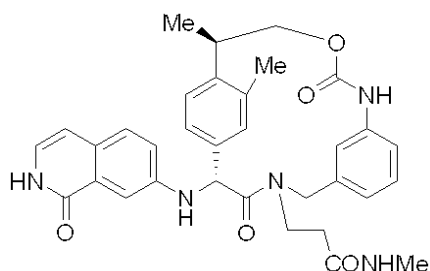
30

(実施例 157)

3-[(2R, 15R)-15, 17-ジメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-4-イル]-N-メチルプロピオンアミド

【化706】

40



【0856】

実施例 156 の調製に用いた手順と同様に、155 (14 mg、0.025 mmol)

50

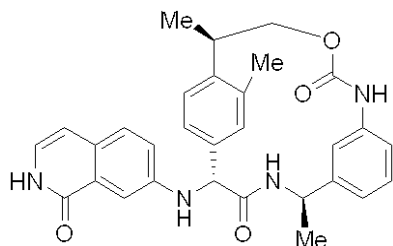
をメチルアミンと反応させて、実施例 1 5 7 (7 mg、41%) が非晶質のオフホワイト色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.63 (d, J=2.04 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 7.46 - 7.48 (m, 1 H), 7.43 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=8.77, 2.24 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.16 (t, J=7.96 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=6.94 Hz, 1 H), 6.88 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 6.67 (d, J=7.75 Hz, 1 H), 6.57 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 5.24 (d, J=17.14 Hz, 1 H), 4.22 - 4.31 (m, 1 H), 4.01 (dd, 1 H), 3.96 (dd, J=10.81, 4.28 Hz, 1 H), 3.60 - 3.69 (m, 1 H), 3.45 - 3.56 (m, 1 H), 2.59 - 2.70 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 1.31 (d, J=7.34 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 582.3 [M+H]⁺. 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 6.17 分、100% ; カラム B : 6.18 分、100%。

10

(実施例 1 5 8)

(2R, 5R, 15R) - 5, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

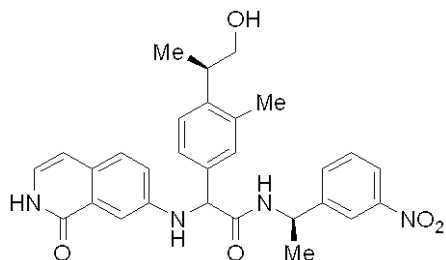
【化 7 0 7】



20

1 5 8 A :

【化 7 0 8】



30

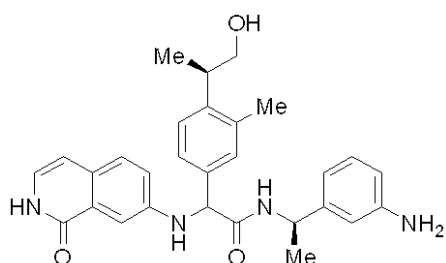
【0 8 5 7】

1 5 0 B の調製に用いた手順と同様に、(R) - 1 - (3-ニトロフェニル)エタンアミン塩酸塩 (101 mg、0.500 mmol) を、BOP を用いて、2 1 I とカップリングさせて、1 5 8 A が得られた。MS (ESI) m/z 515.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.79 - 8.20 (m, 2 H), 7.46 - 7.75 (m, 1 H), 7.27 - 7.46 (m, 5 H), 7.12 - 7.25 (m, 2 H), 6.93 (t, J=7.34 Hz, 1 H), 6.53 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 5.00 - 5.17 (m, 2 H), 3.64 (dd, J=10.76, 6.36 Hz, 1 H), 3.46 - 3.59 (m, 1 H), 3.08 - 3.23 (m, 1 H), 2.32 (d, J=7.83 Hz, 3 H), 1.43 (dd, J=44.99, 6.85 Hz, 3 H), 1.21 (d, J=6.85 Hz, 3 H).

40

1 5 8 B :

【化 7 0 9】



50

【0858】

150Cの調製に用いた手順と同様に、158A（237mg、0.377mmol）を水素化して、158B（170mg、93%）が黄色泡沫として得られた。MS (ESI) m/z 485.2 [M+H]⁺。

実施例158

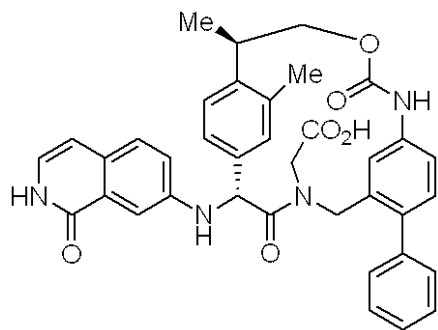
【0859】

146Dの調製に用いた手順と同様に、158B（170mg、0.351mmol）をホスゲンと反応させて、実施例158（14mg、6.4%）が得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.60 (d, J=4.40 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.39 - 7.48 (m, 3 H), 7.25 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.08 - 7.18 (m, 2 H), 6.91 (dd, J=12.72, 7.34 Hz, 2 H), 6.62 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 4.69 (t, J=10.76 Hz, 1 H), 3.94 - 4.10 (m, 1 H), 3.41 - 3.53 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.45 (d, J=7.34 Hz, 3 H), 1.28 (d, J=6.85 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 511.2 [M+H]⁺。

（実施例159）

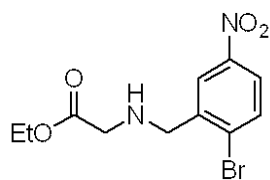
[(2R, 15R) - 15, 17-ジメチル-3, 12-ジオキソ-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-7-フェニル-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-4-イル]-酢酸

【化710】



159A:

【化711】



【0860】

EtOH（100mL）中のグリシンエチルエステルヒドロクロリド（0.660g、4.73mmol）、2-ブロモ-5-ニトロベンズアルデヒド（920mg、4.00mmol）およびトリエチルアミン（0.557mL、4.00mmol）の溶液を、45℃で40分間加熱した。反応を0℃まで冷却し、シアノボロ水素化ナトリウム（0.377g、6.00mmol）を一度に加えた。反応を10分間0℃で攪拌し、その後、1時間室温で攪拌した。ほとんどのEtOHを真空下で除去し、反応を水で希釈し、DCM（2×）で抽出した。有機抽出物を乾燥させ、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（0～40%のEtOAc／ヘキサンの勾配）によって精製して、159A（0.97g、76%）が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.38 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J=8.56, 2.69 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 4.22 (q, J=6.85 Hz, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 1.30 (t, J=7.09 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 319.0 [M+H]⁺。

159B:

10

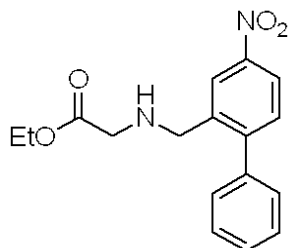
20

30

40

50

【化 7 1 2】



【0 8 6 1】

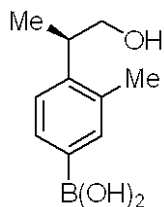
PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物 (51.5 mg、0.063 mmol) を、ジオキサン (4 mL、窒素で5分間スパーズすることによって脱気) 中の159A (200 mg、0.631 mmol)、フェニル硼酸 (154 mg、1.261 mmol) および三塩基性リン酸カリウム (268 mg、1.261 mmol) の混合物に加えた。反応混合物をマイクロ波によって10分間150℃で加熱した。反応を再度脱気し、追加の部分のパラジウム触媒を加え (72 mg)、反応混合物をマイクロ波によって10分間180℃で加熱した。反応を濾過し、その後、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、159B (112 mg、56.5%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.47 (s, 1 H), 7.97 - 8.24 (m, 1 H), 7.19 - 7.66 (m, 8 H), 4.13 (q, J=7.17 Hz, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 3.33 (s, 2 H), 1.22 (t, J=7.09 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 315.2 [M+H]⁺.

10

20

159C:

【化 7 1 3】



【0 8 6 2】

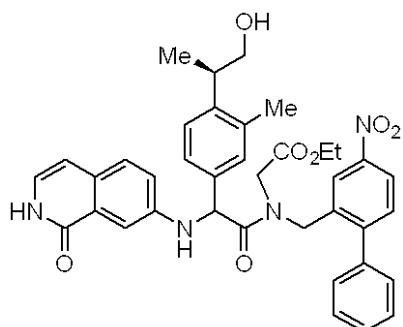
300 mL の耐圧チューブに、中間体10A (4.65 g、14.12 mmol)、酢酸カリウム (3.46 g、35.3 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラート)ジボロン (3.83 g、16.94 mmol) およびジオキサン (75 mL) を入れた。反応混合物を、窒素で5分間スパーズすることによって脱気した。PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物 (1.15 g、1.41 mmol) を加え、反応混合物を80℃で3.5時間加熱した。混合物を水で希釈し、エーテル (2×) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~100%のEtOAc/ヘキサンの勾配) によって精製して、硼酸エステル中間体 (4.76 g、13.14 mmol、93%の収率) が黄色油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.60 - 7.65 (m, 2 H), 7.21 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 3.79 (s, 4 H), 3.71 (dd, J=9.78, 5.87 Hz, 1 H), 3.57 - 3.62 (m, 1 H), 3.17 - 3.26 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 1.29 (d, J=6.85 Hz, 3 H), 1.05 (s, 6 H), 0.89 (s, 9 H), 0.01 (s, 3 H), -0.00 (s, 3 H). この物質の一部分 (1.8 g) を調製用HPLCによって精製して、遊離硼酸159C (0.793 g、89%) が無色の泡沫として得られた。

30

40

159D:

【化 7 1 4】



10

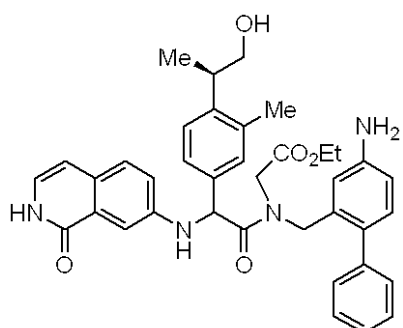
【0 8 6 3】

DMF (0.4 mL) およびアセトニトリル (1 mL) の混合物中の 159C (32.1 mg、0.178 mmol)、中間体 3 (28.5 mg、0.178 mmol) およびグリオキシル酸一水和物 (16.4 mg、0.178 mmol) の溶液を、マイクロ波によって 10 分間 100 °C で加熱した。生じた茶色溶液を氷浴中で冷却し、HATU (67.7 mg、0.178 mmol) を加え、次いで 159B (112 mg、0.356 mmol) および 4-メチルモルホリン (18.0 mg、0.178 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を濃縮し、調製用 HPLC によって精製して、159D が得られた。MS (ESI) m/z 663.3 $[M+H]^+$ 。

20

159E :

【化 7 1 5】



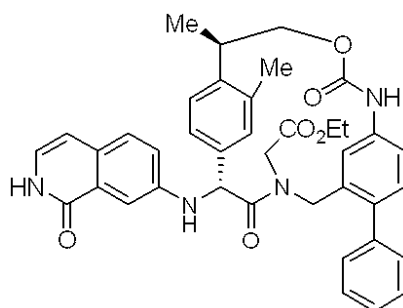
30

【0 8 6 4】

150C の調製に用いた手順と同様に、159D (82 mg、0.124 mmol) を水素化して、159E (80 mg、100%) が得られた。MS (ESI) m/z 633.3 $[M+H]^+$ 。

159F :

【化 7 1 6】



40

【0 8 6 5】

146D の調製に用いた手順と同様に、159E (80 mg、0.126 mmol) をホスゲンと反応させて、159F (20 mg、24%) が得られた。キラル HPLC (AD-H 250 × 21.1 mm カラム、2 : 8 の MeOH : EtOH、0.1% のジエチルアミン、20 mL / 分で溶出。望ましくないジアステレオマーは保持時間 6 分、159F は 11 分)。MS (ESI) m/z 659.3 $[M+H]^+$ 。

50

実施例 159

【0866】

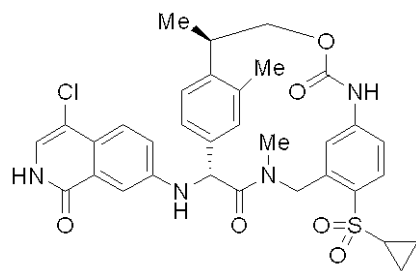
実施例 155 の調製に用いた手順と同様に、159F (20 mg、0.03 mmol) を水酸化リチウムで加水分解して、実施例 159 (11 mg、49%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.63 (d, J=9.29 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=2.45 Hz, 1 H), 7.43 - 7.49 (m, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 3 H), 7.33 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 7.24 - 7.30 (m, 3 H), 7.21 - 7.24 (m, 1 H), 7.06 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 6.91 (d, J=6.85 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J=8.07, 2.20 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=6.85 Hz, 1 H), 6.16 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 5.38 (s, 1 H), 5.25 (d, J=17.12 Hz, 1 H), 4.75 - 4.87 (m, 1 H), 4.64 (t, J=11.00 Hz, 1 H), 3.96 (dd, J=10.76, 4.40 Hz, 1 H), 3.70 - 3.85 (m, 2 H), 3.43 - 3.56 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 1.30 (d, J=6.85 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 631.3 [M+H]⁺.

10

(実施例 160)

(2R, 15R) - 2 - (4-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ) - 7-シクロプロパンスルホニル-4, 15, 17-トリメチル-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

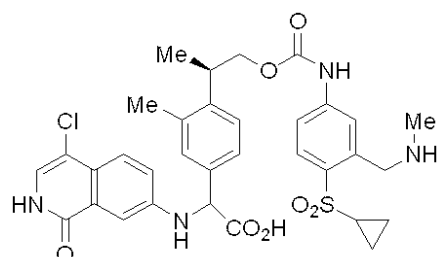
【化717】



20

160A:

【化718】



30

【0867】

アセトニトリル (1.6 mL) および DMF (0.4 mL) の混合物中の中間体 76B (171 mg、0.305 mmol)、中間体 5 (59.4 mg、0.305 mmol)、およびグリオキシル酸一水和物 (28.1 mg、0.305 mmol) の懸濁液を、マイクロ波によって 10 分間 100 °C で加熱した。溶液をすぐにフラッシュクロマトグラフィー (0~20% の MeOH / DCM の勾配) によって精製した。残渣を DCM (4 mL) に溶かし、塩化水素 (4 mL、ジオキサン中に 4 N の溶液) を加えた。反応を 1 時間、室温で攪拌し、濃縮して、160A (155 mg、68.6%) がオレンジ色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 667.4 [M+H]⁺.

40

実施例 160

【0868】

DCM (40 mL) および DMF (10 mL) 中の BOP (206 mg、0.465 mmol) および DMAP (142 mg、1.162 mmol) の溶液に、40 °C で、DMF (5 mL) および DCM (10 mL) 中の 160A (155 mg、0.232 mmol) および DIEA (0.090 mL、0.515 mmol) の溶液を、添加漏斗によって

50

2時間かけて滴下した。反応を濃縮し、残渣を調製用HPLC、次いでキラルクロマトグラフィー（Whe l k o（R，R）250×21.1mmカラム、2：3の（1：1のMeOH：EtOH）：ヘプタン、20mL／分で溶出。望ましくないジアステレオマーは保持時間8.7分、実施例160は12分）によって精製して、実施例160（24mg、16%）が非晶質の淡黄色固形物として得られた。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄） δ ppm 7.71（d，J=8.31 Hz，1 H），7.65 - 7.68（m，1 H），7.64（d，J=8.80 Hz，2 H），7.42 - 7.51（m，2 H），7.31（dd，J=8.80，2.45 Hz，1 H），7.12（s，1 H），7.04（s，1 H），6.82（dd，J=8.31，1.96 Hz，1 H），6.43（s，1 H），5.76（d，J=17.61 Hz，2 H），5.65（s，1 H），4.62（t，J=11.00 Hz，1 H），4.29（d，J=17.61 Hz，1 H），3.96（dd，J=10.51，4.16 Hz，1 H），3.44 - 3.53（m，1 H），3.40（s，3 H），2.80 - 2.95（m，2 H），2.27（s，3 H），1.32（d，J=6.85 Hz，3 H），1.19 - 1.26（m，1 H），0.89 - 1.15（m，3 H）。MS（ESI）m/z 649.4 [M+H]⁺。分析用HPLC（方法A）：カラムA：7.06分、99%；カラムB：7.79分、98%。

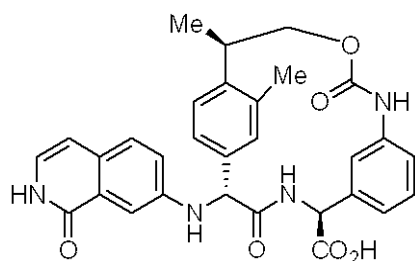
10

（実施例161）

（2R，5S，15R）-15，17-ジメチル-3，12-ジオキソ-2-（1-オキソ-1，2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ）-13-オキサ-4，11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1（19），6，8，10（21），16（20），17-ヘキサエン-5-カルボン酸

【化719】

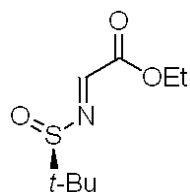
20



161A：

【化720】

30



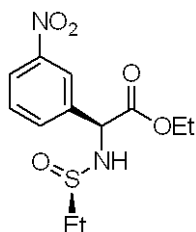
【0869】

グリオキサール酸エチル（1.21g、5.93mmol、トルエン中に50%の溶液）を、N₂下、50℃で1分間加熱した。混合物を室温まで冷却し、DCM（100mL）を加え、次いで（S）-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド（0.718g、5.93mmol）およびモレキュラーシーブ（35g、350℃で活性化）を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応を濾過し、濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（0～30%のEtOAc／ヘキサンの勾配）によって精製して、161A（448mg、36.8%）が透明な油状物として得られた。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ ppm 8.01（s，1 H），4.39（q，J=7.01 Hz，2 H），1.39（t，J=7.09 Hz，3 H），1.28（s，9 H）。

40

161B：

【化 7 2 1】



【0 8 7 0】

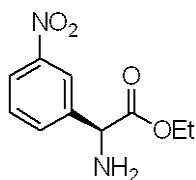
ジオキサン（4 mL）中の 3-ニトロフェニルボロン酸（334 mg、2.001 mmol）および 161A（205 mg、1 mmol）の溶液を、窒素とスパージした。アセチルアセトナトビス（シクロオクテン）-ロジウム（I）（42 mg、0.1 mmol）および 1, 2-ビス（ジフェニルホスフィノ）ベンゼン（25 mg、0.12 mmol）を加え、反応混合物を 140℃で 10 分間、マイクロ波によって加熱した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（0～80%の EtOAc／ヘキサンの勾配）によって精製して、161B（170 mg、51.8%）が茶色油状物として得られた。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ ppm 8.30 (s, 1 H), 8.21 (dd, J=8.07, 2.20 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 7.58 (t, J=8.07 Hz, 1 H), 5.22 (d, J=3.91 Hz, 1 H), 4.84 (d, J=3.91 Hz, 1 H), 4.06 - 4.32 (m, 2 H), 1.29 (s, 9 H), 1.20 - 1.23 (m, 3 H). MS (ESI) m/z 329.1 [M+H]⁺.

10

20

161C:

【化 7 2 2】



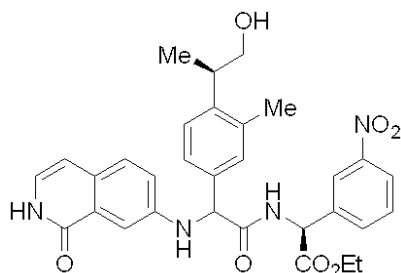
【0 8 7 1】

塩化水素（1.0 mL、4.0 mmol、ジオキサン中に 4 N の溶液）を、エタノール（5 mL）中の 161B（263 mg、0.801 mmol）の溶液に加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣をエーテル（2×）で粉砕して、161C（170 mg、81%）が茶色泡沫として得られた。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ ppm 8.44 (s, 1 H), 8.36 - 8.40 (m, 1 H), 7.90 (d, J=7.82 Hz, 1 H), 7.78 (t, J=8.07 Hz, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 4.28 - 4.35 (m, 2 H), 1.23 (t, J=7.09 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 329.1 [M+H]⁺ = 225.2.

30

161D:

【化 7 2 3】



40

【0 8 7 2】

DMF（1 mL）およびアセトニトリル（1 mL）の混合物中の 159C（0.127 g、0.652 mmol）、中間体 3（0.104 g、0.652 mmol）およびグリオキシル酸一水和物（0.060 g、0.652 mmol）の溶液を、マイクロ波によって 10 分間 100℃で加熱した。1 mL: DMF 中の 161C（0.170 g、0.652

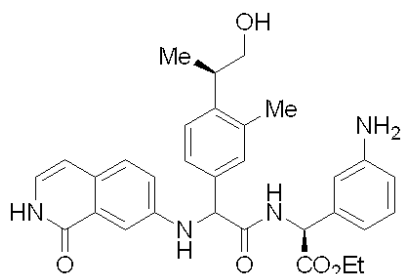
50

mmol) および DIEA (0.110 mL、0.630 mmol) の溶液を、マイクロ波照射した溶液に加え、次いで BOP (0.288 g、0.652 mmol) に加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を濃縮し、調製用 HPLC によって精製して、161D (145 mg、32.4%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.97 - 8.31 (m, 2 H), 7.46 - 7.84 (m, 2 H), 7.29 - 7.46 (m, 4 H), 7.15 - 7.28 (m, 2 H), 6.95 (d, J=6.85 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J=7.09, 3.67 Hz, 1 H), 5.69 (d, J=10.76 Hz, 1 H), 5.19 (d, J=12.23 Hz, 1 H), 4.11 - 4.24 (m, 1 H), 4.02 - 4.12 (m, 3 H), 3.58 - 3.72 (m, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 3.10 - 3.26 (m, 1 H), 2.33 (t, J=6.11 Hz, 3 H), 1.20 (dd, J=6.85, 2.93 Hz, 3 H), 0.99 - 1.18 (m, 3 H). MS (ESI) m/z 573.3 [M+H]⁺.

10

161E:

【化724】



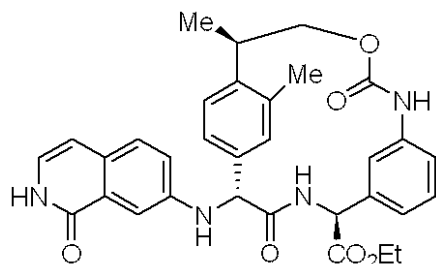
20

【0873】

150Cの調製に用いた手順と同様に、161D (144 mg、0.251 mmol) を水素化して、161E (115 mg、84%) が黄色ガラスとして得られた。MS (ESI) m/z 543.3 [M+H]⁺.

161F:

【化725】



30

【0874】

146Dの調製に用いた手順と同様に、161E (115 mg、0.212 mmol) をホスゲンと反応させて、161F (20 mg、17%) が得られた。キラルHPLC (Whe l k o (R, R) 250×21.1 mmカラム、2:3の(1:1のMeOH:EtOH):ヘプタン、20 mL/分で溶出。望ましくないジアステレオマーは保持時間12分、15分、および22分、161Fは19分)。MS (ESI) m/z 569.3 [M+H]⁺.

40

実施例161

【0875】

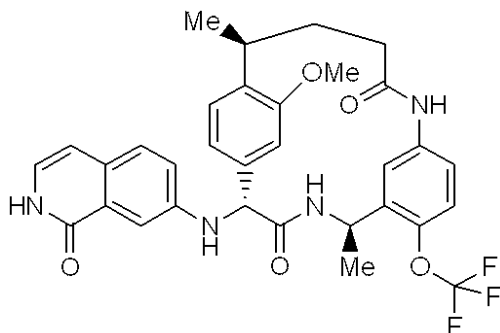
実施例155の調製に用いた手順と同様に、161F (20 mg、0.035 mmol) を水酸化リチウムで加水分解して、実施例161 (10 mg、43%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.61 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=7.58, 3.67 Hz, 3 H), 7.23 (dd, J=8.80, 2.45 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=4.89 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.91 (d, J=7.34 Hz, 1 H), 6.68 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 6.35 (s, 1 H), 5.44 - 5.56 (m, 1 H), 5.38 (s, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 3.87 - 4.13 (m, 1 H), 3.38 - 3.56 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 1.29 (t, J=7.34 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z 541.3 [M+H]⁺.

50

(実施例 162)

(2R, 5R, 15S) - 20-メトキシ-5, 15-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-7-トリフルオロメトキシ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2]^{6,10}ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

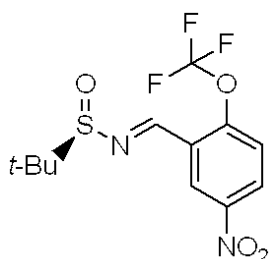
【化726】



10

162A:

【化727】



20

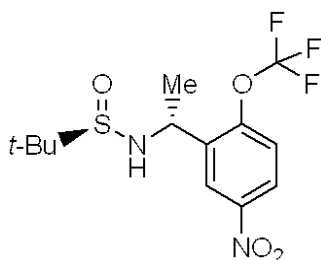
【0876】

THF (10 mL) 中の中間体 14A (1.0 g、4.25 mmol) に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (0.52 g、4.25 mmol)、次いでチタン (IV) エトキシド (1.783 mL、8.51 mmol) を加えた。反応混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応を、飽和炭酸水素ナトリウムをゆっくりと加えることによって反応停止させた。EtOAc (100 mL) を加え、混合物を濾過し、セライト (登録商標) を通して洗浄した。相を分離し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (0 ~ 25 % の酢酸エチル/ヘキサン) によって精製して、162A (1.26 g、88 % の収率) が得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.23 (s, 9 H) 7.69 (dd, J = 9.09, 1.77 Hz, 1 H) 8.47 (dd, J = 9.09, 3.03 Hz, 1 H) 8.81 (s, 5 H) 8.83 (d, J = 2.78 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 339.3 (M+H)⁺.

30

162B:

【化728】



40

【0877】

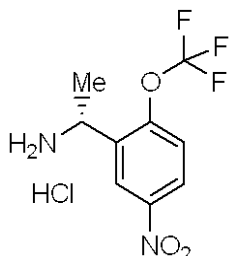
火力乾燥させたフラスコに、アルゴン下で、THF (10 mL) 中の 162A (0.7 g、2.069 mmol) を加えた。生じた溶液を -78 °C まで冷却し、メチルリチウム (1.940 mL、3.10 mmol) を滴下した。溶液が暗赤色に変化した。攪拌を 1 時間 -78 °C で続けた。反応を塩化アンモニウムで反応停止させ、室温まで加温し、酢酸

50

エチルで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～80%の酢酸エチル）によって精製して、162B（0.32g、44%の収率）が得られた。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ ppm 1.13 - 1.24 (m, 9 H) 1.45 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 4.79 - 4.86 (m, 1 H) 6.01 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.44 - 7.53 (m, 1 H) 8.19 (dd, J=9.09, 2.78 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=2.78 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 355.3 (M+H)⁺.

162C:

【化729】



10

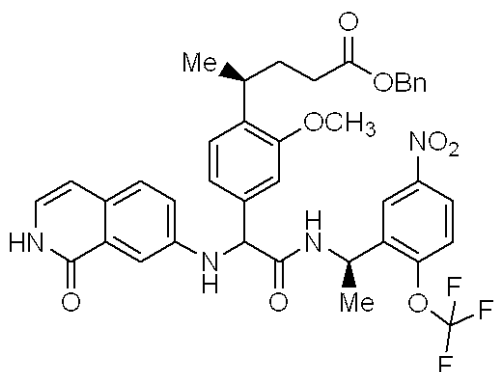
【0878】

MeOH（2 mL）中の162B（0.32g、0.903 mmol）に、HCl（ジオキサン中に4 M、0.226 mL、0.903 mmol）を加えた。反応を室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を真空下で乾燥させて、162C（0.25g、97%）がオレンジ色固形物として得られた。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ ppm 1.60 (d, J=7.07 Hz, 3 H) 4.83 (t, J=6.82 Hz, 1 H) 7.59 - 7.69 (m, 1 H) 8.37 (dd, J=9.09, 2.78 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=2.78 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z 251.2 (M+H)⁺.

20

162D:

【化730】



30

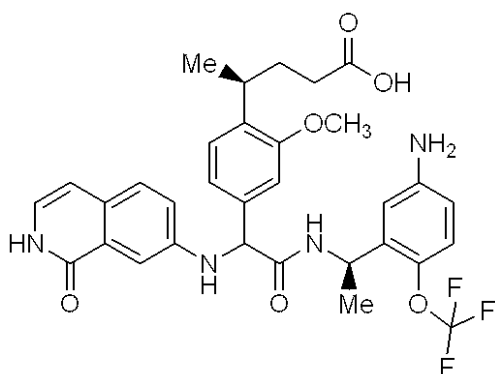
【0879】

41Eの調製に用いた手順と同様に、134B（0.25g、0.731 mmol）、中間体3（0.117g、0.731 mmol）および2-オキシ酢酸水和物（0.067g、0.731 mmol）の混合物を反応させた。生じた溶液を、BOPおよびDIEAを用いて162Cと反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（0～10%のジクロロメタン/メタノール）によって精製して、162D（0.54g、99%）が茶色固形物として得られた。¹H NMRにより回転異性体およびジアステレオマーの混合物が示された；MS (ESI) m/z 747.6 (M+H)⁺.

40

162E:

【化 7 3 1】



10

【0880】

162D (0.54 g、0.723 mmol) および 10% の Pd/C (0.1 g) に、MeOH (5 mL) および水 (2 mL) を、窒素下に加えた。フラスコに N₂ をパージした。数滴の 1.0 N の HCl を加えた。その後、H₂ バルーンを系に導入し、パージおよび脱気した (3×)。反応を室温で 6 時間攪拌した。触媒をセライト (登録商標) で濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を合わせ、蒸発させ、凍結乾燥して、162E (0.45 g、99%) が黄色固形物として得られた。¹H NMR により回転異性体およびジアステレオマーの混合物が示された；MS (ESI) m/z 627.5 (M+H)⁺。

20

実施例 162

【0881】

CH₂Cl₂ (60 mL) および DMF (6 mL) 中の BOP (0.635 g、1.436 mmol) および DMAP (0.351 g、2.87 mmol) の溶液に、室温で、DMF (5.0 mL) 中の 162E (0.45 g、0.718 mmol) および DIEA (0.376 mL、2.154 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 10 時間かけて加えた。反応混合物に 0.5 N の HCl (30 mL) を加え、10 分間攪拌した。有機層を収集し、水性物を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を蒸発させた後、粗残渣を 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA に溶かし、C18 Phenomenex Luna カラム (30 mm × 100 mm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した (3 回の注入)。分割は勾配方法を用いて行った：10 分間で 20~100% の B；その後、2 分間で 100% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA である。所望の画分を収集し、異性体を、キラル OD カラムを備えた調製用 HPLC を用いてさらに精製および分割した。残渣をヘプタン中の 50% の MeOH/EtOH に溶かした。分割は以下の均一濃度方法を用いて行った：0.1% の DEA を含む 10% の 1:1 のエタノール/メタノール：90% のヘプタンで 40 分間、流速 20 mL/分。第 1 のピーク (保持時間 = 11.2 分、30 mg、7% の収率) は実施例 162 であることが確認された：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 3.50 (s, 3 H) 5.05 - 5.18 (m, 2 H) 6.49 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 6.53 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 6.64 (s, 1 H) 6.73 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=7.07 Hz, 1 H) 7.09 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.18 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 7.29 - 7.46 (m, 4 H)。MS (ESI) m/z 609.5 (M+H)⁺。分析用 HPLC (方法 B)：カラム A：8.05 分、99%；カラム B：7.27 分、95%。

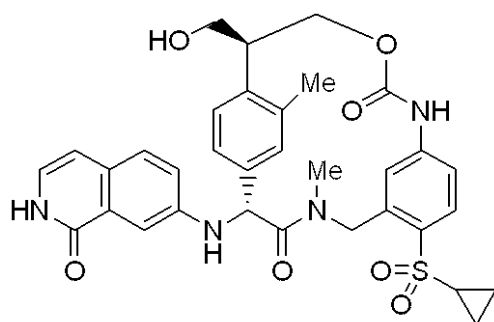
30

40

(実施例 163)

(2R, 15S) - 7-シクロプロパンスルホニル-15-ヒドロキシメチル-4, 20-ジメチル-2- (1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ) - 13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14. 2. 2. 1^{6,10}] ヘニコサー 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

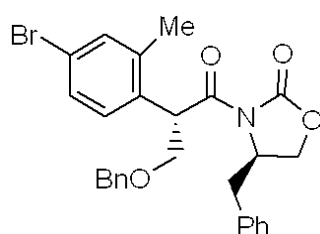
【化 7 3 2】



10

1 6 3 A :

【化 7 3 3】



【0 8 8 2】

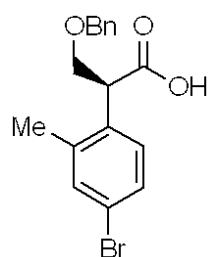
20

CH₂Cl₂ (30 mL) 中の (R) - 4 - ベンジル - 3 - (2 - (4 - ブロモ - 2 - メチルフェニル) アセチル) オキサゾリジン - 2 - オン (3.4 g、8.76 mmol) の溶液に、TiCl₄ (9.19 mL、9.19 mmol) を 0℃ で加えて、黄色溶液が形成され、その後、DIEA (1.682 mL、9.63 mmol) を 0℃ で加えて、青色溶液が形成された。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。ベンジルククロメチルエーテル (2.74 g、17.51 mmol) を加え、2 時間 0℃ で攪拌を続けた。青色が消えた。反応を水によって反応停止させ、EtOAc によって希釈した。有機層を飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0 ~ 50 % の EtOAc) によって精製して、163A (3.9 g、7.67 mmol、88 % の収率) が無色の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.43 (s, 3 H) 2.89 (dd, J=13.40, 9.01 Hz, 1 H) 3.31 (dd, J=13.62, 2.64 Hz, 1 H) 3.52 (dd, J=9.23, 4.39 Hz, 1 H) 4.04 - 4.20 (m, 3 H) 4.47 - 4.68 (m, 2 H) 4.71 (t, J=8.35 Hz, 1 H) 5.47 (dd, J=9.67, 4.39 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.18 - 7.37 (m, 12 H). MS (ESI) m/z 508 (M+H)⁺.

30

1 6 3 B :

【化 7 3 4】



40

【0 8 8 3】

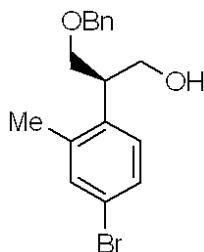
THF (30 mL) および水 (10.00 mL) 中の 163A (4.15 g、8.16 mmol) に、0℃ で、過酸化リチウムの溶液 (水 (8 mL) 中で過酸化水素 (4.17 mL、40.8 mmol) を水酸化リチウム (0.293 g、12.24 mmol) に加えることによって調製) を滴下した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応を飽和亜硫酸ナトリウムで反応停止させ、有機溶媒を蒸発させた。残りの溶液を 50 mL の水によって希釈し、ジクロロメタン (2 × 20 mL) で抽出した。濃 HCl を用いて水層を酸性化し

50

た。その後、溶液を酢酸エチル（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶液を濾過し、濃縮して、163B（ 2.8 g 、 8.02 mmol 、 98% の収率）が黄色油状物として得られた。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz , CDCl_3 ） δ ppm 2.31 (s, 3 H) 3.56 (dd, $J=9.23, 5.27 \text{ Hz}$, 1 H) 4.02 - 4.15 (m, 2 H) 4.34 - 4.65 (m, 2 H) 7.10 (d, $J=8.35 \text{ Hz}$, 1 H) 7.16 - 7.53 (m, 7 H).

163C:

【化735】



10

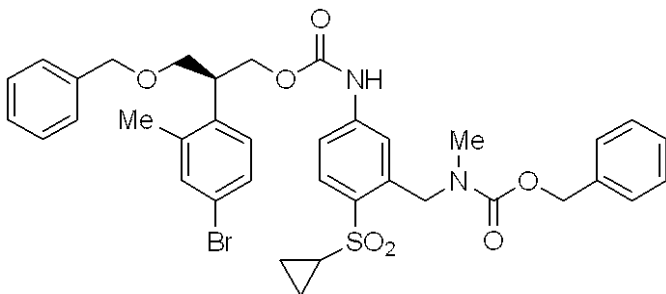
【0884】

THF（ 30 mL ）中の163B（ 2.8 g 、 8.02 mmol ）の溶液に、 0°C で、THF（ 11.23 mL 、 11.23 mmol ）中の 1.0 M の $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ を、 10 分間でゆっくりと加えた。混合物を 0°C から室温まで終夜撹拌した。反応を、 0°C で 5.0 mL の H_2O を加えることによって反応停止させ、EtOAcで希釈し、 10% の Na_2CO_3 で洗浄した。水性物をEtOAcで抽出した。合わせた有機を飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒の蒸発後、163C（ 2.5 g 、 7.46 mmol 、 93% の収率）が無色の液状物として得られた。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz , CDCl_3 ） δ ppm 2.32 (s, 3 H) 3.32 - 3.41 (m, 1 H) 3.60 - 3.89 (m, 4 H) 4.47 (s, 2 H) 7.13 (d, $J=8.35 \text{ Hz}$, 1 H) 7.20 - 7.34 (m, 7 H).

20

163D:

【化736】



30

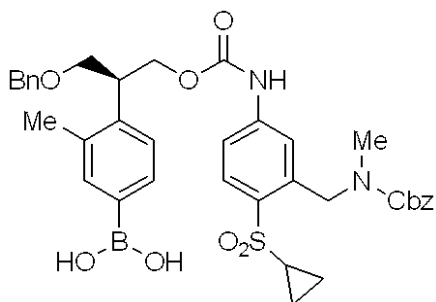
【0885】

29Aの調製に用いた手順と同様に、39E（ 300 mg 、 0.801 mmol ）を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで163CおよびTEAと反応させた。粗生成物をシリカゲルカラム（ 40 g ）に加え、EtOAc／ヘキサン（ $0 \sim 100\%$ ）で溶出させて、163D（ 0.54 g 、 91% の収率）が無色の油状物として得られた。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ppm 0.80 - 1.05 (m, 4 H) 2.27 (s, 3 H) 2.46 (s, 3 H) 2.85 - 3.01 (m, 4 H) 3.47 - 3.78 (m, 3 H) 4.30 (dd, $J=10.55, 7.47 \text{ Hz}$, 1 H) 4.38 - 4.50 (m, 3 H) 5.01 (s, 1 H) 5.11 (s, 1 H) 7.03 - 7.15 (m, 1 H) 7.15 - 7.49 (m, 13 H) 7.61 (d, $J=16.70 \text{ Hz}$, 1 H) 7.71 (t, $J=7.25 \text{ Hz}$, 1 H). MS (ESI) m/z 735、737 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

40

163E:

【化 7 3 7】



【0 8 8 6】

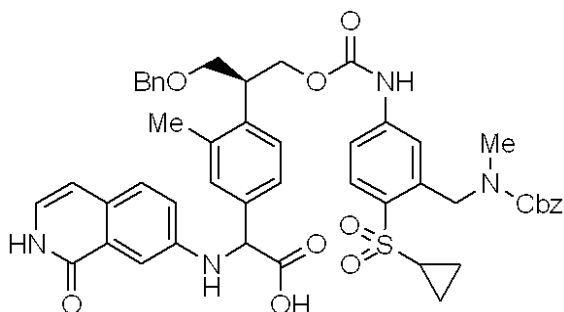
10

29Bの調製に用いた手順と同様に、163D (520mg、0.707mmol) をビス(ネオペンチルグリコレート)ジボロン)、酢酸カリウムおよび(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ージクロロパラジウム(II)と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(2%~100%のEtOAc/ヘキサン)および調製用HPLC(CH₃CN/H₂O、0.1%のTFA)によって精製して、163E (317mg、0.389mmol、55.1%の収率)が白色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 0.79 - 0.92 (m, 1 H) 1.01 - 1.24 (m, 3 H) 2.36 (s, 3 H) 3.01 - 3.09 (m, 4 H) 3.65 - 3.73 (m, 2 H) 3.74 - 3.82 (m, 1 H) 4.40 (dd, J=10.55, 6.59 Hz, 1 H) 4.49 - 4.58 (m, 3 H) 4.91 - 4.99 (m, 2 H) 5.07 (s, 1 H) 5.18 (s, 1 H) 7.05 - 7.62 (m, 15 H) 7.76 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 701 (M+H)⁺。

20

163F:

【化 7 3 8】



30

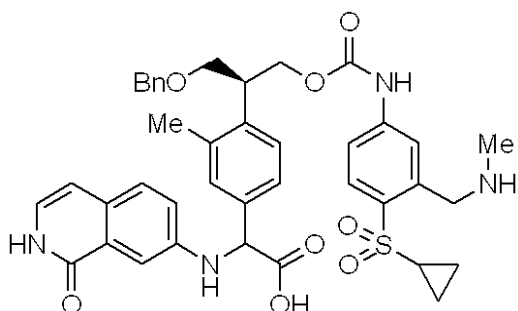
【0 8 8 7】

1Eの調製に用いた手順と同様に、163E (300mg、0.368mmol)、中間体3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー(C H₂Cl₂中に1%~20%のMeOH)によって精製して、163F (300mg、0.344mmol、93%の収率)がわずかに黄色の固形物として得られた。MS (ESI) m/z 873 (M+H)⁺。¹H NMRにより、ジアステレオアイソマーおよびロトマーの混合物が示された。

163G:

【化 7 3 9】

40



【0 8 8 8】

50

EtOAc (10 mL) および MeOH (20 mL) 中の 163F (300 mg、0.344 mmol) の溶液に、10%の Pd/C (60 mg) を加えた。混合物を H₂ バルーン下で 2 時間攪拌した。Pd/C を濾過した。濾液を濃縮して、163G が得られた。MS (ESI) m/z 739 (M+H)⁺。¹H NMR により、ジアステレオアイソマーの混合物が示された。

実施例 163

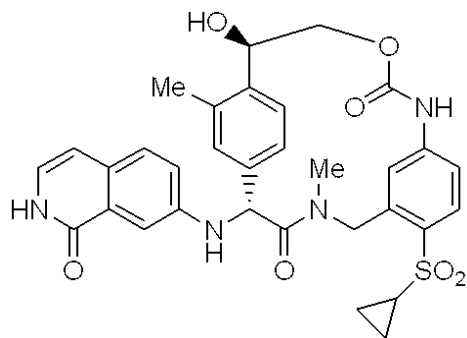
【0889】

CH₂Cl₂ (60 mL) および DMF (6 mL) 中の BOP (192 mg、0.433 mmol) および DMAP (106 mg、0.866 mmol) の溶液に、室温で、DMF (5.0 mL) 中の 163G (160 mg、0.217 mmol) および DIEA (0.076 mL、0.433 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 10 時間かけて加えた。反応混合物に 0.5 N の HCl (30 mL) を加え、10 分間攪拌した。有機層を収集し、水性物を CH₂Cl₂ で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の蒸発後、粗残渣を、C18 Phenomenex Luna カラム (30 mm × 100 mm、5 μ) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した。分割は勾配方法を用いて行った：10 分間で 20 ~ 100% の B；その後、2 分間で 100% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル - 10% の水 - 0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル - 90% の水 - 0.1% の TFA である。所望の画分を収集し、異性体を、50% の (50/50 のメタノール - エタノール) : 50% のヘプタン、UV 検出：254 nm、流速 20 mL/分の均一濃度方法を用いた、Regis Wheelk-01 (R, R)、250 × 4.6 mm カラムを備えた調製用 HPLC を用いて、さらに精製および分割した。16.98 分の保持時間に溶出されたピークを濃縮して、実施例 163 (4.3 mg、12% の収率) が白色凍結乾燥物として得られた：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.98 - 1.10 (m, 2 H) 1.19 - 1.36 (m, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 2.74 - 2.93 (m, 1 H) 3.41 (s, 3 H) 3.49 - 3.60 (m, 1 H) 3.82 - 3.90 (m, 1 H) 3.89 - 4.01 (m, 1 H) 4.18 - 4.35 (m, 2 H) 4.75 (t, J=10.77 Hz, 1 H) 5.65 (s, 1 H) 5.76 (d, J=17.58 Hz, 1 H) 6.41 (s, 1 H) 6.54 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.80 - 6.85 (m, 1 H) 6.90 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 3 H) 7.66 (d, J=7.47 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.79 Hz, 1 H)。MS (ESI) m/z 631 (M+H)⁺；分析用 HPLC (方法 A)：カラム A：5.82 分、96%；カラム B：5.75 分、95% として得られた。

(実施例 164)

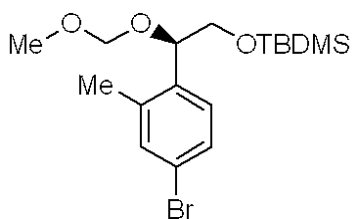
(2R, 15R) - 7-シクロプロパンスルホニル-15-ヒドロキシ-4, 17-ジメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化740】



164A：

【化 7 4 1】

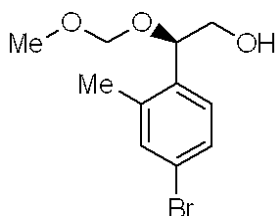


【 0 8 9 0 】

ジクロロメタン（40 mL）中の40 E（2.8 g、8.11 mmol）に、DMA P（0.099 g、0.811 mmol）およびDIEA（7.08 mL、40.5 mmol）、次いでMeOCH₂Cl（1.848 mL、24.32 mmol）を加えた。混合物を65℃で3.0時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を0.5 NのHClで洗浄し、有機層を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中に0～30%のEtOAc）によって精製して、164 A（2.82 g、7.24 mmol、89%の収率）が透明な液状物として得られた。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ ppm -0.02（s, 3 H）0.01（s, 3 H）0.86（s, 9 H）2.33（s, 3 H）3.35（s, 3 H）3.62（dd, J=10.99, 4.39 Hz, 1 H）3.76（dd, J=10.77, 7.69 Hz, 1 H）4.52（d, J=6.59 Hz, 1 H）4.64（d, J=6.59 Hz, 1 H）4.90（dd, J=7.69, 4.17 Hz, 1 H）7.27（d, J=9.23 Hz, 2 H）7.30 - 7.35（m, 1 H）。

1 6 4 B :

【化 7 4 2】

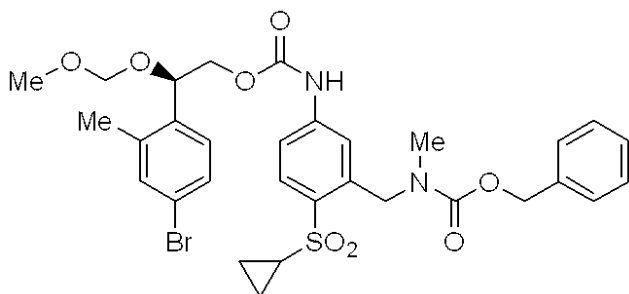


【 0 8 9 1 】

THF (20 mL) 中の 164A (2.8 g, 7.19 mmol) に、0℃で、THF (10.79 mL, 10.79 mmol) 中の 1.0N の TBAF を加えた。混合物を室温で 1.0 時間攪拌した。これを EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl で反応停止させた。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中に 0～50% の EtOAc）によって精製して、164B (1.9 g, 6.91 mmol, 96% の収率) が粘稠の油状物として得られた。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.32 (s, 3 H) 3.40 (s, 3 H) 3.52 - 3.71 (m, 2 H) 4.57 - 4.61 (m, 1 H) 4.61 - 4.67 (m, 1 H) 4.89 (dd, J=8.35, 3.52 Hz, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 2 H).

1 6 4 C :

【化 7 4 3】



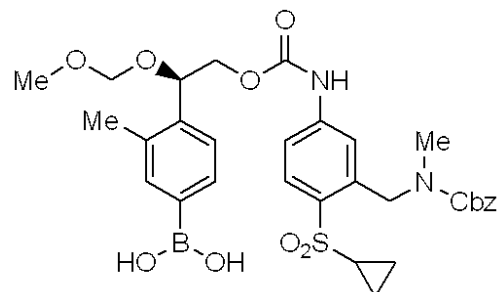
【 0 8 9 2 】

29Aの調製に用いた手順と同様に、39E (300mg、0.801mmol)を炭酸水素ナトリウムおよびホスゲン、次いで164BおよびTEAと反応させた。粗生成物

をシリカゲルカラム（40 g）に加え、EtOAc／ヘキサン（0～100％）で溶出させて、164C（510 mg、0.755 mmol、94％の収率）が白色固形物として得られた。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 0.83 - 0.95（m, 1 H）1.03（d, J=11.86 Hz, 3 H）2.34（s, 3 H）2.91 - 3.02（m, 4 H）3.21（s, 3 H）4.16 - 4.32（m, 2 H）4.45（d, J=6.59 Hz, 1 H）4.60（d, J=6.59 Hz, 1 H）4.88（s, 2 H）4.98 - 5.10（m, 2 H）5.15（s, 1 H）7.11 - 7.46（m, 8 H）7.50（d, J=7.91 Hz, 1 H）7.61 - 7.70（m, 1 H）7.76（t, J=7.69 Hz, 1 H）；MS（ESI）m/z 675、677（M+H）⁺。

164D：

【化744】

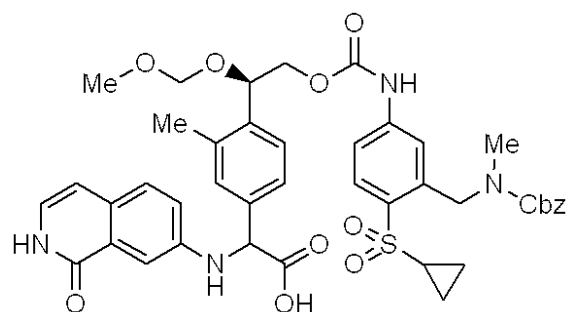


【0893】

29Bの調製に用いた手順と同様に、164C（500 mg、0.740 mmol）をビス（ネオペンチルグリコラート）ジボロン）、酢酸カリウムおよび（1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）-ジクロロパラジウム（II）と反応させた。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（2％～100％のEtOAc／ヘキサン）および調製用HPLC（CH₃CN／H₂O、0.1％のTFA）によって精製して、164D（298 mg、0.395 mmol、53.4％の収率）が白色固形物として得られた。¹H NMR（400 MHz, アセトニトリル-d₃）δ ppm 0.80 - 1.35（m, 4 H）2.40および2.49（s, 3 H）2.51 - 2.73（m, 1 H）3.02（s, 3 H）3.30および3.32（s, 3 H）4.24 - 4.34（m, 2 H）4.49および4.54（d, J=6.59 Hz, 1 H）4.61および4.65（d, J=6.59 Hz, 1 H）4.91（s, 2 H）5.06（s, 1 H）5.12 - 5.27（m, 2 H）7.12（s, 1 H）7.23（s, 2 H）7.32 - 7.49（m, 3 H）7.60（q, J=7.62 Hz, 3 H）7.80（d, J=6.59 Hz, 1 H）7.91 - 8.04（m, 1 H）8.21（s, 1 H）；MS（ESI）m/z 641（M+H）⁺。

164E：

【化745】



【0894】

1Eの調製に用いた手順と同様に、164D（290 mg、0.384 mmol）、中間体3、およびグリオキシル酸一水和物を反応させ、フラッシュクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中に1％～20％のMeOH）によって精製して、164E（150 mg、0.221 mmol、57.5％の収率）がわずかに黄色の固形物として得られた。MS（ESI）m/z 831（M+H）⁺。¹H NMRにより、ジアステレオアイソマーおよびロトマーの混合物が示された。

164F：

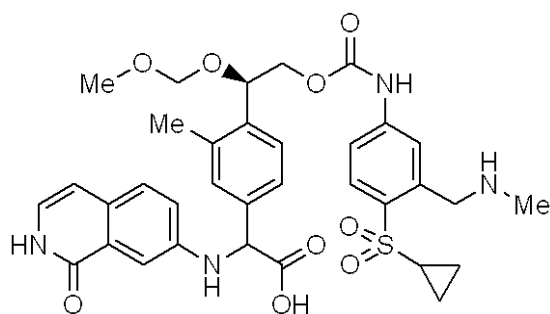
10

20

30

40

【化 7 4 6】



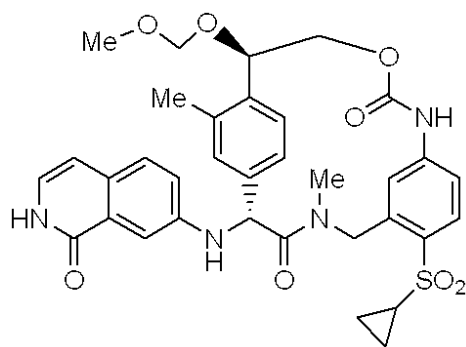
10

【0 8 9 5】

1 6 3 G の調製に用いた手順と同様に、1 6 4 E を水素化して、1 6 4 F が得られた。MS (ESI) m/z 679 ($M+H$)⁺。¹H NMR により、ジアステレオアイソマーの混合物が示された。

1 6 4 G :

【化 7 4 7】



20

【0 8 9 6】

CH₂Cl₂ (50 mL) および DMF (3 mL) 中の BOP (195 mg、0.442 mmol) および DMAP (108 mg、0.884 mmol) の溶液に、室温で、DMF (5.0 mL) 中の 1 6 4 F (150 mg、0.221 mmol) および DIEA (0.077 mL、0.442 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して 10.0 時間かけて室温で加えた。反応を H₂O によって反応停止させ、有機層をブラインによって洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。粗物質を調製用 HPLC (CH₃CN/H₂O、0.1% の TFA)、その後、60%の (50/50 のメタノール-エタノール) : 40% のヘプタン、20 mL/分で溶出させるキラル Regis Wheel-01 (R, R)、250 × 20 mm カラムによって精製して、第 1 のピーク (保持時間 = 6.21 分) および第 2 のピーク (保持時間 = 12.4 分) が得られた。第 2 のピークは 1 6 4 G であることが確認された。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 1.15 (d, J=6.59 Hz, 3 H) 1.91 (s, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 3.13 - 3.24 (m, 5 H) 3.73 - 3.91 (m, 2 H) 5.28 (d, J=16.70 Hz, 1 H) 5.58 (s, 1 H) 6.40 (d, J=23.73 Hz, 1 H) 6.59 - 6.92 (m, 4 H) 7.01 - 7.40 (m, 6 H) 7.54 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 661 ($M+H$)⁺。

30

40

実施例 1 6 4

【0 8 9 7】

MeOH (4 mL) および MeCN (4.00 mL) に濃 HCl (120 μL) を加えた。1 6 4 G (8 mg、0.012 mmol) に、上記調製した溶液 (1.0 mL) を加えた。反応を 65 °C で 30 分間、マイクロ波反応器内で攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を、C18 Phenomenex Luna AXIA カラム (30 mm × 75 cm、5 μm) を備えた調製用 HPLC によって、UV 検出器を 254 nm に設定して精製した。分割は勾配方法を用いて行った：10 分間で 10 ~ 90% の B；その後、2 分間で 90% の B、流速 40 mL/分。溶媒 B は 90% のアセトニトリル-10% の水-0.1% の TFA であり、溶媒 A は 10% のアセトニトリル-90% の水-0.1% の TFA で

50

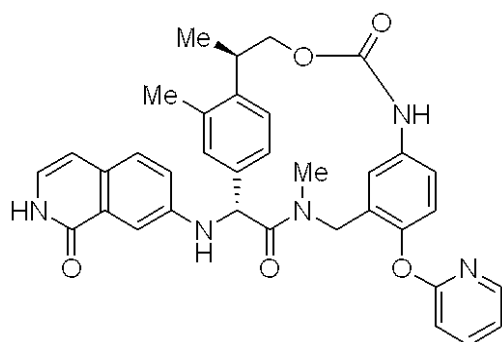
ある。保持時間 = 5.49 分。実施例 164 (7 mg、9.58 μ mol、79% の収率) が白色凍結乾燥物として得られた。キラル HPLC: カラム: Regis Wheel-01 (R, R)、250 $\times$ 4.6 mm、内径 10 μ m、移動相: 60% の (50/50 のメタノール-エタノール): 40% のヘプタン、UV 検出: 254 nm、保持時間 5.96 分。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.03 - 1.28 (m, 4 H) 2.38 (s, 3 H) 2.83 - 2.92 (m, 1 H) 3.24 (s, 3 H) 4.05 - 4.18 (m, 1 H) 4.31 (d, J=17.14 Hz, 1 H) 4.56 (t, J=10.33 Hz, 1 H) 5.19 (dd, J=10.33, 5.05 Hz, 1 H) 5.80 (d, J=17.14 Hz, 1 H) 5.89 (s, 1 H) 6.41 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 6.66 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 6.81 - 6.88 (m, 1 H) 7.17 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.44 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.55 - 7.62 (m, 1 H) 7.67 (dd, J=8.13, 4.17 Hz, 2 H) 7.72 - 7.76 (m, 1 H) 8.01 (s, 1 H). MS (ESI) m/z 617 (M+H)⁺。分析用 HPLC (方法 B): カラム A: 5.87 分、100%; カラム B: 5.80 分、94%。

10

(実施例 165)

(2R, 15R) - 4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-7-(ピリジン-2-イルオキシ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

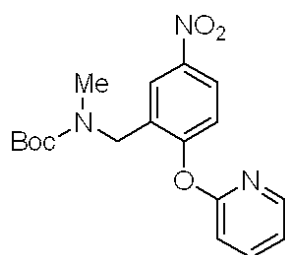
【化 748】



20

165A:

【化 749】



30

【0898】

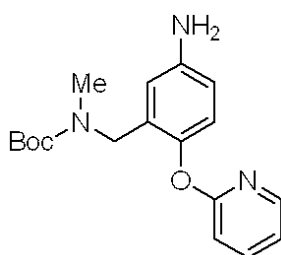
中間体 18 (1.000 g、2.90 mmol)、ピリジン-2(1H)-オン (0.275 g、2.90 mmol)、キノリン-8-オール (0.084 g、0.579 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.110 g、0.579 mmol) および炭酸カリウム (0.520 g、3.77 mmol) を DMSO (2.90 mL) 中で混合した。反応混合物を脱気し (3 $\times$ Ar/真空)、密封し、100 $^{\circ}$ C で終夜加熱した。反応混合物を NH₃ (水溶液、10%、20 mL) 中に注ぎ、その後、EtOAc (50 mL) を加えた。混合物を 10 分間激しく攪拌した。水相を分離し、EtOAc (3 $\times$) で抽出した。合わせた有機相を水 (2 $\times$)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、蒸発させた。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィー: 0~80% の EtOAc/hex によって精製して、165A (0.360 g、1.002 mmol、34.6% の収率) が黄色油状物として得られた。MS (ESI) m/z 360.1 (M+H)⁺。¹H-NMR: (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 - 8.30 (3 H, m), 7.79 (1 H, d, J=7.15 Hz), 7.19 (1 H, d, J=8.25 Hz), 6.99 - 7.15 (2 H, m), 4.43 - 4.61 (2 H, m), 2.79 - 2.98 (3 H, m), 1.47 (9 H, d, J=18.15 Hz).

40

50

1 6 5 B :

【化 7 5 0】



【0 8 9 9】

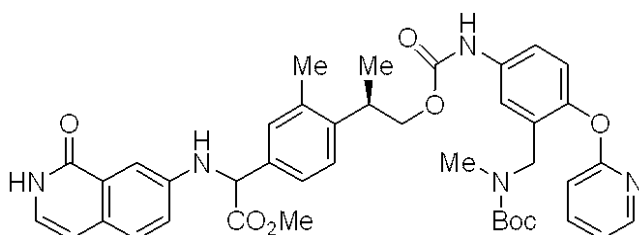
10

メタノール (10 mL) および THF (2 mL) 中の 1 6 5 A (0.360 g、1.002 mmol) の溶液に、亜鉛 (粉末) (0.655 g、10.02 mmol) および塩化アンモニウム (1.072 g、20.03 mmol) を加えた。生じた溶液を 40 °C で終夜撹拌した。MeOH を減圧下で除去した。固形残渣に、 Na_2CO_3 (水溶液、100 mL) および EtOAc (150 mL) を加え、懸濁液を 10 分間激しく撹拌した。混合物を濾過し、固形残渣を EtOAc (3×) で洗浄した。合わせた有機相を水 (2×) およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー：0～100% の EtOAc / hex. によって精製して、1 6 5 B (0.288 g、0.874 mmol、87% の収率) が無色のシロップとして得られた。MS (ESI) m/z 330.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H-NMR: (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.16 (1 H, d, $J=3.30$ Hz), 7.63 (1 H, d, $J=5.50$ Hz), 6.93 (1 H, d, $J=4.40$ Hz), 6.88 (1 H, d, $J=8.25$ Hz), 6.82 (1 H, d, $J=6.60$ Hz), 6.53 - 6.69 (2 H, m), 4.31 (2 H, d, $J=13.75$ Hz), 3.63 (2 H, br. s.), 2.71 - 2.89 (3 H, m), 1.44 (9 H, d, $J=19.25$ Hz).

20

1 6 5 C :

【化 7 5 1】



30

【0 9 0 0】

DCM (10 mL) 中の 1 6 5 B (0.288 g、0.874 mmol) および炭酸水素ナトリウム (0.245 g、2.91 mmol) の混合物に、0 °C で、ホスゲン (トルエン中に 20%) (0.865 mL、1.749 mmol) を加えた。混合物を 0 °C で 30 分間撹拌し、その後、濾過した。濾液を濃縮した。生じた油状物を DCM (5 mL) に溶かし、0 °C まで冷却し、DCM (2 mL) 中の中間体 1 6 (0.222 g、0.583 mmol) の溶液を加え、次いで TEA (0.406 mL、2.91 mmol) を加えた。混合物を 0 °C で 1 時間撹拌し、その後、室温で 3 時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、生じた残渣を 0～100% の EtOAc / ヘキサンのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1 6 5 C (0.139 g、0.189 mmol、32.4% の収率) が黄色ガラスとして得られた。MS (ESI) m/z 736.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

40

1 6 5 D :

CN(C)Cc1ccc(OC2=CC=CC=N2)cc1NC(=O)OC[C@H](C)c3ccc(NC(=O)c4ccc5c(c3)nc(=O)[nH]5)cc4C(=O)O

10

THF (1.5 mL)、MeOH (1.5 mL) および水 (1 mL) 中の 165C (0.139 g、0.189 mmol) の溶液に、0℃で、水酸化リチウム (0.023 g、0.945 mmol) を加えた。反応混合物を 0℃で 1.5 時間攪拌し、その後、水で希釈した。揮発性溶媒を減圧下で除去した。残りの水相を Et₂O で抽出した。水相を標準クエン酸水溶液で約 pH 3 まで酸性化し、その後、EtOAc (5×) で抽出した。合わせた有機相を水 (3×) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、カルボン酸が黄色泡沫として得られた。EtOAc (5 mL) および DCM (5 mL) 中のこの生成物の溶液に、HCl (ジオキサン中に 4 M、5 mL) を加えた。反応混合物を 1 時間、室温で攪拌し、その後、濃縮して、165D (0.114 g、0.173 mmol、92% の収率) が白色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 622.2 (M+H)⁺。

20

【 0 9 0 2 】

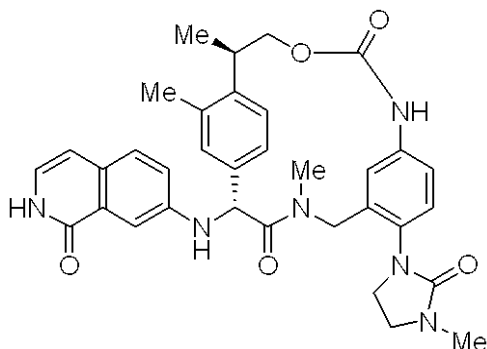
DCM (75 mL) および DMF (10 mL) 中の BOP (306 mg、0.693 mmol) および DMAP (148 mg、1.213 mmol) の溶液に、40℃で、DMF (5 mL) 中の 165D (114 mg、0.173 mmol) および DIEA (0.346 mmol) の溶液を、シリンジポンプを介して3時間で滴下した。反応を加熱浴から取り外し、30分間攪拌し、その後、H₂O (1 mL) で反応停止させ、濃縮した。残渣を調製用 HPLC (CH₃CN/H₂O+TFA) によって精製した。ジアステレオマーをキラル HPLC (R, R-Whelk-O カラム (21.1×250 mm、100%の(1:1の MeOH/EtOH)、20 mL/分) によって分割して、不活性ジアステレオマー、保持時間=5.06分、次いで実施例165 (15.34 mg、0.025 mmol、29.3%の収率)、保持時間=12.28分。MS (ESI) m/z 604.3 (M+H)⁺。 ¹H-NMR: (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.09 (1 H, d, J=3.85 Hz), 7.73 - 7.83 (1 H, m), 7.63 (1 H, d, J=8.24 Hz), 7.42 (1 H, d, J=8.25 Hz), 7.39 (2 H, dd, J=5.50, 2.75 Hz), 7.19 - 7.28 (2 H, m), 7.07 (1 H, dd, J=7.15, 4.95 Hz), 6.90 (3 H, t, J=7.15 Hz), 6.76 (1 H, dd, J=8.24, 2.75 Hz), 6.53 (1 H, d, J=7.15 Hz), 6.02 (1 H, d, J=2.75 Hz), 5.62 (1 H, s), 5.30 (1 H, d, J=17.04 Hz), 4.66 (1 H, t, J=10.99 Hz), 3.96 (1 H, dd, J=10.72, 4.12 Hz), 3.76 (1 H, d, J=17.04 Hz), 3.42 - 3.54 (1 H, m), 3.28 (3 H, s), 2.34 (3 H, s), 1.30 (3 H, d, J=6.60 Hz). 分析用 HPLC (方法A): カラムA: 7.14分、99%; カラムB: 7.01分、99%。

30

40

(2 R, 15 R) - 4, 15, 17-トリメチル-7-(3-メチル-2-オキソイミ
ダゾリジン-1-イル)-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イ
ルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14. 2. 2. 1^{6, 10}] ヘ
ニコサ-1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 1
2-ジオン

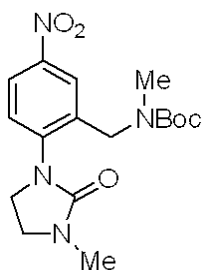
【化 7 5 3】



10

166A:

【化 7 5 4】



20

【0903】

脱気し、 N_2 を満たした密封チューブ内の中間体18 (518mg、1.5mmol)、1-メチルイミダゾリジン-2-オン (225mg、2.250mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン (260mg、0.450mmol)、酢酸パラジウム(II) (67.4mg、0.300mmol)、および炭酸セシウム (977mg、3.00mmol)の混合物に、トルエン(5mL)を加えた。混合物を90℃で60時間攪拌し、その後、水で反応停止させ、DCM(3×)で抽出した。合わせた有機層を1NのHCl、飽和 $NaHCO_3$ およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(0~100%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、166A(430mg、1.121mmol、74.7%の収率)が得られた。MS (ESI) m/z 365.4 (M+H)⁺。

30

実施例166

【0904】

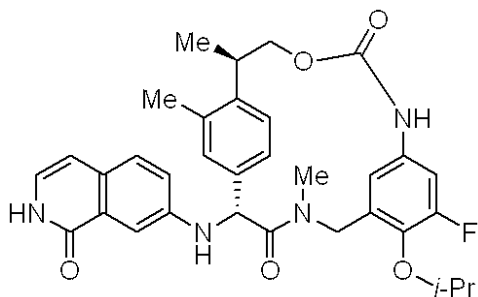
実施例165を調製するシーケンスに従って、166Aを用いて実施例166を調製した。Chiralcel OD-H 250×20mm(長さ×外径)；20mL/分、70:30の(1:1のMeOH/EtOH)/ヘプタンにより、実施例166、次いでフェニルグリンジアステレオマーが得られた。MS (ESI) m/z 609.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ ppm 7.37 - 7.62 (m, 4 H) 7.26 - 7.32 (m, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.09 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 6.92 - 6.97 (m, 1 H) 6.70 - 6.76 (m, 1 H) 6.56 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.10 (s, 1 H) 5.66 (s, 1 H) 5.30 (d, J=16.70 Hz, 1 H) 4.61 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 3.84 - 3.99 (m, 2 H) 3.67 - 3.78 (m, 2 H) 3.42 - 3.56 (m, 3 H) 3.34 (s, 3 H) 2.77 - 2.88 (m, 3 H) 2.33 (s, 3 H) 1.30 (d, J=6.59 Hz, 3 H)。

40

(実施例167)

(2R, 15R)-8-フルオロ-7-イソプロポキシ-4,15,17-トリメチル-2-(1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4,11-ジアザトリシクロ[14.2.1]^{6,10}ヘニコサー1(19),6,8,10(21),16(20),17-ヘキサエン-3,12-ジオン

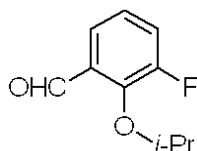
【化 7 5 5】



1 6 7 A :

10

【化 7 5 6】



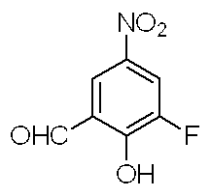
【0 9 0 5】

DMF (50 mL) 中の 3-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.36 g、9.71 mmol) の溶液に、2-ヨードプロパン (4.85 mL、48.5 mmol) を加えた。混合物を 55℃で終夜攪拌し、その後、H₂Oで反応停止させた。水相を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~10% の EtOAc) によって精製して、167A (1.58 g、8.59 mmol、88% の収率) が無色の油状物として得られた。MS (ESI) m/z 183.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10.32 (s, 1 H) 7.52 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 1 H) 6.96 - 7.04 (m, 1 H) 4.49 - 4.62 (m, 1 H) 1.28 (d, J=6.15 Hz, 6 H).

20

1 6 7 B :

【化 7 5 7】



30

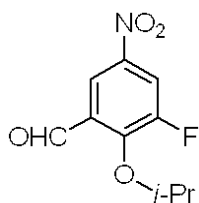
【0 9 0 6】

硝酸カリウム (220 mg、2.174 mmol) を、硫酸 (2 mL、37.5 mmol) 中の 167A (360 mg、1.976 mmol) の溶液に、0℃で、10分間かけて少量ずつ加えた。混合物を 0℃で 1.75時間攪拌し、その後、氷水に注いだ。水相を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~80% の EtOAc) によって精製して、167B (210 mg、1.134 mmol、57.4% の収率) が薄黄色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 11.62 (s, 1 H) 10.02 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.41 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.23 (dd, J=10.11, 2.64 Hz, 1 H).

40

1 6 7 C :

【化 7 5 8】



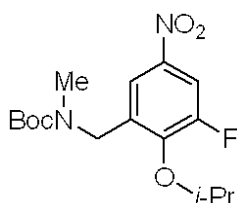
【0 9 0 7】

DMF (50 mL) 中の 1 6 7 B (188 mg、1.016 mmol) の溶液に、2-ヨードプロパン (0.508 mL、5.08 mmol) を加えた。混合物を 55℃ で終夜攪拌し、その後、反応 H₂O で停止させた。水相を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~40% の EtOAc) によって精製して、1 6 7 C (210 mg、0.915 mmol、90% の収率) が薄黄色固形物として得られた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 10.39 (s, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 8.18 (dd, J=11.64, 2.86 Hz, 1 H) 4.96 (td, J=6.15, 1.76 Hz, 1 H) 1.43 (d, J=6.15 Hz, 6 H).

10

1 6 7 D :

【化 7 5 9】



20

【0 9 0 8】

MeOH (6 mL) 中の 1 6 7 C (210 mg、0.924 mmol) の溶液に、メチルアミン (2 M、EtOH) (0.92 mL、1.85 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、0℃ まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (105 mg、2.77 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣を水 (5 mL) および THF (5 mL) 中の炭酸水素ナトリウム (123 mg、1.459 mmol) と混合した。(Boc)₂O (127 mg、0.583 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0~50% の EtOAc) によって精製して、1 6 7 D (322 mg、0.875 mmol、95% の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 343.4 (M+H)⁺。

30

実施例 1 6 7

【0 9 0 9】

実施例 1 6 5 を調製するシーケンスに従って、1 6 7 D を用いて実施例 1 6 7 を調製した。MS (ESI) m/z 587.5 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-D₄) δ ppm 7.60 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.35 - 7.43 (m, 3 H) 7.20 - 7.25 (m, 2 H) 6.89 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.48 - 6.55 (m, 2 H) 5.68 (s, 1 H) 5.62 (s, 1 H) 5.36 (d, J=17.14 Hz, 1 H) 4.62 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 4.37 - 4.47 (m, 1 H) 3.93 (dd, J=10.77, 4.17 Hz, 1 H) 3.88 (d, J=17.14 Hz, 1 H) 3.39 - 3.50 (m, 1 H) 3.27 (s, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 1.23 - 1.31 (m, 9 H)。

40

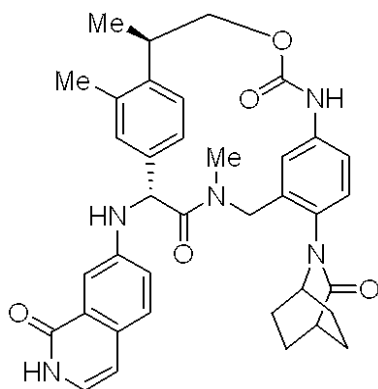
(実施例 1 6 8)

(2R, 15R) - 4, 15, 17 - トリメチル - 7 - (3 - オキソ - 2 - アザ - ビシクロ [2.2.2] オクト - 2 - イル) - 2 - (1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 7 - イルアミノ) - 13 - オキサ - 4, 11 - ジアザ - トリシクロ [14.2.2

50

． 1^{6,10}] ヘニコサー 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化 7 6 0】



10

【0910】

実施例 90 を調製するシーケンスに従って、ピペリジン-2-オンを 2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-オン (Chung, J. Y. L. and Ho, G. J. Syn. Comm., 2002, 32, 1985-1995) で置き換えることで実施例 168 が得られた。Chiralcel OD-H 250×20 mm (長さ×外径); 20 mL/分、50:50 の (1:1 の MeOH/EtOH) /ヘプタン、保持時間=4.52 分 (実施例 168) および 6.32 分 (フェニルグリシンジアステレオマー)。MS (ESI) m/z 634.3 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₃) δ ppm 7.39 - 7.63 (4 H, m), 7.29 (1 H, dd, J=8.79, 6.60 Hz), 7.18 (1 H, s), 7.05 - 7.11 (1 H, m), 6.93 - 7.00 (1 H, m), 6.71 - 6.81 (1 H, m), 6.56 (1 H, d, J=6.60 Hz), 6.17 (0.7 H, d, J=1.65 Hz), 6.02 (0.3 H, s), 5.67 (1 H, s), 5.57 (0.3 H, d, J=17.04 Hz), 5.13 (0.7 H, d, J=16.49 Hz), 4.63 (1 H, t, J=10.99 Hz), 3.81 - 4.01 (2.7 H, m), 3.66 (0.3 H, d, J=16.49 Hz), 3.48 (1 H, dd, J=18.14, 4.40 Hz), 3.36 (2 H, s), 3.17 (1 H, s), 2.61 (1 H, br. s.), 2.36 (1 H, s), 2.32 (2 H, s), 2.09 (2 H, d, J=6.05 Hz), 1.74 - 1.97 (6 H, m), 1.31 (3 H, d, J=7.15 Hz) アトロプ異性体: ~2:1. 分析用 HPLC (方法 A): カラム A: 6.31 分、95.9%; カラム B: 6.30 分、97.5%。

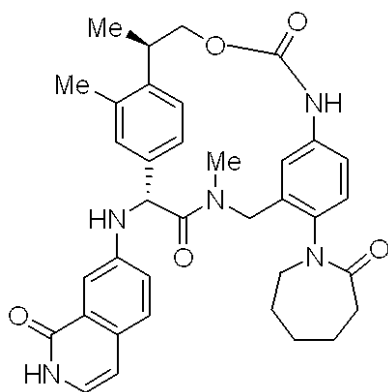
20

30

(実施例 169)

(2R, 15R)-4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-7-(2-オキソ-ペルヒドロアゼピン-1-イル)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ [14.2.2.1^{6,10}] ヘニコサー 1 (19), 6, 8, 10 (21), 16 (20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

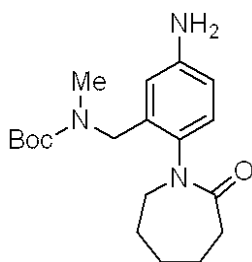
【化 7 6 1】



40

169A.

【化 7 6 2】



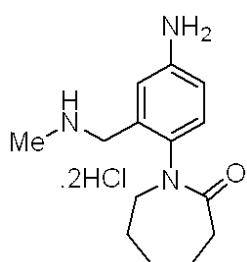
【0 9 1 1】

9 0 Bを調製するシーケンスに従って、ピペリジン-2-オンをアゼパン-2-オンで置き換えることで1 6 9 Aが得られた。MS (ESI) m/z 348.2 (M+H)⁺。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.88 (1 H, d, J=8.25 Hz), 6.57 (1 H, dd, J=8.52, 2.47 Hz), 6.48 (1 H, br. s.), 4.28 - 4.71 (1 H, m), 3.95 - 4.23 (1 H, m), 3.68 (3 H, s), 3.48 (2 H, d, J=4.95 Hz), 2.61 - 2.91 (4 H, m), 1.71 - 1.98 (6 H, m), 1.38 - 1.57 (9 H, m)。

10

1 6 9 B :

【化 7 6 3】



20

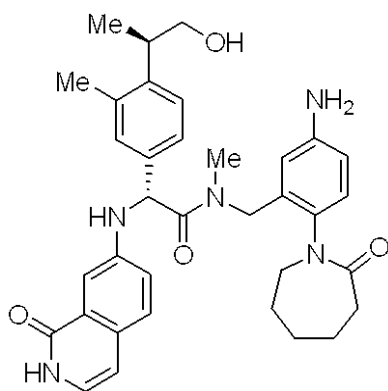
【0 9 1 2】

1 6 9 A (0. 3 2 8 g、0. 9 4 4 mmol) を Et O A c (5 mL) および D C M (5 mL) に溶かし、その後、H C l (ジオキサン中に 4 M、5 mL) を加えた。反応混合物を1時間、室温で攪拌した。溶媒を蒸発させて、1 6 9 B (0. 3 0 0 g、0. 9 3 7 mmol、99%の収率) がピンク色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 248.2 (M+H)⁺。

30

1 6 9 C :

【化 7 6 4】



40

【0 9 1 3】

4 1 Eの調製に用いた手順と同様に、中間体1 0 (2 4 1 mg、0. 7 8 1 mmol)、中間体3および2-オキソ酢酸水和物の混合物を反応させた。生じた溶液を、B O PおよびD I E Aを用いて1 6 8 B (3 0 0 mg、0. 9 3 7 mmol) と反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (1~15%のメタノール/塩化メチレン) で精製して、1 6 9 C (2 2 4 mg、0. 3 7 6 mmol、48.2%の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 596.3 (M+H)⁺。

50

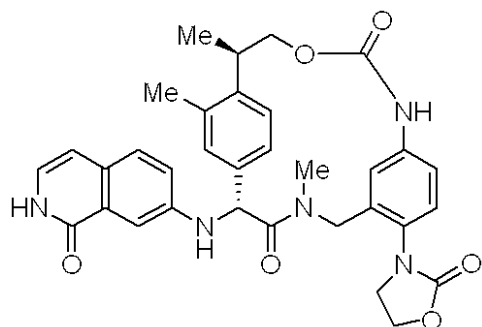
実施例 169

【0914】

実施例 90 を調製する手順に従って、169C (0.227 g、0.381 mmol) を環化して、実施例 169 (15.1 mg、0.024 mmol、12.75% の収率) が黄色粉末として得られた。Chiralcel OD-H 250×20 mm (長さ×外径)；20 mL/分、50：50 の (1：1 の MeOH/EtOH) /ヘプタン、保持時間 = 4.60 分 (実施例 169) および 7.82 分 (フェニルグリシンジアステレオマー)。MS (ESI) m/z 622.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.51 - 7.63 (2 H, m), 7.39 - 7.50 (2 H, m), 7.27 - 7.35 (1.3 H, m), 7.22 (0.7 H, s), 6.99 (2 H, dd, J=23.64, 7.70 Hz), 6.74 (1 H, dd, J=8.25, 2.75 Hz), 6.56 (1 H, d, J=7.15 Hz), 6.12 (0.7 H, d, J=2.20 Hz), 5.99 (0.3 H, d, J=2.20 Hz), 5.68 (1 H, s), 5.43 (0.3 H, d, J=17.04 Hz), 5.23 (0.7 H, d, J=17.04 Hz), 4.62 (1 H, t, J=10.72 Hz), 3.96 (1 H, dd, J=10.44, 3.85 Hz), 3.69 - 3.86 (3 H, m), 3.57 - 3.67 (1 H, m), 3.42 - 3.57 (2 H, m), 3.18 (1 H, s), 2.72 (1 H, d, J=10.44 Hz), 2.61 (1 H, dd, J=14.02, 7.97 Hz), 2.34 (1 H, s), 2.32 (2 H, s), 1.85 (6 H, d, J=18.14 Hz), 1.30 (3 H, d, J=7.15 Hz) アトロプ異性体. 分析用 HPLC (方法 A)：カラム A：6.33 分、98.0%；カラム B：6.33 分、100%。

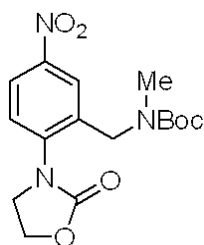
(実施例 170)

(2R, 15R) - 4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-7-(2-オキソ-オキサゾリジン-3-イル)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン
【化 765】



170A：

【化 766】



【0915】

166A を調製する手順に従って、1-メチルイミダゾリジン-2-オンを 2-オキサアゾリドンで置き換えることで 170A が得られた。MS (ESI) m/z 352.3 (M+H)⁺。

実施例 170

【0916】

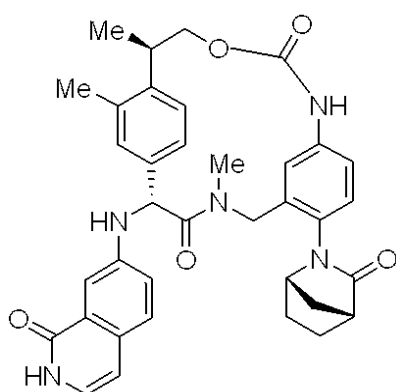
実施例 165 を調製するシーケンスに従って、170A を用いて実施例 170 を調製した。Chiralcel OD-H 250×20 mm (長さ×外径)；20 mL/分、25：75 の (1：1 の MeOH/EtOH) /ヘプタン + 0.1% の DEA (実施例 170)、次いでフェニルグリシンジアステレオマーが得られた。MS (ESI) m/z 596.5 (M+H)⁺。

H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-D₄) δ ppm 7.59 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=8.13 Hz, 2 H) 7.28 (dd, J=8.57, 2.42 Hz, 1 H) 7.18 - 7.23 (m, 2 H) 6.94 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.76 (dd, J=8.35, 2.20 Hz, 1 H) 6.55 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 6.15 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 5.66 (s, 1 H) 5.32 (d, J=16.70 Hz, 1 H) 4.62 (t, J=10.99 Hz, 1 H) 4.51 (t, J=7.91 Hz, 2 H) 3.86 - 4.05 (m, 4 H) 3.43 - 3.53 (m, 1 H) 3.32 (s, 3 H) 2.32 (s, 3 H) 1.30 (d, J=7.03 Hz, 3 H). 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 6.24 分、89.0% ; カラム B : 6.17 分、97.3%。

(実施例 171)

(2R, 15R) - 4, 15, 17-トリメチル-7-((1S, 4R) - 3-オキソ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-((1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化 767】



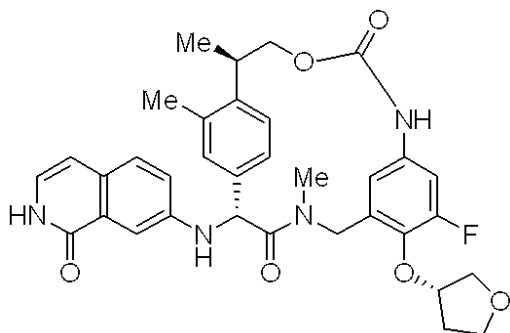
【0917】

実施例 90 を調製するシーケンスに従って、ピペリジン-2-オンを (1S, 4R) - 2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-オンで置き換えることで実施例 171 が得られた。Chiralcel OD-H 250×20mm (長さ×外径) ; 20mL / 分、60 : 40 の (1 : 1 の MeOH / EtOH) / ヘプタン、保持時間 = 4.48 分 (実施例 171) および 6.22 分 (フェニルグリシンジアステレオマー)。MS (ESI) m/z 620.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.54 - 7.60 (2 H, m), 7.42 (2 H, dd, J=11.55, 8.25 Hz), 7.30 (1 H, dd, J=8.52, 2.47 Hz), 7.24 (1 H, s), 6.96 (2 H, t, J=8.52 Hz), 6.72 (1 H, dd, J=8.25, 2.75 Hz), 6.55 (1 H, d, J=6.60 Hz), 6.13 (1 H, d, J=2.75 Hz), 5.69 (1 H, s), 5.28 (1 H, d, J=17.05 Hz), 4.60 (1 H, t, J=11.00 Hz), 4.17 (1 H, s), 3.95 (1 H, dd, J=10.72, 4.12 Hz), 3.82 (1 H, d, J=16.50 Hz), 3.46 (1 H, ddd, J=11.13, 7.01, 4.40 Hz), 3.28 (3 H, s), 2.86 (1 H, d, J=2.75 Hz), 2.31 (3 H, s), 2.13 (1 H, d, J=9.35 Hz), 2.01 - 2.10 (1 H, m), 1.88 - 1.96 (2 H, m), 1.66 - 1.75 (1 H, m), 1.56 (1 H, d, J=9.35 Hz), 1.29 (3 H, d, J=7.15 Hz). 分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 5.22 分、99% ; カラム B : 5.60 分、99%。

(実施例 172)

(2R, 15R) - 8-フルオロ-4, 15, 17-トリメチル-2-((1-オキソ-1, 2-ジヒドロイソキノリン-7-イルアミノ)-7-[(S) - (テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ]-13-オキサ-4, 11-ジアザトリシクロ[14.2.2.1^{6,10}]ヘニコサー1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

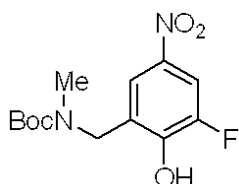
【化 7 6 8】



10

172A:

【化 7 6 9】



【0918】

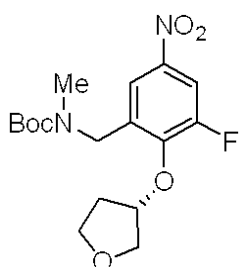
MeOH (6 mL) 中の 167B (90 mg、0.486 mmol) を含む丸底フラスコに、2 M のメチルアミン (30.2 mg、0.972 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。混合物を 0 °C まで冷却し、その後、水素化ホウ素ナトリウム (55.2 mg、1.459 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、濃縮した。残渣を水 (5 mL) および THF (5 mL) 中の炭酸水素ナトリウム (123 mg、1.459 mmol) と混合した。(Boc)₂O (127 mg、0.583 mmol) を加え、その後、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を EtOAc (3 ×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中に 0 ~ 50 % の EtOAc) によって精製して、172A (96 mg、0.317 mmol、65.1 % の収率) が黄色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 301.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 7.91 (dd, J=10.11, 2.64 Hz, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 4.36 (s, 2 H) 2.92 (s, 3 H) 1.46 (s, 9 H).

20

30

172B:

【化 7 7 0】



40

【0919】

THF (5 mL) 中の 172A (150 mg、0.5 mmol)、(R)-テトラヒドロフラン-3-オール (97 mg、1.100 mmol)、トリフェニルホスフィン (289 mg、1.100 mmol) の溶液に、0 °C で、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートを加えた。混合物を室温で 3 時間攪拌し、その後、濃縮し、粗生成物を調製用 HPLC によって精製して、172B (93 mg、0.251 mmol、50.2 % の収率) が得られた。MS (ESI) m/z 371.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.04 (d, J=1.86 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=18.02 Hz, 1 H) 5.38 (s, 1 H) 4.49 (d, J=5.71 Hz, 2 H) 3.95 - 4.14 (m, 2 H) 3.76 - 3.93 (m, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 2.24 (s, 2 H) 1.36 - 1.59 (m, 9 H).

50

実施例 172

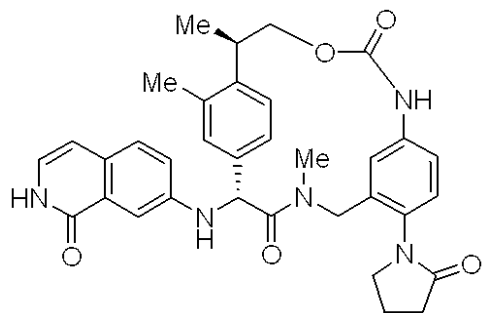
【0920】

実施例 165 を調製するシーケンスに従って、172B を用いて実施例 172 を調製した。R, R-Whelk-O カラム (21. 1 × 250 mm、100% の (1:1 の MeOH/EtOH)、20 mL/分) により、不活性ジアステレオマー、次いで実施例 172 が得られた。MS (ESI) m/z 615.5 (M+H)⁺。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 7. 04 分、94. 9% ; カラム B : 7. 15 分、94. 2%。

(実施例 173)

(2R, 15R) - 4, 15, 17-トリメチル-2-(1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-7-イルアミノ)-7-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-13-オキサ-4, 11-ジアザ-トリシクロ[14. 2. 2. 1^{6,10}]ヘニコサ-1(19), 6, 8, 10(21), 16(20), 17-ヘキサエン-3, 12-ジオン

【化771】

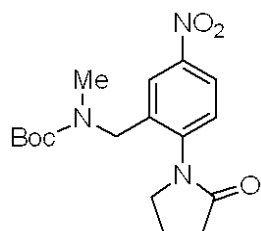


10

20

173A :

【化772】



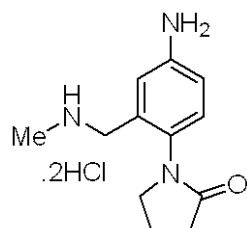
30

【0921】

90A を調製するシーケンスに従って、ピペリジン-2-オンをピロリジン-2-オンで置き換えることで 173A が得られた。MS (ESI) m/z 350.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 8.23 (dd, J=8.79, 2.75 Hz, 1 H) 8.13 (br. s., 1 H) 7.56 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 4.45 (s, 2 H) 3.88 (t, J=6.60 Hz, 2 H) 2.83 (br. s., 3 H) 2.61 (t, J=7.97 Hz, 2 H) 2.29 (quin, J=7.56 Hz, 2 H) 1.51 (br. s., 5 H) 1.41 (br. s., 4 H)。

173B :

【化773】



40

【0922】

メタノール (10 mL) 中の 173A (960 mg、2. 75 mmol) の溶液に、10% の Pd-C (40 mg、0. 038 mmol) を加えた。混合物を排気し、H₂ (3

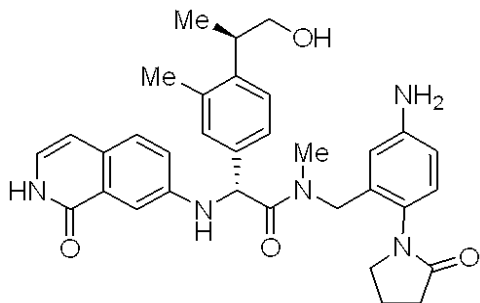
50

×) でフラッシュし、その後、H₂雰囲気下で20時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮した。生じた泡沫を酢酸エチル(5 mL)およびDCM(3 mL)に溶かし、その後、ジオキサン中の4 NのHCl(5 mL、20.00 mmol)で処理した。生じた懸濁液を室温で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、その後、EtOAc(2×)と同時に蒸発させて、173B(800 mg、2.74 mmol、100%の収率)がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 220.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ ppm 7.76 (d, J=2.75 Hz, 1 H) 7.61 - 7.65 (m, 1 H) 7.54 - 7.58 (m, 1 H) 4.15 (s, 2 H) 3.96 (t, J=7.15 Hz, 2 H) 2.81 (s, 3 H) 2.67 (t, J=7.97 Hz, 2 H) 2.31 (qu in, J=7.56 Hz, 2 H) 回転異性体。

1 7 3 C :

10

【化 7 7 4】



【 0 9 2 3 】

20

4 1 E の調製に用いた手順と同様に、中間体 1 0 (2 4 0 m g 、 0 . 7 7 8 m m o l) 、中間体 3 および 2 - オキソ酢酸水和物の混合物を反応させた。生じた溶液を、B O P および D I E A を用いて 1 7 3 B (3 9 8 m g 、 1 . 0 9 0 m m o l) と反応させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (1 ~ 1 5 % のメタノール / 塩化メチレン) で精製して、1 7 3 C (2 6 2 m g 、 0 . 4 6 2 m m o l 、 5 9 . 3 % の収率) がオフホワイト色固形物として得られた。MS (ESI) m/z 568.2 (M+H) ⁺。

实施例 173

【 0 9 2 4 】

実施例 90 を調製する手順に従って、173 C (0.262 g、0.462 mmol) を環化して、実施例 173 (32.8 mg、20% の収率) が黄色粉末として得られた。Chiralcel OD-H 250×20 mm (長さ×外径) ; 20 mL/分、50 : 50 の (1 : 1 の MeOH/EtOH) /ヘプタン、保持時間 = 7.40 分 (実施例 173) および 11.63 分 (フェニルグリシンジステレオマー)。MS (ESI) m/z 594.2 (M+H)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.57 (2 H, d, J=2.78 Hz), 7.37 - 7.47 (2 H, m), 7.30 (1 H, dd, J=8.72, 2.40 Hz), 7.23 (1 H, d, J=1.52 Hz), 7.09 (1 H, d, J=8.34 Hz), 6.95 (1 H, d, J=7.07 Hz), 6.75 (1 H, dd, J=8.21, 2.40 Hz), 6.54 (1 H, d, J=7.07 Hz), 6.13 (1 H, d, J=2.02 Hz), 5.67 (1 H, s), 5.24 (1 H, d, J=16.93 Hz), 4.61 (1 H, t, J=10.99 Hz), 3.94 (1 H, dd, J=10.86, 4.29 Hz), 3.72 - 3.84 (3 H, m), 3.40 - 3.53 (1 H, m), 3.28 (3 H, s), 2.52 (2 H, t, J=7.96 Hz), 2.30 (3 H, s), 2.14 - 2.25 (2 H, m), 1.28 (3 H, d, J=7.07 Hz)。分析用 HPLC (方法 A) : カラム A : 5.92 分、99.7% ; カラム B : 5.95 分、93.5%。

30

40

【 0 9 2 5 】

以下の表 1 は、上述した第 V I I a 因子アッセイで測定した、本発明の以下の実施例の第 V I I a 因子の K i 値を示す。

【表 1】

表 1

実施例番号	第 VIIa 因子の Ki(nM)
13	24.0, 40.4
14	1520
18	0.96
40	1.57
42	27.6
65	29.4, 34.0
76	0.69, 0.86, 0.87, 0.96, 1.14, 1.22
78	1.35, 1.38
79	0.88
82	0.61
84	1.44
86	1.95
117	21.9
118	28.1
121	23.6
124	33.2
128	26.6
144	3100
145	1300
148	2530
149	1210
151	1120
152	1060
153	1460
154	1000
158	27.1, 97.5
168	0.88

10

20

30

【0926】

前述の明細書は本発明の原理を教示しているが、実施例は例示目的のために提供し、本発明の実施には、以下の特許請求の範囲およびその均等物の範囲内にある、通常の変形、適応および／または改変がすべて包含されることを理解されたい。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/088032

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D255/04 C07D271/12 A61K31/395 A61P7/02		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/011222 A (MERCK & CO INC [US]; NANTERMET PHILIPPE G [US]; SELNICK HAROLD G [US];) 13 February 2003 (2003-02-13) page 1, lines 26-32; claims 1,8 -----	1-18
P,A	WO 2007/076431 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; PRIESTLEY E SCOTT [US]; CHENEY DANIEL L) 5 July 2007 (2007-07-05) claim 1 -----	1-18
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 October 2008		Date of mailing of the international search report 05/11/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seelmann, Ingo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/088032

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03011222	A	13-02-2003	AU 2002322802 A1	17-02-2003
WO 2007076431	A	05-07-2007	AR 058380 A1	30-01-2008
			AU 2006330495 A1	05-07-2007
			CA 2634794 A1	05-07-2007
			EP 1971582 A1	24-09-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/517	(2006.01)	A 6 1 K 31/517	4 H 0 4 5	
C 0 7 D	498/04	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 1 6	
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14		
A 6 1 K	38/00	(2006.01)	A 6 1 K 37/02		
C 0 7 D	417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14		
A 6 1 K	31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541		
C 0 7 D	453/06	(2006.01)	C 0 7 D 453/06		
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 7/02		
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/10		
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/06		
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/08		
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/12		
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/06		
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/10		
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/00		
A 6 1 K	38/55	(2006.01)	A 6 1 P 3/04		
C 0 7 K	5/037	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		
			A 6 1 P 35/02		
			A 6 1 K 37/64		
			C 0 7 K 5/037		

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74)代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(72)発明者 ニコラス・ロナルド・ワーツ

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントンローッキー・ヒル・ロード 3 1 1 番、ブリストルマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 エルドン・スコット・プリーストリー

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントンローッキー・ヒル・ロード 3 1 1 番、ブリストルマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ダニエル・エル・チェニー

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントンローッキー・ヒル・ロード 3 1 1 番、ブリストルマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ピーター・ダブリュー・グランツ

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン－ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 シャオジュン・ジャン

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン－ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ウラジミール・ラジアタ

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン－ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ブランドン・パークハースト

アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン－ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ルシアノ・ミューラー

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3－4 0 0 0 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・ブ
ロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC39 CC57 CC59 DD06 DD07 DD15 DD31

EE01

4C064 AA08 CC01 DD01 EE04 FF04 GG16 GG19 HH05

4C072 AA01 AA06 BB02 BB07 CC02 CC11 EE09 FF03 GG01 GG07

GG08 HH07 JJ02 UU01

4C084 AA01 AA02 AA07 BA01 BA14 BA25 BA32 CA59 DC32 NA14

NA15 ZA361 ZA391 ZA401 ZA421 ZA451 ZA541 ZA591 ZA701 ZB261

ZB271 ZC021 ZC331 ZC351

4C086 AA01 AA02 AA03 BC57 BC76 BC87 CB22 GA07 GA09 GA10

GA16 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA36 ZA39 ZA40 ZA42 ZA45

ZA54 ZA59 ZA70 ZB26 ZB27 ZC02 ZC33 ZC35

4H045 BA11 BA30 EA20 FA20