

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6505727号
(P6505727)

(45) 発行日 平成31年4月24日 (2019. 4. 24)

(24) 登録日 平成31年4月5日 (2019. 4. 5)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04

C O 7 D 471/16 (2006. 01)

C O 7 D 471/16 C S P

C O 7 D 487/06 (2006. 01)

C O 7 D 487/06

C O 7 D 471/06 (2006. 01)

C O 7 D 471/06

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 5 7

請求項の数 12 (全 552 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-549279 (P2016-549279)
 (86) (22) 出願日 平成27年1月30日 (2015. 1. 30)
 (65) 公表番号 特表2017-504642 (P2017-504642A)
 (43) 公表日 平成29年2月9日 (2017. 2. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/013654
 (87) 国際公開番号 W02015/116886
 (87) 国際公開日 平成27年8月6日 (2015. 8. 6)
 審査請求日 平成30年1月29日 (2018. 1. 29)
 (31) 優先権主張番号 61/933, 942
 (32) 優先日 平成26年1月31日 (2014. 1. 31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/058, 293
 (32) 優先日 平成26年10月1日 (2014. 10. 1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 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08543ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100162684
 弁理士 呉 英燦

最終頁に続く

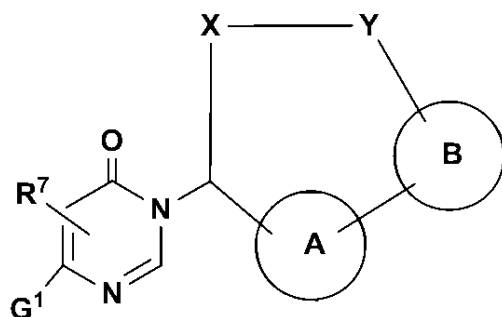
(54) 【発明の名称】 ヘテロ環式 P 2' 基を有する第 X I A 因子阻害剤としてのマクロ環

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

〔式中：

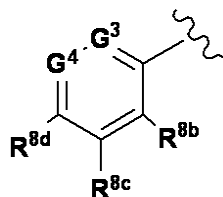
環 A は、6 員のアリアルおよび 5 ないし 6 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該アリアルおよびヘテロシクリルは、結合価が許す限り、1 または複数の R⁴ で置換されてもよく；

環 B は、結合価が許す限り、1 または複数の R³ で置換されてもよい 5 ないし 10 員のヘテロシクリル、あるいは炭素原子および N、NR^{3c}、O、および S (O)_p より選択される 1 - 4 個のヘテロ原子を含み、結合価が許す限り、1 または複数の R³ で置換され

てもよい5ないし10員のヘテロシクリルであり；

G^1 は、

【化2】



10

であり；

Xは、 $C_4 - 8$ アルキレンおよび $C_4 - 8$ アルケニレンより独立して選択され、ここで該アルキレンおよびアルケニレンは R^1 および R^2 で置換されるか；あるいはまた該アルキレンおよびアルケニレンの1または複数の炭素原子はO、 $C=O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $S(=O)_p NH$ 、および NR^{15} と置き換えられてもよく；

Yは、 $-CHR^{13}NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-S(=O)_p NH-$ 、 $-NHS(=O)_p-$ 、および $C_1 - 2$ アルキレンより独立して選択され；

G^3 はNおよび CR^{8a} から独立して選択され；

G^4 はNおよび CR^{8e} から独立して選択され；

R^1 および R^2 は、H、D、ハロゲン、ハロアルキル、 $C_1 - 6$ アルキル (R^6 で置換されてもよい)、 R^6 で置換されてもよいヒドロシシルおよびアルコキシ、および R^6 で置換されてもよい $C_3 - 6$ シクロアルキルより独立して選択され； R^1 および R^2 が同じ炭素原子に結合する場合に、一緒になってそれらはオキソ基または $C_3 - 6$ シクロアルキルを形成してもよく； R^1 および R^2 が相互に隣接する炭素原子に結合する場合に、一緒になってそれらは結合手またはカルボシクリルを形成してもよく； R^1 と R^{15} 、または R^2 と R^{15} は一緒になって環を形成してもよく；

20

R^3 は、H、 NO_2 、 $=O$ 、ハロゲン、ハロアルキル、 $C_1 - 4$ アルキル (R^6 で置換されてもよい)、 $C_2 - 4$ アルケニル (R^6 で置換されてもよい)、 $C_2 - 4$ アルキニル (R^6 で置換されてもよい)、 CN 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5$ 、 R^5 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=C(R^9)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^5$ 、 $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pR^5$ 、 $-(CH_2)_n-C_3 - 10$ カルボシクリル、および $-(CH_2)_n - 4$ ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^6 で置換されてもよく；ヘテロシクリル上の2個の隣接する R^3 基は R^6 で置換されてもよい環を形成してもよく；

30

40

R^{3c} は、H、D、ハロアルキル、 $C_1 - 4$ アルキル (R^6 で置換されてもよい)、 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 、 $C(=O)C_1 - 4$ アルキル、 $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_1 - 4$ アルキル、 $S(=O)_pC_1 - 6$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_3 - 10$ カルボシクリル、および $-(CH_2)_n - 4$ ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^6 で置換されてもよく；

R^4 は、H、OH、 NH_2 、ハロゲン、 CN 、 $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ ハロアルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-CH_2C(=O)OH$ 、 $-CO_2(C_1 - 4$ アルキル)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_1 - 4$ アルキル)、 $-C(=O)N(C_1 - 4$ アルキル) $_2$ 、 $-S(=O)_2C_1 - 4$ アルキル、 $-$

50

$S(=O)_2NH_2$ 、 C_3-6 シクロアルキル、アリール、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルは R^6 で置換されてもよく；

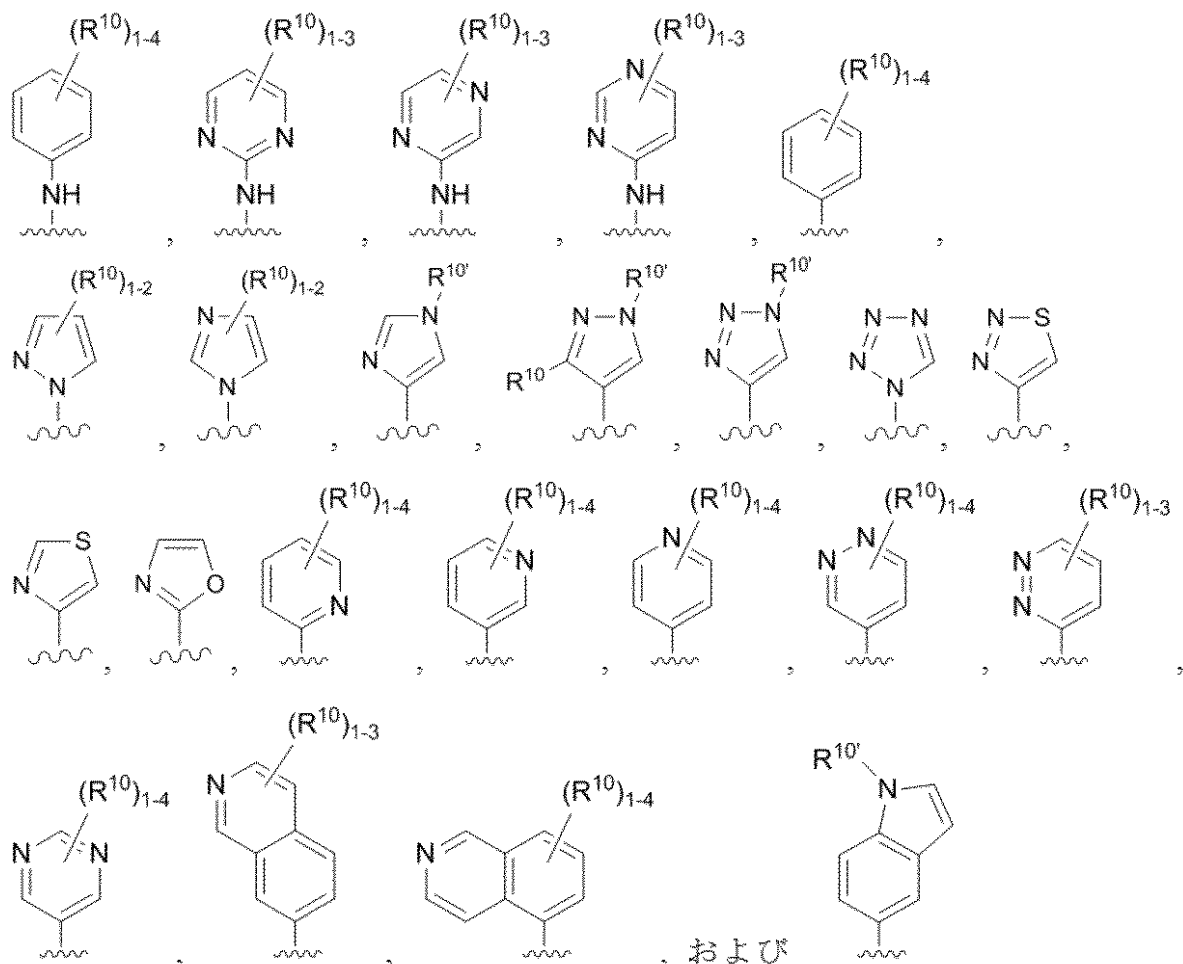
R^5 は、H、 C_1-4 アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノ、置換アミノで置換されてもよい）、 $-(CH_2)_n-C_3-10$ カルボシクリル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^6 で置換されてもよく；あるいはまた、 R^5 および R^5 はその両方が結合する窒素原子と一緒にあって R^6 で置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

R^6 は、H、D、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、ハロゲン、 C_1-6 アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_1-4$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC_1-4$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_3-10$ カルボシクリル、 $-(CH_2)_n-4$ ないし10員のヘテロシクリル、および $-O-4$ ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^{10} で置換されてもよく；

R^7 は、H、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、 C_1-3 ハロアルキル、および C_1-3 アルキルより独立して選択され；

R^{8a} が、H、F、Cl、Br、I、 $-(CH_2)_nCN$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $C_3H_3CHF_2$ 、 CCH_3F_2 、 CF_3 、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHCH_2CF_3$ 、 $C(=O)NHCH_2Ph$ 、 $NHC(=O)OCH_3$ 、 $NHC(=O)CF_3$ 、

【化3】



10

20

30

40

50

より独立して選択され；

R^{8b} が、H および F より独立して選択され；

R^{8c} が、H、F、Cl、メチル、エチル、イソプロピル、 $OCHF_2$ 、および OCH_3 より独立して選択され；

R^{8d} が、H、F、および Cl より独立して選択され；

R^{8e} が、H、F、および Cl より独立して選択され；

R^9 は H または C_{1-6} アルキルであり；

R^{10} は、H、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で置換されてもよい)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール (R^{11} で置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で置換されてもよい)、ハロゲン、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4} \text{ アルキル})_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $S(=O)_pC_{1-6}$ アルキル、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ アルキル、 $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ 、および $C(=NOH)NH_2$ より独立して選択され；

$R^{10'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で置換されてもよい)、アリール、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で置換されてもよい)、および $-(CH_2)_n-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で置換されてもよい) より独立して選択され；

R^{11} は、各々、H、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択され；

R^{12} は、各々、H、 C_{1-5} アルキル (R^{11} で置換されてもよい)、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、または R^{12} と R^{12} はその両方が結合する窒素原子と一緒にあって C_{1-4} アルキルで置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

R^{13} は、各々、H、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)O(CH_2)_2O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)O(C_{1-4} \text{ ハロアルキル})$ 、 $CH_2C(=O)OH$ 、 $CH_2C(=O)O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NH(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)N(C_{1-4} \text{ アルキル})_2$ 、および $-C(=O)NH(C_{1-4} \text{ アルコキシ})$ より独立して選択され；

R^{15} は H または C_{1-6} アルキルであり；

n は、各々、0、1、2、3、および 4 より独立して選択される整数であり；および

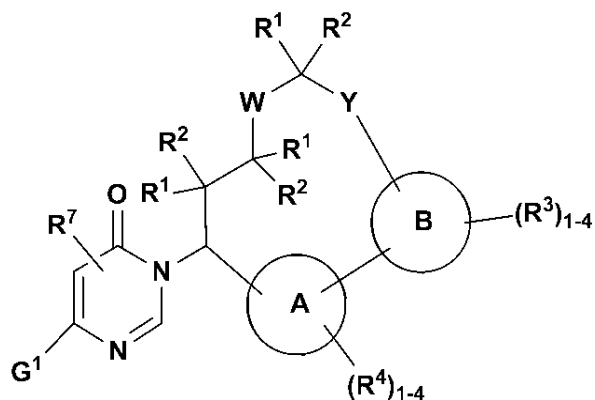
p は、各々、0、1、および 2 より独立して選択される整数である]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

式 (I Ia)

【化 4】



10

[式中:]

環Aは、6員のアリール、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され；

環Bは、5ないし10員のヘテロシクリル、あるいは炭素原子と、N、NR^{3c}、O、およびS(O)_pより選択される1-4個のヘテロ原子とを含む5ないし10員のヘテロシクリルであり；

G¹は請求項1に記載される通りであり；

20

Wは、(CR¹R²)₁₋₂、O、NH、およびN(C₁₋₄アルキル)より独立して選択され；

Yは、-CHR¹⁻³NH-、-NHC(=O)-、および-C(=O)NH-より独立して選択され；

R¹およびR²は、H、D、ハロゲン、ハロアルキル、C₁₋₄アルキル(R⁶で置換されてもよい)、ヒドロキシル、アルコキシ(R⁶で置換されてもよい)、およびC₃₋₅シクロアルキル(R⁶で置換されてもよい)より独立して選択され；

R³は、H、=O、ハロゲン、C₁₋₄アルキル(R⁶で置換されてもよい)、CN、-(CH₂)_n-OR⁵、-(CH₂)_n-NR⁵R⁵、-(CH₂)_n-C(=O)R⁵、および-(CH₂)_n-C(=O)OR⁵より独立して選択され；

30

R^{3c}は、H、D、ハロアルキル、C₁₋₄アルキル(R⁶で置換されてもよい)、-(CH₂)₀₋₂-OH、C(=O)C₁₋₄アルキル、-(CH₂)₀₋₂-C(=O)OH、-C(=O)OC₁₋₄アルキル、S(=O)_pC₁₋₆アルキル、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀カルボシクリル、および-(CH₂)_n-4ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルはR⁶で置換されてもよく；

R⁴は、H、OH、ハロゲン、CN、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₄アルキル)、-C(=O)N(C₁₋₄アルキル)₂、C₃₋₆シクロアルキル、アリール、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルはR⁶で置換されてもよく；

40

R⁵は、H、C₁₋₄アルキル(ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、置換アミノで置換されてもよい)、C₃₋₁₀カルボシクリル、および4ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルはR⁶で置換されてもよく；

R⁶は、H、D、OH、=O、-(CH₂)_nNH₂、-(CH₂)_nCN、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、-(CH₂)_n-C(=O)OH、-(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄アルキル、-(CH₂)_n-OC₁₋₄アルキル、-(CH₂)_n-C(=O)NH₂、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀カルボシクリル、-(CH₂)_n-4ないし10員のヘテロシクリル、および-(CH₂)_n-4ないし10員のヘテロシクリルより独立し

50

て選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^{10} で置換されてもよく；

R^7 は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_{1-2} ハロアルキル、および C_{1-2} アルキルより独立して選択され；

R^9 はHまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^{10} は、H、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で置換されてもよい)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール (R^{11} で置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で置換されてもよい)、F、Cl、Br、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$ 、S i (C_{1-4} アルキル)₃、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ アルキル、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ アルキル、および $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ より独立して選択され；

$R^{10'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で置換されてもよい)、アリール、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で置換されてもよい)、および $-(CH_2)_n-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で置換されてもよい) より独立して選択され；

R^{11} は、各々、H、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

R^{12} は、各々、H、 C_{1-5} アルキル (R^{11} で置換されてもよい)、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、あるいは R^{12} と R^{12} がその両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルで置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

R^{13} は、各々、H、 CF_3 、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)O(C_{1-4}$ アルキル)、および $-C(=O)NH_2$ (C_{1-4} アルコキシ) より独立して選択され；

nは、各々、0、1、2、3、および4より独立して選択される整数であり；および

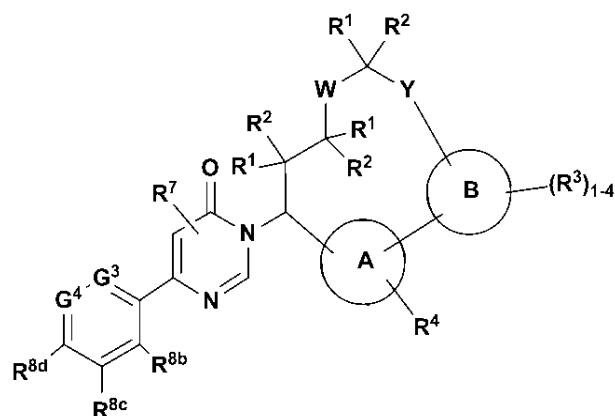
pは、各々、0、1、および2より独立して選択される整数である]

で示される請求項1に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩。

【請求項3】

式 (IIb)：

【化5】



(IIb)

[式中：

環Aは、フェニル、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され；

環Bは、5ないし10員のヘテロシクリル、あるいは炭素原子と、N、 NR^{3c} 、O、および $S(O)_p$ より選択される1-4個のヘテロ原子とを含む5ないし6員のヘテロシクリルであり；

Wは、 $(CR^1R^2)_{1-2}$ 、O、NH、および $N(C_{1-4}$ アルキル) より独立して

選択され；

Yは、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ および $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ より独立して選択され；

R^1 および R^2 は、H、D、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R^3 は、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル (R^6 で置換されてもよい)、 CN 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ アルキル、および $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；

R^{3c} は、H、ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル (R^6 で置換されてもよい)、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ カルボシクリル、および $-(\text{CH}_2)_n-4$ ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^6 で置換されてもよく；

R^4 は、H、OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、 CN 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは R^6 で置換されてもよく；

R^5 は、H、および C_{1-4} アルキル (ハロゲンまたはヒドロキシルで置換されてもよい) より独立して選択され；

R^6 は、H、D、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 NH_2 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CN}$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-4$ ないし10員のヘテロシクリル、および $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-4$ ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは R^{10} で置換されてもよく；

R^7 は、H、F、Cl、Br、 CF_3 、および CH_3 より独立して選択され；

R^{10} は、H、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で置換されてもよい)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール (R^{11} で置換されてもよい)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で置換されてもよい)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-4$ ないし10員のヘテロシクリル (R^{11} で置換されてもよい)、F、Cl、Br、 CN 、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 $\text{CONR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $\text{Si}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^{12}$ 、および $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{NR}^{12}\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}$ アルキル、および $\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ より独立して選択され；

R^{11} は、各々、H、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

R^{12} は、各々、H、 C_{1-5} アルキル (R^{11} で置換されてもよい)、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、あるいは R^{12} と R^{12} がその両方が結合する窒素原子と一緒にあって C_{1-4} アルキルで置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

nは、各々、0、1、2、3、および4より独立して選択される整数であり；

pは、各々、0、1、および2より独立して選択される整数であり；

他の記号は請求項2に記載される通りである]

で示される請求項2に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩。

【請求項4】

環Aが、フェニル、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され；

環Bが、炭素原子と、Nおよび NR^{3c} より選択される1-4個のヘテロ原子とを含む

10

20

30

40

50

5 ないし 6 員のヘテロアリールであり；

Wが、 $(CR^1R^2)_{1-2}$ 、O、NH、およびN (C_{1-4} アルキル) より独立して選択され；

Yが、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、および $-C(=O)NH-$ より独立して選択され；

G^3 が CR^{8a} であり；

G^4 が CR^{8e} であり；

R^1 および R^2 が、H、D、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R^3 が、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル (R^6 で置換されてもよい)、CN、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ 、および $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$ より独立して選択され； 10

R^{3c} が、H、ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル (R^6 で置換されてもよい)、 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $S(=O)_pC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^6 で置換されてもよく；

R^4 が、H、OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、CN、 $C(=O)NH_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、および 5 ないし 6 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは R^6 で置換されてもよく； 20

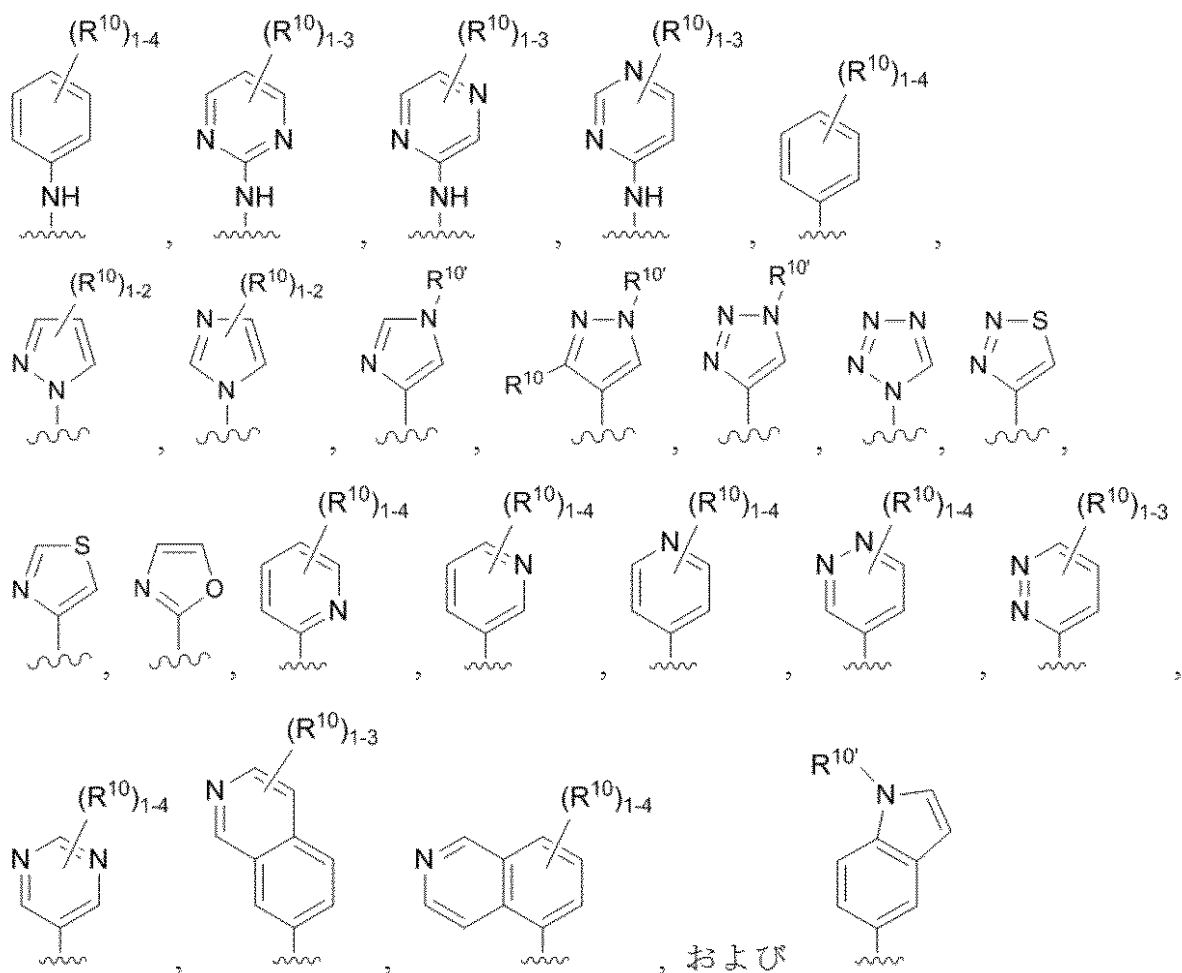
R^5 が、H および C_{1-4} アルキルより独立して選択され；

R^6 が、H、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル、および $-O-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは R^{10} で置換されてもよく；

R^7 が、H、F、Cl、Br、およびメチルより独立して選択され； 30

R^{8a} が、H、F、Cl、Br、I、 $-(CH_2)_nCN$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 C_3CHF_2 、 CCH_3F_2 、 CF_3 、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHCH_2CF_3$ 、 $C(=O)NHCH_2Ph$ 、 $NHC(=O)OCH_3$ 、 $NHC(=O)CF_3$ 、

【化 6】



10

20

より独立して選択され；

R^{8b} が、H および F より独立して選択され；

30

R^{8c} が、H、F、Cl、メチル、エチル、イソプロピル、および OCH_3 より独立して選択され；

R^{8d} が、H、F、および Cl より独立して選択され；

R^{8e} が、H、F、および Cl より独立して選択され；

R^{10} が、H、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で置換されてもよい)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール (R^{11} で置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で置換されてもよい)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $CONR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4} \text{ アルキル})_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_p$ C_{1-6} アルキル、 $NR^{12}S(=O)_p$ C_{1-6} アルキル、および $S(=O)_p$ $NR^{12}R^{12}$ より独立して選択され；

40

$R^{10'}$ が、H、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で置換されてもよい)、アリール、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で置換されてもよい)、および $-(CH_2)_n-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で置換されてもよい) より独立して選択され；

R^{11} が、各々、H、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

R^{12} が、各々、H、 C_{1-5} アルキル (R^{11} で置換されてもよい)、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、あるいは R^{11}

50

² と R^{1 2} がその両方が結合する窒素原子と一緒にあって、C₁₋₄ アルキルで置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

n が、各々、0、1、および2より独立して選択される整数であり；および

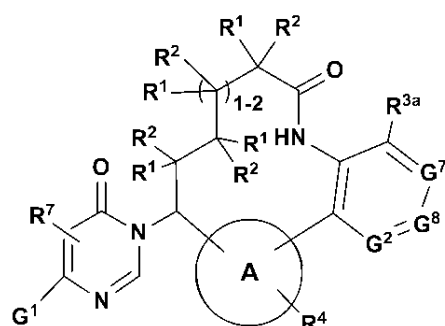
p が、各々、0、1、および2より独立して選択される整数である、

請求項3に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩。

【請求項5】

式 (I I I b) :

【化7】



(I I I b)

[式中：

環Aは、フェニル、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され；

G¹ は、アリール、C₃₋₆ シクロアルキル、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは1-4個のR⁸で置換され；

G² は、N、およびCR^{3 b}より独立して選択され；

G⁷ は、N、およびCR³より独立して選択され；

G⁸ は、N、およびCR³より独立して選択される：ただし、G²、G⁷、およびG⁸の少なくとも1つはNであり；

R¹およびR²は、H、ハロゲン、CF₃、C₁₋₆ アルキル、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R³は、H、ハロゲン、ハロアルキル、C₁₋₄ アルキル (R⁶で置換されてもよい)、C₂₋₄ アルケニル (R⁶で置換されてもよい)、CN、NO₂、-(CH₂)_n-OR⁵、-(CH₂)_n-NR⁵R⁵、-(CH₂)_n-C(=O)OR⁵、-(CH₂)_n-NHC(=O)OR⁵、-(CH₂)_n-NHC(=O)R⁵、-(CH₂)_n-NHC(N-CN)NHR⁵、-(CH₂)_n-NHC(NH)NHR⁵、-(CH₂)_n-N=CHNR⁵R⁵、-(CH₂)_n-NHC(=O)NR⁵R⁵、-(CH₂)_n-C(=O)NR⁵R⁵、-(CH₂)_n-NHC(S)NR⁹C(=O)R⁵、-(CH₂)_n-S(=O)_pC₁₋₆ アルキル (R^{1 1}で置換されてもよい)、-(CH₂)_n-S(=O)_pNR⁵R⁵、-(CH₂)_n-NHS(=O)_pNR⁵R⁵、-(CH₂)_n-NHS(=O)_pC₁₋₆ アルキル (R^{1 1}で置換されてもよい)、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀ カルボシクリル、および-(CH₂)_n-4ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルはR⁶で置換されてもよく；該カルボシクリルおよびヘテロシクリル上の2個の隣接するR³基がR⁶で置換されてもよい環を形成してもよく；

R^{3 a}は、H、およびハロゲンより独立して選択され；

R^{3 b}は、H、ハロゲン、メチル、およびCNより独立して選択され；

R⁴は、H、OH、F、Cl、Br、C₁₋₄ アルキル、C₁₋₄ アルコキシ、CF₃、CN、C₃₋₆ シクロアルキル、アリール、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルはR⁶で置換されてもよく；

10

20

30

40

50

R^5 は、H、 C_{1-4} アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、置換アミノで置換されてもよい）、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^6 で置換されてもよく；

R^6 は、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル、および $-O-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは R^{10} で置換されてもよく；

R^7 は、H、F、Cl、およびメチルより独立して選択され；

R^8 は、H、ハロゲン、CN、 NH_2 、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、 C_{3-6} シクロアルキル、および 4 ないし 12 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R^{10} で置換されてもよく；

R^9 は H または C_{1-6} アルキルであり；

R^{10} は、H、 C_{1-6} アルキル（ R^{11} で置換されてもよい）、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル（ R^{11} で置換されてもよい）、 $-(CH_2)_n-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル（ R^{11} で置換されてもよい）、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4} \text{ アルキル})_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_p C_{1-6}$ アルキル、 $NR^{12}S(=O)_p C_{1-6}$ アルキル、および $S(=O)_p NR^{12}R^{12}$ より独立して選択され；

R^{11} は、各々、H、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

R^{12} は、各々、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、あるいは R^{12} と R^{12} はその両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルで置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

n は、各々、0、1、および 2 より独立して選択される整数であり；および

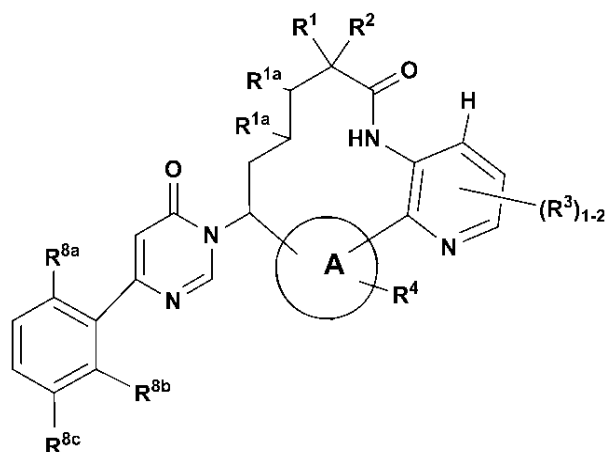
p は、各々、0、1、および 2 より独立して選択される整数である]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

式 (IVa)：

【化 8】

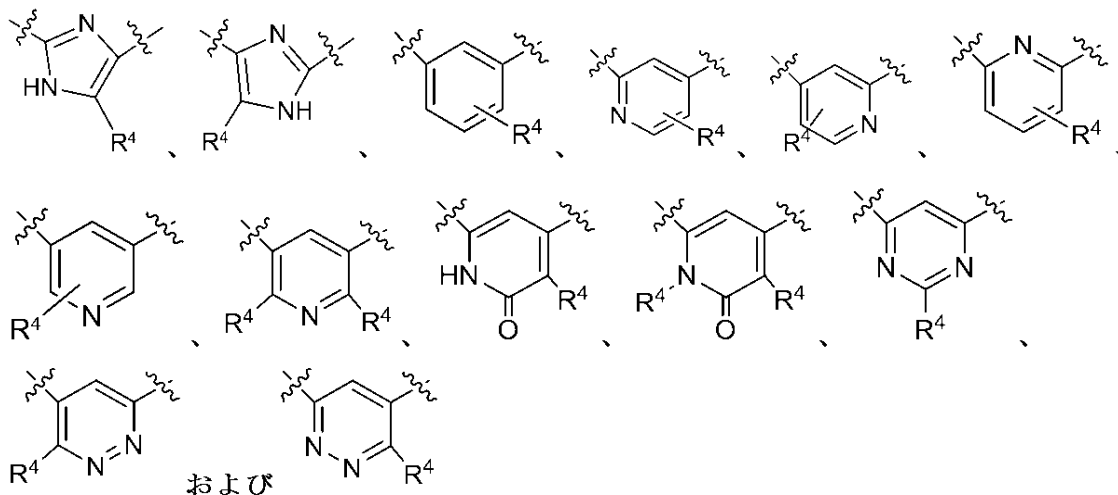


(IVa)

[式中：

環Aは、

【化9】



10

より独立して選択され；

R^1 および R^2 は、H、F、 C_{1-4} アルキル、およびOHより独立して選択され；

R^{1a} は、各々、H、F、 CH_3 、およびOHより独立して選択され；

20

R^3 は、H、F、Cl、Br、I、 C_{2-4} アルケニル（置換されてもよいC(=O)OH）、CN、および $-(CH_2)_n-OH$ より独立して選択され；

R^4 は、H、OH、F、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、CN、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは R^6 で置換されてもよく；

R^6 は、OH、 NH_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ アルキル、=O、 C_{3-6} シクロアルキル、4ないし10員のヘテロシクリル、および $-O-4$ ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは R^{10} で置換されてもよく；

30

R^{8a} は、H、F、Cl、Br、CN、 OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NHC(=O)C_{1-4}$ アルキル、アリール、 C_{3-6} シクロアルキル、および4ないし12員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R^{10} で置換されてもよく；

R^{8b} は、H、およびFより独立して選択され；

R^{8c} は、H、F、Cl、 CH_3 、および OCH_3 より独立して選択され；

R^{10} は、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、F、Cl、Br、 CF_3 、 CHF_2 、CN、および OC_{1-5} アルキルより独立して選択され；および

nは、各々、0、1、および2より独立して選択される整数である]

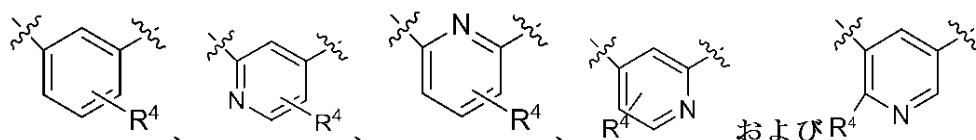
で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩

40

【請求項7】

環Aが、

【化10】

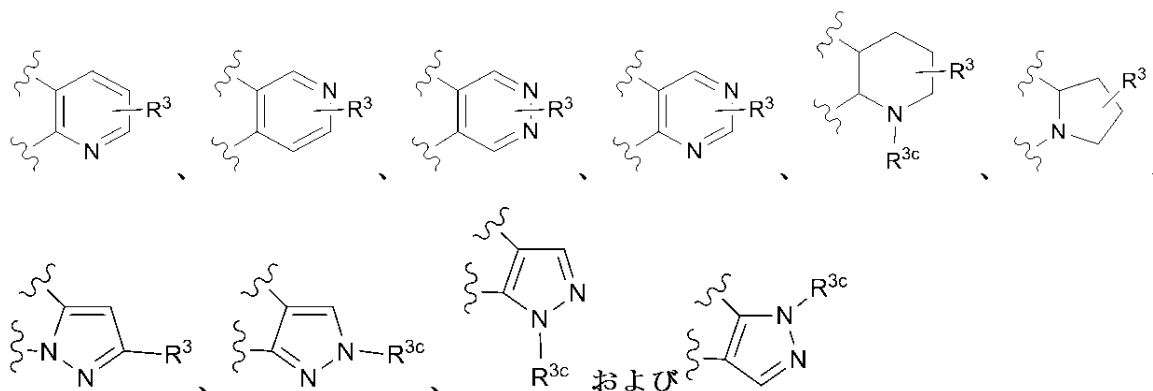


より独立して選択され；

環Bが、

50

【化 1 1】



10

より独立して選択され；

W が $-\text{CHR}^{1a}$ 、 O 、 NH 、および N (C_{1-4} アルキル) より独立して選択され；

R^1 が、 H 、および C_{1-4} アルキルより独立して選択され；

R^{1a} が、 H 、 F 、 CH_3 、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R^2 が、 H 、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R^3 が、 H 、 $=\text{O}$ 、 F 、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 CH_3 、 CN 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{OH}$ 、 OC_{1-4} アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ アルキル、および $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；

20

R^{3c} が、 H 、 CF_2H 、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、および CD_3 より独立して選択され；

R^4 が、 H 、および F より独立して選択され；

R^{8b} が、 H 、および F より独立して選択され；

R^{8c} が、 H 、および Cl より独立して選択され；

R^{10} が、 H 、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で置換されてもよい)、アリール、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で置換されてもよい)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $\text{Si}(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})_3$ 、および $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^{12}$ より独立して選択され；

30

R^{11} が、各々、 H 、ハロゲン、および C_{1-5} アルキルより独立して選択され；および

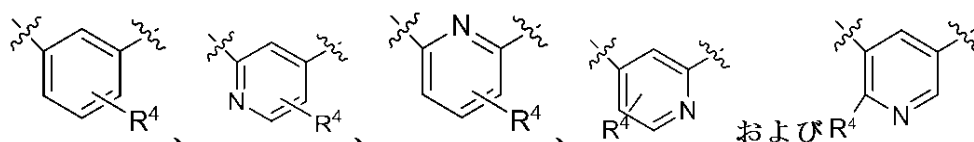
n が、各々、 0 、 1 、 2 、 3 、および 4 より独立して選択される整数である

請求項 3 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

環 A が、

【化 1 2】

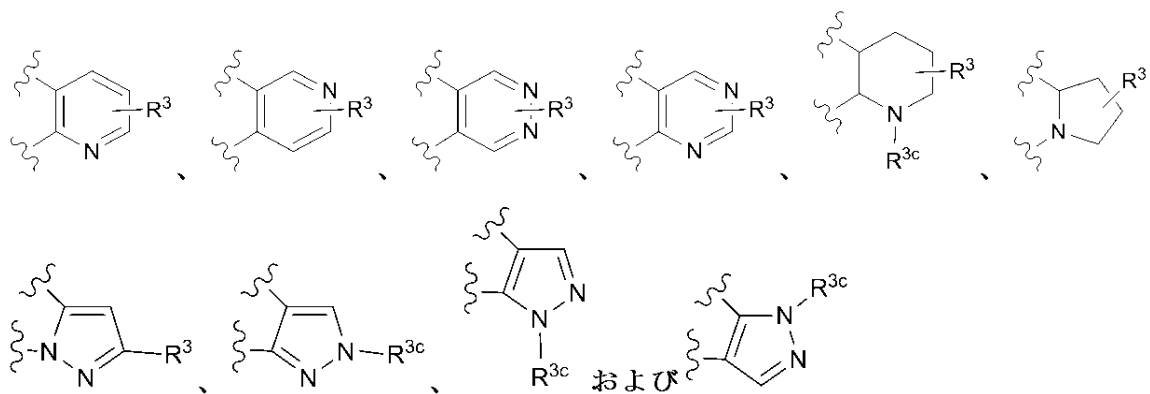


40

より独立して選択され；

環 B が、

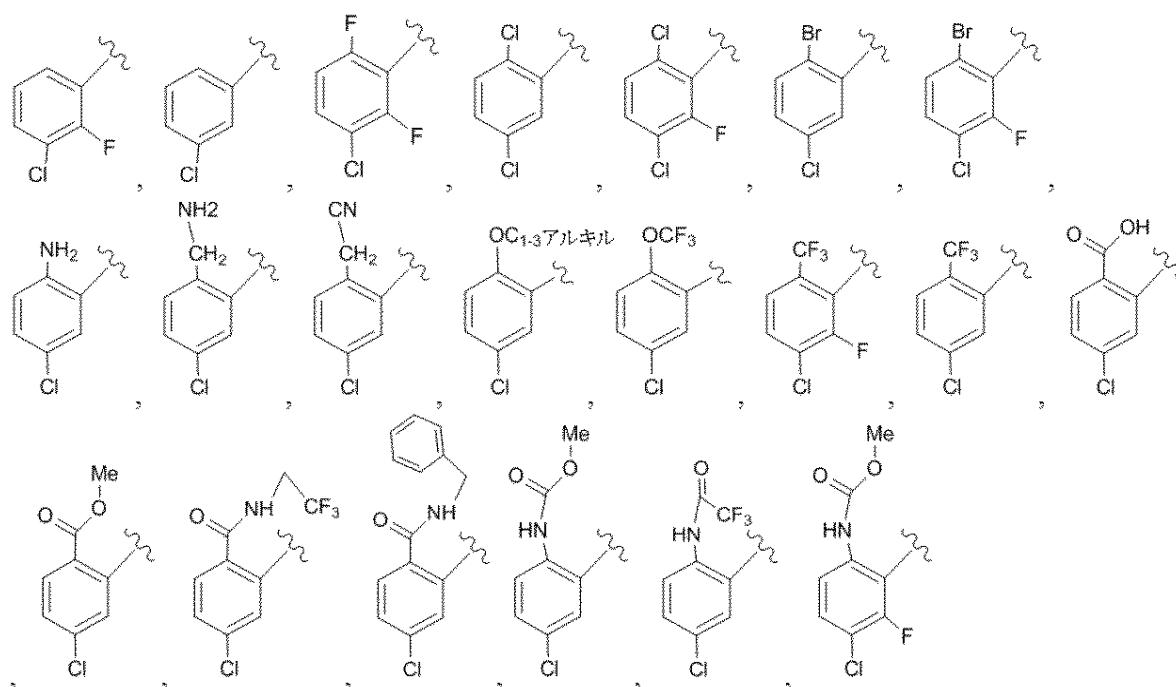
【化 1 3】



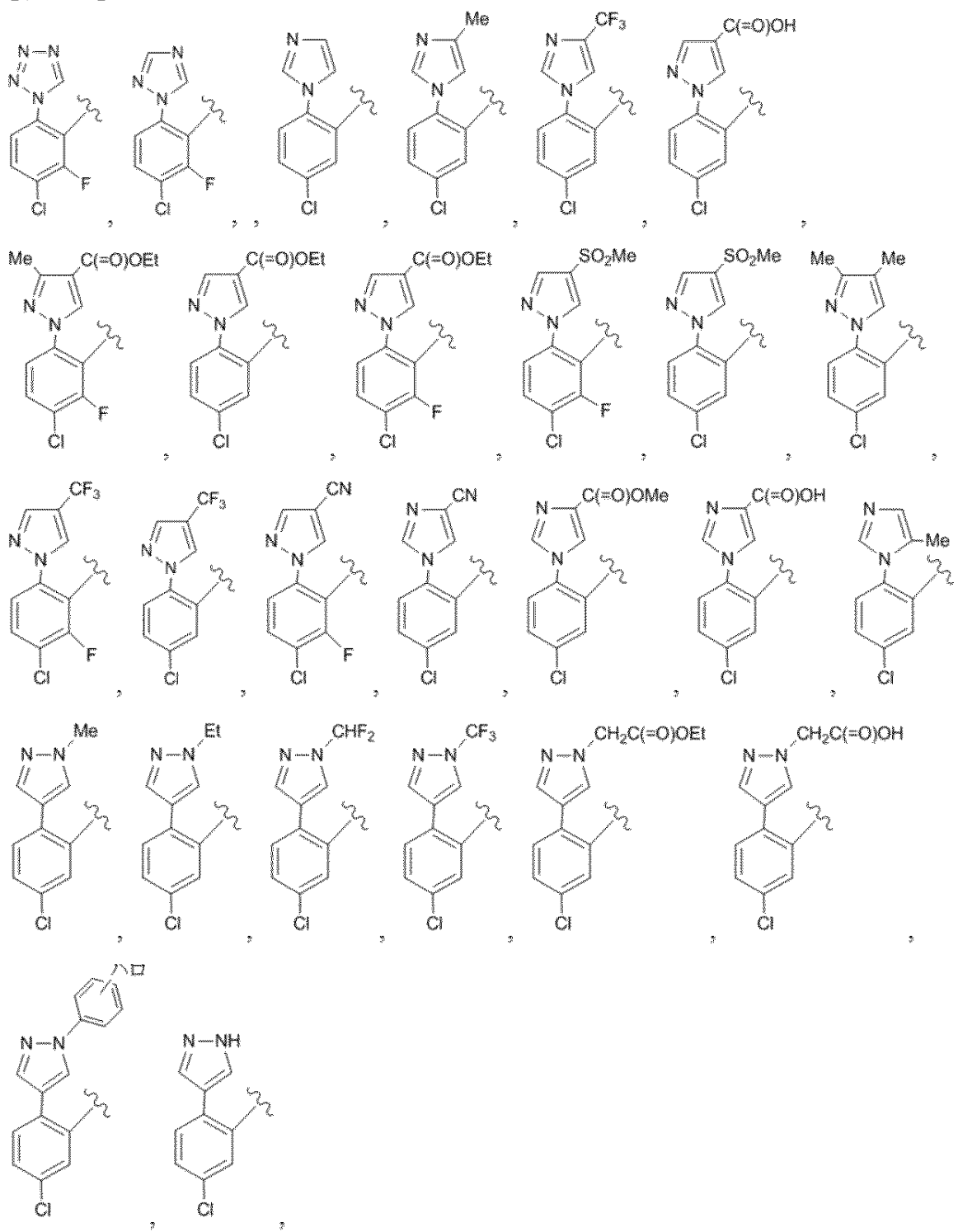
より独立して選択され；

G^1 が、

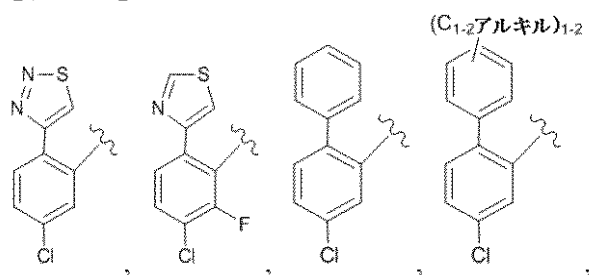
【化 1 4】



【化 1 5】



【化 1 6】



10

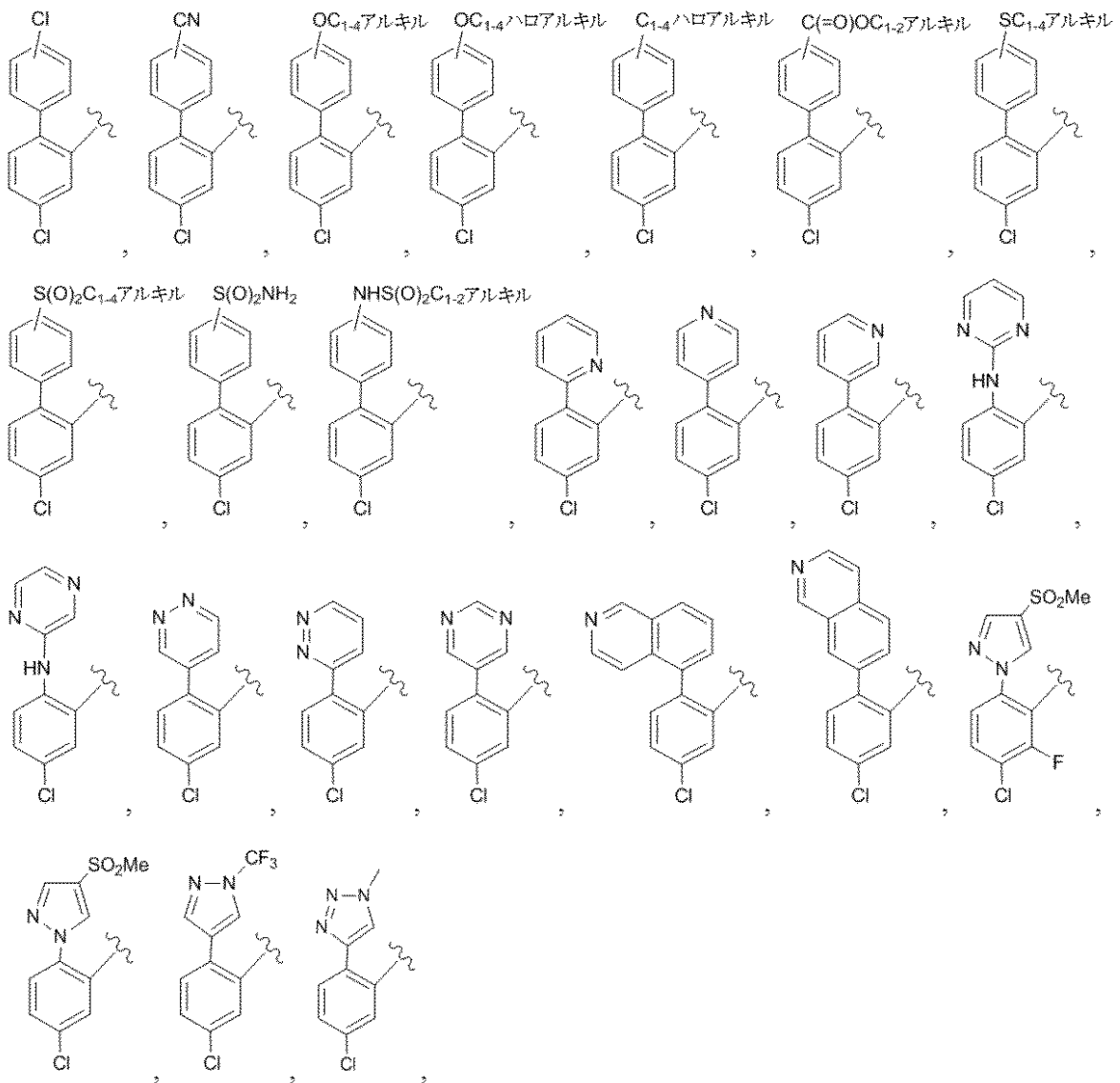
20

30

40

50

【化 17】

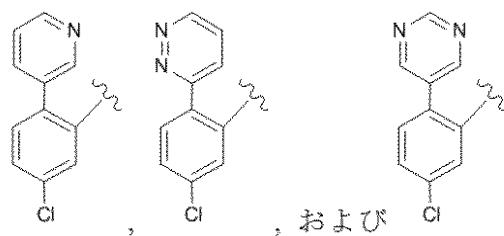


10

20

30

【化 18】



40

より独立して選択され；

Wが、CHR¹、O、NH、およびN(C₁₋₄アルキル)より独立して選択され；

Yが、-CH₂NH-、-NHC(=O)-、および-C(=O)NH-より独立して選択され；

R¹およびR²が、H、F、C₁₋₄アルキル、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R³が、H、=O、F、CHF₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、CH₃、CN、-(CH₂)₀₋₂-OH、OC₁₋₄アルキル、C(=O)C₁₋₄アルキル、-(CH

50

$2) 0-1-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-S(=O)_2C_{1-4}$ アルキル、および $-NHC(=O)OC_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；

R^3 が、 H 、 CF_2H 、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、および CD_3 より独立して選択され；

R^4 が、 H 、 F 、および C_{1-4} アルキルより独立して選択され；

R^7 が H である

請求項 2 に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

請求項 1-8 のいずれか一項に記載の 1 または複数の化合物、および医薬的に許容される担体または希釈剤を含む、医薬組成物。

10

【請求項 10】

治療上有効量の請求項 1-8 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩を含む、血栓塞栓性障害の治療剤および／または予防剤であって、その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、および心臓チャンパーにおける、または末梢循環における血栓塞栓性障害より選択される、治療剤および／または予防剤。

【請求項 11】

血栓塞栓性障害が、不安定狭心症、急性冠症候群、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、末梢閉塞性動脈症、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠動脈性血栓症、脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎臓塞栓症、肺塞栓症、および医療移植片により、装置により、または血液が人工物表面に曝され血栓形成を促進する操作によりもたらされる血栓症より選択される、請求項 10 に記載の治療剤および／または予防剤。

20

【請求項 12】

血栓塞栓性障害を治療するための医薬の製造における請求項 1-8 のいずれか一項に記載の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、または医薬的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2014 年 1 月 31 日出願の米国仮特許出願番号 61/933,942、および 2014 年 10 月 1 日出願の 62/058,293 について 35 U.S.C. 第 119 条 (e) に従って優先権が付与されるものであり、それらの内容は本明細書に取り込まれるものとする。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、一般に、第 XI a 因子の阻害剤、または第 XI a 因子および血漿カリクレインの二元阻害剤である、新規な大環状化合物およびそのアナログ、それらを含む組成物、ならびに例えば、血栓塞栓性障害の治療または予防のための、あるいは糖尿病性網膜症および糖尿病性黄斑浮腫に付随する網膜血管透過性障害の治療のためのそれらの使用方法に関する。

40

【背景技術】

【0003】

血栓塞栓性疾患は、ワルファリン (warfarin) (COUMADIN (登録商標))、ヘパリン、低分子量ヘパリン (LMWH) および合成 5 糖類などの抗凝血剤、ならびにアスピリンおよびクロピドグレル (clopidogrel) (PLAVIX (登録商標)) などの抗血小板剤が利用可能であるにも拘わらず、依然として先進国における死亡の第一の原因である。経口抗凝血剤のワルファリンは、血液凝固第 V II、IX、X 因子、およびプロト

50

ンビンの翻訳後の成熟を阻害し、静脈性および動脈性の両方の血栓症に効果的であることが証明されている。しかしながら、それは治療指数が狭く、治療の効き目が遅く、多くの食物および薬物と相互作用し、モニター観察および用量調整を必要とするため、その利用は制限される。かくして、広範囲に及ぶ血栓塞栓性障害を予防および治療するための安全で効果的な経口抗凝血剤を見出し、開発することがますます重要となっている。

【0004】

一の解決方法が、血液凝固第X I a (F X I a) 因子の阻害を標的とすることでトロンビンの生成を阻害することである。第X I a 因子は、インビボにて、組織因子(T F) が第V I I 因子(F V I I) に結合し、第V I I a 因子(F V I I a) を産生することで始まる血液凝固の制御に関与する血漿セリンプロテアーゼである。得られたT F : F V I I a 複合体は、第I X 因子(F I X) および第X 因子(F X) を活性化し、第X a 因子(F X a) の産生をもたらす。生成されたF X a は、この経路が組織因子経路阻害剤(T F P I) によりシャットダウンされる前に、プロトロンビンの少量のトロンビンへの変換に対して触媒作用を及ぼす。血液凝固のプロセスは、次に、触媒量のトロンビンによる第V、V I I I およびX I 因子のフィードバック活性化を介してさらに伝播される(Gailani, D. ら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 27:2507-2513 (2007))。その結果として、トロンビンのバーストは、フィブリノーゲンを、重合して血餅の構造的枠組みを形成し、血液凝固の重要な細胞成分である血小板を活性化するフィブリンに変換する(Hoffman, M., Blood Reviews, 17:S1-S5 (2003))。したがって、第X I a 因子は、この増幅ループの伝播にて重要な役割を果たし、かくして抗血栓療法の魅力的な標的である。

【0005】

血液が人工表面に曝されると、もう一つ別の凝固作用が作動し始める。このプロセスは接触活性化とも称される。第X I I 因子の表面吸収は第X I I 因子の分子にて立体構造の変化をもたらす、それによりタンパク質分解活性第X I I 因子の分子(第X I I a 因子および第X I I f 因子) への活性化を促進する。第X I I a 因子(または第X I I f 因子) は、血漿プレカリクレインおよび第X I 因子を含め、多くのタンパク質を標的として有する。

【0006】

血漿プレカリクレインはトリプシン様セリンプロテアーゼの酵素前駆体であり、血漿中に35~50 μg/mLの濃度で存在する。遺伝子構造は第X I 因子のそれと類似する。血漿カリクレインの全体としてのアミノ酸配列は第X I 因子と58%の相同性を有する。血漿カリクレインは多くの炎症障害にて一の役割を果たすと考えられる。血漿カリクレインの主たる阻害剤がセルピンC1エステラーゼ阻害剤である。C1エステラーゼ阻害剤にて遺伝的欠損を示す患者は、遺伝性血管浮腫(H A E) に罹患しており、それは顔、手、咽喉、消化管および生殖器において間欠的な腫脹をもたらす。急性発症の間に形成される水膨れは高濃度の血漿カリクレインを含有し、それは高分子量のキニノーゲンを切断し、ブラジキニンを遊離させ、血管透過性の増加をもたらす。ラージタンパク質である血漿カリクレイン阻害剤での治療は、血管透過性の増加を惹起するブラジキニンの放出を妨げることにより、H A E を効果的に治療することが明らかにされた(Lehmann, A., 「遺伝性血管浮腫の治療、およびオン・ポンプ心臓胸部手術における失血の防止のためのエカランチド(D X - 88)、血漿プレカリクレイン阻害剤(Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery)」, Expert Opin. Biol. Ther. 8: 1187-1199 (2008))。

【0007】

血漿カリクレイン-キニン系は、進行した糖尿病性黄斑浮腫の患者において異常に豊富に存在する。血漿カリクレインが糖尿病ラットの網膜血管機能不全に寄与することが最近になって公開された(Clermont, A. ら、「血漿カリクレインは、糖尿病ラットにおいて、網膜血管機能不全を媒介し、網膜肥大を誘発する(Plasma Kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats)」, Diabet

es, 60: 1590-1598 (2011))。その上、血漿カリクレイン阻害剤 A S P - 4 4 0 の投与は、糖尿病性ラットにおける網膜血管透過性および網膜血流異常性の両方を改善した。したがって、血漿カリクレイン阻害剤は、糖尿病性網膜症および糖尿病性黄斑浮腫に伴う網膜血管透過性を低下させる治療剤としての効用がある。脳出血、腎障害、心筋症、および神経障害などの糖尿病の他の合併症は、そのすべてが血漿カリクレインに関連しており、血漿カリクレイン阻害剤の標的であるとも考えられる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

今日まで、小分子合成の血漿カリクレイン阻害剤が医療用に承認されたことはない。ラージタンパク質である血漿カリクレイン阻害剤は、エカランチド (Ecallantide) で報告されるように、アナフィラキシー反応の危険性を示す。かくして、血漿カリクレインを阻害し、アナフィラキシーを誘発せず、そして経口的に利用可能な化合物に対する要求がある。その上、その既知の分野における分子は、極性が高く、イオン性グアニジンおよびアミジン官能基の特徴を示す。かかる官能基は消化管透過性を制限し、したがって経口的利用可能性を制限することがよく知られている。

10

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、選択的 XI a 因子阻害剤、または XI a 因子および血漿カリクレインの二元阻害剤として有用である、新規な大環状化合物、それらのアナログ（その立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物を含む）を提供する。

20

【0010】

本発明はまた、本発明の化合物を製造するための方法および中間体を提供する。

【0011】

本発明はまた、医薬的に許容される担体と、少なくとも 1 つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩または溶媒和物とを含む医薬組成物を提供する。

【0012】

本発明の化合物は、血栓塞栓性障害の治療および／または予防に使用されてもよい。

【0013】

本発明の化合物は、糖尿病性網膜症および糖尿病性黄斑浮腫に付随する網膜血管透過性障害の治療にて使用されてもよい。

30

【0014】

本発明の化合物は療法にて使用されてもよい。

【0015】

本発明の化合物は、血栓塞栓性障害の治療および／または予防のための医薬を製造するのに使用されてもよい。

【0016】

本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物と組み合わせて、あるいは 1 または複数の、好ましくは 1 または 2 種の他の薬剤と組み合わせて使用され得る。

40

【0017】

本発明の、これらの、および他の特徴は、読み進むにつれて、幅広い形態にて示される。

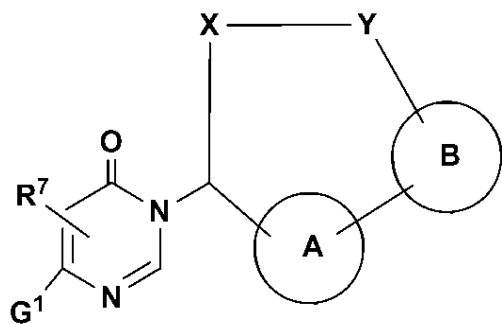
【発明を実施するための形態】

【0018】

I. 発明の化合物

一の態様において、本発明は、とりわけ、式 (I) :

【化 1】



10

〔式中：

環Aは、6員のアリアルおよび5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該アリアルおよびヘテロシクリルは、結合価が許す限り、1または複数の R^4 で所望により置換されてもよく；

環Bは、結合価が許す限り、1または複数の R^3 で所望により置換されてもよい5ないし10員のヘテロシクリル、あるいは炭素原子およびN、 NR^{3c} 、O、および $S(O)_p$ より選択される1-4個のヘテロ原子を含み、結合価が許す限り、1または複数の R^3 で所望により置換されてもよい5ないし10員のヘテロシクリルであり；

G^1 は、 C_{3-10} カルボシクリルおよび5ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは、結合価が許す限り、1または複数の R^8 で所望により置換されてもよく；

20

Xは、 C_{4-8} アルキレンおよび C_{4-8} アルケニレンより独立して選択され、ここで該アルキレンおよびアルケニレンは R^1 および R^2 で置換されるか；あるいはまた該アルキレンおよびアルケニレンの1または複数の炭素原子はO、 $C=O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $S(=O)_pNH$ 、および NR^{15} と置き換えられてもよく；

Yは、 $-CR^{13}NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-S(=O)_pNH-$ 、 $-NHS(=O)_p-$ 、および C_{1-2} アルキレンより独立して選択され；

R^1 および R^2 は、H、D、ハロゲン、ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル（ R^6 で所望により置換されてもよい）、 R^6 で所望により置換されてもよいヒドロキシルおよびアルコキシ、および R^6 で所望により置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキルより独立して選択され；所望により、 R^1 および R^2 が同じ炭素原子に結合する場合に、一緒になってそれらはオキソ基または C_{3-6} シクロアルキルを形成してもよく；所望により、 R^1 および R^2 が相互に隣接する炭素原子に結合する場合に、一緒になってそれらは結合手またはカルボシクリルを形成してもよく；所望により、 R^1 と R^{15} 、または R^2 と R^{15} は一緒になって環を形成してもよく；

30

R^3 は、H、 NO_2 、 $=O$ 、ハロゲン、ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル（ R^6 で所望により置換されてもよい）、 C_{2-4} アルケニル（ R^6 で所望により置換されてもよい）、 C_{2-4} アルキニル（ R^6 で所望により置換されてもよい）、 CN 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-S(=O)_pR^5$ 、 $-(CH_2)_n-S(=O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(=O)_pR^5$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^6 で所望により置換されてもよく；所望により、ヘテロシクリル上の2個の隣接する R^3 基は R^6 で所望により置換されてもよい環を形成してもよく；

40

50

R^3 は、H、ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル (R^6 で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $S(=O)_p C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^6 で所望により置換されてもよく；

R^4 は、H、OH、 NH_2 、ハロゲン、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-CH_2OH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-CH_2C(=O)OH$ 、 $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(=O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-S(=O)_2 C_{1-4}$ アルキル、 $-S(=O)_2 NH_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、および 5 ないし 6 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルは R^6 で所望により置換されてもよく；

10

R^5 は、H、 C_{1-4} アルキル (ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノ、置換アミノで所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^6 で所望により置換されてもよく；あるいはまた、 R^5 および R^5 はその両方が結合する窒素原子と一緒にあって R^6 で所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

20

R^6 は、H、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル、 $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル、および $-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

R^7 は、H、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、 C_{1-3} ハロアルキル、および C_{1-3} アルキルより独立して選択され；

R^8 は、H、ハロゲン、 $-(CH_2)_nCN$ 、 C_{1-6} アルキル、アミノ、アミノアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルカルボニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミド、ハロアルキルアミノカルボニル、アリールアルキルアミノカルボニル、ハロアルキルアミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アリールアルキルカルボニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルホンアミド、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし 12 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

30

あるいはまた、2 個の隣接する R^8 基は一緒にあって R^{10} で所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成してもよく；

40

R^9 は H または C_{1-6} アルキルであり；

R^{10} は、H、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、ハロゲン、 $-(CH_2)_nCN$ 、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}$ アルキル) $_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_p C_{1-6}$ アルキル、 $NR^{12}S(=O)_p C_{1-6}$ アルキル、 $S(=O)_p NR^{12}R^{12}$ 、および $C(=NOH)NH$

50

R^2 より独立して選択され；

R^{11} は、各々、H、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択され；

R^{12} は、各々、H、 R^{11} で所望により置換されてもよい C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、または R^{12} と R^{12} はその両方が結合する窒素原子と一緒にあって C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

R^{13} は、各々、H、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(=O)O(CH_2)_2O(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(=O)O(C_{1-4}$ ハロアルキル)、 $CH_2C(=O)OH$ 、 $CH_2C(=O)O(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $C(=O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、および $C(=O)NH(C_{1-4}$ アルコキシ) より独立して選択され；

R^{15} はHまたは C_{1-6} アルキルであり；

nは、各々、0、1、2、3、および4より独立して選択される整数であり；および

pは、各々、0、1、および2より独立して選択される整数である]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0019】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式 (I) で示される化合物であって、ここで：

環Aが、6員のアリアル、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該アリアルおよびヘテロサイクルは、結合価が許す限り、1または複数の R^4 で所望により置換されてもよく；

環Bが、結合価が許す限り、1または複数の R^3 で所望により置換されてもよい5ないし10員のヘテロサイクルであり；

G^1 が、 C_{3-10} カルボサイクル、および5ないし10員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該カルボサイクルおよびヘテロサイクルは、結合価が許す限り、1または複数の R^8 で所望により置換されてもよく；

Xが、 C_{4-8} アルキレン、および C_{4-8} アルケニレンより独立して選択され、ここで該アルキレンおよびアルケニレンは R^1 および R^2 で置換されるか；あるいはまた、該アルキレンおよびアルケニレンの1または複数の炭素原子はO、 $C=O$ 、 $S(=O)_p$ 、 $S(=O)_pNH$ 、NH、および $N(C_{1-4}$ アルキル) と置き換えられてもよく；

Yが、 $-CR^{13}NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-S(=O)_pNH-$ 、 $-NHS(=O)_p-$ 、および C_{1-2} アルキレンより独立して選択され；

R^1 および R^2 が、H、ハロゲン、ハロアルキル、 C_{1-6} アルキル (R^6 で所望により置換されてもよい)、ヒドロキシルおよびアルコキシ (R^6 で所望により置換されてもよい)、および R^6 で所望により置換されてもよい C_{3-6} シクロアルキルより独立して選択され；所望により、 R^1 および R^2 が同じ炭素原子に結合する場合に、一緒になってそれらはオキソ基または C_{3-6} シクロアルキルを形成してもよく；所望により、 R^1 および R^2 が相互に隣接する炭素原子に結合する場合に、一緒になってそれらは結合手またはカルボサイクルを形成してもよい；

R^3 が、H、 NO_2 、 $=O$ 、ハロゲン、ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル (R^6 で所望により置換されてもよい)、 C_{2-4} アルケニル (R^6 で所望により置換されてもよい)、 C_{2-4} アルキニル (R^6 で所望により置換されてもよい)、CN、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=CR^9NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(=S)NR^9C(=O)R^5$ 、 R^{11} で所望により置換されてもよい-

$\text{CH}_2)_n - \text{S}(\text{O})_p \text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{S}(\text{O})_p \text{NR}^5 \text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^9 \text{S}(\text{O})_p \text{NR}^5 \text{R}^5$ 、 R^{11} で所望により置換されてもよい $-(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^9 \text{S}(\text{O})_p \text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{C}_{3-10}$ カルボサイクル、および $-(\text{CH}_2)_n - 4$ ないし10員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該カルボサイクルおよびヘテロサイクルは R^6 で所望により置換されてもよく；あるいはまた、カルボサイクルおよびヘテロサイクル上の2個の隣接する R^3 基は R^6 で所望により置換されてもよい環を形成してもよく；

R^4 が、 H 、 OH 、 NH_2 、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ アルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、および5ないし6員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリールおよびヘテロサイクルは R^6 で所望により置換されてもよく；

10

R^5 が、 H 、 C_{1-4} アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、置換アミノで所望により置換されてもよい）、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{C}_{3-10}$ カルボサイクル、および $-(\text{CH}_2)_n - 4$ ないし10員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該カルボサイクルおよびヘテロサイクルは R^6 で所望により置換されてもよく；あるいはまた、 R^5 および R^5 はその両方が結合する窒素原子と一緒にあって R^6 で所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

20

R^6 が、 H 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n \text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n \text{CN}$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{C}_{3-10}$ カルボサイクル、 $-(\text{CH}_2)_n - 4$ ないし10員のヘテロサイクル、および $-\text{O}-4$ ないし10員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該カルボサイクルおよびヘテロサイクルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

R^7 が、 H 、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、および C_{1-3} アルキルより独立して選択され；

R^8 が、 H 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルカルボニルアミン、アルキルカルボニル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、および $-(\text{CH}_2)_n - 4$ ないし6員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該アリール、シクロアルキル、およびヘテロサイクルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

30

あるいはまた、2個の隣接する R^8 基が、 R^{10} で所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

R^9 が H または C_{1-6} アルキルであり；

R^{10} が、 H 、 C_{1-6} アルキル（ R^{11} で所望により置換されてもよい）、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{C}_{3-6}$ シクロアルキル（ R^{11} で所望により置換されてもよい）、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{O}-4$ ないし10員のヘテロサイクル（ R^{11} で所望により置換されてもよい）、ハロゲン、 CN 、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{Si}(\text{C}_{1-4}$ アルキル) $_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{OR}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、および $\text{C}(\text{NOH})\text{NH}_2$ より独立して選択され；

40

R^{11} が、各々、 H 、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{OH}$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロサイクルより独立して選択され；

R^{12} が、各々、 H 、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロサイクルより独立して選択されるか、または R^{12} と R^{12} はその両方が結合する窒素原子と一緒にあって C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

R^{13} が、各々、 H 、ハロゲン、 C_{1-4} ハロアルキル、 CO_2H 、 $\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}$

50

10

20

p が、各々、0、1、および2より独立して選択される整数である、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを供する。

30

40

50

$\text{)}_n - \text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^9\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{S}(\text{O})_p\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{S}(\text{O})_p\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^9\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^9\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{C}_{3-10}$ カルボサイクル、および $-(\text{CH}_2)_n - 4$ ないし10員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該カルボサイクルおよびヘテロサイクルは R^6 で所望により置換されてもよく；所望により、カルボサイクルおよびヘテロサイクル上の2個の隣接する R^3 基が R^6 で所望により置換されてもよい環を形成してもよく；

R^4 が、 H 、 OH 、 NH_2 、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、および5ないし6員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリールおよびヘテロサイクルは R^6 で所望により置換されてもよく；

10

R^5 が、 H 、 C_{1-4} アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、置換アミノで所望により置換されてもよい）、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{C}_{3-10}$ カルボサイクル、および $-(\text{CH}_2)_n - 4$ ないし10員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該カルボサイクルおよびヘテロサイクルは R^6 で所望により置換されてもよく；あるいはまた、 R^5 と R^5 はその両方が結合する窒素原子と一緒にあって R^6 で所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

R^6 は、 H 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{OH}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{OC}_{1-4}\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{C}_{3-10}$ カルボサイクル、 $-(\text{CH}_2)_n - 4$ ないし10員のヘテロサイクル、および $-\text{O}-4$ ないし10員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該カルボサイクルおよびヘテロサイクルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

20

R^7 が、 H 、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、アミノ、および C_{1-3} アルキルより独立して選択され；

R^8 が、 H 、ハロゲン、 CN 、 NH_2 、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルカルボニルアミン、アルキルカルボニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{アリール}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、および $-(\text{CH}_2)_n - 4$ ないし6員のヘテロサイクルより独立して選択され；

30

R^9 が H または C_{1-6} アルキルであり；

R^{10} が、 H 、 C_{1-6} アルキル（ R^{11} で所望により置換されてもよい）、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{C}_{3-6}$ シクロアルキル（ R^{11} で所望により置換されてもよい）、 $-\text{O}-4$ ないし10員のヘテロサイクル（ R^{11} で所望により置換されてもよい）、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=\text{O}$ 、 CO_2H 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{OC}_{1-5}\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{OR}^{11}$ 、および $-(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^{11}\text{R}^{11}$ より独立して選択され；

R^{11} が、各々、 H 、 C_{1-5} アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{OH}$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択されるか、または R^{11} と R^{11} がその両方が結合する窒素原子と一緒にあって C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

40

R^{12} が R^{11} で所望により置換されてもよい C_{1-6} アルキルであり；

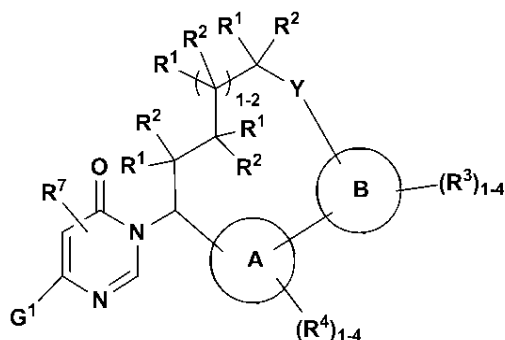
n が、各々、0、1、2、3、および4より独立して選択される整数であり；および

p が、各々、0、1、および2より独立して選択される整数である、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0021】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式（II）：

【化 2】



(I I)

10

[式中:]

環Aは、6員のアリール、および5ないし6員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該アリールおよびヘテロサイクルは1-4個の R^4 で置換され；

環Bは、1-4個の R^3 で置換される5ないし10員のヘテロサイクルであり；

G^1 は、 C_{3-10} カルボサイクル、および5ないし10員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該カルボサイクルおよびヘテロサイクルは1-4個の R^8 で置換され；

Yは、 $-NH-C(O)-$ および $-C(O)-NH-$ より独立して選択され；

R^1 および R^2 は、H、ハロゲン、ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル(R^6 で所望により置換されてもよい)、ヒドロキシル、およびアルコキシ(R^6 で所望により置換されてもよい)、および R^6 で所望により置換されてもよい C_{3-5} シクロアルキルより独立して選択され；

20

R^3 は、H、 $=O$ 、ハロゲン、ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル(R^6 で所望により置換されてもよい)、 C_{2-4} アルケニル(R^6 で所望により置換されてもよい)、 C_{2-4} アルキニル(R^6 で所望により置換されてもよい)、 CN 、 NO_2 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=N=CR^9NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9C(S)NR^9C(O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-S(O)_pR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-S(O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^9S(O)_pR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボサイクル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし10員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該カルボサイクルおよびヘテロサイクルは R^6 で所望により置換されてもよく；所望により、カルボサイクルおよびヘテロサイクル上の2個の隣接する R^3 基が R^6 で所望により置換されてもよい環を形成してもよく；

30

R^4 は、H、OH、ハロゲン、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、および5ないし6員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリールおよびヘテロサイクルは R^6 で所望により置換されてもよく；

40

R^5 は、H、 C_{1-4} アルキル(ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、置換アミノで所望により置換されてもよい)、 C_{3-10} カルボサイクル、および4ないし10員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該カルボサイクルおよびヘテロサイクルは R^6 で所望により置換されてもよく；あるいはまた、 R^5 と R^5 はその両方が結合する窒素原子と一緒になって R^6 で所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

R^6 は、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-6}$

50

$_4$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボ
 サイクル、 $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロサイクル、および $-(CH_2)_n-4$
 ないし 10 員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該カルボサイクルおよび
 ヘテロサイクルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

R^7 は、H、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロゲン、メチル、エチル、およびイソプロ
 ピルより独立して選択され；

R^8 は、H、ハロゲン、CN、 NH_2 、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、アルキルカ
 ルボニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n-$
 C_{3-6} シクロアルキル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし 6 員のヘテロサイクルより独
 立して選択され；

R^9 は H または C_{1-6} アルキルであり；

R^{10} は、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 C_{2-6} アル
 ケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-O-$ 4 ない
 し 10 員のヘテロサイクル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、F、Cl、Br、
 CN、 NO_2 、 $=O$ 、 CO_2H 、 $-(CH_2)_n-OC_{1-5}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-$
 OR^{11} 、および $-(CH_2)_n-NR^{11}R^{11}$ より独立して選択され；

R^{11} は、各々、H、 C_{1-5} アルキル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} シクロアル
 キル、およびフェニルより独立して選択されるか、または R^{11} と R^{11} はその両方が結
 合する窒素原子と一緒になって C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環
 式環を形成し；

R^{12} は R^{11} で所望により置換されてもよい C_{1-6} アルキルであり；

n は、各々、 0 、 1 、 2 、 3 、および 4 より独立して選択される整数であり；および

p は、各々、 0 、 1 、および 2 より独立して選択される整数である]

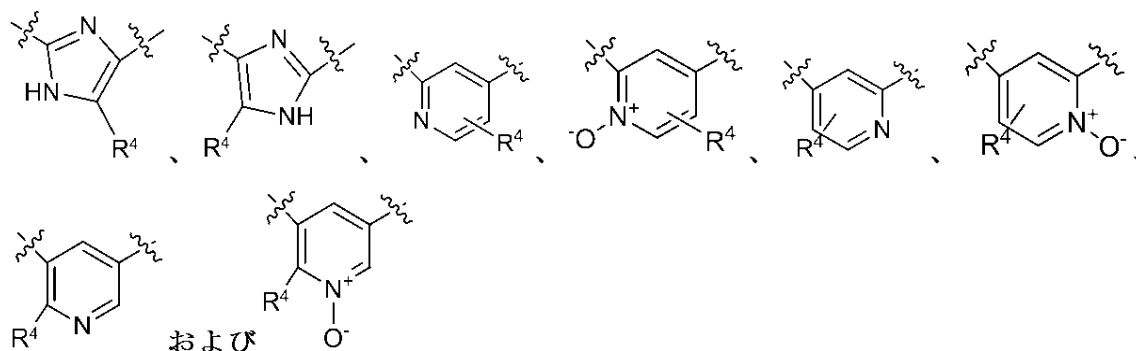
で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒
 和物、またはプロドラッグを提供する。

【0022】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式 (I I) で示される化合物であって、ここで：

環 A が

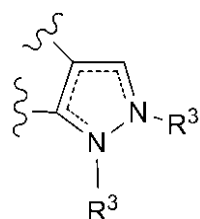
【化 3】



より独立して選択され；

環 B が、

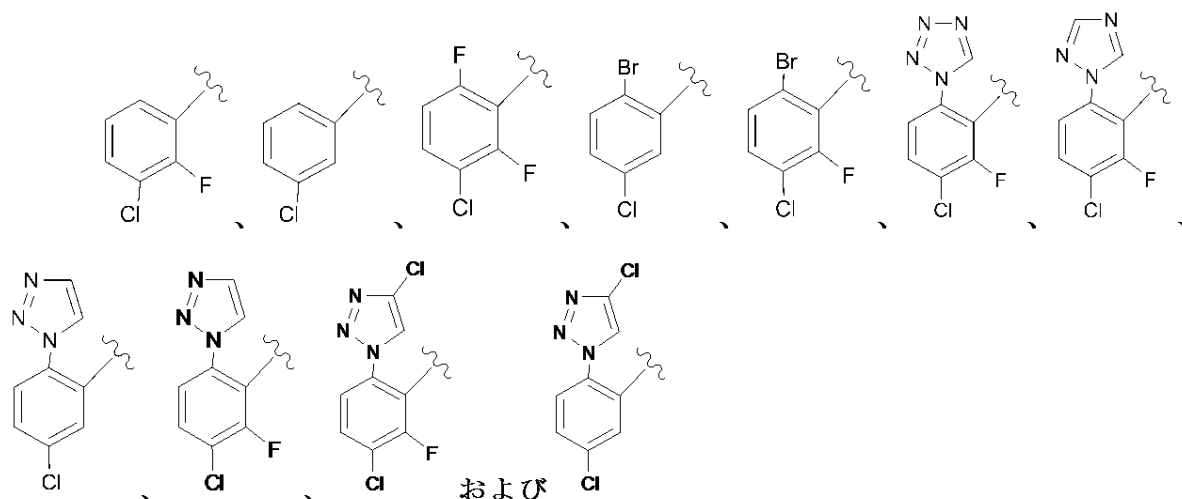
【化 4】



であり；

「———」が任意の結合であり；

G¹ が、
【化 5】



10

より独立して選択され；

Y が $-C(O)NH-$ であり；

R¹ および R² が、H、および C₁ - 4 アルキルより独立して選択され；

R³ が、H、F、C₁ - 4 アルキル、ハロアルキル、および $-NHC(O)OC_{1-4}$ アルキルより独立して選択される；ただし、環上には R³ は一つしか存在せず；

20

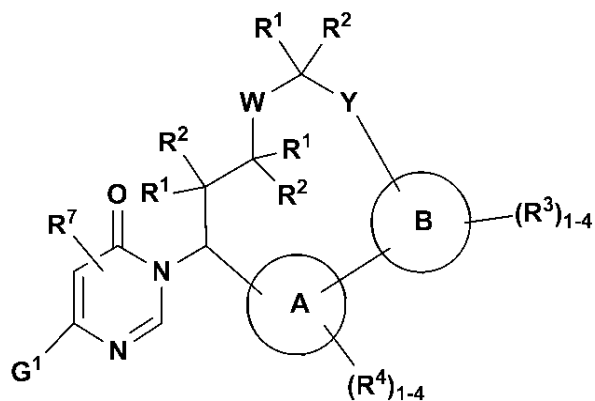
R⁴ が、H、および C₁ - 4 アルキルより独立して選択され；および

R⁷ が H である、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0023】

もう一つ別の態様において、本発明は、式 (I I a)：

【化 6】



30

(I I a)

[式中：

40

環 A は、6 員のアリール、および 5 ないし 6 員のヘテロシクリルより独立して選択され；

環 B は、5 ないし 10 員のヘテロシクリル、あるいは炭素原子と、N、NR³、O、および S(O)_p より選択される 1 - 4 個のヘテロ原子とを含む 5 ないし 10 員のヘテロシクリルであり；

G¹ は、C₃ - 6 カルボシクリル、および 5 ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは 1 - 4 個の R⁸ で置換され；

W は、(CR¹R²)₁₋₂、O、NH、および N(C₁ - 4 アルキル) より独立して選択され；

50

Yは、 $-CR^{13}NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、および $-C(=O)NH-$ より独立して選択され；

R^1 および R^2 は、H、D、ハロゲン、ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル (R^6 で所望により置換されてもよい)、ヒドロキシル、アルコキシ (R^6 で所望により置換されてもよい)、および R^6 で所望により置換されてもよい C_{3-5} シクロアルキルより独立して選択され；

R^3 は、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル (R^6 で所望により置換されてもよい)、CN、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ 、および $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$ より独立して選択され；

R^{3c} は、H、ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル (R^6 で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $S(=O)_pC_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^6 で所望により置換されてもよく；

R^4 は、H、OH、ハロゲン、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-4}$ アルキル)、 $-C(=O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、および 5 ないし 6 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは R^6 で所望により置換されてもよく；

R^5 は、H、 C_{1-4} アルキル (ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、置換アミノで所望により置換されてもよい)、 C_{3-10} カルボシクリル、および 4 ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^6 で所望により置換されてもよく；

R^6 は、H、OH、 $=O$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル、 $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

R^7 は、H、ヒドロキシル、ハロゲン、 C_{1-2} ハロアルキル、および C_{1-2} アルキルより独立して選択され；

R^8 は、H、ハロゲン、CN、 NH_2 、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、ハロアルキルカルボニルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、ヒドロキシカルボニル、ハロアルキルアミノカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アルキルカルボニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、 $-(CH_2)_n$ -アリール、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし 12 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

あるいはまた、2 個の隣接する R^8 基と G^1 が、

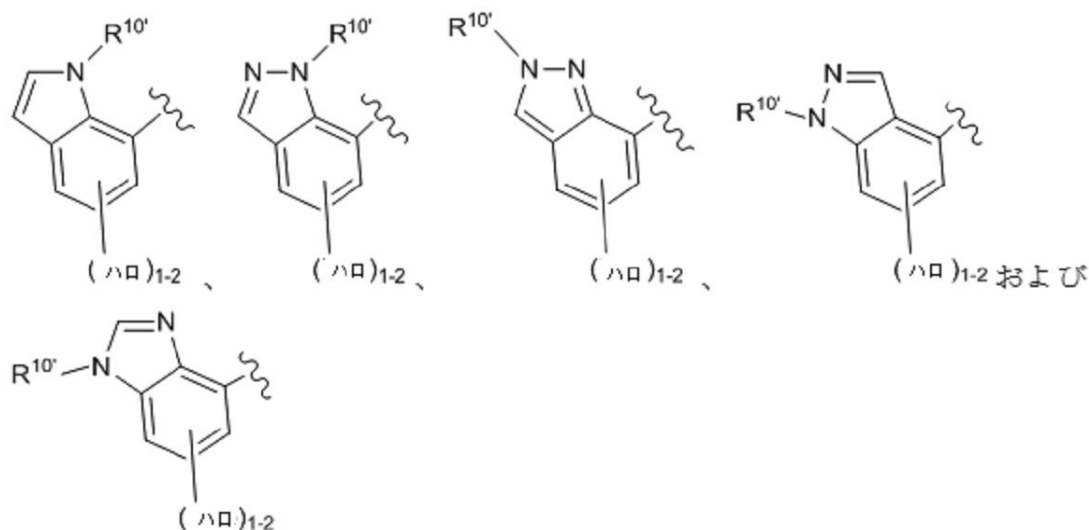
10

20

30

40

【化 7】



10

より選択される縮合ヘテロ環基を形成し；

R^9 は H または C_{1-6} アルキルであり；

R^{10} は、H、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール (R^{11} で所望により置換されてもよい)、
 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、
 $-(CH_2)_n-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、F、Cl、Br、 $-(CH_2)_nCN$ 、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4} \text{ アルキル})_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、および $S(=O)_pC_{1-6}$ アルキル、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ アルキル、および $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ より独立して選択され；

20

$R^{10'}$ は、H、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、アリール、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、
 および $-(CH_2)_n-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で所望により置換されてもよい) より独立して選択され；

30

R^{11} は、各々、H、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

R^{12} は、各々、H、 R^{11} で所望により置換されてもよい C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、あるいは R^{12} と R^{12} がその両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

R^{13} は、各々、H、 CF_3 、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)O(C_{1-4} \text{ アルキル})$ 、および $-C(=O)NH_2$ (C_{1-4} アルコキシ) より独立して選択され；

n は、各々、0、1、2、3、および 4 より独立して選択される整数であり；および

40

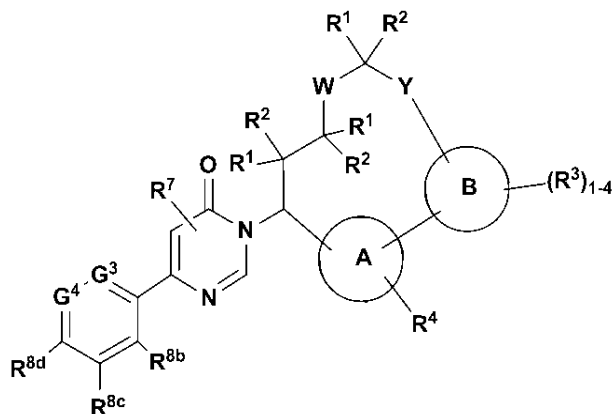
p は、各々、0、1、および 2 より独立して選択される整数である]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0024】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式 (IIb)：

【化 8】



(I I b)

[式中:]

環Aは、フェニルおよび5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され;

環Bは、5ないし10員のヘテロシクリル、あるいは炭素原子と、N、NR^{3c}、O、およびS(O)_pより選択される1-4個のヘテロ原子とを含む5ないし6員のヘテロシクリルであり;

Wは、(CR¹R²)₁₋₂、O、NH、およびN(C₁₋₄アルキル)より独立して選択され;

Yは、-CH₂NH-、-NHC(=O)-および-C(=O)NH-より独立して選択され;

G³は、NおよびCR^{8a}より独立して選択され;

G⁴は、NおよびCR^{8e}より独立して選択され;

R¹およびR²は、H、D、ハロゲン、CF₃、C₁₋₆アルキル、およびヒドロキシルより独立して選択され;

R³は、H、ハロゲン、C₁₋₄アルキル(R⁶で所望により置換されてもよい)、CN、-(CH₂)_n-OR⁵、-(CH₂)_n-NR⁵R⁵、-(CH₂)_n-C(=O)R⁵、および-(CH₂)_n-C(=O)OR⁵より独立して選択され;

R^{3c}は、H、ハロアルキル、C₁₋₄アルキル(R⁶で所望により置換されてもよい)、-(CH₂)₁₋₂-OH、C(=O)C₁₋₄アルキル、-(CH₂)₁₋₂-C(=O)OH、-C(=O)OC₁₋₄アルキル、S(=O)_pC₁₋₆アルキル、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀カルボシクリル、および-(CH₂)_n-4ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルはR⁶で所望により置換されてもよく;

R⁴は、H、OH、F、Cl、Br、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、CF₃、CN、C(=O)NH₂、C₃₋₆シクロアルキル、アリール、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルはR⁶で所望により置換されてもよく;

R⁵は、H、およびハロゲンおよびヒドロキシルで所望により置換されてもよいC₁₋₄アルキルより独立して選択され;

R⁶は、H、-(CH₂)_n-OH、=O、NH₂、-(CH₂)_n-CN、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、-(CH₂)_n-C(=O)OH、-(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄アルキル、-(CH₂)_n-OC₁₋₄アルキル、-(CH₂)_n-C₃₋₆シクロアルキル、-(CH₂)_n-4ないし10員のヘテロシクリル、および-O-(CH₂)_n-4ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクリルはR¹⁰で所望により置換されてもよく;

R⁷は、H、F、Cl、Br、CF₃、およびCH₃より独立して選択され;

R^{8a}は、H、F、Cl、Br、I、-(CH₂)_nCN、-(CH₂)_nNH₂、C₁₋₂アルキル、C₁₋₂ハロアルキル、OH、OC₁₋₂アルキル、OC₁₋₂ハロア

10

20

30

40

50

ルキル、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OC_{1-3}$ アルキル、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHC_{1-2}$ ハロアルキル、 $C(=O)NH$ アリールアルキル、 $C(=O)C_{1-3}$ アルキル、 $NHC(=O)OC_{1-2}$ アルキル、 $NHC(=O)C_{1-2}$ ハロアルキル、 NH -アリール、 NH -ヘテロアリール、アリール、 C_{3-6} シクロアルキル、および4ないし12員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

R^{8b} は、 H および F より独立して選択され；

R^{8c} は、 H 、 F 、 Cl 、メチル、エチル、イソプロピル、 $OCHF_2$ 、および OCH_3 より独立して選択され；

R^{8d} は、 H 、 F 、および Cl より独立して選択され；

R^{8e} は、 H 、 F 、および Cl より独立して選択され；

R^{10} は、 H 、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-O-4$ ないし10員のヘテロシクリル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 $CONR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_nC(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4}アルキル)_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、および $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}アルキル$ 、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}アルキル$ 、および $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ より独立して選択され；

R^{11} は、各々、 H 、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

R^{12} は、各々、 H 、 R^{11} で所望により置換されてもよい C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、あるいは R^{12} と R^{12} がその両方が結合する窒素原子と一緒になって C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

n は、各々、0、1、および2より独立して選択される整数であり；および

p は、各々、0、1、および2より独立して選択される整数である]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0025】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式 (IIb) で示される化合物であって、ここで：

環Aが、フェニル、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され；

環Bが、炭素原子と、 N および NR^{3c} より選択される1-4個のヘテロ原子とを含む5ないし6員のヘテロアリールであり；

W が、 $(CR^1R^2)_{1-2}$ 、 O 、 NH 、および $N(C_{1-4}アルキル)$ より独立して選択され；

Y が、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、および $-C(=O)NH-$ より独立して選択され；

G^3 が CR^{8a} であり；

G^4 が CR^{8e} であり；

R^1 および R^2 が、 H 、 D 、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R^3 が、 H 、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル (R^6 で所望により置換されてもよい)、 CN 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)R^5$ 、および $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$ より独立して選択され；

R^{3c} が、 H 、ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル (R^6 で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}アルキル$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}アルキル$ 、 $S(=O)_pC_{1-6}アルキル$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルが R^6

10

20

30

40

50

で所望により置換されてもよく；

R^4 が、H、OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、CN、 $C(=O)NH_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルが R^6 で所望により置換されてもよく；

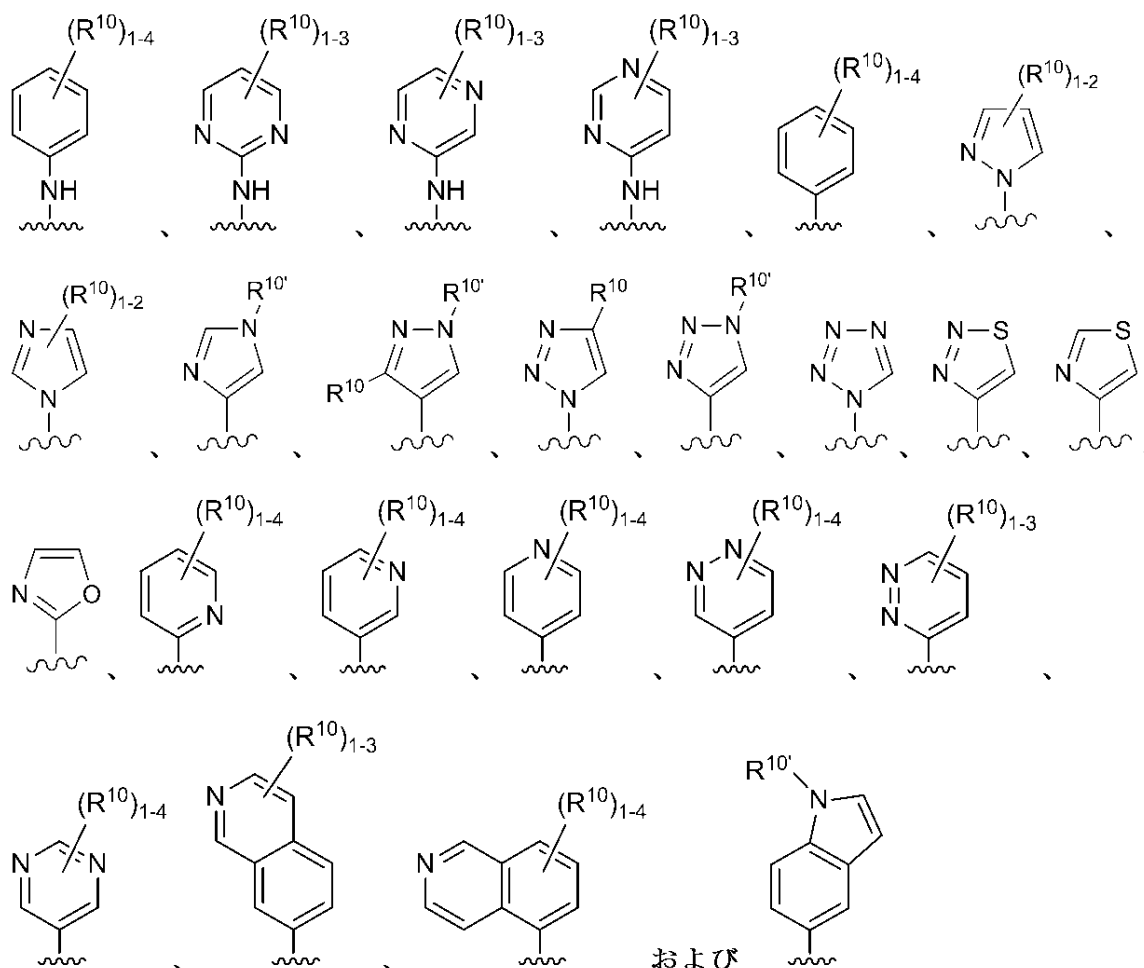
R^5 が、Hおよび C_{1-4} アルキルより独立して選択され；

R^6 が、H、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-4$ ないし10員のヘテロシクリル、および $-O-(CH_2)_n-4$ ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクリルが R^{10} で所望により置換されてもよく；

R^7 が、H、F、Cl、Br、およびメチルより独立して選択され；

R^{8a} が、H、F、Cl、Br、I、 $-(CH_2)_nCN$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 CH_3CHF_2 、 CCH_3F_2 、 CF_3 、OH、 OCH_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OCH_3$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NHCH_2CF_3$ 、 $C(=O)NHCH_2Ph$ 、 $NHC(=O)OCH_3$ 、 $NHC(=O)CF_3$ 、

【化9】



より独立して選択され；

R^{8b} が、HおよびFより独立して選択され；

R^{8c} が、H、F、Cl、メチル、エチル、イソプロピル、および OCH_3 より独立して選択され；

R^{8d} が、H、F、およびClより独立して選択され；

R^{8e} が、H、F、および Cl より独立して選択され；

R^{10} が、H、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $CONR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4} \text{ アルキル})_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_p C_{1-6}$ アルキル、 $NR^{12}S(=O)_p C_{1-6}$ アルキル、および $S(=O)_p NR^{12}R^{12}$ より独立して選択され；

$R^{10'}$ が、H、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、アリール、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、および $-(CH_2)_n-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で所望により置換されてもよい) より独立して選択され；

R^{11} が、各々、H、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

R^{12} が、各々、H、 R^{11} で所望により置換されてもよい C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、あるいは R^{12} と R^{12} がその両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

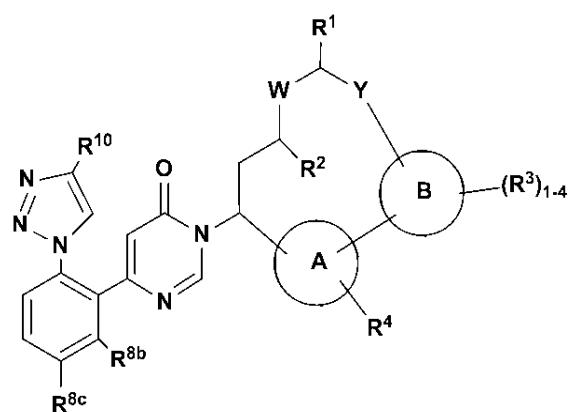
n が、各々、0、1、および 2 より独立して選択される整数であり；および

p が、各々、0、1、および 2 より独立して選択される整数である、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0026】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式 (I I c)：

【化 10】



(I I c)

[式中：

環 A は、フェニル、および 5 ないし 6 員のヘテロシクリルより独立して選択され；

環 B は、炭素原子と、N および NR^{3c} より選択される 1 - 3 個のヘテロ原子とを含む 5 ないし 6 員のヘテロアリールであり；

W は、 $(CR^{12}R^{12})_{1-2}$ 、O、NH、および $N(C_{1-4} \text{ アルキル})$ より独立して選択され；

Y は、 $-CH_2NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、および $-C(=O)NH-$ より独立して選択され；

R^1 および R^2 は、H、D、F、 C_{1-4} アルキル、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R^3 は、H、ハロゲン、ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル (R^6 で所望により置換されてもよい)、および CN より独立して選択され；

R^{3c} は、H、ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル (R^6 で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_{1-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{1-2}-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $S(=O)_p C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^6 で所望により置換されてもよく；

R^4 は、H、OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、CN、 $-C(=O)NH_2$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、および 5 ないし 6 員のヘテロシクリルより独立して選択され；

R^6 は、H、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル、および $-O-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

R^{8b} は、H および F より独立して選択され；

R^{8c} は、H、F、Cl、 CH_3 、および OCH_3 より独立して選択され；

R^{10} は、H、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4} \text{ アルキル})_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_p C_{1-6}$ アルキル、 $NR^{12}S(=O)_p C_{1-6}$ アルキル、および $S(=O)_p NR^{12}R^{12}$ より独立して選択され；

R^{11} は、各々、H、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

R^{12} は、各々、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、あるいは R^{12} と R^{12} がその両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

n は、各々、0、1、および 2 より独立して選択される整数であり；および

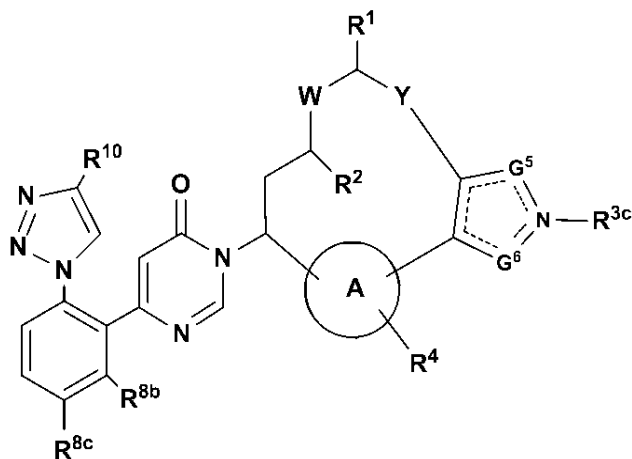
p は、各々、0、1、および 2 より独立して選択される整数である]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0027】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式 (IId)：

【化 1 1】



(I I d)

[式中:]

「——」は任意の結合であり;

環Aは、フェニル、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され;

Wは、CHR^{1a}、O、NH、およびN(C₁₋₄アルキル)より独立して選択され;G⁵は、CH₂、およびNR^{3c}より独立して選択され;G⁶は、CH₂、およびNR^{3c}より独立して選択される;ただしG⁵がCH₂である場合、G⁶はNR^{3c}であり; G⁵がNR^{3c}である場合、G⁶はCH₂であって、環上にはR^{3c}は一つしか存在せず;

Yは、-NHC(=O)-および-C(=O)NH-より独立して選択され;

R¹は、H、およびC₁₋₄アルキルより独立して選択され;R^{1a}は、H、D、F、CH₃、およびOHより独立して選択され;R²は、H、D、およびOHより独立して選択され;R^{3c}は、H、ハロアルキル、C₁₋₄アルキル(R⁶で所望により置換されてもよい)、-(CH₂)₁₋₂-OH、C(=O)C₁₋₄アルキル、-(CH₂)₁₋₂-C(=O)OH、-C(=O)OC₁₋₄アルキル、S(=O)_pC₁₋₆アルキル、R⁶で所望により置換されてもよいフェニル、R⁶で所望により置換されてもよい5ないし6員のヘテロシクリル、およびR⁶で所望により置換されてもよい5ないし6員のヘテロアリールより独立して選択され;R⁴は、H、OH、F、Cl、Br、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、CF₃、CN、およびC(=O)NH₂より独立して選択され;R⁶は、H、-(CH₂)_n-OH、=O、NH₂、-(CH₂)_n-CN、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、-(CH₂)_n-C(=O)OH、-(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄アルキル、-(CH₂)_n-OC₁₋₄アルキル、-(CH₂)_n-C₃₋₆シクロアルキル、-(CH₂)_n-4ないし10員のヘテロシクリル、および-O-(CH₂)_n-4ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクリルはR¹⁰で所望により置換されてもよく;R^{8b}は、HおよびFより独立して選択され;R^{8c}は、H、F、Cl、CH₃、およびOCH₃より独立して選択され;R¹⁰は、H、C₁₋₆アルキル(R¹¹で所望により置換されてもよい)、アリール、-(CH₂)_n-C₃₋₆シクロアルキル(R¹¹で所望により置換されてもよい)、-(CH₂)_n-O-4ないし10員のヘテロシクリル(R¹¹で所望により置換されてもよい)、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、C(=O)NR¹²R¹²、C(=O)OR¹²、Si(C₁₋₄アルキル)₃、-(CH₂)_n-OR¹²、および-(CH₂)_n-NR¹²R¹²、-S(=O)_pC₁₋₆アルキル、NR¹²S(=O)_pC₁₋₆アルキル、およびS(=O)_pNR¹²R¹²より独立して選択され;R¹¹は、各々、H、ハロゲン、C₁₋₅アルキル、-(CH₂)_n-OH、C₃₋₆

10

20

30

40

50

シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

$R^{1,2}$ は、各々、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、あるいは $R^{1,2}$ と $R^{1,2}$ はその両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

n は、各々、0、1、および2より独立して選択される整数であり；および

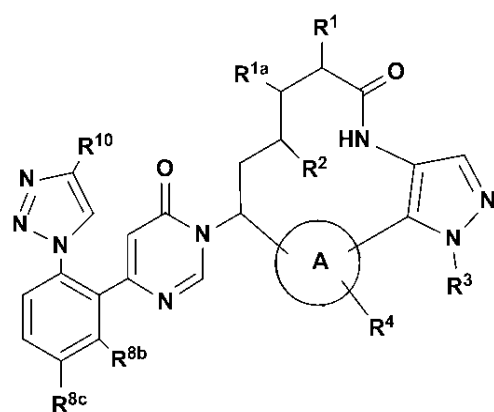
p は、各々、0、1、および2より独立して選択される整数である]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0028】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式 (I I e)：

【化12】

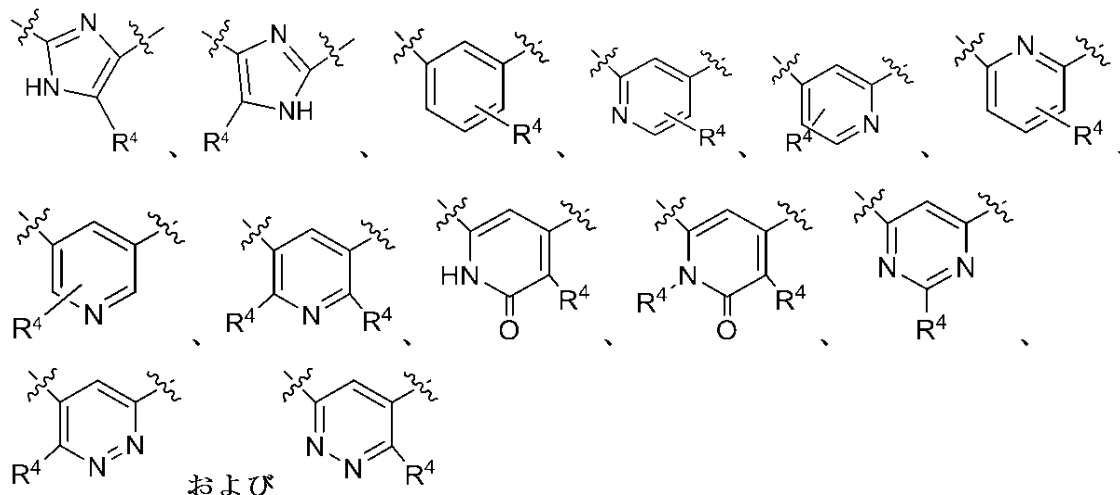


(I I e)

[式中：

環Aは、

【化13】



より独立して選択され；

R^1 は、H、および C_{1-4} アルキルより独立して選択され；

R^{1a} は、H、D、F、 CH_3 、およびOHより独立して選択され；

R^2 は、H、D、およびOHより独立して選択され；

R^{3c} は、H、 CHF_2 、 CD_3 、 CH_3 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2C(=O)OH$ 、 SO_2CH_3 、 R^6 で所望により置換されてもよいフェニル、および R^6 で所望により置換されてもよい5ないし6員のヘテロアリールより独立して選択され；

R^4 は、H、F、および $C(=O)NH_2$ より独立して選択され；

R^6 は、H、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、ハロゲン

10

20

30

40

50

、C₁₋₆アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-4$ ないし10員のヘテロシクリル、および $-O-(CH_2)_n-4$ ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクリルはR¹⁰で所望により置換されてもよく；

R^{8b} は、H および F より独立して選択され；

R^{8c}は、H、F、Cl、CH₃、およびOCH₃より独立して選択され；

R^{10} は、 H 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、アリール、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、ヘテロアリール (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 F 、 Cl 、 Br 、 CN 、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4} \text{ アルキル})_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ アルキル、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ アルキル、および $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ より独立して選択され；

R¹⁻¹は、各々、H、ハロゲン、C₁₋₅アルキル、-(CH₂)_n-OH、C₃₋₆シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

R^{1 2} は、各々、H、C_{1 - 5} アルキル、C_{3 - 6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、あるいは R^{1 2} と R^{1 2} はその両方が結合する窒素原子と一緒にあって、C_{1 - 4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；および

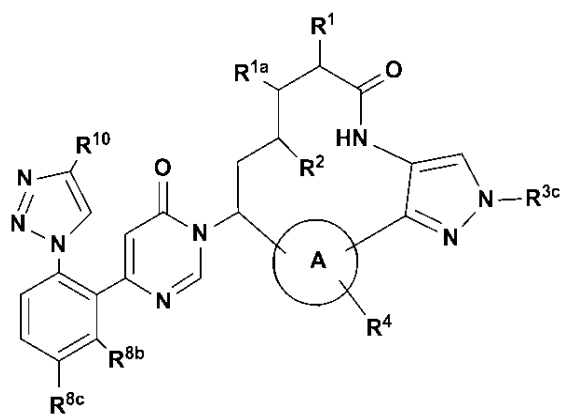
n は、各々、 0 、 1 、および 2 より独立して選択される整数である]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【 0 0 2 9 】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式（I I f）：

【化 1 4】



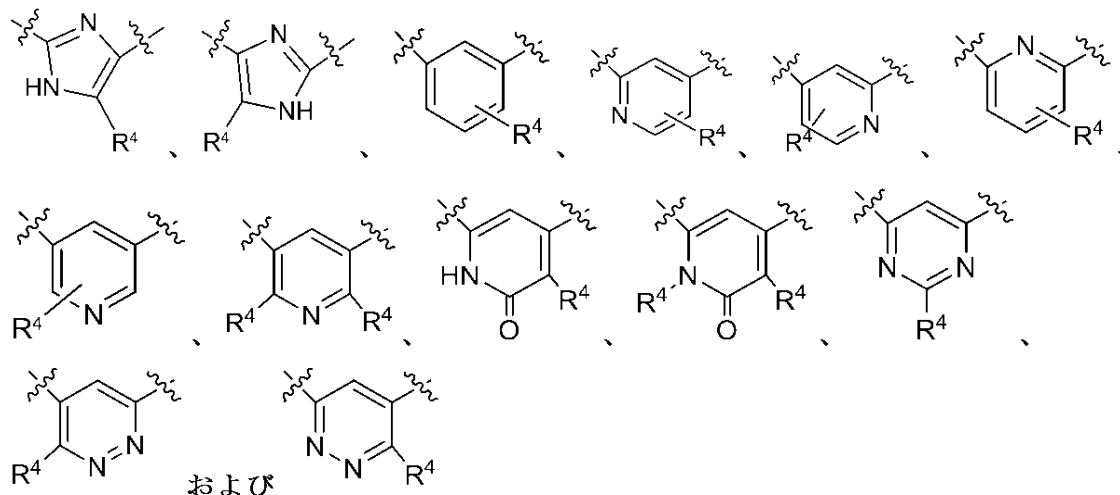
(I I f)

[式中：
環 A は

30

40

【化 1 5】



10

より独立して選択され；

R¹ は、H、および C₁ - 4 アルキルより独立して選択され；

R^{1a} は、H、D、F、CH₃、および OH より独立して選択され；

R² は、H、D、および OH より独立して選択され；

R^{3c} は、H、CHF₂、CD₃、CH₃、SO₂CH₃、R⁶ で所望により置換されてもよいフェニル、および R⁶ で所望により置換されてもよい 5 ないし 6 員のヘテロシクリル、R⁶ で所望により置換されてもよい 5 ないし 6 員のヘテロアリールより独立して選択され；

20

R⁴ は、H、および F より独立して選択され；

R⁶ は、OH、=O、NH₂、CN、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、- (CH₂)_n - C₃ - 6 シクロアルキル、- (CH₂)_n - 4 ないし 10 員のヘテロシクリル、および O - (CH₂)_n - 4 ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは R¹⁰ で所望により置換されてもよく；

R^{8b} は、H、および F より独立して選択され；

R^{8c} は、H、F、Cl、CH₃、および OCH₃ より独立して選択され；

30

R¹⁰ は、H、CF₃、CHF₂、C(CH₃)₂OH、アリール、- (CH₂)_n - C₃ - 6 シクロアルキル (R¹¹ で所望により置換されてもよい)、- (CH₂)_n - O - 4 ないし 10 員のヘテロシクリル (R¹¹ で所望により置換されてもよい)、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、C(=O)NR¹²R¹²、C(=O)OR¹²、Si(C₁ - 4 アルキル)₃、- (CH₂)_n - OR¹²、- (CH₂)_n - NR¹²R¹²、- S(=O)_pC₁ - 6 アルキル、NR¹²S(=O)_pC₁ - 6 アルキル、および S(=O)_pNR¹²R¹² より独立して選択され；

R¹¹ は、各々、H、ハロゲン、C₁ - 5 アルキル、- (CH₂)_n - OH、C₃ - 6 シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

R¹² は、各々、H、C₁ - 5 アルキル、C₃ - 6 シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、あるいは R¹² と R¹² はその両方が結合する窒素原子と一緒にあって、C₁ - 4 アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；および

40

n は、各々、0、1、および 2 より独立して選択される整数である]

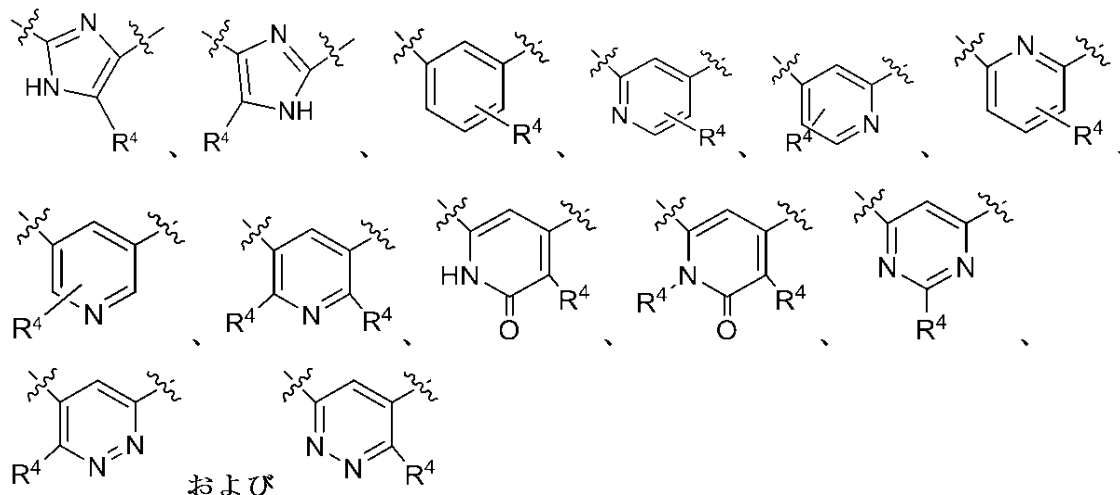
で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0030】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式 (IIf) の化合物であって、ここで：

環 A が、

【化 1 6】



10

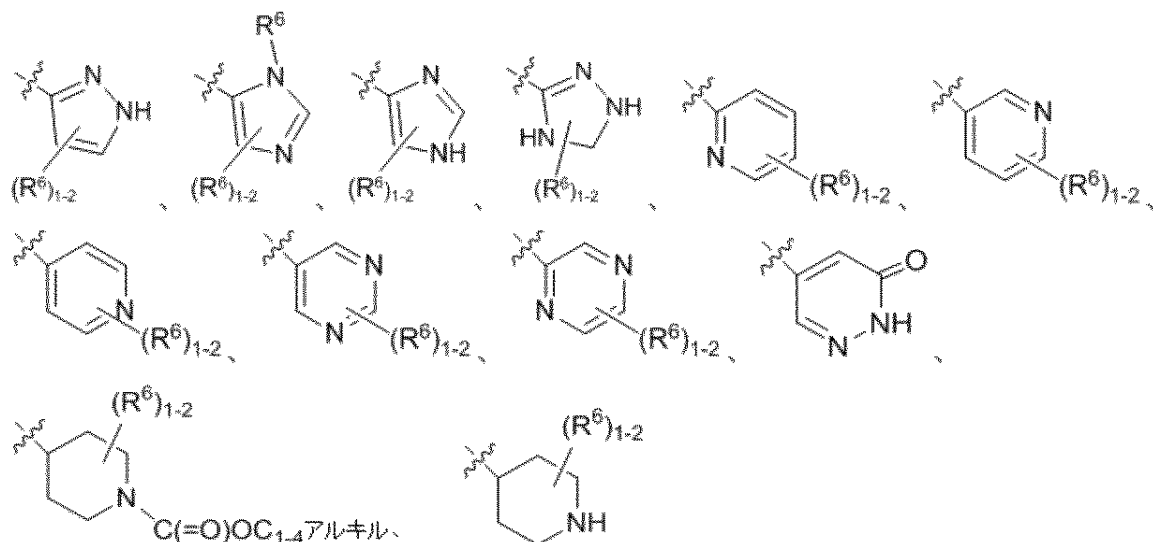
より独立して選択され；

 R^1 が、H、および C_{1-4} アルキルより独立して選択され； R^{1a} が、H、D、F、 CH_3 、および OH より独立して選択され； R^2 が、H、D、および OH より独立して選択され；

R^{3c} が、H、 CHF_2 、 CD_3 、 CH_3 、 SO_2CH_3 、 R^6 で所望により置換され
てもよいフェニル、および

20

【化 1 7】



30

より選択されるヘテロシクリル；

 R^4 が、H、および F より独立して選択され；

R^6 が、H、OH、 OC_{1-4} アルキル、CN、F、Cl、および C_{1-4} アルキルよ
り独立して選択され；

40

 R^{8b} が、H、および F より独立して選択され； R^{8c} が、H、F、Cl、 CH_3 、および OCH_3 より独立して選択され；

R^{10} が、H、 CF_3 、 CHF_2 、 $C(CH_3)_2OH$ 、アリール、 $-(CH_2)_n-$
 C_{3-6} シクロアルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-$
 $O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、F、Cl
、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、Si (C_{1-4} アルキル)₃、 $-(CH_2)_n-$
 OR^{12} 、 $-(CH_2)_n-$
 $NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ アルキル、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ アルキル、および $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ より独立して選択され；

50

R¹が、各々、H、ハロゲン、C₁ - 5 アルキル、- (CH₂)_n - OH、C₃ - 6 シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

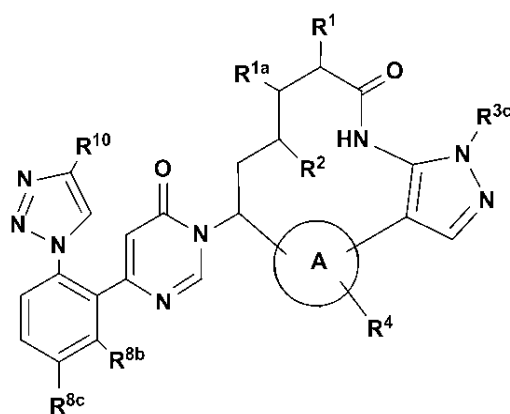
R^{1 2}が、各々、H、C_{1 - 5}アルキル、C_{3 - 6}シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、あるいはR^{1 2}とR^{1 2}がその両方が結合する窒素原子と一緒にあって、C_{1 - 4}アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；および

nが、各々、0、1、および2より独立して選択される整数である、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【 0 0 3 1 】

もう一つ別の態様にて、本発明は、（I I g）：

【化 1 8】

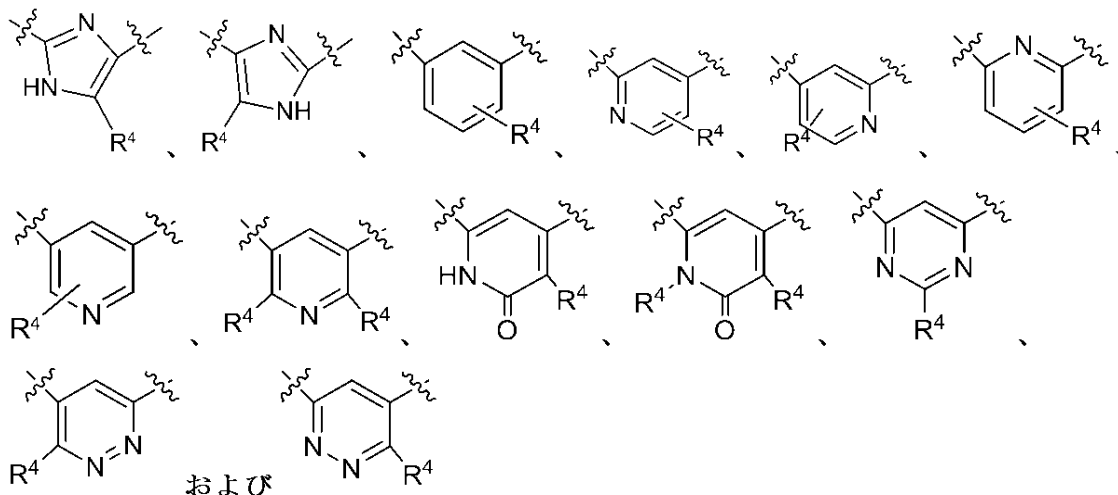


(I I g)

[式中：

環 A は、

【化 1 9】



より独立して選択され；

R¹ は、H、および C₁ - 4 アルキルより独立して選択され；

R^{1 a} は、H、F、CH₃、およびOHより独立して選択され；

R^2 は、H、およびOHより独立して選択され；

R^{3c}は、H、CHF₂、CD₃、およびCH₃より独立して選択され；

R^4 は、H、および F より独立して選択され；

R^{8b} は、H、および F より独立して選択され；

R^{8c} は、H、F、Cl、CH₃、およびOCH₃より独立して選択され；

R¹⁰ は、H、CF₃、CHF₂、アリール、-(CH₂)_n-C₃₋₆シクロアルキ

ル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4} \text{ アルキル})_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_p C_{1-6} \text{ アルキル}$ 、 $NR^{12}S(=O)_p C_{1-6} \text{ アルキル}$ 、および $S(=O)_p NR^{12}R^{12}$ より独立して選択され；

R^{11} は、各々 H、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

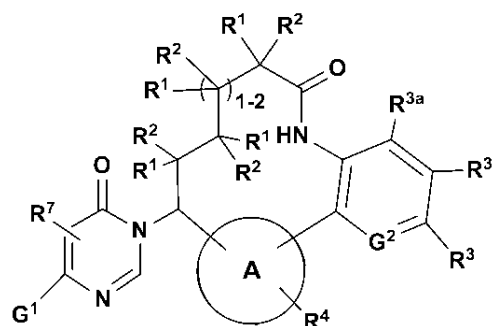
R^{12} は、各々、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、あるいは R^{12} および R^{12} はその両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；および

n が、各々、0、1、および 2 より独立して選択される整数である]
で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0032】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式 (III a)：

【化 20】



(III a)

[式中：

環 A は、フェニル、および 5 ないし 6 員のヘテロサイクルより独立して選択され；

G^1 は、アリール、 C_{3-6} シクロアルキル、および 5 ないし 6 員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該アリール、シクロアルキルおよびヘテロサイクルは 1-4 個の R^8 で置換され；

G^2 は N であり；

R^1 および R^2 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R^3 は、H、ハロゲン、ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル (R^6 で所望により置換されてもよい)、 C_{2-4} アルケニル (R^6 で所望により置換されてもよい)、CN、 NO_2 、 $-(CH_2)_n-OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(=O)OR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(=O)R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(N-CN)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(NH)NHR^5$ 、 $-(CH_2)_n-N=CHNR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHC(S)NR^9C(=O)R^5$ 、 R^{11} で所望により置換されてもよい $-(CH_2)_n-S(=O)_p C_{1-6} \text{ アルキル}$ 、 $-(CH_2)_n-S(=O)_p NR^5R^5$ 、 $-(CH_2)_n-NHS(=O)_p NR^5R^5$ 、 R^{11} で所望により置換されてもよい $-(CH_2)_n-NHS(=O)_p C_{1-6} \text{ アルキル}$ 、 $-(CH_2)_n-C_{3-10} \text{ カルボサイクル}$ 、および $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該カルボサイクルおよびヘテロサイクルは R^6 で所望により置換されてもよく；所望により、カルボサイクルおよびヘテロサイクル上の 2 個の隣接する R^3 基が R^6 で所望により置換されてもよい環

を形成してもよく；

R^{3a} は、H、およびハロゲンより独立して選択され；

R^{3b} は、H、ハロゲン、メチル、およびCNより独立して選択され；

R^4 は、H、OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、CN、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、および5ないし6員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリールおよびヘテロサイクルは R^6 で所望により置換されてもよく；

R^5 は、H、 C_{1-4} アルキル（ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、置換アミノで所望により置換されてもよい）、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボサイクル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし10員のヘテロサイ

10

クルより独立して選択され、ここで該カルボサイクルおよびヘテロサイクルは R^{10} で所望により置換されてもよく；
 R^6 は、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-4$ ないし10員のヘテロサイクル、および $-O-(CH_2)_n-4$ ないし10員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該シクロアルキルおよびヘテロサイクルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

R^7 は、H、F、Cl、およびメチルより独立して選択され；

R^8 は、H、ハロゲン、CN、 NH_2 、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、 C_{3-6} シクロアルキル、および4ないし6員のヘテロサイクルより独立して選択され、ここで該アリール、シクロアルキル、およびヘテロサイクルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

20

R^{10} は、H、 C_{1-6} アルキル（ R^{11} で所望により置換されてもよい）、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル（ R^{11} で所望により置換されてもよい）、 $-(CH_2)_n-O-4$ ないし10員のヘテロサイクル（ R^{11} で所望により置換されてもよい）、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4} \text{ アルキル})_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、および $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ より独立して選択され；

30

R^{11} は、各々、H、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

R^{12} は、各々、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロサイクルより独立して選択されるか、あるいは R^{12} と R^{12} はその両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

n は、各々、0、1、および2より独立して選択される整数であり；および

p は、各々、0、1、および2より独立して選択される整数である]

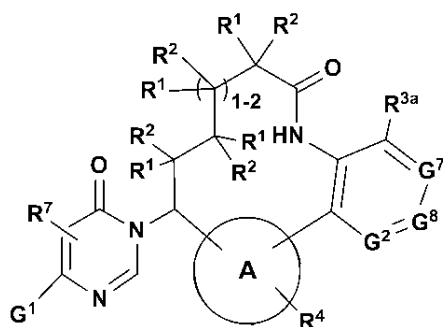
で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

40

【0033】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式 (IIIIb)：

【化 2 1】



(III b)

10

[式中:]

環Aは、フェニル、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され；

G¹は、アリール、C₃ - 6 シクロアルキル、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該アリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは1 - 4個のR⁸で置換され；

G²は、N、およびCR^{3b}より独立して選択され；

G⁷は、N、およびCR³より独立して選択され；

G⁸は、N、およびCR³より独立して選択される：ただし、G²、G⁶およびG⁷の少なくとも1つはNであり；

20

R¹およびR²は、H、ハロゲン、CF₃、C₁ - 6 アルキル、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R³は、H、ハロゲン、ハロアルキル、C₁ - 4 アルキル (R⁶で所望により置換されてもよい)、C₂ - 4 アルケニル (R⁶で所望により置換されてもよい)、CN、NO₂、- (CH₂)_n - OR⁵、- (CH₂)_n - NR⁵ R⁵、- (CH₂)_n - C (=O) OR⁵、- (CH₂)_n - NHC (=O) OR⁵、- (CH₂)_n - NHC (=O) R⁵、- (CH₂)_n - NHC (N - CN) NHR⁵、- (CH₂)_n - NHC (NH) NH R⁵、- (CH₂)_n - N = CHNR⁵ R⁵、- (CH₂)_n - NHC (=O) NR⁵ R⁵、- (CH₂)_n - C (=O) NR⁵ R⁵、- (CH₂)_n - NHC (S) NR⁹ C (=O) R⁵、R¹¹で所望により置換されてもよい - (CH₂)_n - S (=O)_p C₁ - 6 アルキル、- (CH₂)_n - S (=O)_p NR⁵ R⁵、- (CH₂)_n - NHS (=O)_p NR⁵ R⁵、R¹¹で所望により置換されてもよい - (CH₂)_n - NHS (=O)_p C₁ - 6 アルキル、- (CH₂)_n - C₃ - 10 カルボシクリル、および - (CH₂)_n - 4ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルはR⁶で所望により置換されてもよく；所望により、該カルボシクリルおよびヘテロシクリル上の2個の隣接するR³基がR⁶で所望により置換されてもよい環を形成してもよく；

30

R^{3a}は、H、およびハロゲンより独立して選択され；

R^{3b}は、H、ハロゲン、メチル、およびCNより独立して選択され；

R⁴は、H、OH、F、Cl、Br、C₁ - 4 アルキル、C₁ - 4 アルコキシ、CF₃、CN、C₃ - 6 シクロアルキル、アリール、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルはR⁶で所望により置換されてもよく；

40

R⁵は、H、C₁ - 4 アルキル (ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、置換アミノで所望により置換されてもよい)、- (CH₂)_n - C₃ - 10 カルボシクリル、および - (CH₂)_n - 4ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルはR⁶で所望により置換されてもよく；

R⁶は、- (CH₂)_n - OH、=O、NH₂、- (CH₂)_n - CN、ハロゲン、C₁ - 6 アルキル、- (CH₂)_n - C (=O) OH、- (CH₂)_n - C (=O) OC₁

50

-4 アルキル、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル、および $-O-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

R^7 は、H、F、Cl、およびメチルより独立して選択され；

R^8 は、H、ハロゲン、CN、 NH_2 、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、アルキルカルボニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリール、 C_{3-6} シクロアルキル、および 4 ないし 12 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

R^{10} は、H、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-O-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $C(=O)NR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4} \text{ アルキル})_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ 、 $-S(=O)_pC_{1-6}$ アルキル、 $NR^{12}S(=O)_pC_{1-6}$ アルキル、および $S(=O)_pNR^{12}R^{12}$ より独立して選択され；

R^{11} は、各々、H、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

R^{12} は、各々、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、あるいは R^{12} と R^{12} はその両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

n は、各々、 0 、 1 、および 2 より独立して選択される整数であり；および

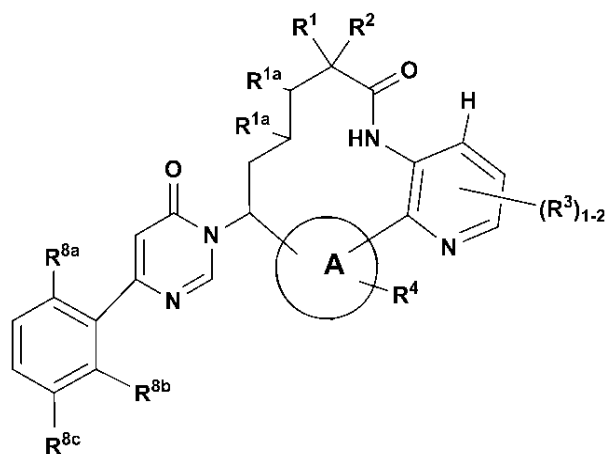
p は、各々、 0 、 1 、および 2 より独立して選択される整数である]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0034】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式 (IVb)：

【化22】



(IVb)

[式中：

環 A は、

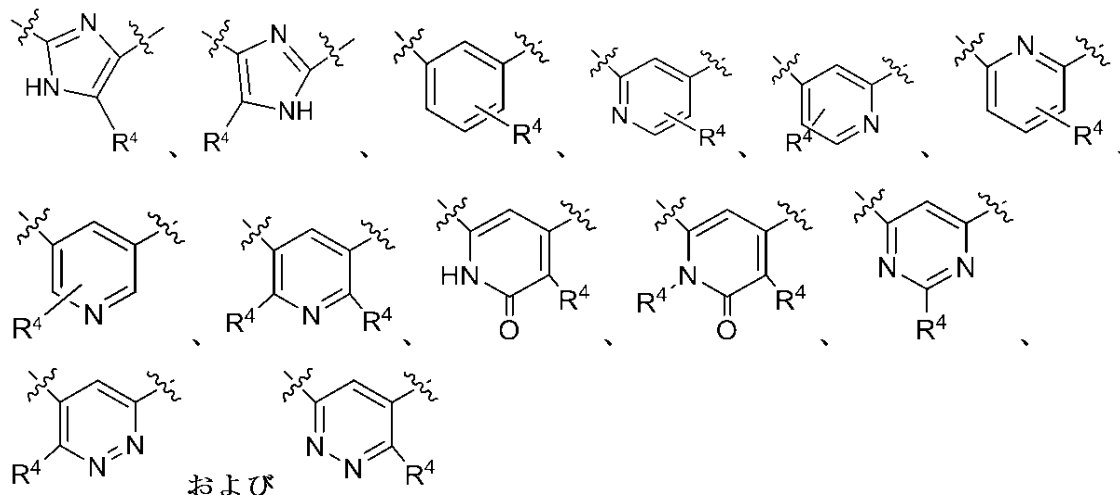
10

20

30

40

【化 2 3】



10

より独立して選択され；

R^1 および R^2 は、H、F、 C_{1-4} アルキル、および OH より独立して選択され；

R^{1a} は、各々、H、F、 CH_3 、および OH より独立して選択され；

R^3 は、H、F、Cl、Br、I、 C_{2-4} アルケニル（所望により置換されてもよい $C(=O)OH$ ）、CN、および $-(CH_2)_n-OH$ より独立して選択され；

20

R^4 は、H、OH、F、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、CN、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、および 5 ないし 6 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは R^6 で所望により置換されてもよく；

R^6 は、OH、 NH_2 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ アルキル、 $=O$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、4 ないし 10 員のヘテロシクリル、および $-O-$ 4 ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

R^{8a} は、H、F、Cl、Br、CN、 OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 CF_3 、 $OCHF_2$ 、 $NHC(=O)C_{1-4}$ アルキル、アリール、 C_{3-6} シクロアルキル、および 4 ないし 12 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該アリール、シクロアルキル、およびヘテロシクリルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

30

R^{8b} は、H、および F より独立して選択され；

R^{8c} は、H、F、Cl、 CH_3 、および OCH_3 より独立して選択され；

R^{10} は、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、F、Cl、Br、 CF_3 、 CHF_2 、CN、および OC_{1-5} アルキルより独立して選択され；および

n は、各々、0、1、および 2 より独立して選択される整数である]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

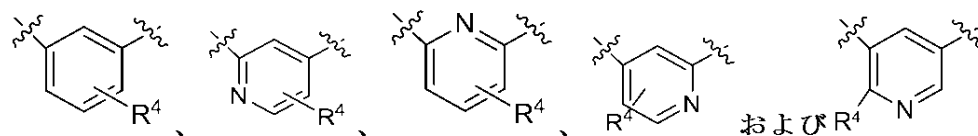
40

【0035】

もう一つ別の態様において、本発明は、式 (IIb) の化合物であって、ここで：

環 A が、

【化 2 4】

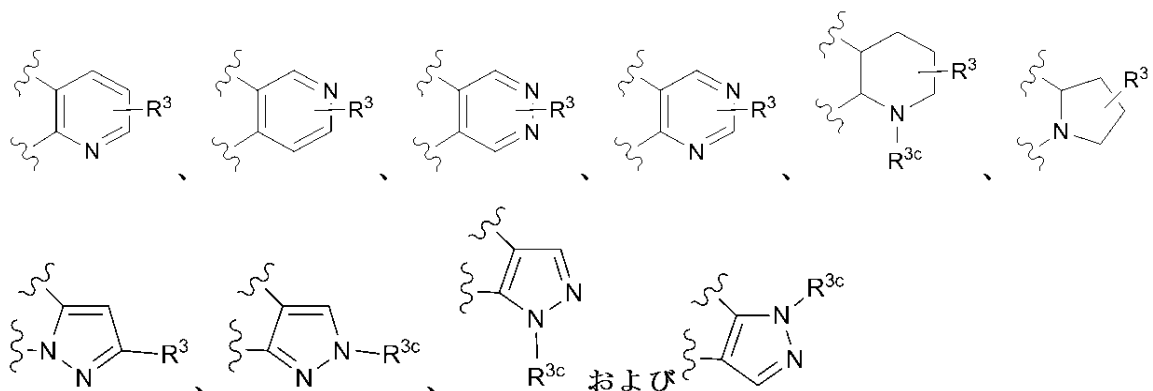


より独立して選択され；

環 B が、

50

【化 2 5】



10

より独立して選択され；

Wが、CHR^{1a}、O、NH、およびN(C₁₋₄アルキル)より独立して選択され；

R¹が、H、およびC₁₋₄アルキルより独立して選択され；

R^{1a}が、H、F、CH₃、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R²が、H、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R³が、H、=O、F、CHF₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、CH₃、CN、
 (CH₂)₀₋₂-OH、OC₁₋₄アルキル、C(=O)C₁₋₄アルキル、-(CH₂)₀₋₁-C(=O)OH、
 -C(=O)OC₁₋₄アルキル、-S(=O)₂C₁₋₄アルキル、および-NHC(=O)OC₁₋₄アルキルより独立して選択され；

20

R^{3c}が、H、CF₂H、CF₃、C₁₋₄アルキル、およびCD₃より独立して選択され；

R⁴が、H、およびFより独立して選択され；

R^{8b}が、H、およびFより独立して選択され；

R^{8c}が、H、およびClより独立して選択され；

R¹⁰が、H、C₁₋₆アルキル(R¹¹で所望により置換されてもよい)、アリール、
 -(CH₂)_n-C₃₋₆シクロアルキル(R¹¹で所望により置換されてもよい)、
 -(CH₂)_n-O-4ないし10員のヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、C(=O)NR¹²R¹²、
 Si(C₁₋₄アルキル)₃、および-(CH₂)_n-OR¹²より独立して選択され；

30

R¹¹が、各々、H、ハロゲン、およびC₁₋₅アルキルより独立して選択され；

nが、各々、0、1、2、3、および4より独立して選択される整数であり；および

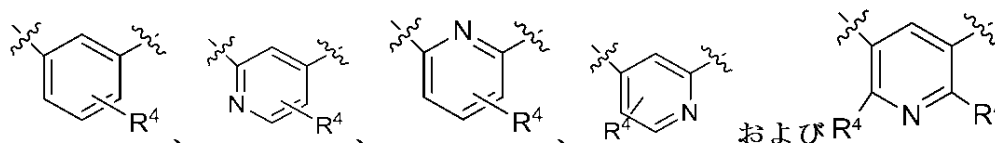
他の可変基が上記の式(IVb)において定義されたとおりである、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0036】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式(IIc)の化合物であって、ここで：

環Aが、

【化 2 6】

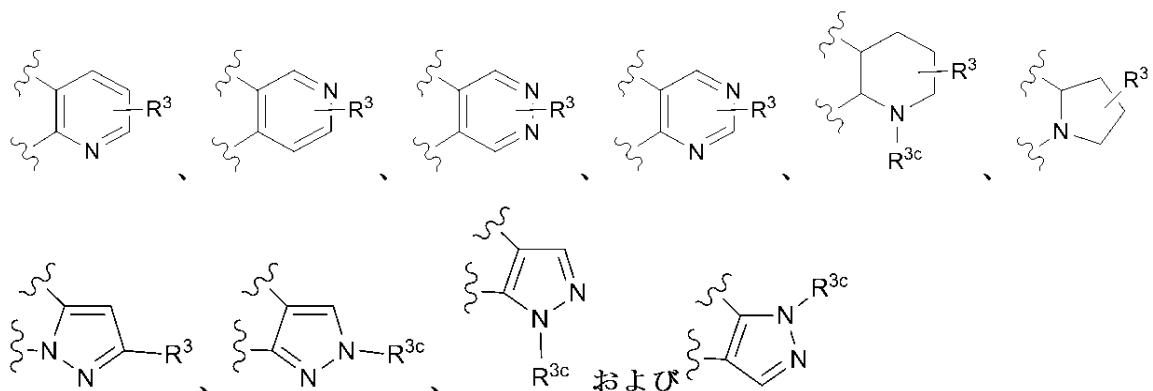


より独立して選択され；

環Bが、

40

【化 2 7】



10

より独立して選択され；

Wが $-\text{CHR}^{1a}$ 、O、NH、およびN (C_{1-4} アルキル) より独立して選択され；

R^{1a} が、H、および C_{1-4} アルキルより独立して選択され；

R^{1a} が、H、F、 CH_3 、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R^2 が、H、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R^3 が、H、 $=\text{O}$ 、F、 CHF_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 CH_3 、CN、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{OH}$ 、 OC_{1-4} アルキル、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_{0-1}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ アルキル、および $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；

20

R^{3c} が、H、 CF_2H 、 CF_3 、 C_{1-4} アルキル、および CD_3 より独立して選択され；

R^4 が、H、およびFより独立して選択され；

R^{8b} が、H、およびFより独立して選択され；

R^{8c} が、H、およびClより独立して選択され；

R^{10} が、H、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、アリール、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-4$ ないし10員のヘテロシクリル、F、Cl、Br、CN、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{12}$ 、 $\text{Si}(\text{C}_{1-4} \text{ アルキル})_3$ 、および $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^{12}$ より独立して選択され；

30

R^{11} が、各々、H、ハロゲン、および C_{1-5} アルキルより独立して選択され；

nが、各々、0、1、2、3、および4より独立して選択される整数であり；および

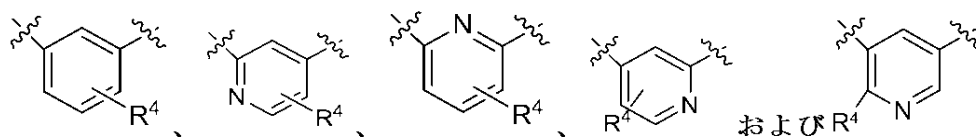
他の可変基が上記の式 (I I c) にて定義されるとおりである、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0037】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式 (I I a) の化合物であって、ここで：

環Aが、

【化 2 8】

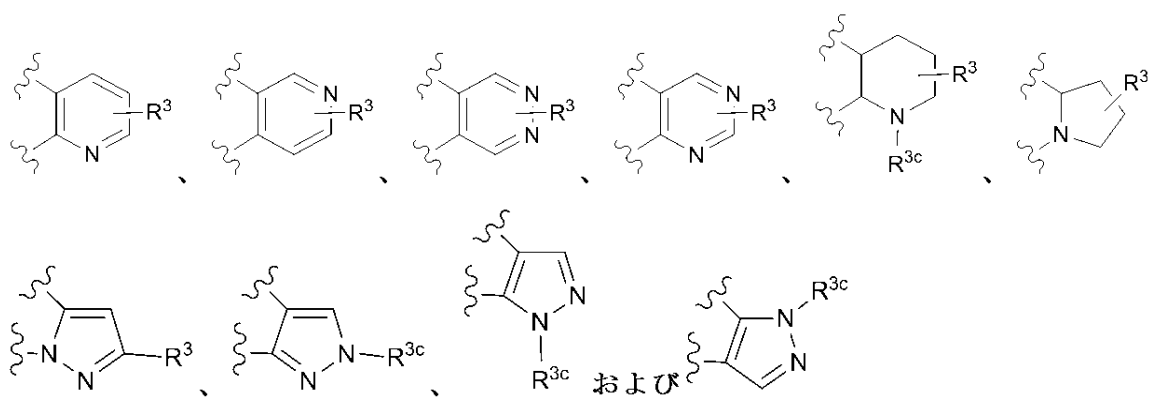


より独立して選択され；

環Bが、

40

【化 2 9】

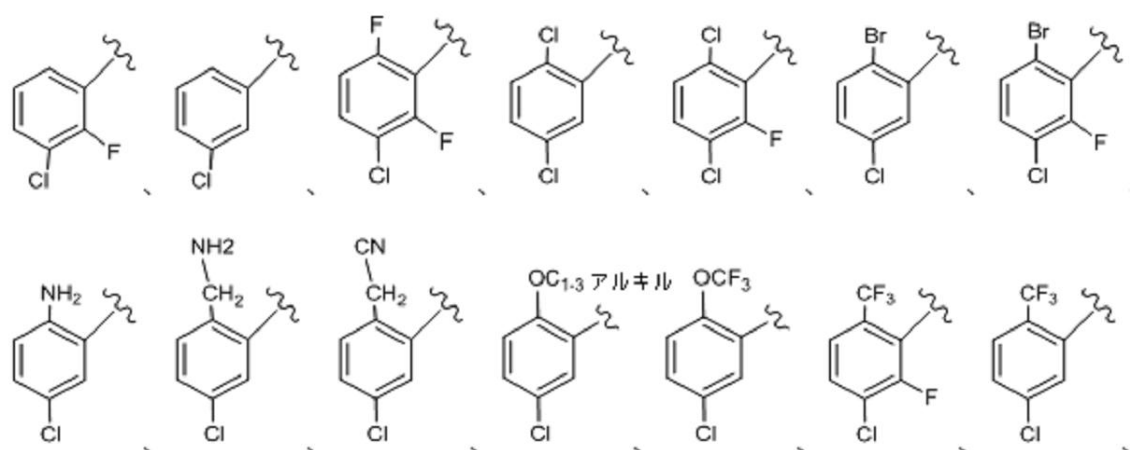


10

より独立して選択され；

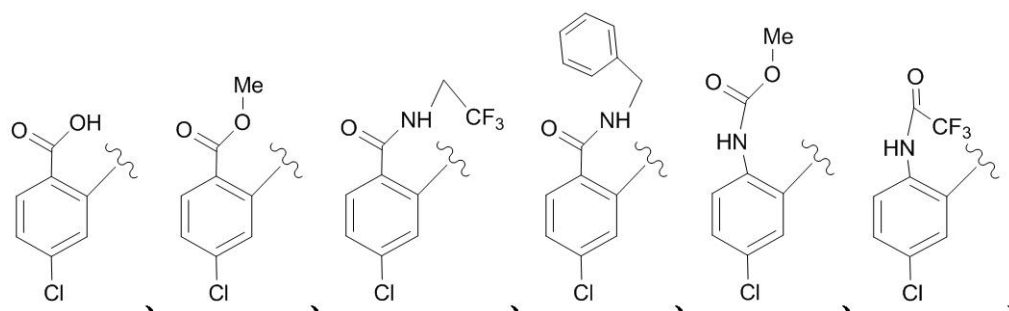
G¹が、

【化 3 0 - 1】

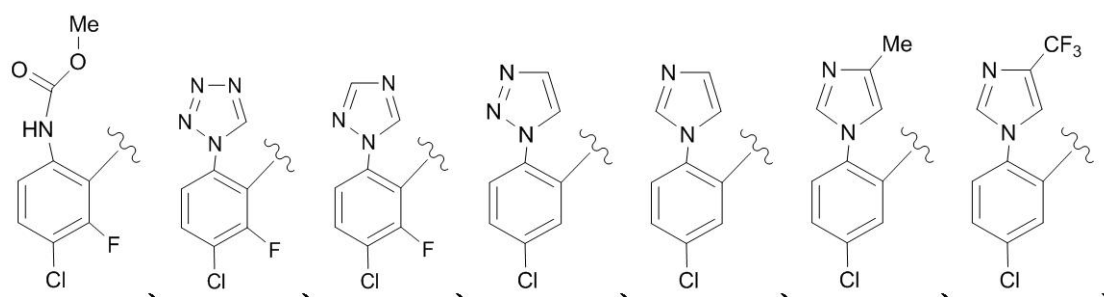


20

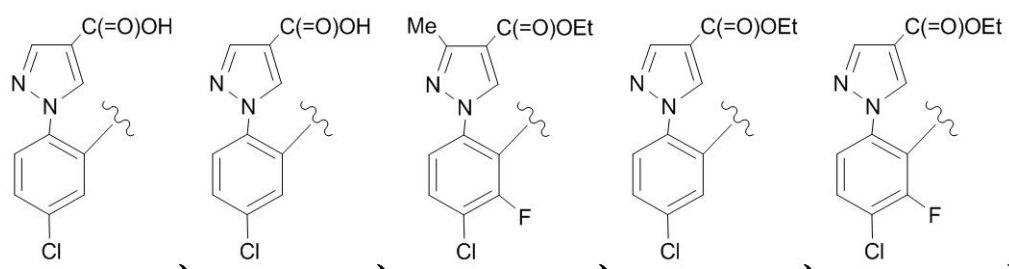
【化 3 0 - 2】



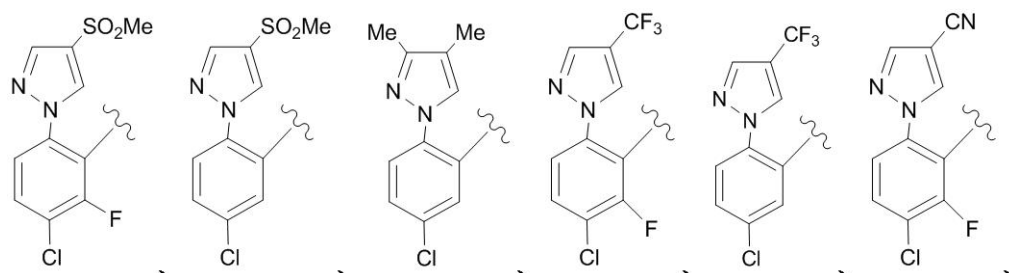
10



20

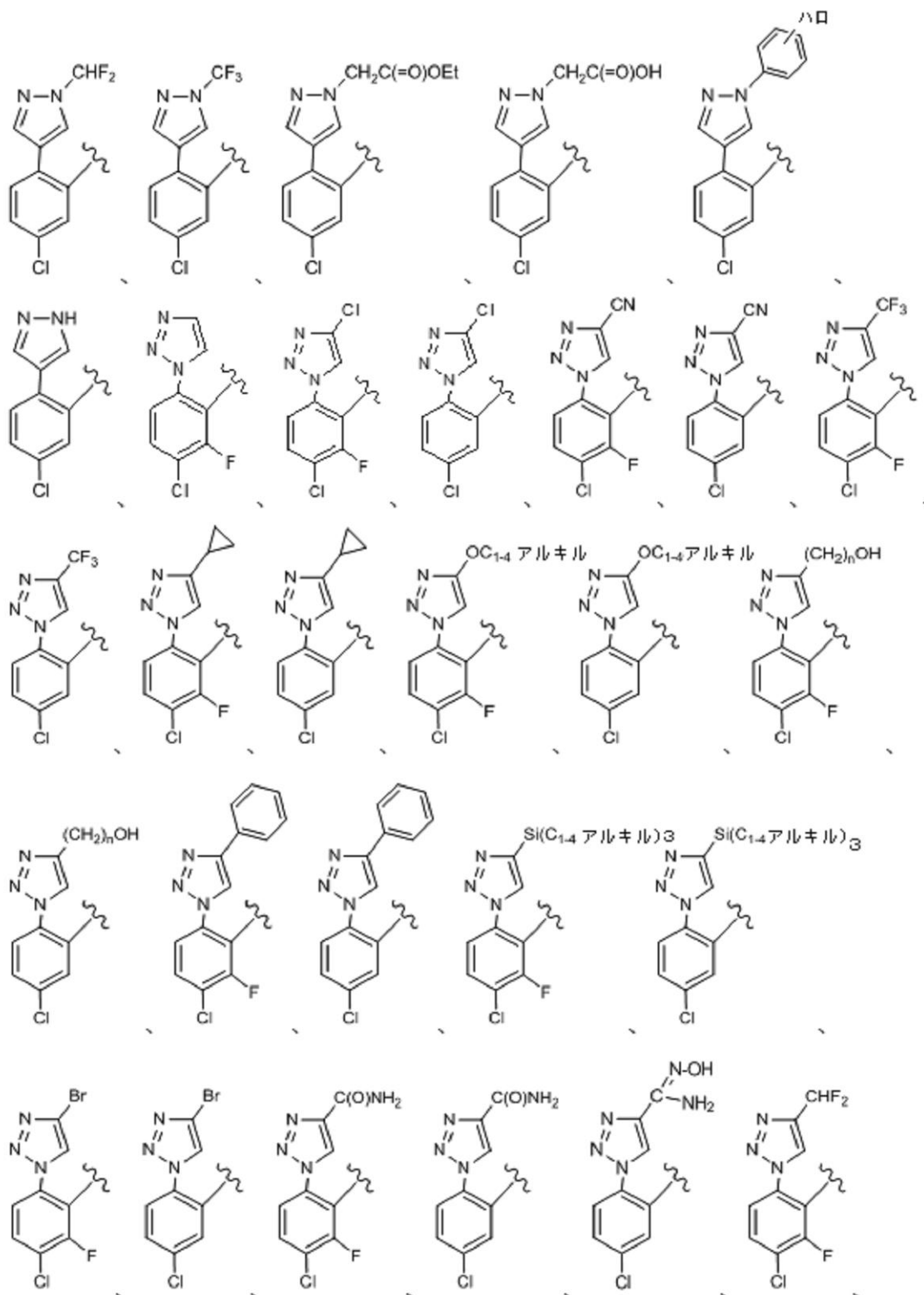


30

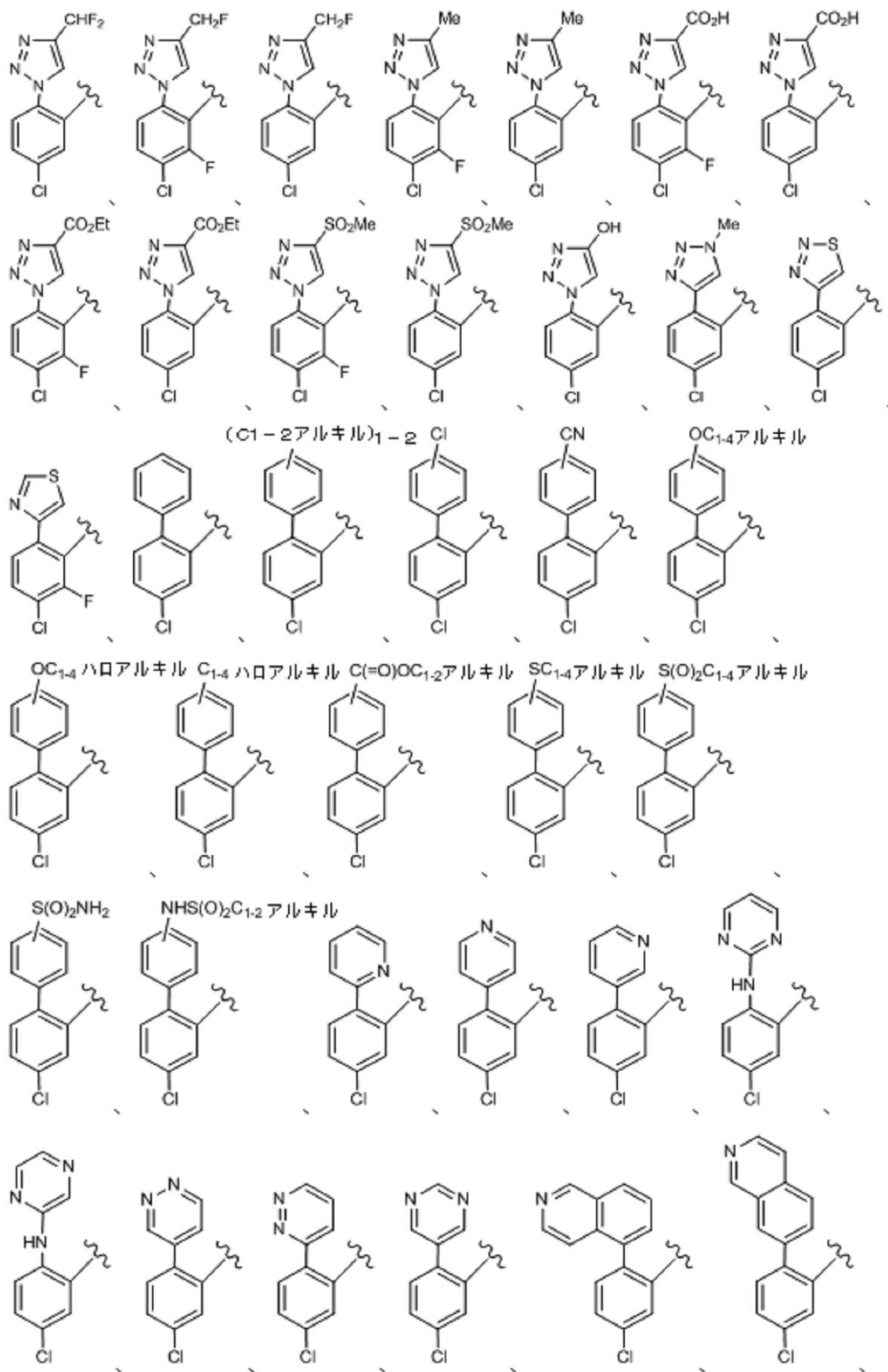


40

【化 3 0 - 3】



【化 3 0 - 4】



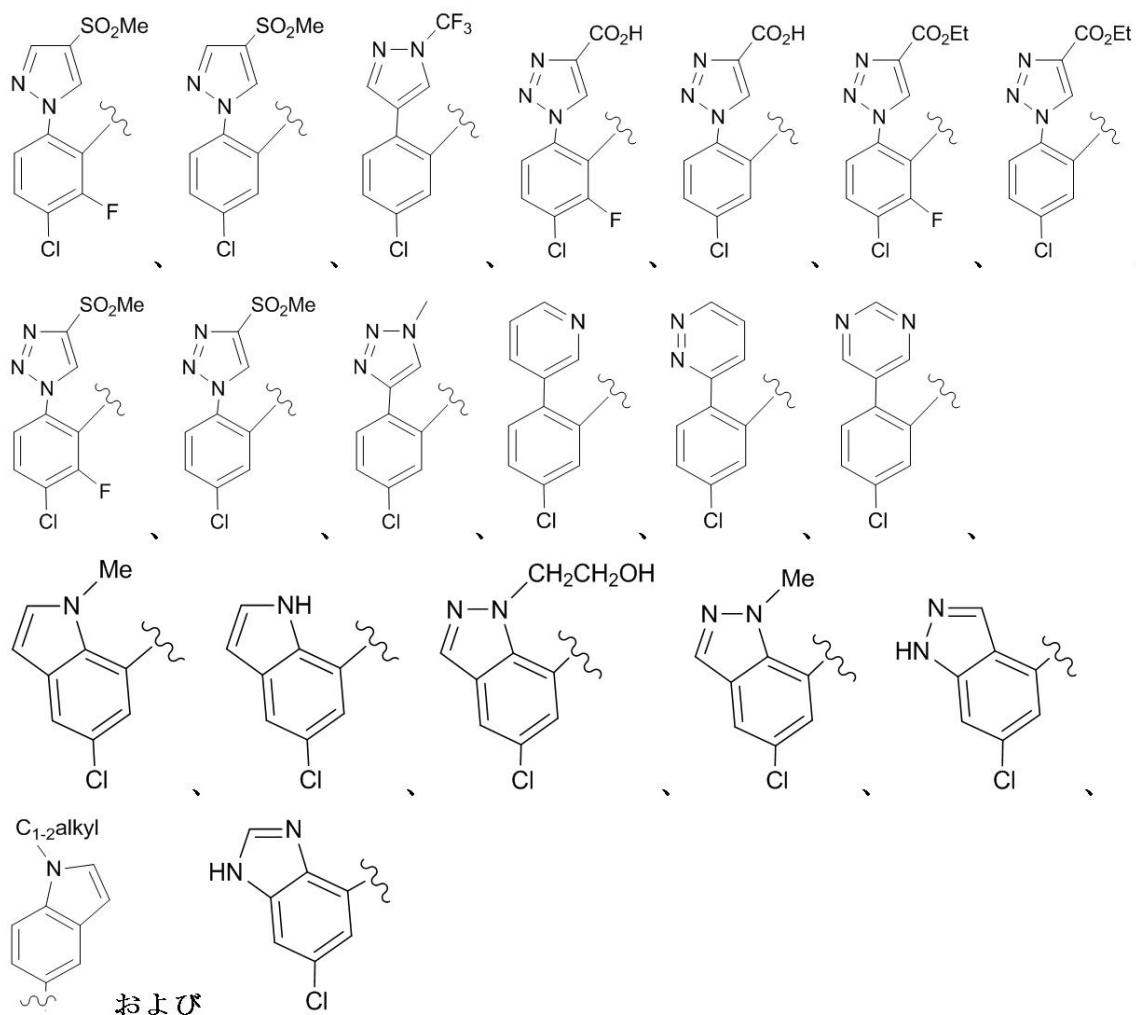
10

20

30

40

【化 30 - 5】



より独立して選択され；

Wが、CHR¹、O、NH、およびN(C₁₋₄アルキル)より独立して選択され；

Yが、-NH-、-NHC(=O)-、および-C(=O)NH-より独立して選択され；

R¹およびR²が、H、F、C₁₋₄アルキル、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R³が、H、=O、F、CHF₂、CF₃、OCF₃、OCHF₂、CH₃、CN、-(CH₂)₀₋₂-OH、OC₁₋₄アルキル、C(=O)C₁₋₄アルキル、-(CH₂)₀₋₁-C(=O)OH、-C(=O)OC₁₋₄アルキル、-S(=O)₂C₁₋₄アルキル、および-NHC(=O)OC₁₋₄アルキルより独立して選択され；

R^{3c}が、H、CF₂H、CF₃、C₁₋₄アルキル、およびCD₃より独立して選択され；

R⁴が、H、F、およびC₁₋₄アルキルより独立して選択され；

R⁷がHであり；および

他の可変基が上記の式(IIa)において定義されるとおりである、化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0038】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式(V)：

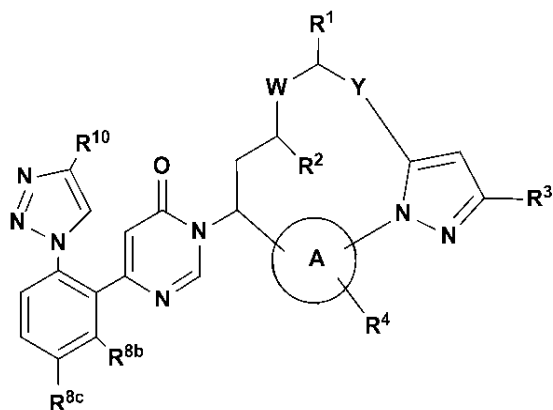
10

20

30

40

【化 3 1】



(V)

10

[式中：

環Aは、フェニル、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され；

Wは、CHR^{1a}、O、NH、およびN(C₁₋₄アルキル)より独立して選択され；

R¹は、H、およびC₁₋₄アルキルより独立して選択され；

R^{1a}は、H、およびFより独立して選択され；

R²は、H、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R³は、H、ハロアルキル、およびC₁₋₄アルキル(R⁶で所望により置換されてもよい)、F、CN、C(=O)C₁₋₄アルキル、C(=O)OH、-S(=O)₂C₁₋₄アルキル、および-NHC(=O)OC₁₋₄アルキルより独立して選択され；

20

R⁴は、H、OH、F、Cl、Br、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、CF₃、およびCNより独立して選択され；

R⁵は、H、C₁₋₄アルキル(ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アミノ、置換アミノで所望により置換されてもよい)、-(CH₂)_n-C₃₋₁₀カルボシクリル、および-(CH₂)_n-4ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルはR⁶で所望により置換されてもよく；

R⁶は、-(CH₂)_n-OH、=O、NH₂、-(CH₂)_n-CN、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、-(CH₂)_n-C(=O)OH、-(CH₂)_n-C(=O)OC₁₋₄アルキル、-(CH₂)_n-OC₁₋₄アルキル、-(CH₂)_n-C₃₋₆シクロアルキル、-(CH₂)_n-4ないし10員のヘテロシクリル、および-O-(CH₂)_n-4ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクリルはR¹⁰で所望により置換されてもよく；

30

R⁷は、H、F、Cl、およびメチルより独立して選択され；

R^{8b}は、H、およびFより独立して選択され；

R^{8c}は、H、F、Cl、CH₃、およびOCH₃より独立して選択され；

R¹⁰は、H、C₁₋₆アルキル(R¹¹で所望により置換されてもよい)、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、アリール、-(CH₂)_n-C₃₋₆シクロアルキル(R¹¹で所望により置換されてもよい)、-(CH₂)_n-O-4ないし10員のヘテロシクリル(R¹¹で所望により置換されてもよい)、F、Cl、Br、CN、NO₂、=O、C(=O)NR¹²R¹²、C(=O)OR¹²、Si(C₁₋₄アルキル)₃、-(CH₂)_n-OR¹²、および-(CH₂)_n-NR¹²R¹²より独立して選択され；

40

R¹¹は、各々、H、ハロゲン、C₁₋₅アルキル、-(CH₂)_n-OH、C₃₋₆シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

R¹²は、各々、H、C₁₋₅アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、あるいはR¹²とR¹²はその両方が結合する窒素原子と一緒にあって、C₁₋₄アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式

50

環を形成し；

n は、各々、0、1、および2より独立して選択される整数であり；および

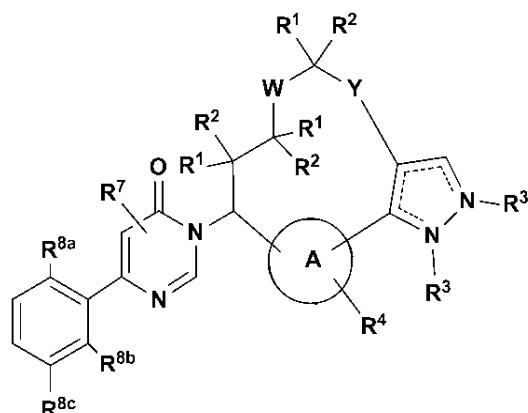
p は、各々、0、1、および2より独立して選択される整数である]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0039】

もう一つ別の態様にて、本発明は、式(VI)：

【化32】



(VI)

[式中：

環Aは、フェニル、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され；

Wは、 $(CR^1R^2)_{1-2}$ 、O、NH、およびN(C_{1-4} アルキル)より独立して選択され；

Yは、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、および $-C(=O)NH-$ より独立して選択され；

R^1 および R^2 は、H、ハロゲン、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、およびヒドロキシルより独立して選択され；

R^3 は、H、ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル(R^6 で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_{0-2}-OH$ 、 $C(=O)C_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_{0-2}-C(=O)OH$ 、および $-C(=O)OC_{1-4}$ アルキルより独立して選択され；環上に R^3 が1個だけ存在し；

R^4 は、H、OH、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 CF_3 、CN、 C_{3-6} シクロアルキル、アリール、および5ないし6員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキル、アリールおよびヘテロシクリルは R^6 で所望により置換されてもよく；

R^5 は、H、 C_{1-4} アルキル(ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、置換アミノで所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし10員のヘテロシクリルからなる群より独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^6 で所望により置換されてもよく；

R^6 は、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $=O$ 、 NH_2 、 $-(CH_2)_n-CN$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n-4$ ないし10員のヘテロシクリル、および $-O-(CH_2)_n-4$ ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該シクロアルキルおよびヘテロシクリルは R^{10} で所望により置換されてもよく；

R^7 は、H、F、およびメチルより独立して選択され；

R^{8a} は、H、F、Cl、Br、CN、 OCH_3 、 OCF_3 、 CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 CHF_2 、 CF_3 、 CCH_3F_2 、 $OCHF_2$ 、アリール、 C_{3-6} シクロアルキル

、および R^{10} で所望により置換されてもよい 4 ないし 6 員のヘテロシクリルより独立して選択され；

R^{8b} は、H、および F より独立して選択され；

R^{8c} は、H、F、Cl、 CH_3 、および OCH_3 より独立して選択され；

R^{10} は、H、 C_{1-6} アルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、アリール、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-O-$ 4 ないし 10 員のヘテロシクリル (R^{11} で所望により置換されてもよい)、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 $=O$ 、 $CONR^{12}R^{12}$ 、 $C(=O)OR^{12}$ 、 $Si(C_{1-4} \text{ アルキル})_3$ 、 $-(CH_2)_n-OR^{12}$ 、および $-(CH_2)_n-NR^{12}R^{12}$ より独立して選択され；

R^{11} は、各々、H、ハロゲン、 C_{1-5} アルキル、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 C_{3-6} シクロアルキル、およびフェニルより独立して選択され；

R^{12} は、各々、H、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、およびヘテロシクリルより独立して選択されるか、あるいは R^{12} と R^{12} はその両方が結合する窒素原子と一緒にあって、 C_{1-4} アルキルで所望により置換されてもよいヘテロ環式環を形成し；

n は、各々、0、1、および 2 より独立して選択される整数であり；および

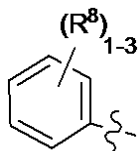
p は、各々、0、1、および 2 より独立して選択される整数である]

で示される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

【0040】

1 の実施態様において、 G^1 は、

【化 3 3】

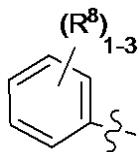


からなる群より独立して選択され、ここで R^8 は、各々、H、ハロゲン、CN、 C_{1-6} アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、および 4 ないし 6 員のヘテロシクリルからなる群より独立して選択される。

【0041】

もう一つ別の実施態様において、 G^1 は、

【化 3 4】

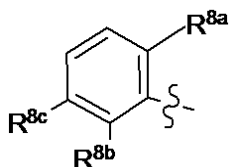


であり、ここで R^8 は、各々、H、ハロゲン、CN、メチル、エチル、 CF_3-CHF_2 、OMe、OEt、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、アリール、 C_{3-6} シクロアルキル、および 4 ないし 6 員のヘテロシクリルからなる群より独立して選択される。

【0042】

もう一つ別の実施態様において、 G^1 は

【化 3 5】



10

20

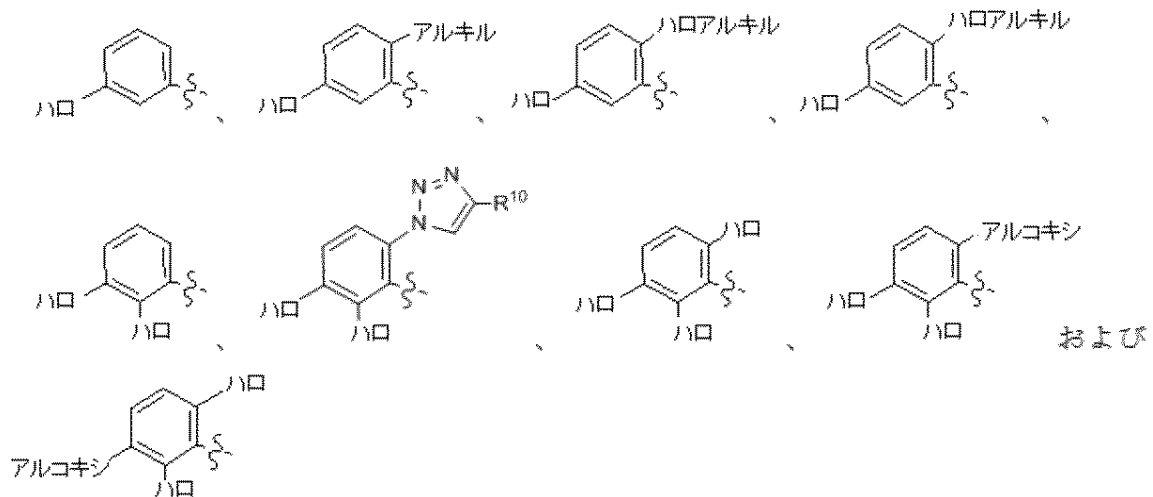
30

40

50

であり、

【化 3 6】



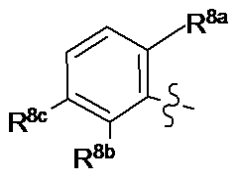
10

からなる群より選択される。

【0043】

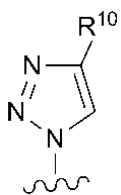
もう一つ別の実施態様において、 G^1 は

【化 3 7】



であり、ここで R^{8a} は、H、F、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 、および

【化 3 8】



30

からなる群より独立して選択される。

【0044】

もう一つ別の実施態様において、 R^{8b} は、H、F および Cl からなる群より独立して選択される。

【0045】

もう一つ別の実施態様において、 R^{8b} は、H および F からなる群より独立して選択される。

40

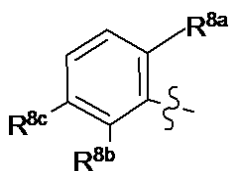
【0046】

もう一つ別の実施態様において、 R^{8c} は Cl である。

【0047】

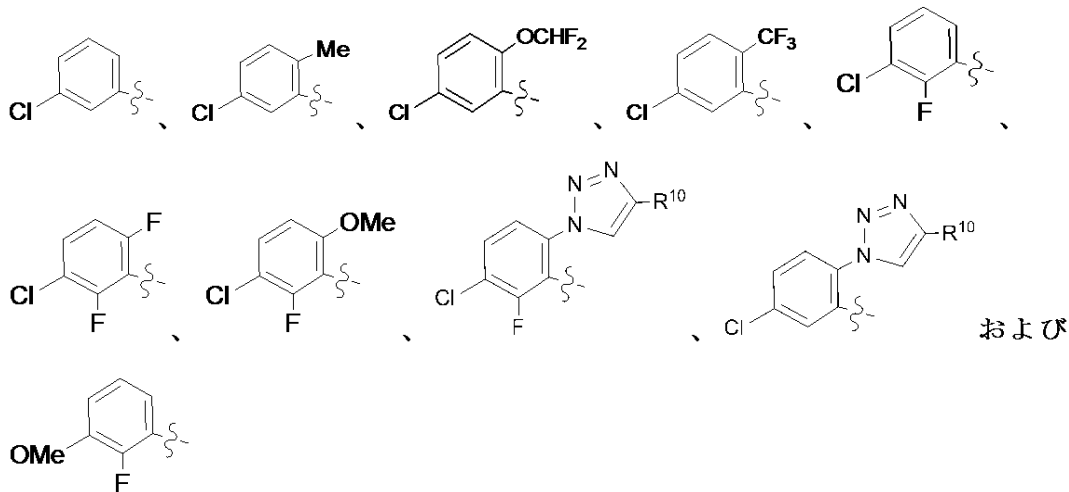
もう一つ別の実施態様において、 G^1 は

【化 3 9】



50

であり、
【化 4 0】



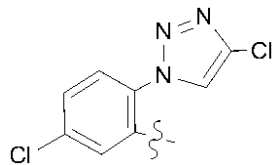
10

からなる群より選択される。

【0048】

もう一つ別の実施態様において、 G^1 は

【化 4 1】



20

である。

【0049】

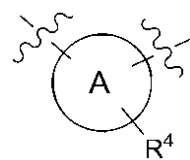
1の実施態様において、本発明は、式 (I)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIE)、(IIIf)、(IIIg)、(IIIIa)、(IIIIb)、(IVb)、(V) および (VI) の化合物であって、環 A がイミダゾール、オキサジアゾール、ピリジン、ピリジノン、ピリダジン、ピリダジノン、およびフェニルからなる群より独立して選択される化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、またはプロドラッグを提供する。

30

【0050】

もう一つ別の実施態様において、

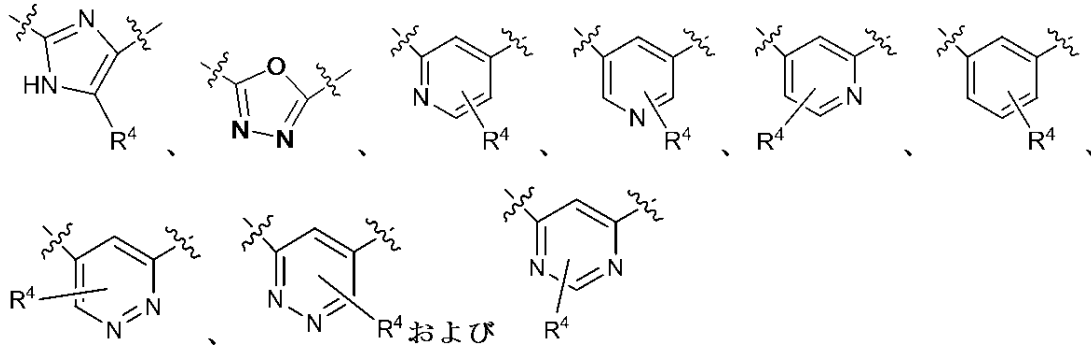
【化 4 2】



40

が

【化 4 3】



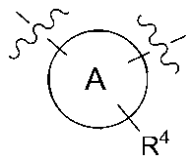
10

からなる群より独立して選択される。

【0051】

もう一つ別の実施態様において、

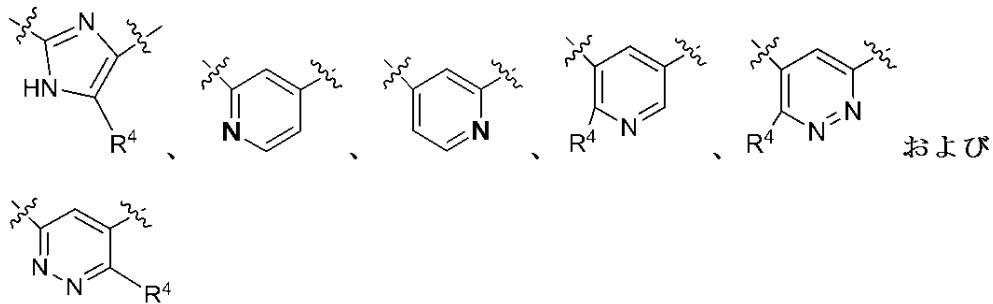
【化 4 4】



20

が

【化 4 5】



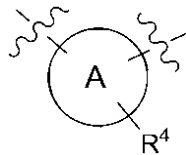
30

からなる群より独立して選択される。

【0052】

もう一つ別の実施態様において、

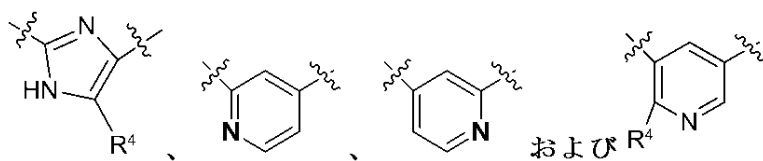
【化 4 6】



40

が

【化 4 7】



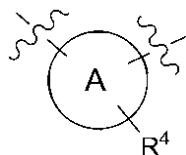
からなる群より独立して選択される。

【0053】

さらにもう一つ別の実施態様において、

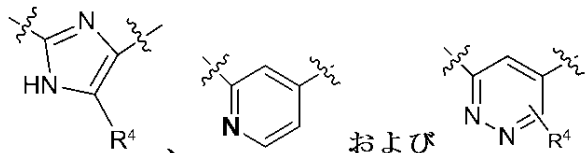
50

【化 4 8】



が

【化 4 9】



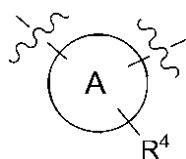
10

からなる群より独立して選択される。

【0054】

もう一つ別の実施態様において、

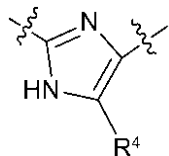
【化 5 0】



20

が

【化 5 1】



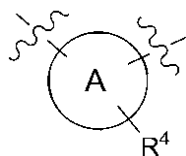
からなる群より独立して選択される。

30

【0055】

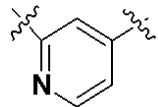
もう一つ別の実施態様において、

【化 5 2】



が

【化 5 3】



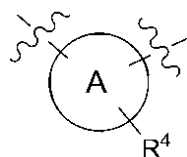
40

である。

【0056】

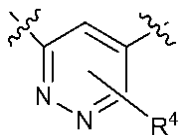
もう一つ別の実施態様において、

【化 5 4】



が

【化 5 5】



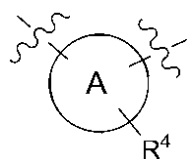
10

である。

【0 0 5 7】

もう一つ別の実施態様において、

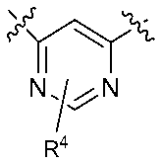
【化 5 6】



20

が

【化 5 7】

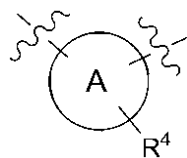


である。

【0 0 5 8】

もう一つ別の実施態様において、

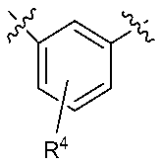
【化 5 8】



30

が

【化 5 9】



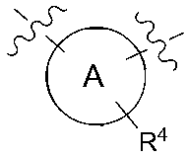
40

である。

【0 0 5 9】

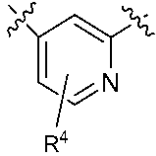
もう一つ別の実施態様において、

【化 6 0】



が

【化 6 1】



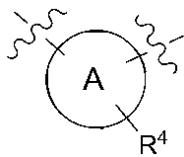
10

である。

【0 0 6 0】

もう一つ別の実施態様において、

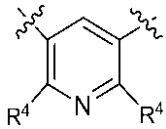
【化 6 2】



20

が

【化 6 3】

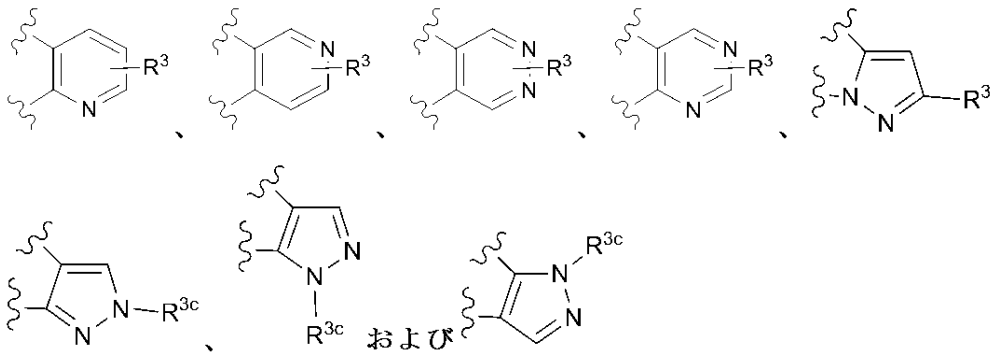


である。

【0 0 6 1】

もう一つ別の実施態様において、環 B は

【化 6 4】



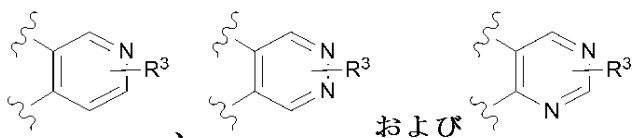
40

より独立して選択される。

【0 0 6 2】

もう一つ別の実施態様において、環 B は

【化 6 5】



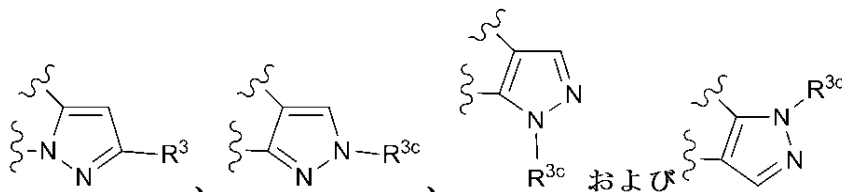
50

より独立して選択される。

【0063】

もう一つ別の実施態様において、環Bは

【化66】



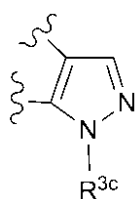
10

より独立して選択される。

【0064】

もう一つ別の実施態様において、環Bは

【化67】



20

であり、ここで R^{3c} は、H、 CHF_2 、 CD_3 、 CH_3 、および SO_2CH_3 より独立して選択される。

【0065】

もう一つ別の実施態様において、 R^1 はH、OH、F、および C_{1-4} アルキルからなる群より独立して選択される。

【0066】

もう一つ別の実施態様において、 R^1 はH、ならびにメチル、エチル、およびイソプロピルからなる群より独立して選択される。

【0067】

もう一つ別の実施態様において、 R^2 は、各々、H、および C_{1-4} アルキルからなる群より独立して選択される。

30

【0068】

もう一つ別の実施態様において、 R^2 は、各々、H、およびメチルからなる群より独立して選択される。

【0069】

もう一つ別の実施態様において、 R^1 および R^2 の一方はHであり、他方はメチルである。

【0070】

もう一つ別の実施態様において、 R^1 および R^2 は一緒になって=Oである。

【0071】

一の実施態様において、環Bは、炭素原子と、Nおよび NR^{3c} より選択されるヘテロ原子を含む5員のヘテロアリールであり； R^3 はH、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル（ R^6 で所望により置換されてもよい）、 CN 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^5\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、および $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$ より独立して選択され； R^{3c} はH、ハロアルキル、 C_{1-4} アルキル（ R^6 で所望により置換されてもよい）、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $\text{S}(=\text{O})_p\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ カルボシクリル、および $-(\text{CH}_2)_n-4$ ないし10員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^6 で所望により置換されてもよく； R^5 はH、 C_{1-4} アルキル（ハロ

40

50

ゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニルで所望により置換されてもよい)、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^6 で所望により置換されてもよく; R^6 は $-OH$ 、 $=O$ 、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_n-C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC_{1-4}$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ カルボシクリル、 $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリル、および $-(CH_2)_n-4$ ないし 10 員のヘテロシクリルより独立して選択され、ここで該カルボシクリルおよびヘテロシクリルは R^{10} で所望により置換されてもよい。

10

【0072】

もう一つ別の態様において、本発明は、本願にて具現化される下位群の化合物より選択される化合物を提供する。

【0073】

もう一つ別の態様において、本発明は、次の群：

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[(ピリミジン-2-イル)アミノ]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

2-[4-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル;

20

2-[4-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸;

2-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)アセトニトリル;

30

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

(10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-4,5,8-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン;

40

1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸;

(9R,13S)-13-[4-(2-ブromo-5-クロロフェニル)-5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,1

50

4, 16-ペンタエン-8-オン；

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-2-フルオロ-6 - (1, 3-チアゾール-5-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン；

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-2-フルオロ-6 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

10

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 9-エチル-3-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

20

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3-メチル-9 - (プロパン-2-イル) - 3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

(9S, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3-メチル-9 - (プロパン-2-イル) - 3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

30

(9S, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3-メチル-9 - (プロパン-2-イル) - 3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-6 - (ジフルオロメチル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-6 - (1, 1-ジフルオロエチル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

40

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-2-フルオロ-6 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 16-フルオロ-3, 9-ジメチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン；

(9R, 13S) - 13 - [4 - (3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル] - 16-フルオロ-3, 9-ジメチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4,

50

14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-2-フルオロ-6 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R) - 13 - {4 - [3-クロロ-2-フルオロ-6 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

10

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (2H₃) メチル-9-メチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(10R, 14S) - 14 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 10-メチル-3, 8-ジアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-ヘキサエン-9-オン・トリフルオロ酢酸塩;

20

1 - (4-クロロ-2 - {1 - [(9R, 13S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-8-オキソ-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} - 3-フルオロフェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボニトリル;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (ジフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

30

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (ジフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3 - (2H₃) メチル-9-メチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

1 - (4-クロロ-3-フルオロ-2 - {1 - [(9R, 13S) - 3 - (2H₃) メチル-9-メチル-8-オキソ-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボニトリル;

40

1 - (4-クロロ-2 - {1 - [(9R, 13S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-8-オキソ-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボニトリル;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7-トリアザ

50

トリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

(1 0 R, 1 4 S) - 1 4 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 1 0-メチル-3, 8-ジアザトリシクロ [1 3 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6, 7}] ノナデカ-1 (1 9), 2 (7), 3, 5, 1 5, 1 7-ヘキサエン-9-オン;

(9 R, 1 3 S) - 1 3 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 1 7-テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

10

(9 R, 1 3 S) - 1 3 - {4 - [2 - (4-ブromo-1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 5-クロロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (2 H₃) メチル-9-メチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

(9 R, 1 3 S) - 1 3 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (ピリミジン-2-イル) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3 - (2 H₃) メチル-9-メチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

(1 0 R, 1 4 S) - 1 4 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 4, 1 0-ジメチル-3, 8-ジアザトリシクロ [1 3 . 3 . 1 . 0 ^{2, 7}] ノナデカ-1 (1 9), 2 (7), 3, 5, 1 5, 1 7-ヘキサエン-9-オン;

20

(1 0 R, 1 4 S) - 1 4 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 5-メトキシ-1 0-メチル-3, 8-ジアザトリシクロ [1 3 . 3 . 1 . 0 ^{2, 7}] ノナデカ-1 (1 9), 2 (7), 3, 5, 1 5, 1 7-ヘキサエン-9-オン;

(1 0 R, 1 4 S) - 5-クロロ-1 4 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 1 0-メチル-3, 8-ジアザトリシクロ [1 3 . 3 . 1 . 0 ^{2, 7}] ノナデカ-1 (1 9), 2 (7), 3, 5, 1 5, 1 7-ヘキサエン-9-オン;

30

(9 R, 1 3 S) - 1 3 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 1 6-テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

(9 R, 1 3 S) - 1 3 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-8-オキソ-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-1 6-カルボキシアミド;

40

1 - (4-クロロ-2 - {1 - [(9 R, 1 3 S) - 3 - (2 H₃) メチル-9-メチル-8-オキソ-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-1 3-イル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) - 1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシアミド;

(9 R, 1 3 S) - 1 3 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1 H - 1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 9-メチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}],

50

⁶] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-2-フルオロ-6 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

10

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (2-ヒドロキシエチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

20

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (ジフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3 - (2-ヒドロキシエチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (2-ヒドロキシエチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

30

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (2-ヒドロキシエチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3 - (2-ヒドロキシエチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

40

2 - [(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 9-メチル-8-オキソ-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-3-イル] 酢酸・トリフルオロ酢酸塩;

2 - [(9R, 13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (ジフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 9-メチル-8-オキソ-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエ

50

ン-3-イル] 酢酸・トリフルオロ酢酸塩；

2-[(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-3-イル]酢酸・トリフルオロ酢酸塩；

2-[(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-3-イル]酢酸・トリフルオロ酢酸塩；

10

2-[(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-3-イル]酢酸・トリフルオロ酢酸塩；

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

20

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩；

30

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩；

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩；

40

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩；

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オ

50

ン・トリフルオロ酢酸塩；

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - ($^2\text{H}_3$) メチル-9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン；

10

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン；

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル (10, 11- $^2\text{H}_2$) - 3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

20

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - ($^2\text{H}_3$) メチル-9-メチル (10, 11- $^2\text{H}_2$) - 3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル (10, 11- $^2\text{H}_2$) - 3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

30

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル (10, 11- $^2\text{H}_2$) - 3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

(10R, 14S) - 14 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 10-メチル-3, 8, 16-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-ヘキサエン-9-オン・ビストリフルオロ酢酸塩；

40

(9R, 13S) - 13 - [4 - (5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル] - 3 - ($^2\text{H}_3$) メチル-9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン；

(9R, 13S) - 13 - [4 - (5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル] - 3 - (ジフルオロメ

50

チル) - 9 - メチル - 3, 4, 7 - トリアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}] オクタデカ
- 1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6 - ペンタエン - 8 - オン ;

(1 0 R, 1 4 S) - 1 4 - { 4 - [3 - クロロ - 6 - (4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3
- トリアゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロフェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ
ピリミジン - 1 - イル } - 1 0 - メチル - 3, 8, 1 6 - トリアザトリシクロ [1 3 . 3 . 1
. 0 ^{2, 7}] ノナデカ - 1 (1 9), 2 (7), 3, 5, 1 5, 1 7 - ヘキサエン - 9 - オン・ビス
- トリフルオロ酢酸塩 ;

(9 R, 1 3 S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 1 3 - (4 - { 5 - メチ
ル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フ
ェニル } - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 4, 7, 1 7 - テト
ラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}] オクタデカ - 1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6 -
ペンタエン - 8 - オン ;

10

(9 R, 1 3 S) - 1 3 - { 4 - [5 - クロロ - 2 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール
- 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 5 - (トリフルオロメチル) - 1, 6 - ジヒドロ
ピリミジン - 1 - イル } - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 1 5 - テトラアザトリシクロ [1
2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}] オクタデカ - 1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6 - ペンタエン - 8 - オン
;

(1 0 R, 1 4 S) - 1 4 - (4 - { 5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル)
- 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル } - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒド
ロピリミジン - 1 - イル) - 1 0 - メチル - 3, 8, 1 6 - トリアザトリシクロ [1 3 . 3 .
1 . 0 ^{2, 7}] ノナデカ - 1 (1 9), 2 (7), 3, 5, 1 5, 1 7 - ヘキサエン - 9 - オン・ビ
ス - トリフルオロ酢酸塩 ;

20

(9 R, 1 3 S) - 1 3 - { 4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 -
トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 -
イル } - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 1 6 - テトラアザトリシク
ロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}] オクタデカ - 1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6 - ペンタエン - 8
- オン ;

6 - [3 - クロロ - 6 - (4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) -
2 - フルオロフェニル] - 3 - [(9 R, 1 3 S) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 1 5 -
テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}] オクタデカ - 1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1
6 - ペンタエン - 1 3 - イル] - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オン ;

30

(9 S, 1 3 S) - 1 3 - { 4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 -
トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 -
イル } - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 0 - フルオロ - 9 - メチル - 3, 4, 7 - トリアザ
トリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}] オクタデカ - 1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6 - ペンタ
エン - 8 - オン ;

(9 R, 1 3 S) - 1 3 - { 4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 -
トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 -
イル } - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 1 - フルオロ - 9 - メチル - 3, 4, 7 - トリアザ
トリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}] オクタデカ - 1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6 - ペンタ
エン - 8 - オン ;

40

(9 S, 1 3 S) - 1 3 - { 4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1 H - 1, 2, 3 -
トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 -
イル } - 1 0, 1 6 - ジフルオロ - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7 - トリアザトリシクロ [1
2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}] オクタデカ - 1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6 - ペンタエン - 8 - オン
;

(9 S, 1 3 S) - 1 3 - (4 - { 5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) -
1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル } - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロ
ピリミジン - 1 - イル) - 1 0, 1 6 - ジフルオロ - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7 - トリア
ザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2, 6}] オクタデカ - 1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6 - ペン

50

タエン-8-オン；

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - ($^2\text{H}_3$) メチル-9-メチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン；

6 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 3 - [(9R, 13S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル] - 3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オン；

10

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-8-オキソ-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-16-カルボニトリル；

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリメチルシリル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

20

(9R, 13S) - 13 - [4 - (3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル] - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

(13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

30

(9S, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン；

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩；

40

(9R, 13S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-13 - (4 - {5-メチル-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン；

(9R, 13S) - 13 - [4 - (2-ブロモ-5-クロロフェニル) - 6-オキソ-

50

1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル] - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-2-フルオロ-6 - (4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

10

(9R,13S) - 13 - [4 - (3-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル) - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル] - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

20

(9R,13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

(9R,13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

30

(9R,13S) - 13 - {4 - [2 - (4-ブromo-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) - 5-クロロフェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

1 - (4-クロロ-2 - {1 - [(9R,13S) - 3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド・トリフルオロ酢酸塩;

40

1 - (4-クロロ-2 - {1 - [(9R,13S) - 3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩;

(10R,14S) - 14 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ [1 3.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-5-カ

50

ルボニトリル；

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - ({3H - [1, 2, 3] トリアゾール [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ} メチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩；

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (ヒドロキシルメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩；

10

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (ジフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩；

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフル

20

オロ酢酸塩；
(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (フルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩；

1 - (4 - クロロ - 2 - {1 - [(9R, 13S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 8 - オキソ - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 13 - イル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル} フェニル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4

30

カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩；
(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3 - (²H₃) メチル - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩；

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (ジフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 -

40

ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩；
(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 -

ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩；
(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3 - (²H₃) メチル - 9 - メチル - 3, 4, 7 - トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン

50

－ 8－オン・トリフルオロ酢酸塩；

(9 S, 1 3 R)－{4－[5－クロロ－2－(4－クロロ－1 H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル) フェニル]－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル}－3－(ジフルオロメチル)－9－メチル－3, 4, 7, 1 5－テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ－1(1 8), 2(6), 4, 1 4, 1 6－ペンタエン－8－オン；

(9 R, 1 3 R)－{4－[5－クロロ－2－(4－クロロ－1 H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル) フェニル]－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル}－3－(ジフルオロメチル)－9－メチル－3, 4, 7, 1 5－テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ－1(1 8), 2(6), 4, 1 4, 1 6－ペンタエン－8－オン；

10

(9 R, 1 3 S)－1 3－{4－[5－クロロ－2－(ピリジン－3－イル) フェニル]－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル}－3, 9－ジメチル－3, 4, 7, 1 5－テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ－1(1 8), 2(6), 4, 1 4, 1 6－ペンタエン－8－オン；

(9 R, 1 3 S)－1 3－(4－{5－クロロ－2－[4－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)－1 H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル] フェニル}－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル)－3－(ジフルオロメチル)－9－メチル－3, 4, 7, 1 5－テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ－1(1 8), 2(6), 4, 1 4, 1 6－ペンタエン－8－オン；

20

(9 R, 1 3 S)－3－(ジフルオロメチル)－9－メチル－1 3－(6－オキソ－4－{2－[4－(トリフルオロメチル)－1 H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル] フェニル}－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル)－3, 4, 7, 1 5－テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ－1(1 8), 2(6), 4, 1 4, 1 6－ペンタエン－8－オン；

(9 R, 1 3 S)－3－(ジフルオロメチル)－1 3－(4－{5－フルオロ－2－[4－(トリフルオロメチル)－1 H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル] フェニル}－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル)－9－メチル－3, 4, 7, 1 5－テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ－1(1 8), 2(6), 4, 1 4, 1 6－ペンタエン－8－オン；

30

(9 R, 1 3 S)－1 3－{4－[5－クロロ－2－(4－ヒドロキシ－1 H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル) フェニル]－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル}－3, 9－ジメチル－3, 4, 7, 1 5－テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ－1(1 8), 2(6), 4, 1 4, 1 6－ペンタエン－8－オン・トリフルオロ酢酸塩；

5－(4－クロロ－2－{1－[(9 R, 1 3 S)－3, 9－ジメチル－8－オキソ－3, 4, 7, 1 5－テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ－1(1 8), 2(6), 4, 1 4, 1 6－ペンタエン－1 3－イル]－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－4－イル} フェニル) ピリジン－3－カルボニトリル；

(9 R, 1 3 S)－1 3－{4－[5－クロロ－2－(4－シクロプロピル－1 H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル) フェニル]－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル}－3, 9－ジメチル－3, 4, 7, 1 5－テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ－1(1 8), 2(6), 4, 1 4, 1 6－ペンタエン－8－オン・トリフルオロ酢酸塩；

40

4－クロロ－2－{1－[(9 R, 1 3 S)－3, 9－ジメチル－8－オキソ－3, 4, 7, 1 5－テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ－1(1 8), 2(6), 4, 1 4, 1 6－ペンタエン－1 3－イル]－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－4－イル} 安息香酸メチル；

(9 R, 1 3 S)－1 3－{4－[3－クロロ－6－(4－エトキシ－1 H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル)－2－フルオロフェニル]－6－オキソ－1, 6－ジヒドロ

50

ピリミジン-1-イル} - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

(9R,13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

(9R,13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-2-フルオロ-6 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

10

(9R,13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (²H₃) メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13 - (4 - {3-クロロ-2-フルオロ-6 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

20

1 - (4-クロロ-2 - {1 - [(9R,13S) - 3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} - 3-フルオロフェニル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩;

(9R,13S) - 13 - (4 - {3-クロロ-2-フルオロ-6 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3 - (²H₃) メチル-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

30

1 - (4-クロロ-2 - {1 - [(9R,13S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} - 3-フルオロフェニル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩;

(9R,13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

40

(9R,13S) - 13 - (4 - {3-クロロ-6 - [4 - (ジフルオロメチル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] - 2-フルオロフェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

(9R,13S) - 13 - (4 - {3-クロロ-6 - [4 - (ジフルオロメチル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] - 2-フルオロフェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザト

50

リシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

(9 R, 1 3 S) - 1 3 - [4 - (3-クロロフェニル) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル] - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

4-クロロ-2 - {1 - [(9 R, 1 3 S) - 3, 9-ジメチル-8-オキソ-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-1 3-イル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} 安息香酸;

10

(9 R, 1 3 S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-1 3 - {6-オキソ-4 - [5 - (プロパン-2-イル) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル] - 1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

(9 R, 1 3 S) - 1 3 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3 - (²H₃) メチル-9-メチル-3, 4, 7, 1 7-テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

20

(9 R, 1 3 S) - 1 3 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-8-オキソ-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-1 6-カルボニトリル;

(9 R, 1 3 S) - 1 3 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 1 7-テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

30

(9 S, 1 3 S) - 1 3 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 1 0-フルオロ-3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

(9 R, 1 3 S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 1 3 - (4 - {5-エチル-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 9-メチル-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

40

(9 S, 1 3 S) - 1 3 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 1 0-フルオロ-3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

(9 R, 1 3 S) - 1 3 - {5-クロロ-4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0 ^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

50

(9R, 13S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 13 - (4 - {4 - フルオロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (²H₃) メチル - 9 - メチル - 3, 4, 7, 17 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

10

(9R, 13S) - 13 - [4 - (3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル] - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - [4 - (5 - クロロ - 2 - フェニルフェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル] - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 16 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

20

(9R, 13S) - 13 - [4 - (5 - クロロ - 1 - エチル - 1H - インダゾール - 7 - イル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル] - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

30

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7 - トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩;

40

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - インダゾール - 7 - イル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・ト

50

リフルオロ酢酸塩；

(9R,13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (1H - 1,2,3,4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3,4,7 - トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン；

(9R,13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 5 - フルオロ - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3,9 - ジメチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン；

(9R,13S) - 13 - {5 - ブロモ - 4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3,9 - ジメチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン；

(9R,13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン；

(10R,14S) - 14 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 10 - メチル - 5,8 - ジアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ - 1(19),2(7),3,5,15,17 - ヘキサエン - 9 - オン；

(10R,14S) - 14 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 10 - メチル - 5,8 - ジアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ - 1(19),2(7),3,5,15,17 - ヘキサエン - 9 - オン；

(9R,13S) - 13 - [4 - (6 - クロロ - 1H - 1,3 - ベンゾジアゾール - 4 - イル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル] - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン；

4 - [(9R,13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 9 - メチル - 8 - オキソ - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2,5,14,16 - ペンタエン - 4 - イル] ピペリジン - 1 - カルボン酸メチル；

(9R,13S) - 13 - (4 - {4 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン；

(9R,13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 5 - メチル - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3,9 - ジメチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン；

(9R,13S) - 13 - [4 - (5 - クロロ - 2 - ヨードフェニル) - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル] - 3,9 - ジメチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン；

(9R,13S) - 13 - {4 - [3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - (4 - フェニル - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロ

10

20

30

40

50

ピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

N-(4-クロロ-2-{1-[(9R, 13S)-3, 9-ジメチル-8-オキソ-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル}-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル}-3-フルオロフェニル)カルバミン酸エステル・トリフルオロ酢酸塩;

(9R, 13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-15-イウム-15-オラート;

(9R, 13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ピリジン-3-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

(9R, 13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-4-(ピリジン-3-イル)-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2, 5, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3-(ピリジン-3-イル)-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3-フェニル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]ピリジン-3-イル}-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S)-13-(5-ブロモ-4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]ピリジン-3-イル}-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S)-13-(4-{5-クロロ-4-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3-フェニル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン

10

20

30

40

50

－ 8－オン；

(9R, 13S)－13－(4－{4, 5－ジクロロ－2－[4－(トリフルオロメチル)－1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル] フェニル}－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル)－3－(ジフルオロメチル)－9－メチル－3, 4, 7, 15－テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ－1(18), 2(6), 4, 14, 16－ペンタエン－8－オン；

(9R, 13S)－13－{4－[5－クロロ－2－(4－クロロ－1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル) フェニル]－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル}－9－メチル－4－(1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル)－3, 4, 7, 15－テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ－1(18), 2, 5, 14, 16－ペンタエン－8－オン；

10

4－クロロ－2－{1－[(9R, 13S)－3, 9－ジメチル－8－オキソ－3, 4, 7, 15－テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ－1(18), 2(6), 4, 14, 16－ペンタエン－13－イル]－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－4－イル}－N－(2, 2, 2－トリフルオロエチル) ベンズアミド；

(9R, 13S)－13－{4－[5－クロロ－2－(4－クロロ－1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル) フェニル]－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル}－5, 9－ジメチル－4, 5, 7, 15－テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ－1(18), 2(6), 3, 14, 16－ペンタエン－8－オン；

(9R, 13S)－13－(4－{5－クロロ－2－[4－(トリフルオロメチル)－1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル] フェニル}－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル)－5, 9－ジメチル－4, 5, 7, 15－テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ－1(18), 2(6), 3, 14, 16－ペンタエン－8－オン；

20

(9R, 13S)－13－[4－(1－ベンジル－5－クロロ－1H－インダゾール－7－イル)－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル]－3－(ジフルオロメチル)－9－メチル－3, 4, 7, 15－テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ－1(18), 2(6), 4, 14, 16－ペンタエン－8－オン；

(9R, 13S)－13－{4－[5－クロロ－2－(1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル) フェニル]－5－メチル－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル}－3, 9－ジメチル－3, 4, 7, 15－テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ－1(18), 2(6), 4, 14, 16－ペンタエン－8－オン；

30

(9R, 13S)－13－{4－[5－クロロ－2－(1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル) フェニル]－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル}－3, 9－ジメチル－3, 4, 7, 15－テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ－1(18), 2(6), 4, 14, 16－ペンタエン－8－オン；

(9R, 13S)－13－{4－[5－クロロ－2－(1H－イミダゾール－1－イル) フェニル]－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル}－3, 9－ジメチル－3, 4, 7, 15－テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ－1(18), 2(6), 4, 14, 16－ペンタエン－8－オン；

40

(9R, 13S)－13－[4－(5－クロロ－1H－インダゾール－7－イル)－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル]－3－(ジフルオロメチル)－9－メチル－3, 4, 7, 15－テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ－1(18), 2(6), 4, 14, 16－ペンタエン－8－オン；

(9R, 13S)－13－{4－[5－クロロ－2－(4－クロロ－1H－1, 2, 3－トリアゾール－1－イル) フェニル]－6－オキソ－1, 6－ジヒドロピリミジン－1－イル}－4－(6－メトキシピリジン－3－イル)－9－メチル－3, 4, 7, 15－テトラアザトリシクロ [1 2. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ－1(18), 2, 5, 14, 16－ペンタエン－8－オン；

(10R, 14S)－3－クロロ－14－{4－[5－クロロ－2－(4－クロロ－1

50

H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -10-メチル-5,8-ジアザトリシクロ [1 3.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン;

(9R,13S) -13- {4- [5-クロロ-2- (1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

N-ベンジル-4-クロロ-2- {1- [(9R,13S) -3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} ベンズアミド;

10

(9R,13S) -13- {4- [5-クロロ-2- (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -9-メチル-4- (ピリジン-2-イル) -3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン;

1- (4-クロロ-3-フルオロ-2- {1- [(9R,13S) -3- (2H₃) メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) -1H-ピラゾール-4-カルボニトリル;

20

1- (4-クロロ-2- {1- [(9R,13S) -3- (ジフルオロメチル) -9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} -3-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-4-カルボニトリル;

(9R,13S) -13- {4- [5-クロロ-2- (1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

30

(9R,13S) -13- {4- [5-クロロ-2- (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -9-メチル-4- (ピリジン-4-イル) -3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) -13- {4- [5-クロロ-2- (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -9-メチル-3- (ピリジン-4-イル) -3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

40

1- (4-クロロ-2- {1- [(9R,13S) -3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) -1H-イミダゾール-4-カルボニトリル;

N- (4-クロロ-2- {1- [(9R,13S) -3- (ジフルオロメチル) -9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) -2,2,2-トリフルオロアセトアミド;

(9R,13S) -13- (4- {5-クロロ-2- [1- (プロパン-2-イル) -

50

1 H-ピラゾール-4-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13 - {4 - [5 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 13 - (4 - {5-メトキシ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

10

(9R,13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [1 - (2-メチルプロピル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13 - {4 - [2 - (1-ベンジル-1 H-ピラゾール-4-イル) - 5-クロロフェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

20

(9R,13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (1-メチル-1 H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

(10R,14S) - 14 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 4-フルオロ-10-メチル-5,8,16-トリアザトリシクロ [1 3.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン;

30

(9R,13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 4 - (6-メトキシピリジン-2-イル) - 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1 H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 4 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン;

40

(9R,13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (1-シクロプロピル-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [1 - (2,2,2-トリフルオロエチル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

3 - [(9R,13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1 H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-

50

1-イル} - 9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-4-イル] ベンゾニトリル;

(9R,13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

(9R,13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 9-メチル-4 - (1H-ピラゾール-3-イル) - 3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン;

10

(9R,13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 9-メチル-4 - (ピリミジン-5-イル) - 3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 9-メチル-4 - (ピラジン-2-イル) - 3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン;

20

(9R,13S) - 13 - [4 - (2-アミノ-5-クロロフェニル) - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル] - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13 - (4 - {3-クロロ-6 - [1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル] - 2-フルオロフェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

30

(9R,13S) - 13 - [4 - (5-クロロ-1H-インドール-7-イル) - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル] - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13 - [4 - (6-クロロ-1H-インダゾール-4-イル) - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル] - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

(14S) - 14 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 10-メチル-5,8,16-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン・トリフルオロ酢酸塩;

40

(9R,13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 9-メチル-4 - (6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル) - 3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) -

50

1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロ
 ピリミジン-1-イル) - 4- (6-メトキシピラジン-2-イル) - 9-メチル-3,
 4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,
 14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13- (4- {5-クロロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -
 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロ
 ピリミジン-1-イル) - 4- (5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) - 9-
 -メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-
 1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13- (4- {5-クロロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -
 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロ
 ピリミジン-1-イル) - 3- (ジフルオロメチル) - 9-メチル-8-オキソ-3,4,
 7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,
 16-ペンタエン-17-カルボニトリル;

(9R,13S) - 13- {4- [5-クロロ-2- (4-メチル-1H-イミダゾー
 ル-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3,
 9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデ
 カ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13- (4- {5-クロロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -
 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロ
 ピリミジン-1-イル) - 4- (5-フルオロ-2-ヒドロキシピリジン-4-イル) - 9-
 -メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-
 -1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13- {4- [5-クロロ-2- (1,3-オキサゾール-2-イル
) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3,9-ジメチル
 -3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),
 2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13- (4- {5-クロロ-2- [(ピラジン-2-イル) アミノ
] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3,9-ジメチル
 -3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),
 2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

(9R,13S) - 13- (4- {5-クロロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -
 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロ
 ピリミジン-1-イル) - 4- (4-ヒドロキシピリミジン-5-イル) - 9-メチル-
 3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,
 5,14,16-ペンタエン-8-オン;

1- (4-クロロ-2- {1- [(9R,13S) - 3,9-ジメチル-8-オキソ-3,
 4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(
 6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジ
 ン-4-イル} フェニル) - 3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル;

(9R,13S) - 13- {4- [5-クロロ-2- (3,4-ジメチル-1H-ピラゾ
 ル-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -
 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタ
 デカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン;

1- (4-クロロ-2- {1- [(9R,13S) - 3,9-ジメチル-8-オキソ-3,
 4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(
 6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジ
 ン-4-イル} フェニル) - 1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル;

(9R,13S) - 13- [4- (5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル) - 6-オキ
 ソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル] - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テト

10

20

30

40

50

ラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-イミダゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 4-メタンスルホニル-9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2, 5, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3-メタンスルホニル-9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {2, 3-ジフルオロ-6 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

1 - (4-クロロ-2 - {1 - [(9R, 13S) - 3, 9-ジメチル-8-オキソ-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) - 1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル;

(9R, 13S) - 13 - [4 - (2, 5-ジクロロフェニル) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル] - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13R) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 18-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {2, 3-ジフルオロ-6 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3 - (²H₃) メチル-9-メチル-3, 4, 7, 17-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

1 - (4-クロロ-2 - {1 - [(9R, 13S) - 3, 9-ジメチル-8-オキソ-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) - 1H-イミダゾール-4-カルボン酸;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 18-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(10R, 14S) - 14 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 10-メチル-3, 5, 8-トリアザトリシクロ [1 3.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-ヘキサエン-9-オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - インダゾール - 7 - イル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - [4 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 1H - インダゾール - 7 - イル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル] - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2H - インダゾール - 7 - イル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - [4 - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル] - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 4 - (6 - ヒドロキシピリジン - 3 - イル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2, 5, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - [4 - (3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル] - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシピリジン - 4 - イル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2, 5, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - [4 - (3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル] - 9 - メチル - 4 - (ピリミジン - 5 - イル) - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2, 5, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (ピリダジン - 4 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6),

10

20

30

40

50

4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 4 - (2-ヒドロキシピリミジン-5-イル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2, 5, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(10R, 14S) - 14 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 10-メチル-5, 8, 17-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-ヘキサエン-9-オン;

10

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 9-メチル-4 - (ピペリジン-4-イル) - 3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2, 5, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

1 - (4-クロロ-2 - {1 - [(9R, 13S) - 3, 9-ジメチル-8-オキソ-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} - 3-フルオロフェニル) - 1H-ピラゾール-4-カルボニトリル;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 4 - (1H-イミダゾール-4-イル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2, 5, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

20

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 9-メチル-4 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル) - 3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2, 5, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

N - (4-クロロ-2 - {1 - [(9R, 13S) - 3, 9-ジメチル-8-オキソ-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) - 2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド;

30

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 4 - (2-ヒドロキシピリミジン-3-イル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2, 5, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 9-メチル-3 - (1H-ピラゾール-3-イル) - 3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

40

(9R, 13S) - 13 - [4 - (2-アミノ-5-クロロフェニル) - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル] - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [(ピリミジン-4-イル) アミノ] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18)

50

), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [2 - (アミノメチル) - 5-クロロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (ピリジン-2-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 4 - (2-メトキシピリジン-3-イル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2, 5, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

10

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3 - (6-メトキシピリミジン-4-イル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 4 - (6-メトキシピリミジン-4-イル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2, 5, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

20

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 4 - (6-ヒドロキシピリミジン-4-イル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2, 5, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 4 - (2-メトキシピリジン-4-イル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2, 5, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

30

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-メチルフェニル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (3-クロロフェニル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

40

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (3-メトキシフェニル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (2-メチルフェニル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン;

50

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (2 - クロロフェニル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (プロパン - 2 - イルスルファニル) フェニル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

4 - (4 - クロロ - 2 - {1 - [(9R, 13S) - 3, 9 - ジメチル - 8 - オキソ - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 13 - イル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル} フェニル) ベンゼン - 1 - スルホンアミド;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

N - [3 - (4 - クロロ - 2 - {1 - [(9R, 13S) - 3, 9 - ジメチル - 8 - オキソ - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 13 - イル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル} フェニル) フェニル] メタンスルホンアミド;

3 - (4 - クロロ - 2 - {1 - [(9R, 13S) - 3, 9 - ジメチル - 8 - オキソ - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 13 - イル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル} フェニル) ベンゾニトリル;

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (3 - メタンスルホニルフェニル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

4 - (4 - クロロ - 2 - {1 - [(9R, 13S) - 3, 9 - ジメチル - 8 - オキソ - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 13 - イル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル} フェニル) 安息香酸メチル;

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (3 - メチルフェニル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン;

4 - (4 - クロロ - 2 - {1 - [(9R, 13S) - 3, 9 - ジメチル - 8 - オキソ - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (

10

20

30

40

50

6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-1 3-イル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) ベンゾニトリル;

(9 R, 1 3 S) - 1 3- {4- [5-クロロ-2- (1-メチル-1 H-インドール-5-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

(9 R, 1 3 S) - 1 3- {4- [5-クロロ-2- (イソキノリン-5-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

3- (4-クロロ-2- {1- [(9 R, 1 3 S) - 3, 9-ジメチル-8-オキソ-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-1 3-イル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) 安息香酸メチル;

N- [4- (4-クロロ-2- {1- [(9 R, 1 3 S) - 3, 9-ジメチル-8-オキソ-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-1 3-イル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) フェニル] メタンスルホンアミド;

(9 R, 1 3 S) - 1 3- (4- {5-クロロ-2- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] フェニル} - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

(9 R, 1 3 S) - 1 3- {4- [5-クロロ-2- (4-メトキシフェニル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

(9 R, 1 3 S) - 1 3- {4- [5-クロロ-2- (4-クロロフェニル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

(9 R, 1 3 S) - 1 3- {4- [5-クロロ-2- (ピリジン-4-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

(9 R, 1 3 S) - 1 3- {4- [5-クロロ-2- (イソキノリン-7-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

(9 R, 1 3 S) - 1 3- {4- [5-クロロ-2- (ピリミジン-5-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン;

2- [4- (4-クロロ-2- {1- [(9 R, 1 3 S) - 3, 9-ジメチル-8-オキソ-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-1 3-イル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] 酢酸エチル;

(9 R, 1 3 S) - 1 3- {4- [5-クロロ-2- (1-エチル-1 H-ピラゾール-4-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 1 5-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1 (1 8), 2 (6), 4, 1 4, 1 6-ペンタエン-8-オン; および

10

20

30

40

50

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンより選択される化合物を提供する。

【0074】

もう一つ別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 10 \mu\text{M}$ の第XIa因子または血漿カリクレインのKi値を有する。

【0075】

もう一つ別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 1 \mu\text{M}$ の第XIa因子または血漿カリクレインのKi値を有する。

10

【0076】

もう一つ別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 0.5 \mu\text{M}$ の第XIa因子または血漿カリクレインのKi値を有する。

【0077】

もう一つ別の実施態様において、本発明の化合物は、 $\leq 0.1 \mu\text{M}$ の第XIa因子または血漿カリクレインのKi値を有する。

【0078】

II. 本発明の他の具体例

もう一つ別の実施態様において、本発明は、少なくとも1つ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もしくは溶媒和物を含む組成物を提供する。

20

【0079】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、医薬的に許容される担体と、少なくとも1つ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もしくは溶媒和物とを含む医薬組成物を提供する。

【0080】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、医薬的に許容される担体と、治療上の有効量の少なくとも1つ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もしくは溶媒和物とを含む医薬組成物を提供する。

30

【0081】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、該発明の化合物の製造方法を提供する。

【0082】

もう一つ別の実施態様において、本発明は該発明の化合物の製造のための中間体を提供する。

【0083】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、さらなる治療剤をさらに含む医薬組成物を提供する。好ましい実施態様において、本発明は、さらなる治療剤が抗血小板剤またはそれらの組み合わせである医薬組成物を提供する。好ましくは、該抗血小板剤は、クロピドグレルおよび／またはアスピリンであるか、それらの組み合わせである。

40

【0084】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療および／または予防方法であって、かかる治療および／または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも1つ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もしくは溶媒和物を投与することを特徴とする、方法を提供する。

【0085】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、治療に用い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もしくは溶媒和物を提供する。

【0086】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療および／または予防

50

のための療法に用い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もしくは溶媒和物を提供する。

【0087】

もう一つ別の実施態様において、本発明はまた、血栓塞栓性障害の治療剤および／または予防剤の製造の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もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0088】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害の治療および／または予防方法であって、その治療および／または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の第1および第2の治療剤を投与することの特徴とし、ここで第1の治療剤が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もしくは溶媒和物であり、第2の治療剤が、アピキサバン、リバロキサバン、ベトリキサバン、エドキサバンなどの第Xa因子阻害剤、抗凝固剤、抗血小板剤、ダビガトランなどのトロンビン阻害剤、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、方法を提供する。好ましくは、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5糖類、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、メフェナム酸塩、ドロキシカム、ジクロフェナク、エリバキサバン、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、デスルファートヒルジン、組織プラスミノーゲンアクチベーター、改変型組織プラスミノーゲンアクチベーター、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、該抗血小板剤は、クロピドグレルおよび／またはアスピリン、またはそれらの組み合わせである。

【0089】

血栓塞栓性障害は、動脈性心血管系血栓塞栓性障害、静脈性心血管系血栓塞栓性障害、脳動脈血栓塞栓性障害、および脳静脈血栓塞栓性障害を含む。血栓塞栓性障害の例は、例えば、限定されないが、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、初回心筋梗塞、再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、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、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、および血栓症を促進する血液が人工表面に曝される医療移植片、装置または操作からもたらされる血栓症を包含する。

【0090】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、炎症性障害の治療および／または予防方法であって、その治療および／または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも1つ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もしくは溶媒和物を投与することの特徴とする方法を提供する。炎症性障害の例は、限定されないが、敗血症、急性呼吸窮迫症候群、および全身性炎症反応症候群を包含する。

【0091】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、血漿カリクレイン活性が関与する疾患または症状の予防方法であって、そのような治療および／または予防を必要とする患者に、治療上の有効量の少なくとも1つの本発明の化合物あるいはその立体異性体、互変異性体、医薬的に許容される塩、または溶媒和物を投与することの特徴とする、方法を提供する。

【0092】

血漿カリクレイン活性が関与する疾患または症状として、以下に限定されないが、視力障害、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、遺伝性血管浮腫、糖尿病、膵炎、腎障害、心筋症、神経障害、炎症性腸疾患、関節炎、炎症、敗血症ショック、低血圧、癌、成人呼吸窮迫症候群、汎発性血管内血液凝固および心肺バイパス術による症状が挙げられる。

【0093】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、同時に、別々にまたは連続して治療に用い

るための、本発明の化合物およびさらなる治療剤の併用剤を提供する。

【0094】

もう一つ別の実施態様において、本発明は、同時に、別々にまたは連続して血栓塞栓性障害の治療および／または予防に用いるための、本発明の化合物およびさらなる治療剤の併用剤を提供する。

【0095】

本発明はその精神および本質から逸脱することなく別の特定の形態に具体化され得る。本発明は、本明細書中に記載される本発明の全ての好ましい態様の組み合わせを包含する。本発明のありとあらゆる実施態様が任意の他の実施態様と組み合わせられてさらなる実施態様を記載すると理解される。実施態様のそれぞれ個々の要素もそれ自体が独立した実施態様であると理解される。さらには、実施態様の任意の要素が任意の実施態様のありとあらゆる別の要素と組み合わせられ、さらなる実施態様を記載すると理解される。

【0096】

III. 化学

本明細書および添付される特許請求の範囲を通し、所定の化学式または名称は、異性体が存在する場合には、そのすべての立体および光学異性体ならびにそのラセミ体を包含する。特に断りがなければ、すべてのキラル（エナンチオマーおよびジアステレオマーのキラル）およびラセミ体は本発明の範囲内にある。C=C二重結合、C=N二重結合、環系等の多数の幾何異性体も本発明の化合物において存在することができ、かかるすべての安定した異性体は本発明に含まれるものとする。本発明の化合物のシスおよびトランス（あるいはEおよびZ）幾何異性体が記載され、異性体の混合物としてあるいは分離した異性体の形態として単離されてもよい。本発明の化合物は光学活性な形態またはラセミ形態にて単離され得る。光学活性体は、ラセミ体を分割することにより、あるいは光学活性な出発物質より合成することにより、調製されてもよい。本発明の化合物を調製するのに使用されるすべての方法およびその方法の中で製造される中間体は本発明の一部であると考えられる。エナンチオマーまたはジアステレオマーの生成物が調製される場合、それらは従来の方法、例えば、クロマトグラフィーまたは分別結晶により分離されてもよい。その方法の条件に応じて、本発明の最終生成物は、遊離（中性）または塩の形態のいずれかで得られる。これらの最終生成物の遊離および塩の両方の形態が本発明の範囲内にある。所望により、化合物の一の形態を別の形態に変換されてもよい。遊離塩基または酸は塩に変換されてもよく；塩は遊離化合物または他の塩に変換されてもよく；本発明の異性体の化合物の混合物は、個々の異性体に分離されてもよい。本発明の化合物、その遊離形態および塩は、水素原子が該分子の他の部分に転位し、該分子の原子間の化学結合がそれに伴って再編成された複数の互変異性体の形態にて存在してもよい。存在する限り、すべての互変異性体の形態が本発明に含まれることは明らかである。

【0097】

「立体異性体」なる語は、同じ構成で、空間におけるそれらの原子の配置が異なる異性体をいう。エナンチオマーおよびジアステレオマーは立体異性体の例である。「エナンチオマー」なる語は、相互に鏡像体であり、重ね合わせることができない一对の分子種の一方をいう。「ジアステレオマー」なる語は、鏡像体でない立体異性体をいう。「ラセミ体」または「ラセミ混合物」なる語は、等モル量の2つのエナンチオマー種からなる組成物であって、光学活性を有しない組成物をいう。

【0098】

「R」および「S」なる符号は、キラル炭素原子の回りの置換基の配置をいう。異性体の記述子である「R」および「S」は、本明細書で記載されるように、コア分子に対する原子配置を示すのに使用され、文献（IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68, 2193-2222 (1996)）で定義されるように使用されるものとする。

【0099】

「キラル」なる語は、一の化合物をその鏡像体に重ね合わせることが不可能とする分子の構造的特徴をいう。「ホモキラル」なる語は、エナンチオマーとして純粋である状態を

いう。「光学活性」なる語は、ホモキラル分子またはキラル分子の非ラセミ混合物が偏向面を回転させる程度をいう。

【0100】

本明細書で用いるように、「アルキル」または「アルキレン」なる語は、特定される数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖の飽和脂肪族炭化水素基の両方を含むものとする。例えば、「 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル」または「 $C_1 - C_{10}$ アルキル」（またはアルキレン）は、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 および C_{10} アルキル基を含むものとする。また、例えば、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」または「 $C_1 - C_6$ アルキル」は1ないし6個の炭素原子を有するアルキルを意味する。アルキル基は置換されていなくても、少なくとも1つの水素が別の化学基で置き換えられるように置換されていてもよい。アルキル基の例として、以下に限定されないが、メチル（Me）、エチル（Et）、プロピル（例えば、*n*-プロピルおよびイソプロピル）、ブチル（例えば、*n*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル）、およびペンチル（例えば、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル）が挙げられる。「 C_0 アルキル」または「 C_0 アルキレン」が用いられる場合、直接結合を意味するものとする。「アルキル」はまた、 CD_3 などの重水素アルキルを包含する。

10

【0101】

「アルケニル」または「アルケニレン」は、鎖内の任意の安定な位置にて存在し得る、1または複数の、好ましくは1ないし3個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分岐鎖の配置の炭化水素鎖を包含するものとする。例えば、「 C_2 ないし C_6 のアルケニル」または「 $C_2 - C_6$ アルケニル」（またはアルケニレン）は、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、およびヘキセニルなどの C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 のアルケニル基を包含するものとする。

20

【0102】

「アルキニル」または「アルキニレン」は、鎖内の任意の安定な位置にて存在し得る、1または複数の、好ましくは1ないし3個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分岐鎖の配置の炭化水素鎖を包含するものとする。例えば、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」または「 $C_2 - C_6$ アルキニル」（またはアルキニレン）は、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルキニル基；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等を包含するものとする。

30

【0103】

「アルコキシ」または「アルキルオキシ」なる語は、 $-O-$ アルキル基をいう。「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」または「 $C_1 - C_6$ アルコキシ」（またはアルキルオキシ）は C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 および C_6 アルコキシ基を包含することを意図とする。アルコキシ基の例として、以下に限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、*n*-プロポキシおよびイソプロポキシ）および *t*-ブトキシが挙げられる。アルコキシはまた、 $OC D_3$ などの重水素アルキルオキシを包含する。同様に、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した上と同義の特定される数の炭素原子を有す得るアルキル基；例えば、メチル-S-およびエチル-S-を表す。

【0104】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを包含する。「ハロアルキル」は特定数の炭素原子を有し、1または複数のハロゲンで置換される分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図とする。ハロアルキルの例として、以下に限定されないが、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挙げられる。ハロアルキルの例としてはまた、特定数の炭素原子を有し、1または複数のフッ素原子で置換される分枝鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むものとする、「フルオロアルキル」が挙げられる。

40

【0105】

50

「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、酸素架橋を介して結合した所定の数の炭素原子を有する上記のハロアルキル基を表す。例えば、「C 1 ～ C 6 ハロアルコキシ」または「C₁₋₆ ハロアルコキシ」は、C 1、C 2、C 3、C 4、C 5 および C 6 ハロアルコキシ基を含むものとする。ハロアルコキシの例として、以下に限定されないが、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エトキシが挙げられる。同様に、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、硫黄架橋を介して結合した所定の数の炭素原子を有する上記のハロアルキル基；例えば、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。

【0106】

本明細書にて使用されるような「アミノ」なる語は-NH₂をいう。

10

【0107】

本明細書にて使用されるような「置換アミノ」なる語は、「アリアルアミノ」、「アルキルアミノ」、「アリアルアミノ」等などの接尾語に「アミノ」を付した下記に示される用語をいう。

【0108】

本明細書にて使用されるような「アルコキシカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したアルコキシ基をいう。

【0109】

本明細書にて使用されるような「アルコキシカルボニルアミノ」なる語は、-NHR（ここでRはアルコキシカルボニル基である）をいう。

20

【0110】

本明細書にて使用されるような「アルキルアミノ」なる語は、-NHR（ここでRはアルキル基である）をいう。

【0111】

本明細書にて使用されるような「アルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したアルキル基をいう。

【0112】

本明細書にて使用されるような「アルキルカルボニルアミノ」なる語は、-NHR（ここでRはアルキルカルボニル基である）をいう。

【0113】

本明細書にて使用されるような「アミノスルホニル」なる語は-SO₂NH₂をいう。

30

【0114】

本明細書にて使用されるような「アリアルアルキル」なる語は、1、2または3個のアリアル基で置換されるアルキル基をいう。

【0115】

本明細書にて使用されるような「アリアルアミノ」なる語は、-NHR（ここでRはアリアル基である）をいう。

【0116】

本明細書にて使用されるような「アリアルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したアリアル基をいう。

40

【0117】

本明細書にて使用されるような「アリアルカルボニルアミノ」なる語は、-NHR（ここでRはアリアルカルボニル基である）をいう。

【0118】

本明細書にて使用されるような「シアノ」なる語は-CNをいう。

【0119】

本明細書にて使用されるような「シクロアルキルアミノ」なる語は、-NHR（ここでRはシクロアルキル基である）をいう。

【0120】

本明細書にて使用されるような「シクロアルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基

50

を介して親分子に結合したシクロアルキル基をいう。

【0121】

本明細書にて使用されるような「シクロアルキルカルボニルアミノ」なる語は、 —NH—R （ここでRはシクロアルキルカルボニル基である）をいう。

【0122】

本明細書にて使用されるような「シクロアルキルオキシ」なる語は、酸素原子を介して親分子に結合したシクロアルキル基をいう。

【0123】

本明細書にて使用されるような「ジアルキルアミノ」なる語は、 NR^2 （ここでRは、各々、アルキル基である）をいう。2個のアルキル基は同じであるか、または異なる。

10

【0124】

本明細書にて使用されるような「ハロアルコキシ」なる語は、酸素原子を介して親分子に結合したハロアルキル基をいう。

【0125】

本明細書にて使用されるような「ハロアルキル」なる語は、1、2、3または4個のハロゲン原子で置換されるアルキル基をいう。

【0126】

本明細書にて使用されるような「ハロアルキルアミノ」なる語は、 —NHR （ここでRはハロアルキル基である）をいう。

【0127】

20

「カルボニル」なる語は C(=O) または C(O) をいう。

【0128】

「カルボキシル」または「カルボキシ」なる語は C(=O)OH をいう。

【0129】

「カルボキシルエステル」および「オキシカルボニル」なる語は、 —C(O)Oアルキル 、 —C(O)O—置換アルキル 、 —C(O)O—アルケニル 、 —C(O)O—置換アルケニル 、 —C(O)O—アルキニル 、 C(O)O—置換アルキニル 、 —C(O)O—シクロアルキル 、 —C(O)O—置換シクロアルキル 、 —C(O)O—アリール 、 —C(O)O—置換アリール 、 —C(O)O—ヘテロアリール 、 —C(O)O—置換ヘテロアリール 、 —C(O)O—ヘテロ環 、および —C(O)O—置換ヘテロ環 の基をいう。

30

【0130】

「アミノアシル」または「アミド」なる語、あるいは「カルバモイル」、「カルボキシアミド」、「置換カルバモイル」または「置換カルボキシアミド」なる接頭語は、 —C(O)NR_2 の基をいい、ここでRは、各々、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロ環、および置換ヘテロ環からなる群より独立して選択される。

【0131】

本明細書にて使用されるような「ハロアルキルカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したハロアルキル基をいう。

40

【0132】

本明細書にて使用されるような「ハロアルキルカルボニルアミノ」なる語は、 —NHR （ここでRはハロアルキルカルボニル基である）をいう。

【0133】

「アルキルカルボニル」なる語は、カルボニルに結合したアルキルまたは置換アルキルをいう。

【0134】

本明細書にて使用されるような「アルコキシカルボニル」なる語は、カルボニル基を介して親分子に結合したアルコキシ基をいう。

【0135】

50

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」なる語はOHをいう。

【0136】

本明細書にて使用されるような「チオール」なる語は—SHを意味する。チオールは、本明細書に開示の置換基、特にアルキル（チオアルキル）、アリール（チオアリール）、またはアルコキシ（チオアルコキシ）で置換されてもよい。

【0137】

本明細書にて使用されるような「スルホニル」なる語は、単独で、またはアルキルスルホニルまたはアリールスルホニルのように他の用語と合わさって使用され、二価の基—SO₂—をいう。本発明のスルホニル基の態様において、そのスルホニル基は、置換または非置換のヒドロキシル、アルキル基、エーテル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロ環基、炭水化物、ペプチド、またはペプチド誘導体に結合してもよい。

【0138】

「シクロアルキル」なる語は、単環式、二環式または多環式環系を含む、環状アルキル基をいう。「C₃～C₇シクロアルキル」または「C₃₋₇シクロアルキル」はC₃、C₄、C₅、C₆およびC₇シクロアルキル基を包含するものとする。シクロアルキル基の例として、以下に限定されないが、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挙げられる。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したシクロアルキル基は「シクロアルキル」の定義に含まれる。

【0139】

本明細書で用いるように、「炭素環」、「カルボシクリル」、または「炭素環残基」は、いずれか安定した3、4、5、6、7または8員の単環式または二環式あるいは7、8、9、10、11、12または13員の二環式または三環式炭化水素環を意味するものとし、そのいずれも飽和、部分不飽和、不飽和または芳香族であってもよい。かかるカルボシクリルの例として、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、[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、アントラセニルおよびテトラヒドロナフチル（テトラリン）が挙げられる。上記されるように、架橋環はまた、カルボシクリル（例えば、[2.2.2]ビシクロオクタン）の定義に含まれる。好ましいカルボシクリルは、特に断りがなければ、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニルおよびインダニルである。「カルボシクリル」なる語が使用される場合、「アリール」を包含するものとする。架橋環は1または複数の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子を連結する場合に派生する。好ましい架橋は1または2個の炭素原子からなる。架橋は単環式環を三環式環に常に変換することに留意する。環が架橋されると、その環にある置換基はまた架橋上に存在してもよい。

【0140】

本明細書で用いるように、「二環式カルボシクリル」または「二環式炭素環基」なる語は、2個の縮合環を含有し、炭素原子からなる安定した9または10員の炭素環式環系を意味するものとする。2個の縮合環のうち1つの環は第二の環に縮合したベンゾ環であり；第二の環は、飽和、部分不飽和または不飽和の5または6員の炭素環である。二環式炭素環基は任意の炭素原子でそのペンダント基に結合し、安定な構造となってもよい。本明細書に記載の二環式炭素環基は、得られる化合物が安定しているならば、いずれの炭素上で置換されてもよい。二環式炭素環基の例として、以下に限定されないが、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が挙げられる。

【0141】

「アリール」基は、単環式または多環式芳香族炭化水素をいい、例えば、フェニル、ナフチルおよびフェナントラニルを包含する。アリール基は周知であり、例えば、Lewis, R. J. 編、Hawleys Condensed Chemical Dictionary、第13版、J. Wiley & Sons, Inc., New York (1997) に記載されている。

【0142】

「C₆またはC₁₀アリール」または「C₆₋₁₀アリール」はフェニルおよびナフチルをいう。特に断りがなければ、「アリール」、「C₆またはC₁₀アリール」または「C₆₋₁₀アリール」あるいは「芳香族残基」は、置換されていないか、あるいは1ないし5個の基、好ましくは1ないし3個の基、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で置換されていてもよい。

10

【0143】

本明細書で用いるように、「ベンジル」なる語は、水素原子の1つがフェニル基で置き換えられているメチル基をいい、該フェニル基は、所望により、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より選択される、1ないし5個の基、好ましくは1ないし3個の基で置換されていてもよい。

【0144】

20

本明細書で用いるように、「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」、または「ヘテロ環基」は、飽和、部分不飽和または完全に不飽和であり、炭素原子およびN、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を含有する、安定した3、4、5、6または7員の単環式または二環式あるいは7、8、9、10、11、12、13または14員の多環式ヘテロ環式環を意味するものとし；上記のヘテロ環式環がベンゼン環に縮合するいずれの多環式基も包含する。窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されてもよい（すなわち、N→OおよびS(O)_pであり、ここでpは0、1または2である）。窒素原子は置換されていても、置換されていなくてもよい（すなわち、NまたはNRであり、ここでRは、定義されるとすれば、Hまたは他の置換基である）。ヘテロ環式環は、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でそのペンダント基に結合してもよい。本明細書に記載のヘテロ環式環は、得られる化合物が安定しているならば、炭素原子上でまたは窒素原子で置換されていてもよい。ヘテロシクリルの窒素は所望により四級化されてもよい。ヘテロシクリル中のSおよびO原子の総数は1を超える場合、これらのヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロシクリル中のSおよびO原子の総数は1以下であることが好ましい。「ヘテロシクリル」なる語が用いられる場合、ヘテロアリールを包含するものとする。

30

【0145】

ヘテロシクリルの例として、以下に限定されないが、アクリジニル、アゼチジニル、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、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH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、2H,6H-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、1H-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、3H-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、イソキサゾリル、イソ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

40

50

, 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、オキソインドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、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、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-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、6H-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挙げられる。また、例えば上記のヘテロシクリルを含有する、縮合環およびスピロ化合物も包含される。

【0146】

5ないし10員のヘテロシクリルの例として、以下に限定されないが、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、1H-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、ベンズイソキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキソインドリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、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挙げられる。

【0147】

5ないし6員のヘテロシクリルの例として、以下に限定されないが、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挙げられる。また、例えば上記のヘテロシクリルを含有する、縮合環およびスピロ化合物も包含される。

【0148】

本明細書で用いるように、「二環式ヘテロ環」、「二環式ヘテロシクリル」、または「二環式ヘテロ環基」は、2個の縮合環を含有し、炭素原子およびN、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とから構成される安定した9または10員のヘテロ環式環系を意味するものとする。2個の縮合環のうち、一の環は、5員のヘテロアリール環、6員のヘテロアリール環またはベンゾ環を含む5または6員の単環式芳香族環であり、それぞれが第二の環に縮合する。第二の環は、飽和、部分不飽和または不飽和であり、5員のヘテロシクリル、6員のヘテロシクリルまたはカルボシクリルを含む（ただし、第二の環がカルボシクリルの場合、第一の環はベンゾ以外の環である）、5または6員の単環式環である。

【0149】

二環式ヘテロ環基は、任意のヘテロ原子または炭素原子を介してそのペンダント基に結

10

20

30

40

50

合し、安定構造となってもよい。本明細書に記載の二環式ヘテロ環基は、得られる化合物が安定しているならば、炭素または窒素原子上で置換されていてもよい。ヘテロシクリルでのSおよびO原子の総数が1を越える場合、その時はこれらヘテロ原子は相互に隣接しないことが好ましい。ヘテロシクリルでのSおよびO原子の総数は1を越えないことが好ましい。

【0150】

二環式ヘテロ環基の例は、以下に限定されないが、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。

10

【0151】

本明細書で用いるように、「芳香族ヘテロ環基」または「ヘテロアリール」なる語は、硫黄、酸素または窒素等の少なくとも1のヘテロ原子の環構成員を含む、安定した単環式および多環式芳香族炭化水素を意味するものとする。ヘテロアリール基は、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、ピロリル、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、ベンゾジオキサニルおよびベンゾジオキサンを包含する。ヘテロアリール基は置換されていても、置換されていなくてもよい。窒素原子は置換されていても、置換されていなくてもよい（すなわち、NまたはNRであり、ここで定義されるとすれば、RはHまたは別の置換基である）。窒素および硫黄ヘテロ原子は所望により酸化されていてもよい（すなわち、N→OおよびS(O)_pであり、ここでpは0、1または2である）。

20

【0152】

架橋環もまたヘテロシクリルの定義に含まれる。架橋環は、1または複数の原子（すなわち、C、O、NまたはS）が2個の隣接しない炭素または窒素原子を連結する場合に得られる。架橋環の例として、以下に限定されないが、1個の炭素原子、2個の炭素原子、1個の窒素原子、2個の窒素原子、および炭素-窒素基を含む。架橋は常に単環式環を三環式環に変換することに留意する。環が架橋している場合、該環に示される置換基は架橋上に存在してもよい。

30

【0153】

「対イオン」なる語は、塩化物、臭化物塩、水酸化物、アセテートおよびサルフェートなどの負に帯電したものを表すのに使用される。

【0154】

点線が環構造式で使用される場合、これは環構造が飽和、部分不飽和または不飽和であってもよいことを示す。

【0155】

本明細書中で言及されるように、「置換」なる語は、少なくとも1つの水素原子が水素以外の基と置き換えられているが、ただし通常の原子価が維持され、置換が安定した化合物をもたらすことを意味する。置換基がケト（すなわち、=O）である場合、その場合にはその原子上の2個の水素が置き換えられている。ケト置換基は芳香族部分には存在しない。環系（例えば、炭素環またはヘテロ環系）がカルボニル基または二重結合で置換されるような場合、カルボニル基または二重結合は環の一部である（すなわち、範囲内にある）ものとする。本明細書で使用されるように、環二重結合は、2個の隣接する環原子（例えば、C=C、C=NまたはN=N）の間で形成される二重結合である。

40

【0156】

本発明の化合物で窒素原子（例えば、アミン）がある場合、これらの原子は、酸化剤（

50

例えば、m C P B A および／または過酸化水素）で処理することによりN－オキシドに変換され、本発明の他の化合物を得てもよい。かくして、特定および請求される窒素原子は特定される窒素およびそのN－オキシド（N→O）誘導体の両方に及ぶものと考えられる。

【0157】

任意の変換基が化合物の成分または式中で2回以上示される場合、その定義は、各々、他の場合のその定義からは独立している。かくして、例えば、一の基が0～3個のR基で置換して示される場合、その場合、該基は3個までのR基で所望により置換されてもよく、Rは、各々、Rの定義から独立して選択される。また、置換基および／または変換基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。

10

【0158】

置換基への結合が環の2つの原子を連結する結合と交差して示される場合、その場合にはかかる置換基は環上の任意の原子に結合してもよい。置換基が所定の式で示される化合物の残りと結合する原子を示すことなく、かかる置換基が示される場合、その場合にはかかる置換基はその置換基にある任意の原子を介して結合してもよい。置換基および／または変換基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0159】

「医薬的に許容される」なる語は、正常な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応および／または他の問題または合併症がなく、合理的な利点／危険性の割合を考慮して、ヒトおよび動物の組織または臓器と接触して使用するのに適する、それらの化合物、材料、組成物および／または剤形をいうのに本明細書中で利用される。

20

【0160】

本明細書で用いるように、「医薬的に許容される塩」は開示される化合物の誘導体をいい、ここで親化合物はその酸または塩基塩を製造することで修飾される。医薬的に許容される塩の例として、以下に限定されないが、アミノ等の塩基性基の鉱酸または有機酸塩；カルボン酸等の酸性基のアルカリまたは有機塩基塩である。医薬的に許容される塩は、例えば、無毒の無機または有機酸より形成される、親化合物の通常は無毒の塩または四級アンモニウム塩を包含する。例えば、かかる通常は無毒の塩は、無機酸（塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸等）より誘導される塩；有機酸（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、エタンスルホン酸、シュウ酸およびイセチオン酸等）から誘導される塩を包含する。

30

【0161】

本発明の医薬的に許容される塩は、従来の化学的方法により、塩基性または酸性の部分を含む親化合物より合成され得る。一般に、かかる塩は、遊離した酸または塩基の形態のこれらの化合物を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水または有機溶媒、あるいはその2種の混合液（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等の非水性媒体が好ましい）中で反応させることにより調製することができる。適当な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)に記載されており、その開示は引用することによって本明細書に組み込まれるものとする。

40

【0162】

また、式Iの化合物はプロドラッグの形態を有してもよい。インビボにて変換して生物活性剤（すなわち、式Iの化合物）を提供する化合物はいずれも、本発明の範囲内および精神内にあるプロドラッグである。種々の形態のプロドラッグが当該分野にて周知である。かかるプロドラッグ誘導体の例として、以下の文献を参照のこと：

a) Bundgaard, H. 編, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)、およびWidder, K. ら

50

編, *Methods in Enzymology*, 112: 309-396, Academic Press (1985) ;

b) Bundgaard, H., Chapter 5, 「プロドラッグの設計および用途 (Design and Application of Prodrugs)」, *A Textbook of Drug Design and Development*, pp.113-191, Krosgaard-Larsen, P.ら編, Harwood Academic Publishers (1991) ;

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8: 1-38 (1992) ;

d) Bundgaard, H.ら, *J. Pharm. Sci.*, 77: 285 (1988) ; および

e) Kakeya, N.ら, *Chem. Pharm. Bull.*, 32: 692 (1984)

【0163】

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で式 I の化合物そのものを生成するプロドラッグとして役立つ、生理学的に加水分解され得るエステルを形成し得る。かかるプロドラッグは、加水分解が、大抵の場合で、主に消化酵素の影響下で生じるため、経口投与されるのが好ましい。非経口投与は、エステルそのものが活性であるか、または加水分解が血中で起こる場合に、使用され得る。式 I の化合物の生理学的に加水分解可能なエステルの例として、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} 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、 C_{1-6} アルカノイルオキシ- C_{1-6} アルキル (例えば、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)、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ- C_{1-6} アルキル (例えば、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-ジオキソレン-4-イル)メチル、ならびに、例えば、ペニシリンおよびセファロsporinの分野にて使用される別の周知の生理的に加水分解されるエステルである。かかるエステルは当該分野で公知の一般的技法により製造され得る。

【0164】

プロドラッグの調製は当該分野で周知であり、例えば、King, F.D.編、*Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994) ; Testa, B.ら、*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003) ; Wermuth, C.G.編、*The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999) に記載されている。

【0165】

本発明は、本発明の化合物に含まれる原子のすべての同位体を包含するものとする。同位体は原子番号が同じであるが、質量数の異なる原子を包含する。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体は重水素および三重水素を含む。重水素はその核にて1個のプロトンと1個の中性子を有し、質量が通常の水素の2倍である。重水素は「 ^2H 」または「D」などの記号で表示され得る。「重水素化」なる語は、本明細書において、それだけで、あるいは化合物または基を修飾するのに使用され、炭素と結合する1または複数の水素原子が重水素原子と置き換えられることをいう。炭素の同位体は ^{13}C および ^{14}C を包含する。

【0166】

本発明の同位体標識された化合物は、通常、当業者に公知の一般的技法により、あるいは通常であれば使用される非標識の試薬の代わりに適切に同位体標識された試薬を用いて、本明細書に記載の方法に類似する方法により調製され得る。かかる化合物は、種々の使用の可能性、例えば、潜在的な医薬化合物と標的タンパク質または受容体との結合能を測定する標体および試薬として、あるいは本発明の化合物のインビボまたはインビトロでの生物学的受容体への結合を画像化するのに、使用され得る。

【0167】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度にまで単離し、効果的な治療薬に処方しても残存するほどに十分に強固である化合物を意味する。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。

【0168】

「溶媒和物」なる語は、本発明の化合物と、有機または無機溶媒のいずれかの、1または複数の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は水素結合を包含する。ある場合には、溶媒和物は、例えば、1または複数の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれた場合に、単離可能となる。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的配置および／または非規則的配置にて存在し得る。溶媒和物は化学量論量または非化学量論量の溶媒分子を含みうる。「溶媒和物」は液相および分離可能な溶媒和物の両方を包含する。溶媒和物の例は、以下に限定されないが、水和物、エタノレート、メタノレート、およびイソプロパノレートを包含する。溶媒和の方法は一般に当該分野で公知である。

【0169】

本明細書で使用される略語は以下のように定義される：「1 x」は1回と、「2 x」は2回と、「3 x」は3回と、「℃」は摂氏温度と、「eq」は当量と、「g」はグラムと、「mg」はミリグラムと、「L」はリットルと、「mL」はミリリットルと、「μL」はマイクロリットルと、「N」は規定度と、「M」はモルと、「mmol」はミリモルと、「min」は分と、「h」は時間と、「rt」は室温と、「RT」は保持時間と、「RBF」は丸底フラスコと、「atm」は大気圧と、「psi」はポンド毎平方インチと、「conc.」は濃縮と、「RCM」は閉環メタセシスと、「sat」または「sat'd」は飽和と、「SFC」は超臨界流体クロマトグラフィーと、「MW」は分子量と、「mp」は融点と、「ee」はエナンチオマー過剰率と、「MS」または「Mass Spec」は質量分析と、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析と、「HR」は高分解能と、「HRMS」は高分解能質量分析と、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析と、「HPLC」は高速液体クロマトグラフィーと、「RPHPLC」は逆相HPLCと、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィーと、「NMR」は核磁気共鳴分光法と、「NOE」は核オーバーハウザー効果分光法と、「¹H」はプロトンと、「δ」はデルタと、「s」は一重項と、「d」は二重項と、「t」は三重項と、「q」は四重項と、「m」は多重項と、「br」はブロードなど、「Hz」はヘルツと定義され、「α」、「β」、「R」、「S」、「E」および「Z」は当業者に周知の立体化学表示である。

【0170】

Me: メチル
Et: エチル
Pr: プロピル
i-Pr: イソプロピル
Bu: ブチル
i-Bu: イソブチル
t-Bu: tert-ブチル
Ph: フェニル
Bn: ベンジル
BocまたはBOC: tert-ブチルオキシカルボニル
Boc₂O: ジ-tert-ブチルジカーボネート
AcOHまたはHOAc: 酢酸
AlCl₃: 塩化アルミニウム
AIBN: アゾビスイソブチロニトリル
aqueous: 水性
BBr₃: 三臭化ホウ素
BCl₃: 三塩化ホウ素
BEMP: 2-tert-ブチルイミノ-2-ジエチルアミノ-1,3-ジメチルペルヒドロ-1,3,2-ジアザホスホリン
BOP試薬: ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (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
バージェス試薬: 1-メトキシ-N-トリエチルアンモニオスルホニル

10

20

30

40

50

	メタンイミデート	
Cbz:	カルボベンジルオキシ	
DCMまたはCH ₂ Cl ₂ :	ジクロロメタン	
CH ₃ CNまたはACN:	アセトニトリル	
CDCl ₃ :	重水素クロロホルム	
CHCl ₃ :	クロロホルム	
mCPBAまたはm-CPBA:	メタークロロ過安息香酸	
Cs ₂ CO ₃ :	炭酸セシウム	
Cu(OAc) ₂ :	酢酸銅 (II)	
CuI:	ヨウ化銅 (I)	10
CuSO ₄ :	硫酸銅 (II)	
Cy ₂ NMe:	N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサミン	
DBU:	1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー-7-エン	
DCE:	1, 2-ジクロロエタン	
DEA:	ジエチルアミン	
デス・マーチン:	1, 1, 1-トリス (アセチルオキシ) -1, 1-ジヒドロ- 1, 2-ベニジオドキソール-3-(1H)-オン	
DICまたはDIPCDI:	ジイソプロピルカルボジイミド	
DIEA、DPEAまたはヒューニツヒ塩基:	ジイソプロピルエチルアミン	20
DMAP:	4-ジメチルアミノピリジン	
DME:	1, 2-ジメトキシエタン	
DMF:	ジメチルホルムアミド	
DMSO:	ジメチルスルホキシド	
cdNA:	相補的DNA	
Dppp:	(R) - (+) -1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン	
DuPhos:	(+) -1, 2-ビス ((2S, 5S) -2, 5-ジエチル ホスホラノ) ベンゼン	
EDC:	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド	
EDCI:	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド ・塩酸塩	30
EDTA:	エチレンジアミンテトラ酢酸	
(S, S) -EtDuPhosRh (I):	(+) -1, 2-ビス ((2S, 5S) -2, 5-ジエチルホスホラノ) ベンゼン (1, 5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) トリフルオロメタンスルホナート	
Et ₃ NまたはTEA:	トリエチルアミン	
EtOAc:	酢酸エチル	
Et ₂ O:	ジエチルエーテル	
EtOH:	エタノール	
GMF:	ガラスマイクロファイバーフィルター	
グラブスII:	(1, 3-ビス (2, 4, 6-トリメチルフェニル) -2- イミダゾリジニリデン) ジクロロ (フェニルメチレン) (トリス シクロヘキシルホスフィン) ルテニウム	40
HCl:	塩酸	
HATU:	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'- -テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスファート	
HEPES:	4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-エタンスルホン酸	
Hex:	ヘキサン	
HOBTまたはHOBt:	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H ₂ O ₂ :	過酸化水素	
H ₂ SO ₄ :	硫酸	50

IBX:	2-ヨードキシ安息香酸	
InCl ₃ :	塩化インジウム (III)	
ジョーンズ試薬:	水性H ₂ SO ₄ 中2M CrO ₃	
K ₂ CO ₃ :	炭酸カリウム	
K ₂ HPO ₄ :	二塩基性リン酸カリウム	
K ₃ PO ₄ :	三塩基性リン酸カリウム	
KOAc:	酢酸カリウム	
K ₃ PO ₄ :	リン酸カリウム	
LAH:	水素化アルミニウムリチウム	
LG:	脱離基	10
LiOH:	水酸化リチウム	
MeOH:	メタノール	
MgSO ₄ :	硫酸マグネシウム	
MsOHまたはMSA:	メチルスルホン酸	
NaCl:	塩化ナトリウム	
NaH:	水素化ナトリウム	
NaHCO ₃ :	炭酸水素ナトリウム	
Na ₂ CO ₃ :	炭酸ナトリウム	
NaOH:	水酸化ナトリウム	
Na ₂ SO ₃ :	亜硫酸ナトリウム	20
Na ₂ SO ₄ :	硫酸ナトリウム	
NBS:	N-ブロモコハク酸イミド	
NCS:	N-クロロコハク酸イミド	
NH ₃ :	アンモニア	
NH ₄ Cl:	塩化アンモニウム	
NH ₄ OH:	水酸化アンモニウム	
NH ₄ COOH:	ギ酸アンモニウム	
NMM:	N-メチルモルホリン	
OTf:	トリフラートまたはトリフルオロメタンスルホナート	
Pd ₂ (dba) ₃ :	トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0)	30
Pd(OAc) ₂ :	酢酸パラジウム (II)	
Pd/C:	パラジウム炭素	
Pd(dppf)Cl ₂ :	[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)	
Ph ₃ PCl ₂ :	トリフェニルホスフィンジクロリド	
PG:	保護基	
POCl ₃ :	オキシ塩化リン	
i-PrOHまたはIPA:	イソプロパノール	
PS:	ポリスチレン	
rt:	室温	40
SEM-Cl:	2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド	
SiO ₂ :	シリカオキシド	
SnCl ₂ :	塩化スズ (II)	
TBAI:	ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム	
TBN:	亜硝酸t-ブチル	
TFA:	トリフルオロ酢酸	
THF:	テトラヒドロフラン	
TMSCHN ₂ :	トリメチルシリルジアゾメタン	
T3P (登録商標):	無水プロパンホスホン酸	
TRIS:	トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン	50

p T s O H : p - トルエンスルホン酸

【0171】

本発明の化合物は、有機合成の分野における当業者に公知の多くの方法にて、より詳細にはセクション V I に記載される種々の方法にて調製され得る。

【0172】

I V . 生化学

血液凝固は生物の止血を制御するのに不可欠である一方で、それは多くの病的状態にも関与する。血栓症においては、血餅または血栓が形成され、それらが循環系を局所的に塞ぎ、虚血および組織損傷を引き起こす。あるいはまた、血栓形成として知られるプロセスにおいては、血餅が剥がれ、その後で遠く離れた血管でそれがトラップされ、そこで再び虚血および組織損傷を引き起こすこととなる。病的な血栓形成から起こる疾患は総合的に血栓塞栓性障害と称され、急性冠症候群、不安定狭心症、心筋梗塞、心房細動、心腔における血栓症、虚血性脳卒中、深部静脈血栓症、末梢閉塞性動脈症、一過性虚血性発作および肺塞栓症が挙げられる。さらに、血栓症は、血液と接触する人工物の表面、例えば、カテーテル、ステント、人工心臓弁、および血液透析膜においても起こりうる。

【0173】

いくつかの条件（例えば、血管壁の変化、血流の変化、および血管のコンパートメントの組成の変化）が血栓症を発症するリスクに寄与する。これらの危険因子は、総合的には、ウェルヒョーの3要素（Virchow's triad）と称される（Colman, R.W.ら編、Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice, 5th Edition, p.853, Lippincott Williams & Wilkins (2006)）。

【0174】

抗血栓剤は、ウィルヒョーの3要素の1つまたは複数の素因となる危険因子があるため、閉塞性血栓形成を予防（一次予防）するのに、血栓塞栓性疾患を発症するリスクがある患者に頻繁に投与される。例えば、整形外科手術時（例えば、股関節置換および膝置換）において、抗血栓剤は外科手術に先立って頻繁に投与される。抗血栓剤は、血流の変化（うっ血）により為される血栓形成促進性の刺激、外科手術により起こる可能性のある血管壁の損傷、ならびに外科手術に関連する急性期応答による血液組成の変化を相殺する。一次予防のために抗血栓剤を用いる別の一例が、血栓性循環器疾患を発症するリスクのある患者への血小板活性化阻害剤であるアスピリンの投与である。この状況で十分に認識されている危険因子は、年齢、男性、高血圧、糖尿病、脂質の変化、および肥満を包含する。

【0175】

抗血栓剤はまた、初回血栓性エピソードの後の二次予防にも適用される。例えば、第V因子の変異（第V因子ライデン変異としても公知）およびさらなる危険因子（例えば、妊娠）のある患者には、静脈血栓症の再発を予防するために抗凝固剤が投与される。別の一例は、急性心筋梗塞または急性冠動脈症候群の病歴のある患者における心血管イベントの二次予防を含む。臨床の場合では、アスピリンとクロピドグレル（または他のチエノピリジン類）の併用が第二の血栓性イベントを防止するのに用いられ得る。

【0176】

抗血栓剤はまた、既に発症後の疾患状態を治療するために（即ち、その進行を停止させることで治療するためにも）投与される。例えば、深部静脈血栓症を呈する患者は、静脈閉塞のさらなる進行を防ぐために抗凝固剤（即ち、ヘパリン、ワルファリン、またはLMWH）で処置される。これらの薬剤はまた、経時的に、血栓形成促進性因子と抗凝固剤／線維素溶解促進性経路のバランスが後者側に移動することにより、疾患状態の退縮を引き起こす。動脈血管床に関する例として、血管閉塞のさらなる進行を防ぎ、最終的に血栓性閉塞の退縮を引き起こすための、急性心筋梗塞または急性冠動脈症候群の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挙げられる。

【0177】

かくして、抗血栓剤は、血栓塞栓性障害の一次予防および二次予防（即ち、予防またはリスクの軽減）、ならびに既に存在する血栓形成プロセスの治療に広く用いられる。血液

凝固を阻害する薬物、または抗凝固剤は、「pivotal agents for prevention and treatment of thromboembolic disorders」(Hirsh, J.ら、Blood, 105:453-463 (2005))に記載される。

【0178】

血液凝固を開始する別の経路は、血液が人工物の表面に(例えば、血液透析中に、「オンポンプ」心臓血管外科手術の間に、血管移植片に、細菌性敗血症の治療の間に)、細胞表面、細胞の受容体、細胞片、DNA、RNA、および細胞外マトリックス上に曝された場合に作動する。この過程は、接触活性化とも呼ばれる。第XII因子の表面への吸着により第XII因子の分子内で構造変化が起こり、タンパク分解活性を有する第XII因子分子(第XIIa因子および第XIIf因子)への活性化が促進される。第XIIa因子(または第XIIf因子)は多くの標的タンパク(血漿プレカリクレインおよび第XI因子を含む)を有する。活性な血漿カリクレインは、第XII因子をさらに活性化し、接触活性化の増幅を引き起こす。あるいは、セリンプロテアーゼであるプロリルカルボキシレプチダーゼは、細胞およびマトリックス表面で形成される多タンパク質複合体における高分子量キニノーゲンと複合体を形成した血漿カリクレインを活性化しうる(Shariat-Madarら、Blood, 108:192-199 (2006))。接触活性化は、血栓症および炎症の制御に部分的に関与する表面介在性プロセスであり、線維素溶解性の、補体による、キニノーゲン/キニンの、および他の液性または細胞性経路により少なくとも部分的に媒介される(報文として: Coleman, R., 「Contact Activation Pathway」, Hemostasis and Thrombosis, pp. 103-122, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., 「Contact Activation」, Thrombosis and Hemorrhage, pp. 105-128 (1998))。接触活性化のシステムと血栓塞栓性疾患との生物学的関連は、第XII因子欠損マウスの表現型により支持される。より具体的には、第XII因子欠損マウスは、数種の血栓症モデルおよび脳卒中モデルにおいて血栓性血管閉塞から保護されており、第XII因子欠損マウスの表現型は第XI因子欠損マウスのものと同じであった(Renneら、J. Exp. Med., 202:271-281 (2005); Kleinschmitzら、J. Exp. Med., 203:513-518 (2006))。第XI因子が第XIa因子より下流にあるという事実を、第XII因子および第XI因子欠損マウスの表現型が同じであることと合わせると、接触活性化のシステムがインビボにおいて第XI因子の活性化に重要な役割を果たすことが示唆される。

【0179】

第XI因子は、トリプシン様セリンプロテアーゼの酵素前駆体であり、血漿中に比較的低濃度で存在する。内部R369-I370結合でのタンパク質分解活性化で、重鎖(369アミノ酸)および軽鎖(238アミノ酸)が生じる。後者は、典型的なトリプシン様の触媒性3要素(H413、D464およびS557)を含有する。トロンビンによる第XI因子の活性化は負に帯電した表面、特に活性化血小板の表面で起こると考えられている。血小板は活性化された第XI因子に高親和性(0.8 nM)の特異的部位(130-500/血小板)を含む。活性化後、第XIa因子は表面に結合した状態で留まり、第IX因子をその正常な高分子基質として認識する(Galiani, D., Trends Cardiovasc. Med., 10:198-204 (2000))。

【0180】

上記のフィードバック活性化メカニズムに加え、トロンビンは、フィブリンのC末端側のリシンおよびアルギニン残基を切断し、フィブリンの組織型プラスミノゲンアクチベーター(tPA)依存性プラスミノゲン活性化促進能を弱める血漿カルボキシレプチダーゼであるトロンビン活性化線溶阻害因子(TAFI)を活性化する。FXIaに対する抗体の存在下において、血餅の分解は血漿TAFI濃度に依存することなくより迅速に起こる(Bouma, B.N. et al., Thromb. Res., 101:329-354 (2001))。かくして、第XIa因子の阻害剤は抗凝固性および線維素溶解促進性であることが期待される。

【0181】

第XI因子を標的とすることによる抗血栓塞栓性効果に関するさらなる証拠は、第XI因子欠損マウスから得られる。第XI因子を完全に欠損させることにより、塩化鉄(Fe

C1₃) 誘発性頸動脈血栓症からマウスが保護されることが示されている (Rosenら、Thromb. Haemost., 87:774-777 (2002); Wangら、J. Thromb. Haemost., 3:695-702 (2005))。また、第X I 因子の欠損により、完全なプロテインC欠損の出生時致死性の表現型がレスキューされる (Chanら、Amer. J. Pathology, 158:469-479 (2001))。さらに、ヒト第X I 因子に対するヒヒ交差反応性機能遮断抗体により、ヒヒが動脈-静脈シャント血栓症から保護される (Gruberら、Blood, 102:953-955 (2003))。第X I a 因子の低分子阻害剤が抗血栓性作用を有する証拠が、米国特許公開番号第2004/0180855A1においても開示される。総合的に判断すると、これらの研究は、第X I 因子を標的とすることにより血栓性および血栓塞栓性疾患の罹患が低減する傾向にあることを示唆する。

10

【0182】

遺伝学的証拠は、第X I 因子が正常な止血には必要とされないことを示唆しており、競合的な抗血栓性のメカニズムと比べて第X I 因子のメカニズムの優れた安全性プロファイルを示唆する。血友病A (第V I I I 因子の欠損) または血友病B (第I X 因子の欠損) とは異なり、第X I 因子欠損を引き起こす第X I 因子遺伝子の変異 (血友病C) は、主に術後または外傷後であるが、稀に突発性出血を特徴とする軽度から中度だけの出血素因を生じさせる。術後出血は殆どの場合、内因性の線維素溶解性活性が高レベルにある組織 (例えば、口腔および泌尿生殖器系) で起こる。大半のケースでは、幸運なことに、出血の病歴のない術前のa P T T (内因系) を拡大することにより特定される。

20

【0183】

抗凝血療法としての第X I a 因子阻害の安全性の増大は、第X I 因子ノックアウトマウス (検出可能な第X I 因子タンパクが存在しない) が正常な発達を遂げ、正常な寿命を有するという事実によりさらに支持される。突発性出血の証拠は記録されていない。a P T T (内因系) は遺伝子量に依存する様式にて拡大される。興味深いことに、血液凝固系の激しい刺激 (尾の切断) 後においてさえ、出血時間は野生型およびヘテロ接合性同腹仔に比べて有意に伸びることはなかった (Gailani, D., Frontiers in Bioscience, 6:201-207 (2001); Gailani, D.ら、Blood Coagulation and Fibrinolysis, 8:134-144 (1997))。総合的に考えると、これらの観察結果により、第X I a 因子の阻害が高レベルでよく耐用され得ることが示唆される。これは、第X I I 因子を除く他の凝固因子の遺伝子を標的とした実験と対照的である。

30

【0184】

インビボにおける第X I 因子の活性化は、C1阻害剤またはアルファ1アンチトリプシンとの複合体の形成により決定することができる。50人の急性心筋梗塞 (A M I) の患者を用いる研究において、約25%の患者が複合体のE L I S Aにおける正常値の上限を上回る値を有していた。この研究は、少なくともA M I 患者の部分集団において、第X I 因子の活性化がトロンビン形成に寄与することの証拠であると見做すことができる (Minnema, M.C.ら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 20:2489-2493 (2000))。別の研究により、冠動脈硬化症の程度と、アルファ1アンチトリプシンとの複合体中の第X I a 因子との間で正の相関関係が確立される (Murakami, T.ら、Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 15:1107-1113 (1995))。別の研究で、患者の中で90パーセント以上値を超える第X I 因子レベルが、静脈血栓症についてその危険性が2.2倍増大したと関連付けられた (Meijers, J.C.M.ら、N. Engl. J. Med., 342:696-701 (2000))。

40

【0185】

また、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血アッセイにて、既知のセリンプロテアーゼ阻害剤に比べて改善された活性を有する新たな化合物を見出すことが望ましい (a P T TおよびP T アッセイに関する記載は、Goodnight, S.H.ら、「Screening Tests of Hemostasis」, Disorders of Thrombin and Hemostasis: A Clinical Guide, 第2版, pp. 41-51, McGraw-Hill, New York (2001)を参照のこと)。

【0186】

50

以下に例として挙げられるが、それに限定されない、1つまたは複数のカテゴリー：（a）経口バイオアベイラビリティ、半減期およびクリアランスを含む薬物動態学的特徴；（b）薬理学的特徴；（c）必要な用量；（d）血中濃度の最高最低間特性を低減する因子；（e）受容体に活性である薬物の濃度を上昇させる因子；（f）臨床における薬剤－薬剤間相互作用の不利益を低減する因子；（g）有害な副作用の可能性を低減する因子（他の生物学的標的に対する選択性を含む）；および（h）製造のコストまたは成否の可能性を改善する因子において、既知のセリンプロテアーゼ阻害剤に比べて有利かつ改善された特性を有する化合物を見出すこともまた、望ましく、かつ好ましい

【0187】

前臨床的な研究により、動脈および静脈の血栓症のウサギおよびラットモデルにおいて、止血が維持される用量で、小分子の第X I a 因子阻害剤の有意な抗血栓効果が証明された（Wong P.C.ら、Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 32 (2): 129-137 (2011年8月)；Schumacher, W.ら、Journal of Thrombosis and Haemostasis, 3 (Suppl.1): P1228 (2005)；Schumacher, W.ら、Journal of Thrombosis and Haemostasis., 3 (Suppl.1): P1228 (2005)；Schumacher, W.A.ら、Eur. J. Pharmacol., 167-174 (2007)）。さらに、特異的な第X I a 因子阻害剤によるインビトロでのa P T Tの拡張は、本発明者らの血栓症モデルにおける効果の優れた予測因子である。かくして、インビトロでのa P T T検査はインビボにおける効果の代替試験として用いることができる。F X I アンチセンス（A S O）を用いる前臨床および臨床試験は、ワルファリンおよびエノキサパリンと比べて、出血を増やすことなく、種々の静脈および動脈の血栓症のモデルにて効果的であることが明らかにされた（Buellerら、DOI: 10.1056/NEJMoa1405760 (2014)）。

【0188】

本明細書中で用いられるように、「患者」なる語は全ての哺乳類を包含する。

【0189】

本明細書中で用いられるように、「治療する」または「治療」は、哺乳類、特にヒトにおける疾患状態の治療を包含し、（a）疾患状態を阻害すること、即ち、その進行を停止させること；および／または（b）疾患状態を軽減すること、即ち、疾患状態の退縮を引き起こすことを包含する。

【0190】

本明細書中で使用されるように、「予防」は、本発明の少なくとも1つ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、もしくは溶媒和物を治療的に効果的な量で患者に投与することにより、疾患状態の危険性を軽減する、および／または最小とするために、および／またはその再発の危険性を軽減するために疾患状態を予防的に処理することである。一般的な集団に比べて臨床的な疾患状態に罹患するリスクを増大させることが知られている因子に基づき、患者は予防的治療のために選択されてもよい。予防的治療の場合、臨床的な疾患状態の症状は現れていても、未だ現れていなくてもよい。「予防」的治療は、主に（a）一次予防および（b）二次予防に分類できる。一次予防は、臨床的な疾患状態を呈していない対象における治療と定義され、二次予防は、同じまたは類似の臨床的な疾患状態の2回目の出現を予防するものとして定義される。

【0191】

本明細書中で用いられるように、「予防」は、臨床的な疾患状態が出現する可能性を低減することを目的とした哺乳類、特にヒトにおける亜臨床的な疾患状態の予防的治療にまで及ぶ。一般的な集団に比べて臨床的な疾患状態に罹患するリスクを増大させることが知られている因子に基づき、患者は予防的治療のために選択される。

【0192】

本明細書中で用いられるように、「リスクの軽減」は、臨床的な疾患状態の発症率を下させる治療にまで及ぶ。一次および二次予防の治療それ自体がリスクの軽減の例である。

【0193】

「治療上の有効量」は、第X I a 因子および／または血漿カリクレインを阻害し、およ

10

20

30

40

50

び／または本明細書中で提示される障害を予防もしくは治療するために単独でまたは併用して投与された場合に効果的である本発明の化合物の量を包含するものとする。併用に適用される場合、該語は、組み合わせて、連続して、または同時に投与されるかどうかで予防または治療効果をもたらす活性成分の組み合わせた量をいう。

【0194】

「血栓症」なる語は、本明細書中で用いられるように、血栓の形成または出現；該血管により血液が供給される組織の虚血または梗塞を引き起こし得るような血管における凝血塊の形成をいう。「塞栓形成」なる語は、本明細書中で用いられるように、血流によりその堆積拠点に運搬された凝血塊または異物による動脈の突然の遮断をいう。「血栓塞栓形成」なる語は、本明細書中で用いられるように、血流によりその形成場所から運搬されて別の血管を塞ぐ血栓性物質による血管の閉塞をいう。「血栓塞栓性障害」なる語は、「血栓性」および「塞栓性」障害（上と同義）を含意する。

10

【0195】

「血栓塞栓性障害」なる語は、本明細書中で用いられるように、動脈性心血管系血栓塞栓性障害、静脈性心血管系または脳血管血栓塞栓性障害、および心臓チャンバーまたは末梢血液循環における血栓塞栓性障害を含む。「血栓塞栓性障害」なる語はまた、本明細書中で用いられるように、限定されないが、不安定狭心症もしくは他の急性冠症候群、心房細動、初回もしくは再発性心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠血栓、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、ならびに医療用インプラント、デバイス、または血栓症を促進するような人工物の表面に血液を曝露するような治療による血栓症から選択される特定の障害を含む。医療用インプラントまたはデバイスは、例えば、限定されないが、人工弁、人造弁、留置カテーテル、ステント、血液酸素付加装置、シャント、動脈ライン、心臓補助装置および人工心臓もしくは人工心、ならびに血管移植片である。該治療は、例えば、限定されないが、心肺バイパス術、経皮的冠動脈形成術、および血液透析である。別の実施態様において、「血栓塞栓性障害」なる語は、急性冠症候群、脳卒中、深部静脈血栓症、および肺塞栓症を含む。

20

【0196】

別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠血栓、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、ならびに医療用インプラント、デバイス、または血液が血栓症を促進する人工物の表面に曝されるような治療により引き起こされる血栓症から選択される）の治療方法を提供する。別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、急性冠症候群、脳卒中、静脈血栓症、心房細動、ならびに医療用インプラントおよびデバイスにより引き起こされる血栓症から選択される）の治療方法を提供する。

30

【0197】

別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、心筋梗塞、虚血性突然死、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテローム動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠血栓、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、ならびに医療用インプラント、デバイス、または血液が血栓症を促進する人工物の表面に曝されるような治療により引き起こされる血栓症から選択される）の一次予防のための方法を提供する。別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、急性冠症候群、脳卒中、静脈血栓症、ならびに医療用インプラントおよびデバイスにより引き起こされる血栓症から選択される）の一次予防のための方法を提供する。

40

【0198】

別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害（ここで、血栓塞栓性障害は、不安定狭心症、急性冠症候群、心房細動、再発性心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳卒中、アテ

50

ローモ動脈硬化症、末梢性閉塞性動脈疾患、静脈血栓症、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、動脈塞栓症、冠血栓、大脳動脈血栓症、脳塞栓症、腎塞栓症、肺塞栓症、ならびに医療用インプラント、デバイス、または血液が血栓症を促進する人工物の表面に曝されるような治療により引き起こされる血栓症から選択される)の二次予防のための方法を提供する。別の実施態様において、本発明は、血栓塞栓性障害(ここで、血栓塞栓性障害は、急性冠症候群、脳卒中、心房細動および静脈血栓症から選択される)の二次予防のための方法を提供する。

【0199】

「脳卒中」なる語は、本明細書中で用いられるように、総頸動脈、内頸動脈、または脳内動脈における閉塞性血栓により起こる塞栓性脳卒中またはアテローム血栓性脳卒中を意味する。

10

【0200】

血栓症が血管の閉塞(例えば、バイパス手術後の)および再狭窄(例えば、経皮的冠動脈形成術中または後の)を含むことは記載しておくべきである。血栓塞栓性障害は、例えば、限定されないが、アテローム動脈硬化症、外科手術または外科合併症、長期に亘る安静、心房細動、後天性血栓素因、癌、糖尿病、薬物療法またはホルモンの作用、および妊娠合併症の病状により引き起こされることもある。

【0201】

血栓塞栓性障害はアテローム動脈硬化症の患者と関連付けられることが多い。アテローム動脈硬化症の危険因子は、例えば、限定されないが、男性であること、年齢、高血圧、脂質障害、糖尿病である。アテローム動脈硬化症の危険因子は、同時に、アテローム動脈硬化症の合併症、即ち、血栓塞栓性障害の危険因子である。

20

【0202】

同様に、心房細動は血栓塞栓性障害と関連付けられることが多い。心房細動およびそれに続く血栓塞栓性障害の危険因子は、循環器疾患、リウマチ性心疾患、非リウマチ性僧帽弁疾患、高血圧性循環器疾患、慢性肺疾患、ならびに多岐に亘る様々な心臓の異常および甲状腺中毒症である。

【0203】

糖尿病はアテローム動脈硬化症および血栓塞栓性障害と関連付けられることが多い。よく見られる2型のものの危険因子は、例えば、限定されないが、家族歴、肥満、運動不足、人種/民族性、空腹時血糖または糖負荷試験における異常の病歴、妊娠糖尿病の病歴もしくは「ビッグ・ベイベー」の分娩歴、高血圧、低HDLコレステロール、および多嚢卵性卵巣症候群である。

30

【0204】

先天性血栓素因の危険因子は、例えば、血液凝固因子の機能獲得型変異、または抗凝固もしくは線維素溶解性経路の機能欠失型変異である。

【0205】

血栓症は様々なタイプの腫瘍、例えば、膵臓癌、乳癌、脳腫瘍、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、消化器悪性腫瘍、およびホジキン病または非ホジキンリンパ腫と関連する。近年の研究により、血栓症を伴う患者の頻度が一般集団において特定のタイプの癌の頻度を反映することが示唆された(Levitan, N.ら、Medicine (Baltimore), 78(5):285-291 (1999); Levine M.ら、N. Engl. J. Med., 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W.ら、JAMA, 293(6):715-722 (2005))。即ち、男性における血栓症を伴う最も多い癌は前立腺癌、結腸直腸癌、脳腫瘍および肺癌であり、女性においては、乳癌、卵巣癌、および肺癌である。癌患者において見られる静脈血栓塞栓形成(VTE)速度は著しく高い。異なるタイプの腫瘍における様々なVTE速度は、患者集団の選択と関連している可能性が最も高い。血栓症のリスクを有する癌患者は、以下の危険因子のいずれかまたは全てを有する可能性がある:(i)癌のステージ(即ち、転移の存在)、(ii)中心静脈カテーテル法を行っていること、(iii)外科手術および化学療法を含む抗癌療法、(iv)ホルモン類および抗血管新生薬。故に、血栓塞栓性障害を予防するために進行した癌患者にヘパリン

40

50

または低分子ヘパリンを投与することは臨床現場で一般的に行われることである。多くの低分子量ヘパリン製剤がこの目的のためにFDAに認可されている。

【0206】

医療的な癌患者において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) 患者が長期間病臥中であること；(ii) 外来患者が化学療法または放射線療法を受けていること；(iii) 患者が中心静脈カテーテルを留置されていること。未分画ヘパリン(UFH)および低分子量ヘパリン(LMWH)は、外科手術を受けている患者における有効な抗血栓剤である(Mismetti, P.ら、British Journal of Surgery, 88: 913-930 (2001))。

【0207】

A. インビトロアッセイ

本発明の化合物の、血液凝固第XIa、VIIa、IXa、Xa、XIIa因子、血漿カリクレインまたはトロンビンの阻害剤としての有効性は、その各々と関連する精製セリンプロテアーゼおよび適当な合成基質を用いて測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化学発光基質または蛍光基質の加水分解速度は、本発明の化合物の有無の下で測定された。基質が加水分解されることでpNA(パラニトロアニリン)が放出され、それを吸光度(405nm)の増加を測定することにより分光光度的にモニター観察するか、あるいは、放出されるAMC(アミノメチルクマリン)を、380nmの励起に伴う460nmの発光の増加を測定することにより分光蛍光分析的にモニター観察した。阻害剤の存在下における吸光度または蛍光の変化率の減少は酵素の阻害を意味する。かかる方法は当業者に周知のものである。このアッセイの結果は、阻害定数 K_i として表される。

【0208】

第XIa因子の測定は、pH7.4における50mM HEPESバッファー(145mM NaCl、5mM KCl、および0.1%PEG8000(ポリエチレングリコール(JT BakerまたはFisher Scientific)含有)中で行われた。測定は、最終濃度25-200pM(Haematologic Technologies)の精製ヒト第XIa因子および0.002-0.001Mの濃度の合成基質S-2366(pyroGlu-Pro-Arg-pNA; ChromogenixまたはAnaSpec)を用いて行われた。

【0209】

第VIIa因子の測定は、0.005M塩化カルシウム、0.15M塩化ナトリウム、0.05M HEPESバッファー(0.1%PEG8000含有、pH7.5)中で行った。測定は、最終濃度0.5-10nMの精製ヒト第VIIa因子(Haematologic Technologies)または組み換えヒト第VIIa因子(Novo Nordisk)、10-40nMの濃度の組み換え可溶性組織因子、および0.001-0.0075Mの濃度の合成基質H-D-Ile-Pro-Arg-pNA(S-2288; ChromogenixまたはBMPM-2; AnaSpec)を用いて行われた。

【0210】

第IXa因子の測定は、0.005M塩化カルシウム、0.1M塩化ナトリウム、0.000001Mレフルダン(Berlex)、0.05M TRIS塩基および0.5%PEG8000(pH7.4)中で行われた。レフルダンは、市販のヒト第IXa因子製品中の少量のトロンビンを阻害するために加えられた。測定は、最終濃度20-100nMの精製ヒト第IXa因子(Haematologic Technologies)および0.0004-0.0005Mの濃度の合成基質PCIXA2100-B(CenterChem)またはPefafuor IXa 3688(H-D-Leu-Ph' Gly-Arg-AMC; CenterChem)を用いて行われた。

【0211】

第Xa因子の測定は、0.1Mリン酸ナトリウムバッファー(pH7.5、0.2M塩化ナトリウムおよび0.5%PEG8000含有)中で行った。測定は、最終濃度150-1000pMの精製ヒト第Xa因子(Haematologic Technologies)および0.0002-0.00035Mの濃度の合成基質S-2222(Bz-Ile-Glu(gamma-OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA; Chromogenix)を用いて行われた。

【0212】

第XIIa因子の測定は、0.05M HEPESバッファー（pH7.4、0.145M NaCl、0.005M KCl、および0.1%PEG8000含有）中で行われた。測定は、最終濃度4nMの精製ヒト第XIIa因子（American Diagnostica）および0.0015Mの濃度の合成基質SPECTROZYME（登録商標）#312（K-D-CHT-Gly-L-Arg-pNA・2AcOH；American Diagnostica）を用いて行われた。

【0213】

血漿カリクレインの測定は、0.1Mリン酸ナトリウムバッファー（pH7.5、0.1-0.2M塩化ナトリウムおよび0.5%PEG8000含有）中で行われた。測定は、最終濃度200pMの精製ヒト血漿カリクレイン（Enzyme Research Laboratories）および0.00008-0.0004Mの濃度の合成基質S-2302（H-(D)-Pro-Phe-Arg-pNA；Chromogenix）を用いて行われた。

【0214】

トロンビンの測定は、0.1Mリン酸ナトリウムバッファー（pH7.5、0.2M塩化ナトリウムおよび0.5%PEG8000含有）中で行われた。測定は、最終アッセイ濃度200-250pMの精製ヒトアルファトロンビン（Haematologic Technologies or Enzyme Research Laboratories）および0.0002-0.00026Mの濃度の合成基質S-2366（pyroGlu-Pro-Arg-pNA；ChromogenixまたはAnaSpec）を用いて行われた。

【0215】

各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℃または37℃で阻害剤の不存在の下で決定された。 K_i 値はプロテアーゼを阻害剤の存在下において基質と反応させることにより決定された。反応は20-180分間（時間はプロテアーゼに依存する）実施され、その速度（時間に対する吸光度または蛍光の変化率）を測定した。以下の関係を K_i 値の算出に用いた：

$$(V_{max} * S) / (K_m + S) ;$$

$(v_o - v_s) / v_s = I / (K_i (1 + S / K_m))$ （結合部位が1個の場合の競合阻害剤について）；または

$$v_s / v_o = A + ((B - A) / (1 + ((IC_{50} / (I)_n))) ; \text{および}$$

$$K_i = IC_{50} / (1 + S / K_m) \text{（競合阻害剤について）}$$

ここで、

v_o は阻害剤の非存在下におけるコントロールの速度；

v_s は阻害剤の存在下における速度；

V_{max} は最大反応速度；

I は阻害剤濃度；

A は残存最小活性（通常は0に固定）；

B は残存最大活性（通常は1.0に固定）；

n はヒル係数（予測される阻害剤結合部位の数および協同性の尺度）；

IC_{50} はアッセイ条件下において50%の阻害が得られる阻害剤濃度；

K_i は酵素-阻害剤複合体の解離定数；

S は基質濃度；

K_m は基質のミカエリス定数である。

【0216】

化合物の選択性は、該プロテアーゼの K_i 値と対象のプロテアーゼの K_i 値の比をとることにより算出することができる（即ち、第XIIa因子のプロテアーゼPに対する選択性＝プロテアーゼPの K_i ／第XIIa因子の K_i ）。選択性の比>20を有する化合物を選択的であると見做す。

【0217】

本発明の化合物の、血液凝固の阻害剤としての、有効性は、標準的な凝固アッセイまたは改変した凝固アッセイを用いて測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延長は抗血液凝固作用の指標となる。相対的血液凝固時間は、阻害剤存在下にお

ける血液凝固時間を、阻害剤非存在下における血液凝固時間で割ったものである。このアッセイの結果は、阻害剤が不在の際の血液凝固時間と比べて、凝固時間を、各々、1.5倍、または2倍に増大させるのに必要な阻害剤濃度であるIC_{1.5x}またはIC_{2x}として表される。IC_{1.5x}またはIC_{2x}は、IC_{1.5x}またはIC_{2x}に及ぶ阻害剤濃度を用い、相対的血液凝固時間と阻害剤濃度のプロットの線形補間により求められる。

【0218】

血液凝固時間は、クエン酸塩添加正常ヒト血漿および多くの実験動物（例えば、ラットまたはウサギ）から得た血漿を用いて測定される。化合物を10mM DMSOストックから始めて血漿に希釈する。DMSOの最終濃度は2%未満とする。結晶凝固アッセイは自動血液凝固測定装置（Sysmex、Dade-Behring、イリノイ）で行われる。同様に、血液凝固時間は本発明の化合物を投与した実験動物またはヒトから求めることができる。

10

【0219】

活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は、ACTIN（登録商標）（Dade-Behring、イリノイ）を用いてパッケージインサートの指示に従い測定される。血漿（0.05mL）を37℃で1分間加熱する。ACTIN（登録商標）（0.05mL）を該血漿に加え、さらに2～5分間インキュベートする。塩化カルシウム（25mM、0.05mL）を反応混合物に加えて凝固を開始させる。血液凝固時間は、塩化カルシウムを添加した瞬間から血餅が検出されるまでの時間（秒）である。

【0220】

プロトロンビン時間（PT）は、トロンボプラスチン（インノビン（Innovin）、Dade-Behring、イリノイ）を用いてパッケージインサートの指示に従い測定される。血漿（0.05mL）を37℃で1分間加熱する。トロンボプラスチン（0.1mL）を該血漿に加えて凝固を開始させる。血液凝固時間は、トロンボプラスチンを添加した瞬間から血餅が検出されるまでの時間（秒）である。

20

【0221】

キモトリプシン測定は、145mM NaCl、5mM KCl、および0.1%PEG8000（ポリエチレングリコール；JT BakerまたはFisher Scientific）を含有する50mM HEPES緩衝液（pH7.4）中でなされた。測定は、精製されたヒトキモトリプシンを0.2～2nM（Calbiochem）の最終濃度で、そして合成基質S-2586（メトキシスクシニル-L-Arg-Pro-Tyr-pNA；Chromogenix）を0.0005～0.005Mの濃度で用いてなされた。

30

【0222】

トリプシン測定は、0.2M塩化ナトリウムおよび0.5%PEG8000を含有する0.1Mリン酸ナトリウム緩衝液（pH7.5）中でなされた。測定は、精製されたヒトトリプシン（Sigma）を0.1～1nMの最終アッセイ濃度で、そして合成基質S-2222（Bz-Ile-Glu（ガンマーOMe、50%）-Gly-Arg-pNA；Chromogenix）を0.0005～0.005Mの濃度で用いてなされた。

【0223】

下記に示される具体的な実施例の化合物を上記される第XIa因子アッセイにて試験し、第XIa因子阻害活性を有することが判明した。 $\leq 10 \mu\text{M}$ （10000nM）の一連の第XIa因子阻害活性（Ki値）が観察された。

40

【0224】

下記に示される具体的な実施例の化合物を上記される血漿カリクレインアッセイにて試験し、いくつかの実施例の化合物は第XIa因子と血漿カリクレイン阻害活性の両方を有した。これらの実施例では、血漿カリクレイン阻害活性は $\leq 10 \mu\text{M}$ （10000nM）の（Ki値）として観察され、その阻害活性が報告されている。

【0225】

B. インビボアッセイ

本発明の化合物の抗血栓剤としての有効性は、関連するインビボ血栓症モデル（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む

50

を用いて測定された。

【0226】

a. インビボ電気誘発頸動脈血栓症 (ECAT) モデル

Wongら (J. Pharmacol. Exp. Ther., 295:212-218 (2000)) により記載されるウサギ ECAT モデルを本研究に用いることができる。ニュージーランドホワイトウサギをケタミン (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) およびキシラジン (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM) で麻酔処理に付した。これらの麻酔は必要に応じて補填した。血流をモニター観察するため、電磁血流プローブを単離した頸動脈のセグメント上に置いた。試験薬またはベヒクルを血栓症の誘起前または誘起後に投与した (静脈内、腹腔内、皮下、または経口)。血栓症誘起前の薬剤投与は試験薬の血栓形成リスクの予防および低減能をモデル化するために用いられ、誘起後の投与は既存の血栓性疾患の治療能をモデル化するために用いられた。血栓形成は頸動脈を外部からステンレススチールの複極式電極により 4 mA で 3 分間電気刺激することにより誘発した。血栓誘発閉塞をモニターするため、頸動脈血流を 90 分間継続的に測定した。90 分間の総頸動脈血流を台形公式により算出した。次いで、90 分間の総頸動脈血流を対照の総頸動脈血流のパーセントに変換することにより 90 分間の平均頸動脈血流を求めたが、これは対照の血流が 90 分間継続して維持された場合の結果である。化合物の ED₅₀ (90 分間の平均頸動脈血流を対照の 50% 増加させる投与量) をヒルのシグモイド型 Emax 方程式を用いた非線形最小二乗回帰プログラムにより推定した (DeltaGraph; SPSS Inc., シカゴ, IL)。

【0227】

b. インビボウサギ動静脈 (AV) ショント血栓症モデル

Wongら (Wong, P.C. ら、J. Pharmacol. Exp. Ther., 292:351-357 (2000)) により記載されるウサギ AV ショントモデルをこの研究に用いることができる。オスニュージーランドホワイトウサギをケタミン (50 mg/kg + 50 mg/kg/h IM) およびキシラジン (10 mg/kg + 10 mg/kg/h IM) で麻酔処理に付した。これらの麻酔は必要に応じて補填した。大腿動脈、頸静脈および大腿静脈を単離し、カテーテル処置した。生理食塩水を満たした AV ショント装置を大腿動脈および大腿静脈カニユーレに連結した。AV ショント装置はタイゴンチューブ (長さ = 8 cm; 内径 = 7.9 mm) の外部部品およびチューブ (長さ = 2.5 cm; 内径 = 4.8 mm) の内部部品から構成される。AV ショントはまた、8 cm の長さの 2-0 絹糸 (Ethicon, サマービル, NJ) を含む。血流は大腿動脈から AV ショントを介して大腿静脈に流れる。血流を絹糸に曝すことにより、著しい血栓の形成が誘発される。40 分後、該ショントを取り外し、血栓で覆われた絹糸の重量を測定する。試験薬またはベヒクルは AV ショント開口前または開口後に投与される (静脈内、腹腔内、皮下、または経口)。血栓形成の阻害パーセントは各投与群について決定される。ID₅₀ 値 (血栓形成の 50% 阻害が得られる投与量) は、ヒルのシグモイド型 Emax 方程式を用いた非線形最小二乗回帰プログラムにより推定される (DeltaGraph; SPSS Inc., シカゴ, IL)。

【0228】

これらの化合物の抗炎症効果は、C1-エステラーゼインヒビター欠損マウスを用いたエバンスブルー色素の血管外漏出アッセイにより立証することができる。このモデルでは、マウスに本発明の化合物を投与し、エバンスブルー色素を尾静脈投与し、エバンスブルー色素の血管外漏出を組織抽出液の分光光度的解析により測定する。

【0229】

本発明の化合物の全身性炎症反応症候群 (例えば、オンポンプ心血管治療で見られる) の軽減または予防能は、インビトロ灌流システム、またはイヌおよびヒヒを含む大きな動物におけるオンポンプ外科手術法により測定することができる。本発明の化合物による利益を評価するリードアウトは、例えば、血小板損失の軽減、血小板/白血球細胞複合体の減少、血漿中の好中球エラスターゼレベルの減少、補体因子活性化の低減、ならびに接触活性化タンパク質 (血漿カリクレイン、第 XI 因子、第 XI 因子、高分子量キニノーゲン、C1-エステラーゼインヒビター) の活性化および/または消費の減少である。

【0230】

本発明の化合物はまた、別のセリンプロテアーゼ、特にヒトトロンビン、ヒト血漿カリクレインおよびヒトプラスミンの阻害剤としても有用である可能性がある。それらの阻害作用のため、これらの化合物は生理的反応、例えば、血液凝固、線維素溶解、血圧の制御および炎症、ならびに上記の種類の酵素により触媒される創傷治癒の予防または治療に用いられる。特に、該化合物は上記のセリンプロテアーゼのトロンビン活性の上昇に起因する疾患、例えば、心筋梗塞の治療薬として、ならびに診断および他の商用目的のために血液を血漿に加工する際の抗凝固剤としての有用性を有する。

【0231】

V. 医薬組成物、製剤および合剤

10

本発明の化合物は、錠剤、カプセル剤（それぞれ、徐放性製剤または放出遅延製剤を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁液、シロップ剤および乳剤といった経口投与剤形で投与することができる。それらはまた、静脈内（ボラスまたは点滴）、腹腔内、皮下、または筋肉内剤形の全て製剤学分野の当業者に周知である投与剤形を用いて投与することができる。それらはそれ自体のみで投与されてもよいが、通常、投与経路および標準的な製剤学的基準に基づき選択される医薬的担体と共に投与されるであろう。

【0232】

「医薬組成物」なる語は、本発明の化合物を少なくとも1つのさらなる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」は、投与経路および投与剤形の性質に依存する、哺乳類、特にヒトへの生理活性薬剤の送達分野で一般的に許容される媒体、例えば、佐剤、希釈剤などの賦形剤もしくはベヒクル、保存料、増量剤、流動性制御剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味料、香料、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および分散剤を意味する。医薬的に許容される担体は、当業者に周知の数多くの因子に従い製剤化される。これらは、例えば、限定されないが、製剤化される活性薬剤の種類および性質；薬剤を含む組成物が投与される対象；該組成物の意図される投与経路；目標の治療指標である。医薬的に許容される担体は水性および非水性の液体媒体、ならびに様々な固形および半固形の投与剤形を含む。かかる担体は活性成分に加えて数多くの異なる成分および添加剤を含み得、かかるさらなる成分は、当業者に周知の様々な理由、例えば、活性薬剤の安定化、結合剤などの理由で該生成物剤に含まれる。適切な医薬的に許容される担体およびそれらの選択に関する因子に関する記述は、容易に入手できる様々な情報源、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990)に見られる。

20

30

【0233】

本発明の化合物の用量レジメンは、当然のことながら、特定の薬剤の薬物動態学的性質ならびにその投与方法および投与経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康状態、医学的状态、および体重；症状の性質および度合い；現在行われている治療の種類；治療頻度；投与経路、患者の腎機能および肝機能、ならびに目的とする効果といった周知の因子に依存して異なる。医師または獣医師は血栓塞栓性障害を予防、対抗、またはその進行を停止させるために必要な薬剤の有効量を決定、処方することができる。

40

【0234】

一般的な指標として、各活性成分の1日あたりの経口投与量は、指示された効果に用いる場合、1日あたり約0.001から約1000mg/kg体重、好ましくは約0.01から約100mg/kg体重、最も好ましくは約0.1から約20mg/kg/日の範囲にある。静脈内投与の場合、もっとも好ましい用量は持続静注において約0.001から約10mg/kg/分の範囲にある。本発明の化合物は1日あたり単回投与でもよく、あるいは、1日あたりの総用量を1日2、3、または4回に分割した用量で投与してもよい。

【0235】

本発明の化合物はまた、非経口投与（例えば、静脈内、動脈内、筋肉内もしくは皮下）で投与されてもよい。静脈内または動脈内投与される場合、投与量は連続的または断続的

50

に投与されてもよい。さらに、製剤は、活性薬理成分を徐放するために筋肉内または皮下送達用に開発されてもよい。一の実施態様において、医薬組成物は固形製剤、例えば、噴霧乾燥組成物であり、そのまま用いられてもよく、あるいは医師または患者が使用前に溶媒および／または希釈剤を加えてもよい。

【0236】

本発明の化合物は、適切な経鼻用ベヒクルを局所的に用いた経鼻投与剤形、または経皮パッチを用いた経皮経路で投与することができる。経皮送達システムの剤形で投与される場合、用量の投与は、当然のことながら、用量レジメンを通して断続的ではなく連続的なものとなろう。

【0237】

該化合物は、典型的には、意図される投与剤形、例えば、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、およびシロップ剤などにに基づき、一般的な製剤学的基準に一致して適切に選択される適切な医薬的希釈剤、賦形剤または担体（本明細書中では医薬的担体と総称する）との混合物において投与される。

【0238】

例えば、錠剤またはカプセル剤の剤形における経口投与では、活性薬成分は経口用の無毒な医薬的に許容される不活性な担体、例えば、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、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトールなどと組み合わせて投与することができ；液剤の剤形の経口投与では、経口薬成分は任意の経口用の無毒な医薬的に許容される不活性な担体、例えば、エタノール、グリセロール、水などと組み合わせて投与することができる。さらに、望ましいまたは必要な場合、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色料もまた、混合物に組み込まれてもよい。適切な結合剤は、例えば、デンプン、ゼラチン、グルコースもしくはベーターラクトースといった天然糖、トウモロコシ甘味料、天然もしくは合成ゴム（アカシア粘液、トラガカントもしくはアルギン酸ナトリウムなど）、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどである。これらの投与剤形に用いられる滑沢剤は、例えば、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である。崩壊剤は、例えば、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、キサンタンガムなどである。

【0239】

本発明の化合物はまた、小単ラメラ小胞、大単ラメラ小胞、および多重膜小胞といったリポソーム送達システムの剤形において投与することができる。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といった様々なリン脂質から調製することができる。

【0240】

本発明の化合物はまた、標的指向化が可能な薬剤単体としての可溶性ポリマーと組み合わせて投与されてもよい。かかるポリマーは、例えば、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、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ジンである。さらに、本発明の化合物は、薬剤の放出制御の達成に有用な種類の生物分解性ポリマー類、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸およびポリグリコール酸の共重合体、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル類、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または両親媒性ブロック共重合体と組み合わせて投与されてもよい。固溶体は固体分散体とも称される。ある実施態様において、本明細書に記載の化合物を噴霧乾燥分散体（SDD）として処方する。SDDはポリマーマトリックス中の薬物の単相非晶質分子分散体である。それは薬物およびポリマーを溶媒（例えば、アセトン、メタノール等）に溶解させ、該溶液を噴霧乾燥させることにより調製される固溶体である。溶滴から溶媒が速やかに蒸発し、ポリマーと薬物の混合物が固化し、薬物が非晶質分子分散体として

非晶質形態にてトラップされる。

【0241】

投与に適した投与剤形（医薬組成物）は、用量単位当たり約1ミリグラムから約1000ミリグラムの活性成分を含んでいてもよい。これらの医薬組成物において、活性成分は、一般的に、該医薬組成物の総重量の約0.1－95重量%の量において存在するであろう。

【0242】

ゼラチンカプセルは活性成分および粉末の担体、例えば、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、ステアリン酸などを含んでいてもよい。同様の希釈剤が圧縮錠剤の製造に用いることができる。錠剤およびカプセル剤は共に、長時間に亘り薬剤の継続的な放出を提供する徐放性製剤として製造されてもよい。圧縮錠剤は、任意の不快感をマスクするために糖衣またはフィルムコーティングされてもよく、あるいは、胃腸管における選択的な崩壊のために腸溶性コーティングが施されてもよい。

【0243】

経口投与用の液剤の剤形は患者の服薬の向上のため、着色料および香料を含んでもよい。

【0244】

一般的に、水、適切な油脂、生理食塩水、デキストロース（グルコース）水溶液、および関連する糖の溶液、ならびに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類は、非経口溶液の適切な担体である。非経口投与用の溶液は、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、緩衝物質を含んでいてもよい。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は、単独または組み合わせにおいて、適切な安定化剤である。クエン酸およびその塩、ならびにEDTAナトリウムも用いられる。さらに、非経口溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチルー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防腐剤を含んでいてもよい。

【0245】

適切な医薬的担体は、この分野のスタンダードなテキストであるRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Companyに記載される。

【0246】

本発明の化合物が別の抗凝固剤と組み合わせられる場合、例えば、日用量は患者の体重1kgあたり約0.1から約100ミリグラムの本発明の化合物および約0.1から約100ミリグラムの別の抗凝固剤となろう。経口投与錠剤の場合、一般的に、本発明の化合物は約5から約300ミリグラム／投与単位、第2の抗凝固剤は約1から約500ミリグラム／投与単位で存在する。

【0247】

本発明の化合物が抗血小板薬と組み合わせて投与される場合、一般的な指標として、典型的には日用量は患者の体重1キログラムあたり約0.01から約300ミリグラムの本発明の化合物および約50から約150ミリグラムの抗血小板薬、好ましくは約0.1から約4ミリグラムの本発明の化合物および約1から約3ミリグラムの抗血小板薬となろう。

【0248】

本発明の化合物が血栓溶解剤と組み合わせて投与される場合、典型的には、日用量は、患者の体重1キログラムあたり約0.1から約100ミリグラムの本発明の化合物になり、血栓溶解剤に関しては、本発明の化合物と組み合わせられる場合、単独で投与される場合の通常の用量を約50－80%減らしてもよい。

【0249】

特に単一投与単位として提供される場合、組み合わせられた活性成分間の化学的相互作用が起こる可能性がある。このため、本発明の化合物および第2の治療薬が単一の投与単位に組み合わせられる場合、それらは、活性成分が単一の投与単位に組み合わせられるが、活性成分間の物理的接触は最小限に抑えられる（即ち、軽減される）ように単一投与単位に製

10

20

30

40

50

剤化される。例えば、1つの活性成分が腸溶性コーティングされてもよい。1つの活性成分を腸溶性コーティングすることにより、組み合わせられた活性成分間の物理的接触が最小限になるだけでなく、これらの成分の1つは胃で放出されずに小腸で放出されるようになり、これらの成分の1つを胃腸管内において放出制御することが可能となる。活性成分の1つは、胃腸管内を通し持続放出に作用し、組み合わせられた活性成分の物理的接触を最小限にするように働く物質によりコーティングされてもよい。さらに、持続放出成分は、該成分の放出が小腸でのみ起こるようにさらに腸溶性コーティングされてもよい。さらなる別のアプローチは、1つの成分を持続および／または腸放出ポリマーでコーティングし、活性成分をさらに分離するため、他の成分を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）もしくは当業者に周知の別の物質などのポリマーでコーティングした組み合わせ産物の製剤に関連する。該ポリマーコーティングは、他の成分との相互作用に対するさらなるバリアーとして機能する。

10

【0250】

本発明の組み合わせ製剤における成分間の接触を最小限にするためのこれらのならびに別の方法は、単一投与剤形で投与されるか、または別々の剤形だが同時に同じ方法で投与されるかにかかわらず、本開示に触れた当業者には容易に明らかとなろう。

【0251】

別の実施態様において、本発明は、カリウムチャネル開口薬、カリウムチャネル遮断薬、カルシウムチャネル遮断薬、 Na^+/H^+ 交換輸送体阻害剤、抗不整脈薬、抗アテローム硬化薬、抗凝固剤、抗血栓剤、血栓溶解促進剤、フィブリノーゲンアンタゴニスト、利尿薬、降圧剤、ATPase阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、抗糖尿病薬、抗炎症薬、抗酸化剤、血管新生モジュレーター、骨粗鬆症治療薬、ホルモン補充療法、ホルモン受容体モジュレーター、経口避妊薬、抗肥満薬、抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗増殖薬、抗腫瘍薬、抗潰瘍薬および胃食道逆流症治療薬、成長ホルモン剤および／または成長ホルモン分泌促進薬、甲状腺ホルモン模倣薬、感染症治療薬、抗ウィルス薬、抗菌薬、抗真菌薬、コレステロール／脂質低下薬および脂質プロファイル療法、ならびに虚血プレコンディショニングおよび／または心筋収縮不全を模倣する薬剤、またはそれらの組み合わせから選択されるさらなる治療薬を含む医薬組成物を提供する。

20

【0252】

別の実施態様において、本発明は、抗不整脈薬、降圧薬、抗凝固剤、抗血小板薬、トロンビン阻害剤、血栓溶解剤、線維素溶解薬、カルシウムチャネル遮断薬、カリウムチャネル遮断薬、コレステロール／脂質低下薬、またはそれらの組み合わせから選択されるさらなる治療薬を含む医薬組成物を提供する。

30

【0253】

別の実施態様において、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5糖類、ヒルジン、アルガトロパン、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、メフェナム酸塩、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アクチベーター、改変型組織プラスミノゲンアクチベーター、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、またはそれらの組み合わせから選択される治療薬を含む医薬組成物を提供する。

40

【0254】

別の実施態様において、本発明は、さらなる治療薬が、ACE阻害剤、AT-1受容体アンタゴニスト、ベーターアドレナリン受容体アンタゴニスト、ETA受容体アンタゴニスト、デュアルETA/AT-1受容体アンタゴニスト、レニン阻害剤（アリスキリン）およびバソペプチダーゼ阻害剤から選択される降圧薬、IKu r阻害剤から選択される抗不整脈薬、トロンビン阻害剤、アンチトロンビン-IIIアクチベーター、ヘパリン副因子アクチベーター、他の第XIa因子阻害剤、他のカリクレイン阻害剤、プラスミノゲ

50

ンアクチベーターインヒビター（P A I - 1）アンタゴニスト、トロンビン活性化線溶阻害因子（T A F I）阻害剤、第V I I a因子阻害剤、第I X a因子阻害剤、および第X a因子阻害剤から選択される抗凝固剤、またはG P I I b / I I I a遮断薬、G P I b / I X遮断薬、プロテアーゼ活性化受容体1（P A R - 1）アンタゴニスト、プロテアーゼ活性化受容体4（P A R - 4）アンタゴニスト、プロスタグランジンE 2受容体E P 3アンタゴニスト、コラーゲン受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼI I I阻害剤、P 2 Y ₁受容体アンタゴニスト、P 2 Y _{1 2}アンタゴニスト、トロンボキサン受容体アンタゴニスト、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薬、またはそれらの組み合わせから選択されるものである医薬組成物を提供する。

【0255】

10

別の実施態様において、本発明は、さらなる治療薬が、抗血小板薬またはその組み合わせである医薬組成物を提供する。

【0256】

別の実施態様において、本発明は、さらなる治療薬が、抗血小板薬クロピドグレルである医薬組成物を提供する。

【0257】

本発明の化合物は単独で投与されてもよく、あるいは1つまたはそれ以上のさらなる治療薬と組み合わせで投与されてもよい。「組み合わせで投与される」または「組み合わせ療法」により、本発明の化合物および1つまたはそれ以上のさらなる治療薬が治療される哺乳類に併用されることを意味する。組み合わせで投与される場合、各成分は同時または時間差で任意の順序において異なる時点で投与されてもよい。故に、各成分は、別々であるが目的の治療効果が提供されるに十分に近接した時点において投与されてもよい。

20

【0258】

本発明の化合物と組み合わせで投与することができる化合物は、例えば、限定されないが、抗凝固剤、抗トロンビン薬、抗血小板薬、線維素溶解促進薬、脂質低下薬、降圧薬、および抗虚血薬である。

【0259】

本発明の化合物と組み合わせで用いられ得る他の抗凝固剤（または血液凝固阻害剤）は、例えば、ワルファリン、ヘパリン（未分画ヘパリンまたはいずれの市販の低分子量ヘパリン、例えば、LOVENOX（登録商標））、合成5糖類、直接作動性トロンビン阻害剤（ヒルジンおよびアルガトロバン）、ならびに他の第V I I a因子阻害剤、第I X a因子阻害剤、第X a因子阻害剤（例えば、ARIXTRA（登録商標）、アピキサバン、リバロキサバン、L Y - 5 1 7 7 1 7、D U - 1 7 6 b、D X - 9 0 6 5 a、ならびにW O 9 8 / 5 7 9 5 1、W O 0 3 / 0 2 6 6 5 2、W O 0 1 / 0 4 7 9 1 9、およびW O 0 0 / 0 7 6 9 7 0で開示されるもの）、第X I a因子阻害剤、ならびに当業者に周知の活性化T A F I阻害剤およびP A I - 1阻害剤である。

30

【0260】

「抗血小板薬（または血小板阻害薬）」なる語は、本明細書中で用いられるように、例えば、血小板の凝集、接着または顆粒内容物分泌を阻害することにより血小板の機能を阻害する薬剤を意味する。かかる薬剤は、例えば、限定されないが、様々な周知の非ステロイド性抗炎症薬（N S A I D）（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、ケトロラク、メフェナム酸塩、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である。N S A I Dの内、アスピリン（アセチルサリチル酸またはA S A）およびピロキシカムが好ましい。他の適切な血小板阻害薬は、例えば、糖タンパク質I I b / I I I aアンタゴニスト（例えば、チロフィバン、エプチフィバチド、アブキシマブ、およびインテグレリン）、トロンボキサナーA 2受容体アンタゴニスト（例えば、イフェトロバン）、トロンボキサナーシンターゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼI I I（P D E - I I I）阻害剤（例えば、ジピリダモール、シロスタゾール）、およびP D E - V阻

40

50

害剤（例えば、シルデナフィル）、プロテアーゼ活性化受容体1（PAR-1）アンタゴニスト（例えば、E-5555、SCH-530348、SCH-203099、SCH-529153およびSCH-205831）、ならびにそれらの医薬的に許容される塩またはプロドラッグである。

【0261】

本発明の化合物と、または本発明の化合物およびアスピリンと組み合わせて用いられ得る適切な抗血小板薬の例は、ADP（アデノシン二リン酸）受容体アンタゴニスト、好ましくはプリン受容体P₂Y₁およびP₂Y₁₂のアンタゴニストであり、P₂Y₁₂含有より好ましい。好ましいP₂Y₁₂受容体アンタゴニストは、例えば、クロピドグレル、チクロピジン、プラスグレル、チカグレロール、およびCangrelor、ならびにそれらの医薬的に許容される塩またはプロドラッグである。使用に際しアスピリンに比べて胃腸管に対する影響が穏やかであることが知られているため、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。クロピドグレルがさらに好ましい薬剤である。

10

【0262】

好ましい例は、本発明の化合物、アスピリン、および別の1つの抗血小板薬の3つを組み合わせたものである。好ましくは、抗血小板薬はクロピドグレルまたはプラスグレルであり、より好ましくは、クロピドグレルである。

【0263】

「トロンビン阻害剤（または抗トロンビン薬）」なる語は、本明細書中で用いられるように、セリンプロテアーゼトロンビンの阻害剤を意味する。トロンビンを阻害することにより、様々なトロンビンを介したプロセス、例えば、トロンビンを介した血小板の活性化（即ち、例えば、血小板凝集および／またはセロトニンを含む血小板顆粒内容物の分泌）および／またはフィブリンの形成が妨害される。数多くのトロンビン阻害剤が当業者に周知であり、これらの阻害剤を本発明の化合物と組み合わせて用いられることが意図される。かかる阻害剤は、例えば、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、ならびにWO98/37075およびWO02/044145で開示されるもの、ならびにそれらの医薬的に許容される塩およびプロドラッグである。ボロアルギニン誘導体およびボロペプチドは、N-アセチルおよびボロン酸のペプチド誘導体、例えば、リシン、オルニチン、アルギニン、ホモアルギニンのC-末端のα-アミノボロン酸誘導体およびそれらの対応するイソチオウロニウムアナログを含む。「ヒルジン」なる語は、本明細書中で用いられるように、ジスルファートヒルジンといったヒルジンの適切な誘導体またはアナログ（本明細書中ではヒルログと呼ぶ）を含む。

20

30

【0264】

「血栓溶解（または線維素溶解）薬（または血小板溶解薬もしくは線溶剤）」なる語は、本明細書中で用いられるように、血餅（血栓）を溶解する薬剤を意味する。かかる薬剤は、例えば、組織プラスミノゲンアクチベーター（TPA、天然または組み換え）およびその修飾体、アニストレプラーゼ、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、テネクテプラーゼ（TNK）、ラノテプラーゼ（nPA）、第VIIa因子阻害剤、トロンビン阻害剤、第IXa、XaおよびXIa因子阻害剤、PAI-1阻害剤（即ち、組織プラスミノゲンアクチベーターインヒビターの失活剤）、活性化TAFIの阻害剤、アルファー2-アンチプラスミン阻害剤、およびアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼアクチベーター複合体、ならびにそれらの医薬的に許容される塩またはプロドラッグである。

40

「アニストレプラーゼ」なる語は、本明細書中で用いられるように、例えば、欧州特許出願番号第028489号に開示されるアニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼアクチベーター複合体であり、その開示を引用により本明細書中に取り込む。用語「ウロキナーゼ」は、本明細書中で用いられるように、2本鎖および1本鎖のウロキナーゼを意味すると意図され、後者を本明細書中においてプロウロキナーゼと呼ぶ。

【0265】

本発明の化合物と組み合わせて用いられ得る適切なコレステロール／脂質低下薬および

50

脂質プロフィール治療薬の例は、例えば、HMG-C o A レダクターゼ阻害剤（例えば、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類）、低密度リポタンパク質（LDL）受容体活性モジュレーター（例えば、HOE-402、PCSK9阻害剤）、胆汁酸捕捉剤（例えば、コレスチラミンおよびコレスチポル）、ニコチン酸またはその誘導体（例えば、NIASPA N（登録商標））、GPR109B（ニコチン酸受容体）モジュレーター、フェノフィブール酸誘導体（例えば、ゲムフィブロジル、クロフィブレート、フェノフィブレートおよびベザフィブレート）および他のペルオキシソーム増殖剤活性化受容体（PPAR）アルファモジュレーター、PPARデルタモジュレーター（例えば、GW-501516）、PPARガンマモジュレーター（例えば、ロシグリタゾン）、PPARアルファ、PPARガンマおよびPPARデルタの様々な組み合わせの活性をモジュレート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（例えば、AGI-1067）、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C1様トランスポーター阻害剤（例えば、エゼチミベ）、コレステロールエステル転送タンパク阻害剤（例えば、CP-529414）、スクアレンシンターゼ阻害剤およびまたはスクアレンエポキシダーゼ阻害剤またはそれらの混合物、アシルC o A・コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）1阻害剤、ACAT2阻害剤、デュアルACAT1/2阻害剤、回腸胆汁酸輸送阻害剤（またはアピカル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輸送タンパク阻害剤、肝臓X受容体（LXR）アルファモジュレーター、LXRベータモジュレーター、LXRデュアルアルファ/ベータモジュレーター、FXRモジュレーター、オメガ3脂肪酸（例えば、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（例えば、BENECOL（登録商標）マーガリンに用いられるシトスタノールエステル）、内皮リパーゼ阻害剤、およびコレステロールの逆転送を活性化するHDL機能模倣剤（例えば、アポA I 誘導体またはアポA I ペプチド模倣剤）である。

【0266】

本発明の化合物はまた、可溶性グアニル酸シクラーゼ阻害剤、キマーゼ阻害剤、ROMK阻害剤、ACE阻害剤、ATII阻害剤、ATR阻害剤、NEP阻害剤、心不全を治療するための他の化合物と組み合わせられ得る。

【0267】

本発明の化合物はまた、例えば、トロンビン、第VIIa、IXa、Xa、XIa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の品質基準またはコントロールとして、スタンダードまたはリファレンス化合物として有用である。かかる化合物は、市販のキット、例えば、トロンビン、第VIIa、IXa、Xa、XIa因子および/または血漿カリクレインに関わる薬学研究に用いるための市販のキットにおいて提供することができる。例えば、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アッセイにおけるリファレンスとして用いることができる。これにより、そのアッセイが正しく行われたことを実施者が確認し、特に、試験化合物がリファレンス化合物の誘導体である場合、比較の根拠が提供される。新たなアッセイまたはプロトコルを開発する場合、本発明の化合物はそれらの有効性の評価に用いることができる。

【0268】

本発明の化合物はまた、トロンビン、第VIIa、IXa、Xa、XIa因子、および/または血漿カリクレインが関与する診断アッセイに用いられてもよい。例えば、未知のサンプルにおけるトロンビン、第VIIa、IXa、Xa、XIa、および/または血漿カリクレインの存在は、関連する発色性基質（例えば、第XIa因子の場合はS2366）、および適宜本発明の化合物の1つを一連の試験サンプル含有溶液に加えることにより決定することができる。pNAの産生が試験サンプルを含む溶液で観察されるが、本発明の化合物の存在下では観察されない場合、第XIa因子が存在したと結論される。

【0269】

標的プロテアーゼに対し0.001 μM以下のK_i値を有し、他のプロテアーゼに対し0.1 μM以上のK_i値を有する本発明の非常に強力かつ選択的である化合物は、血清サ

10

20

30

40

50

ンプルにおけるトロンビン、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化に関する診断アッセイに用いることもできる。例えば、血清サンプル中の第X I a因子の量は、本発明の強力な第X I a因子阻害剤を用い、関連する発色性基質S 2 3 6 6の存在下においてプロテアーゼ活性を注意深く滴定することにより決定することができる。

【0270】

本発明の化合物はまた、製造品も包含する。本明細書中で用いられるように、製造品は、例えば、限定されないが、キットおよびパッケージを包含すると意図される。本発明の製造品は、(a) 第1の容器；(b) 第1の容器内に位置する医薬組成物（ここで、該組成物は、本発明の化合物またはその医薬的に許容される塩を含む第1の治療薬を含む）；(c) 該医薬組成物が血栓塞栓性および／または炎症性障害（上と同義）の治療に用いることができる旨を記載したパッケージ挿入物を含む。別の実施態様において、該パッケージ挿入物には、該医薬組成物が第2の治療薬と組み合わせて（上と同義）、血栓塞栓性および／または炎症性障害の治療に用いることができる旨が記載される。該製造品はさらに、(d) 第2の容器（ここで、構成要素(a) および(b) は第2の容器内に位置し、構成要素(c) は第2の容器内または容器外に位置する）を含んでいてもよい。第1および第2の容器内に位置するとは、各容器が該アイテムをその領域内に保持することを意味する。

10

【0271】

第1の容器は、医薬組成物の保持に用いられる容器である。この容器は、製造、貯蔵、運搬、および／または個別／大量販売のためのものである。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（例えば、クリーム製剤用のもの）、または医薬製剤の製造、保持、貯蔵、または流通に用いられる任意の別の容器を包含するものとする。

20

【0272】

第2の容器は、第1の容器、および適宜パッケージ挿入物を保持するために用いられるものである。第2の容器の例は、例えば、限定されないが、箱（例えば、ダンボールまたはプラスチック）、木箱、紙箱(carton)、袋（例えば、紙またはプラスチックの袋）、ポーチ、および布袋(sack)である。パッケージ挿入物は、テープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により第1の容器に物理的に付着していてもよい、または、第1の容器と物理的に付着する手段を用いることなく第2の容器内に置かれていてもよい。あるいは、パッケージ挿入物は第2の容器の外に位置していてもよい。第2の容器の外に位置する場合、パッケージ挿入物はテープ、接着剤、ホッチキス、または他の付着方法により物理的に付着していることが好ましい。あるいは、物理的に付着することなく第2の容器に近接または接触した状態であってもよい。

30

【0273】

パッケージインサートは、第1の容器内に位置する医薬組成物に関連する情報が記載されたラベル、タグ、マーカーなどである。該情報は、通常、該製造品が販売される地域を管理する規制当局（例えば、アメリカ食品医薬品局）により決定されるであろう。好ましくは、パッケージインサートは、特に、該医薬組成物が認可された事柄の表示を記載したものである。パッケージ挿入物は、それ上またはそれ内に含まれる情報が識別可能な任意の材料で作られていてもよい。好ましくは、パッケージインサートは、それ上に目的の情報が形成される（例えば、印刷または貼り付ける）印刷可能な材料（例えば、紙、プラスチック、ダンボール、ホイル、紙またはプラスチック製のシール）である。

40

【0274】

本発明の別の特徴は、発明を説明する目的で提供され、その限定を意図するものはない、以下の例示としての実施態様の記載から明らかとなろう。以下の実施例は、本明細書中で開示される方法を用いて製造、単離、および特徴付けられた。

【0275】

V I. スキームを用いる一般的合成

50

本発明の化合物は、有機化学の分野の当業者に利用可能な多くの方法により合成され得る (Maffrand, J. P.ら、Heterocycles, 16 (1) : 35-37 (1981))。本発明の化合物を調製するための一般的合成スキームを以下に記載する。これらのスキームは例示であって、当該分野の当業者が本明細書に開示の化合物を調製するのに用いる可能性のある技法を限定するものではない。本発明の化合物を調製する別法は当業者に明らかである。また、その合成における種々の工程は、所望の化合物を製造するのに別の反応経路で実施されてもよい。

【0276】

一般的スキームに記載の方法により調製される本発明の化合物の例を、後記する中間体および実施例のセクションに示す。ホモキラルな実施例の化合物の調製は当業者に公知の技法により実施されてもよい。例えば、ホモキラル化合物はラセミ生成物をキラル相プレパラティブHPLCで分離することで調製されてもよい。あるいはまた、実施例の化合物はエナンチオマーに富む生成物を得るのに既知の方法により調製されてもよい。これらは、以下に限定されないが、キラル補助官能基を、変形物質のジアステレオ選択性を調整するのに供するラセミ中間体に組み入れ、キラル補助基を切断してエナンチオに富む生成物を得ることを包含する。

【0277】

本発明の化合物は、有機合成の分野における当業者に既知の多数の方法にて、調製され得る。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にて既知の合成方法と一緒に用いて、あるいは該方法に当業者が認識しうる変形を加えることにより、合成され得る。好ましい方法は、限定されないが、後記される方法を包含する。その反応は、変換が行われるのに利用され、その変換に適する試薬および材料に適切な溶媒または混合溶媒において行われる。分子上に存在する官能基が提案される変換と整合性がなければならぬことは有機合成の分野の当業者であれば理解するであろう。このことは、時に、本発明の所望の化合物を得るために、合成工程の順序を修飾するか、あるいは一の特定のプロセススキームを別のプロセススキームに優先して選択する、判断を要求するであろう。

【0278】

この分野でのいずれかの合成経路を計画するにおいても一つ別の考慮すべき大きな要因が、本発明にて記載される化合物に存在する反応性官能基を保護するために用いる保護基の賢明な選択にあることも理解されよう。当業者に対して様々な選択肢を提供する信頼できるアカウントがグリーンらの文献である (Protective Groups in Organic Synthesis、第4版、Wiley-Interscience (2006))。

【0279】

本発明の代表的なピリミジノン化合物 1a は、スキーム1に記載されるように、調製され得る。シャオ (Xiao) (Organic Letters, 11: 1421 (2009)) によって記載される修飾操作を用いて、適宜置換されたピリミジン-4-オール誘導体 1b は、適切に置換された大環状アミン 1c と、HATUおよびDBUの存在下、CH₃CNなどの溶媒中でカップリングされ、ピリミジノン化合物 1a を得ることができる。環AがSEM保護のイミダゾール環である場合、ジオキサン中4N HClまたはDCM中TFAを利用するさらなる脱保護工程を用いて本発明の化合物が得られる。

【0280】

10

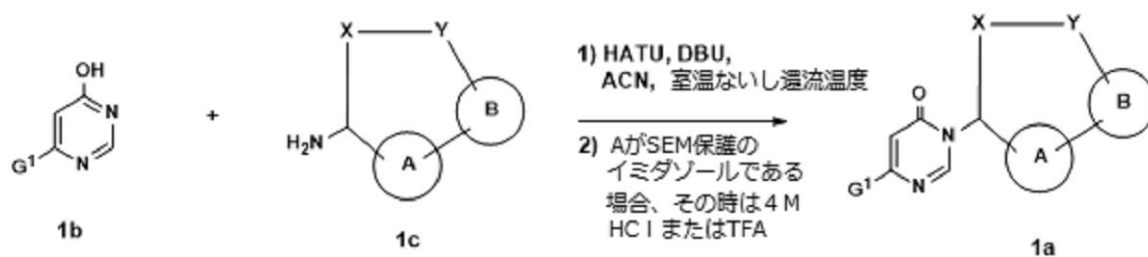
20

30

40

【化 6 8】

スキーム 1



10

【0 2 8 1】

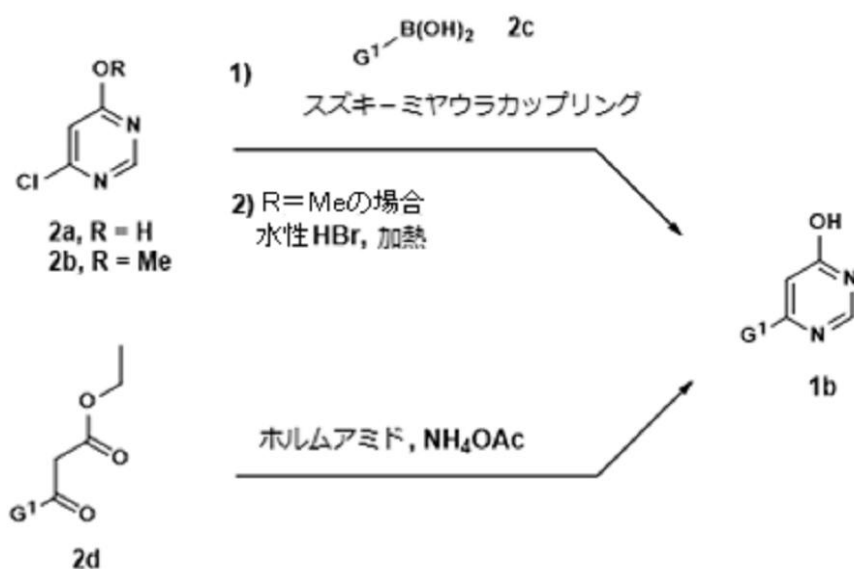
スキーム 2 は適宜置換されたピリミジン-4-オール誘導体 **1b** の合成を記載する。6-クロロピリミジン-4-オール (**2a**) と、適宜置換されたヘテロアリールボロン酸またはエステル **2c** との間で、ヒューニツヒ塩基または三塩基性リン酸カリウムなどの塩基の存在下、トルエン、およびエタノールまたは THF などの溶媒混合液中、 $Pd(PPh_3)_4$ または第二世代 XPhos などのプレ触媒を用いてスズキ-ミヤウラ (Suzuki-Miyaura) カップリング反応に供し、**1b** を得る。あるいはまた、4-クロロ-6-メトキシピリミジン **2b** が使用される場合には、ピリミジン-4-オール誘導体 **1b** を提供するのに水性 HBr を高温で利用するさらなる脱保護工程が必要とされる。

【0 2 8 2】

20

【化 6 9】

スキーム 2



30

【0 2 8 3】

40

本発明の化合物 (環 A および B が 6 員のヘテロシクリル (例えば、ピリジン) である) を調製するための中間体は、スキーム 3 に概説される一般的方法に従って、適宜置換されたアルデヒド **3a** より誘導され得る。ネギ (Negi) (Synthesis, 991 (1996)) により記載される修飾操作に従って調製されたアルデヒド **3a** ($X=N$, $Y=Z=M=CH$) を (S)-2-メチルプロパン-2-スルフィニドと、無水硫酸銅または炭酸セシウムの存在下、DCM などの溶媒中で縮合させてスルフィニドイミン **3b** を得る (Ellman, J., J. Org. Chem., 64:1278 (1999))。クデック (Kuduk) (Tetrahedron Letters, 45:6641 (2004)) により記載される修飾操作を用い、適宜置換されたグリニャール試薬、例えば臭化アリルマグネシウムをスルフィニドイミン **3b** に加え、スルフィニドイミン **3c** をジアステレオマーの混合物として得ることができ、それはその反応式の種々の段階で分離さ

50

れ得る。臭化アリルマグネシウムをスルフィンイミン 3 b に付加することについてのジアステレオ選択性は、スー (Xu) (Xu, M.H., Organic Letters, 10 (6) : 1259 (2008)) の修飾操作に従って、塩化インジウム (I I I) を利用することにより改善され得る。4-クロロピリジン 3 c と、適切に置換されたヘテロアリールボロン酸またはエステル 3 e との間で、リン酸カリウムなどの塩基の存在下、DMSO、および H_2O または DMF などの溶媒混合液中、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ 複合体などのプレ触媒を用いてスズキーミヤウラカップリング反応に供し、3 g を得る。あるいはまたボロン酸 3 d と、適宜置換されたヘテロアリールハライド 3 f との間でスズキーミヤウラカップリング反応を用いて 3 g を調製することもできる。保護基の相互変換は2工程で達成され、3 h を得ることができる。あるいは、保護基の相互変換が最初に 3 c で起こり、つづいてスズキーミヤウラカップリング反応が起こり得る。次にアニリン 3 h を適宜置換されたカルボン酸 3 i と T3P (登録商標) およびピリジンなどの塩基を用いてカップリングさせ、アミド 3 j を得ることができる。ラブリー (Lovely) (Tetrahedron Letters, 44 : 1379 (2003)) により記載される修飾操作を用いて、3 j を次の p-トルエンスルホン酸でのプレ処理に付し、ピリジニウムイオンを形成し、第2世代グラブス触媒 (Second Generation Grubbs Catalyst) などの触媒を用い、DCM、DCE またはトルエンなどの適切な溶媒中、高温での閉環メタセシスを介して環化し、ピリジン含有の巨大環を 3 k を得ることができる。該アルケンを炭素上パラジウムまたは酸化白金のいずれかで水素で還元し、その後で TFA / DCM または 4M HCl / ジオキサンで脱保護に供してアミン 3 l を得ることができる。式 3 l の化合物はスキーム 1 に従って本発明の化合物に変換され得る。

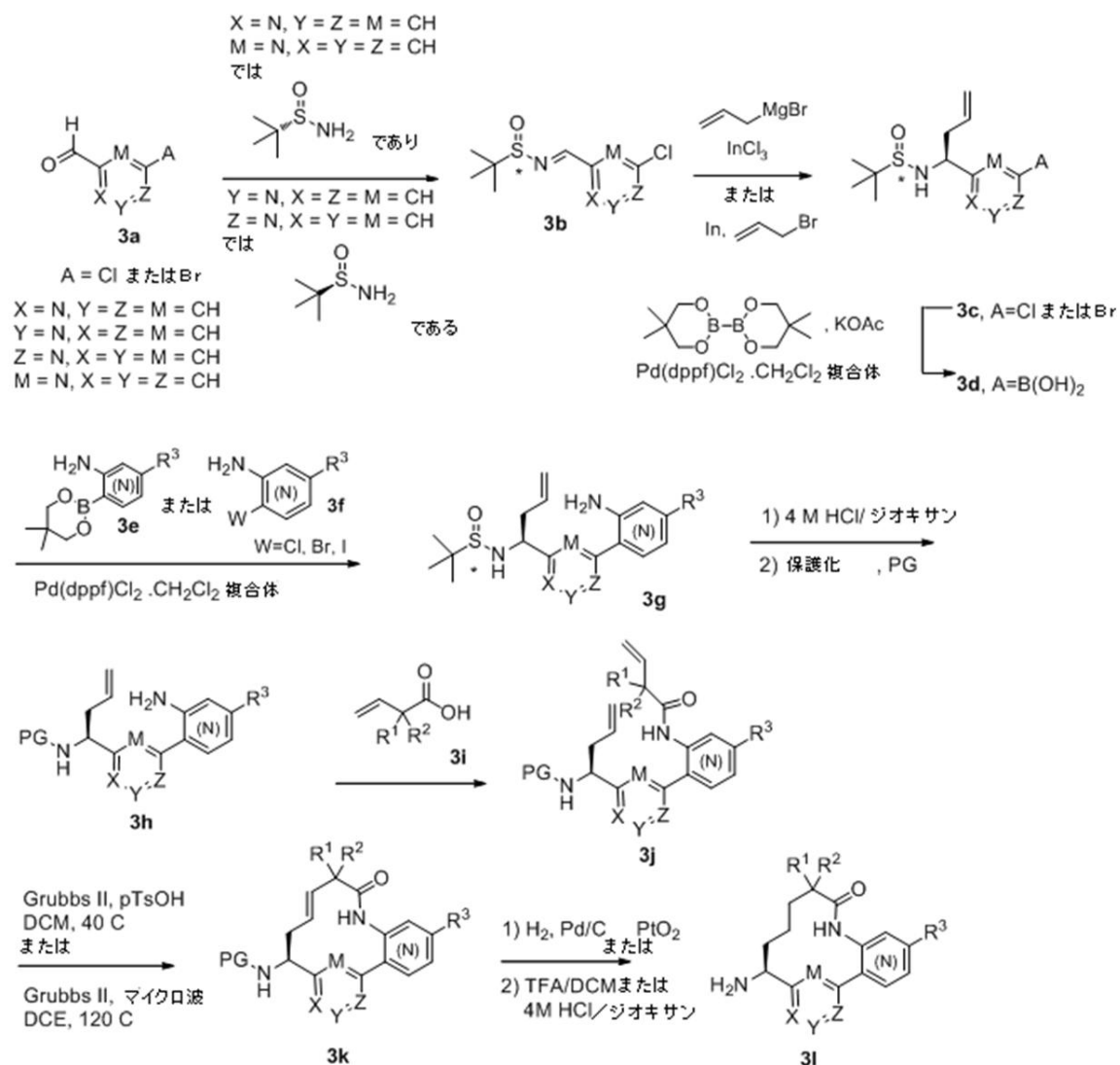
【0284】

10

20

【化 70】

スキーム 3



10

20

30

【0285】

本発明の化合物を調製するための出発材料として有用な多種多様な置換ピリジン化合物の合成方法は当該分野にて周知であり、広く再検討されてきた。(例えば、ピリジン出発材料の調製に有用な方法としては、Kroehnke, F., Synthesis, 1 (1976) ; Abramovitch, R.A. 編、「ピリジンおよびその誘導体 (Pyridine and Its Derivatives)」、The Chemistry of Heterocyclic Compounds, 14 (Suppl. 1-4), John Wiley & Sons, New York (1974) ; Boulton, A.J. ら編、Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 2:165-524, Pergamon Press, New York (1984) ; McKillop, A. 編、Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 5:1-300, Pergamon Press, New York (1996) を参照のこと)。

40

【0286】

適宜置換されたボロン酸が商業的に入手できない場合には、このことに対する修飾手段として、Ishiyama, T. ら (J. Org. Chem., 60 (23) : 7508-7510 (1995)) の方法を用いて、ヘテロアリアルハライドをビス (ピナコラト) ジボロンまたはビス (ネオペンチルグリコラト) ジボロンなどのジボロン種とのパラジウム媒介のカップリング反応に供し、対応する 4, 4, 5, 5-テトラメチルー [1, 3, 2] ジオキサボロランまたは 5, 5-ジメチルー [1, 3, 2] ジオキサボロラン中間体を得る方法が採用されてもよい。あるいはまた、この同じ中間体は、ムラタ (Murata) ら (J. Org. Chem., 62 (19): 6458-6459 (1997)) によって記載されるように、中間体のハライドを対応するジアルコキシヒドロボランと

50

反応させることにより調製され得る。アリール／ヘテロアリールハライドまたはトリフレートとカップリングするボロン酸の代わりにボロンピナコラート中間体を用いることができ、あるいはボロンピナコラート中間体はボロン酸に変換され得る。あるいはまた、対応するボロン酸は、アリール／ヘテロアリールハライドを金属－ハロゲン交換に付し、トリアルコキシボラート試薬でクエンチされ、水性後処理に供することにより調製され、ボロン酸を得ることができる (Miyaura, N.ら、Chem. Rev., 95:2457 (1995))。

【0287】

また、上記されるヘテロアリールハライドまたはトリフレート前駆体は、スティル・ネギシ・ヒヤマおよびクマダ (Stille, Negishi, Hiyama, Kumada) 型クロスカップリング技法に用いられるための前駆体でもあるため、その中間体を合成する範囲はさらにスズキ・ミヤウラカップリング技法の使用の範囲外にも拡張され得ることが認識される (Tsuji, J., 遷移金属試薬および触媒 (Transition Metal Reagents and Catalysts): Innovations in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (2000); Tsuji, J., パラジウム試薬および触媒 (Palladium Reagents and Catalysts): Innovations in Organic Synthesis, John Wiley & Sons (1996))。

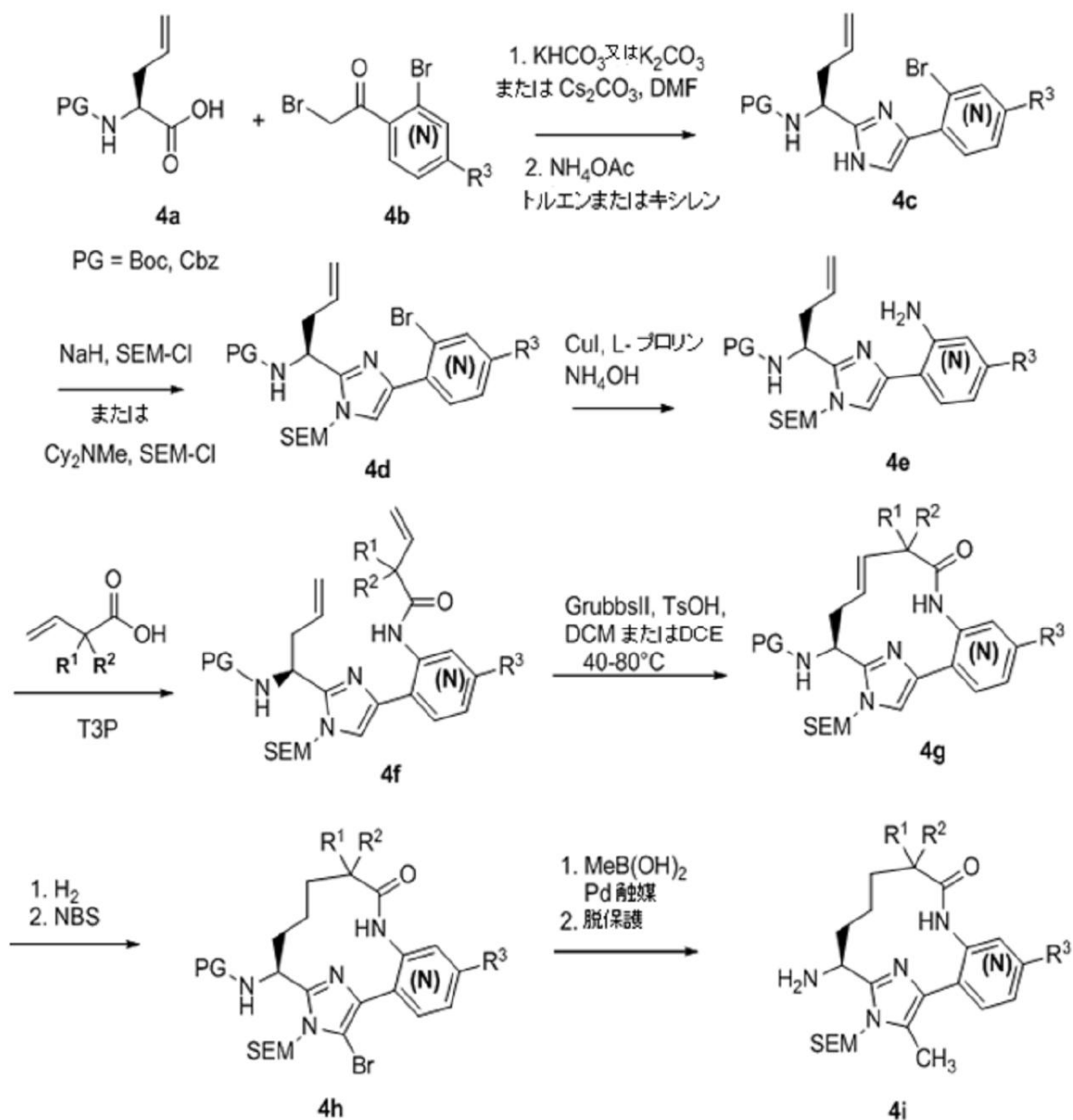
【0288】

本発明の化合物 (ここで環Aはイミダゾール環である) を調製するための中間体は、スキーム4に概説される一般的方法に従って、適宜N-保護されたアリルグリシン (4a) より調製され得る (Contour-Galceranら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 11 (5): 741-745 (2001))。 4a と、ヘテロアリール基を有する適宜置換されたアルファブromoキeton (4b) とを、炭酸水素カリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなどの適当な塩基の存在下、DMFなどの適切な溶媒中で縮合させることにより、環化され得るケトエステル中間体を得られ、過剰量の酢酸アンモニウムの存在下、トルエンまたはキシレンなどの溶媒中で加熱することによりイミダゾール (4c) が得られる。この後者の変形は、都合よくは、小規模には、160℃でマイクロ波反応容器中で行われ、大規模には、該混合物をディーンスターク (Dean-Stark) トラップを介して水を除去しながら還流することにより行われ得る。次に得られたイミダゾール中間体 (4c) は、水素化ナトリウムまたはジシクロヘキシルメチルアミンなどの塩基の存在下、THFまたはDCMなどの溶媒中にてSEM-Clで処理することにより保護される。ついで、得られたヘテロアリールブロミド (4d) は、密封容器中で、過剰量の水酸化アンモニウムと一緒に、ヨウ化銅、炭酸カリウムなどの塩基、および触媒量のプロリンの存在下、溶媒としてDMSO中にて加熱することにより、対応するアミノヘテロシクリル (4e) に変換される。 4e の適切なアルケン酸およびT3P (登録商標) またはBOP試薬などのカップリング剤での、あるいはまたアルケン酸クロリドを用いる、TEA、DIPEAまたはピリジンなどの塩基の存在下での処理によるアシル化は、ジエン 4f をもたらし、それは希釈溶液中、p-トルエンスルホン酸および第二世代グラブス触媒の存在下、DCMまたはDCEなどの適切な溶媒中で加熱されることで閉環メタセシスを受け、対応する巨大環 (4g) を提供する。あるいはまた、pTsoHなしで、RCMをマイクロ波にて高温で行うこともできる。二重結合を還元し、つづいて室温にてNBSで臭素化することにより 4h が得られる。メチルボロン酸またはテトラメチルスタンナンでのスズキ・ミヤウラカップリング反応に付し、保護基 (PG) を除去して、中間体 4i が得られる。中間体 4i は、スキーム1に記載の工程に従って、本発明の化合物に変換され得る。

【0289】

【化 7 1】

スキーム 4



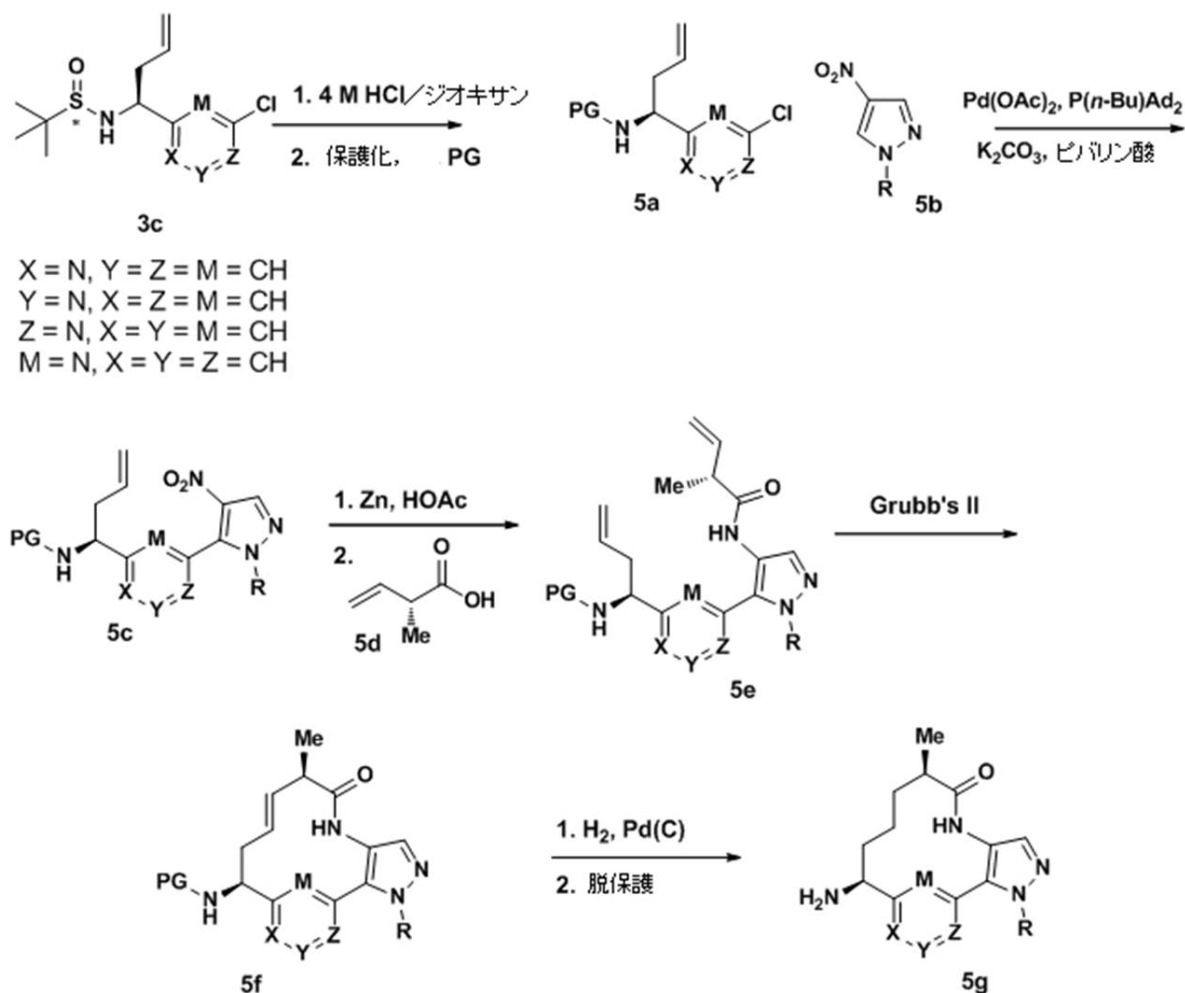
【0290】

スキーム 5 は、本発明における中間体（ここで環 B はヘテロシクリル（例えば、ピラゾール）である）について記載する。クロロピリジン 3 c は保護基相互変換に供され、5 a となり、それはサメス (Sames) (Goikhman, R. ら、Jacques, T.L. および Sames, D., J. A m. Chem. Soc., 131: 3042 (2009)) により記載されるように、ホスフィンリガンドと、炭酸カリウムなどの塩基との存在下、DMF または DMA などの溶媒中、Pd (OAc)₂ などの Pd (II) 塩と一緒に加熱して 4-ニトロピラゾール 5 b にカップリングさせることができる。そのニトロピラゾール 5 c を亜鉛/HOAc 還元 に供し、つづいて適宜置換されたカルボン酸 5 d でアミド化して 5 e を得る。次にグラブス第 2 世代ルテニウム触媒を用いる閉環メタセシスを介して大環状化を達成して 5 f を得る。得られたオレフィンに水素添加し、保護基を切断してアミン 5 g を得る。式 5 g の化合物は、スキーム 1 に従って、適宜置換されたピリミジン-4-オール誘導体 1 b とカップリングさせて、本発明における化合物に変換され得る。

【0291】

【化 7 2】

スキーム 5



10

20

30

【0 2 9 2】

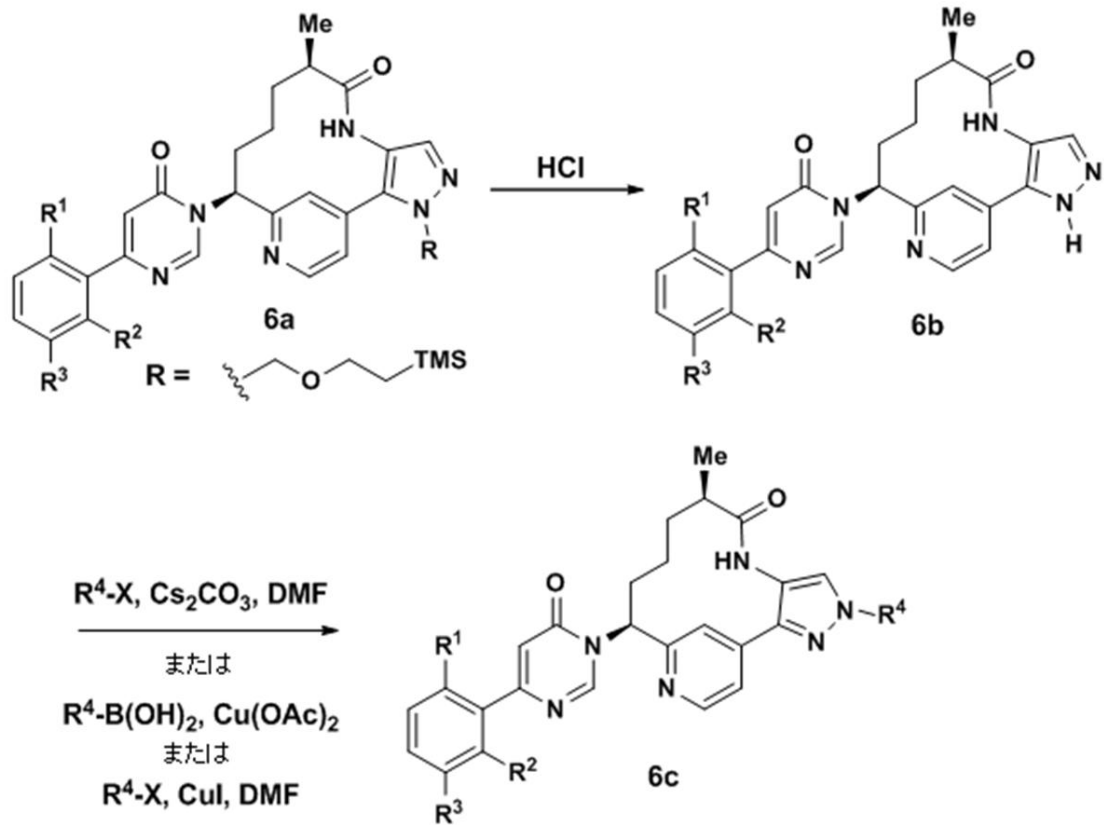
位置化学的に別のピラゾール置換基を有する本発明の化合物は、スキーム 6 に示されるように合成され得る。R が適切な保護基（例、トリメチルシリルエトキシメチル）である場合、6 a を 6 b に脱保護し、つづいて塩基性条件下にてハロゲン化アルキルでアルキル化するか、Cu (OAc)₂ などの Cu (II) 塩の存在下にてボロン酸と反応させるか、または Cu I およびジアミンリガンドの存在下でヨウ化アリールと反応させることができる。大抵の場合、アルキル化が進めば、6 c で示される生成物だけが得られる。限定された場合で、スキーム 5 で示される位置化学的なピラゾールを有する生成物が微量成分として形成される。

【0 2 9 3】

40

【化 7 3】

スキーム 6



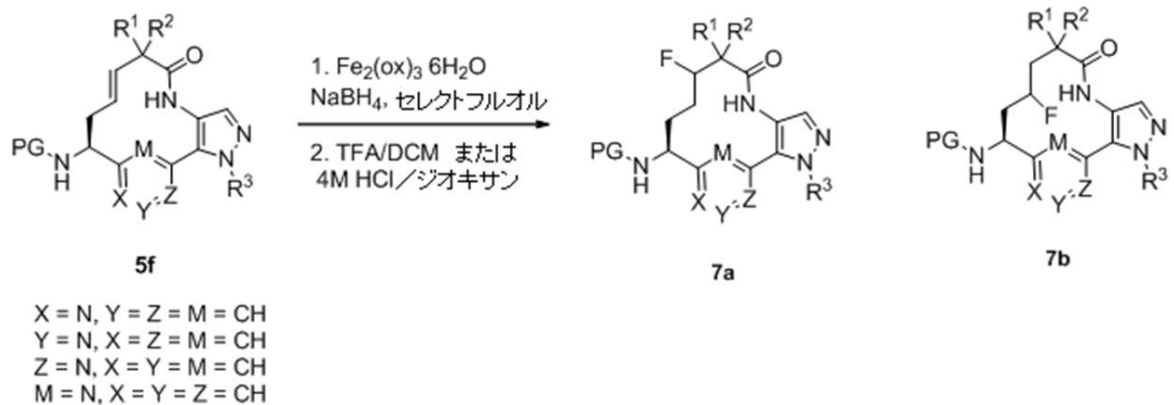
【0294】

本発明の化合物（ここで R^{1a} が $-\text{F}$ である）を調製するための中間体はスキーム 7 に従って調製され得る。オレフィン 5f をフッ化水素処理に付し、4 種もの異性体のアルキルフルオリド得ることができる。異性体を分離した後、アミン保護基の脱保護が、前にスキーム 3-5 に示されるように TFA または HCl のいずれかの作用で達成される。中間体 7a および 7b は、スキーム 1 に記載される操作に従って、工夫して本発明の化合物に仕立て上げることができる。

【0295】

【化 7 4】

スキーム 7



10

20

30

40

50

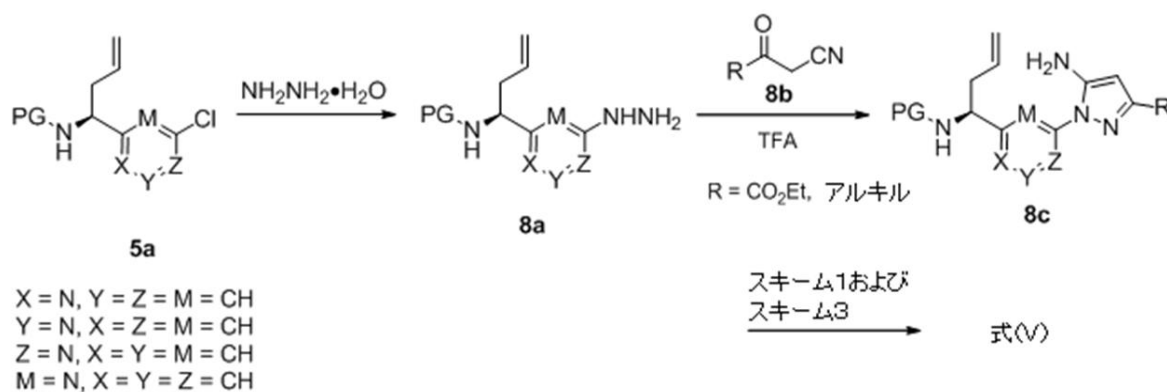
【0296】

式Vに対応する本発明の化合物を調製するための中間体は、スキーム8に従って、調製され得る。クロロピリジン5aは水性ヒドラジンと反応して置換ヒドラジン8aを生成する。このヒドラジンは、 α -シアノケトン8bでの処理で環化され、アミノピラゾール8cを得ることができる。これらの中間体(8c)は、スキーム1および3に記載の操作に従って、工夫して本発明の化合物に仕立て上げることができる。

【0297】

【化75】

スキーム8



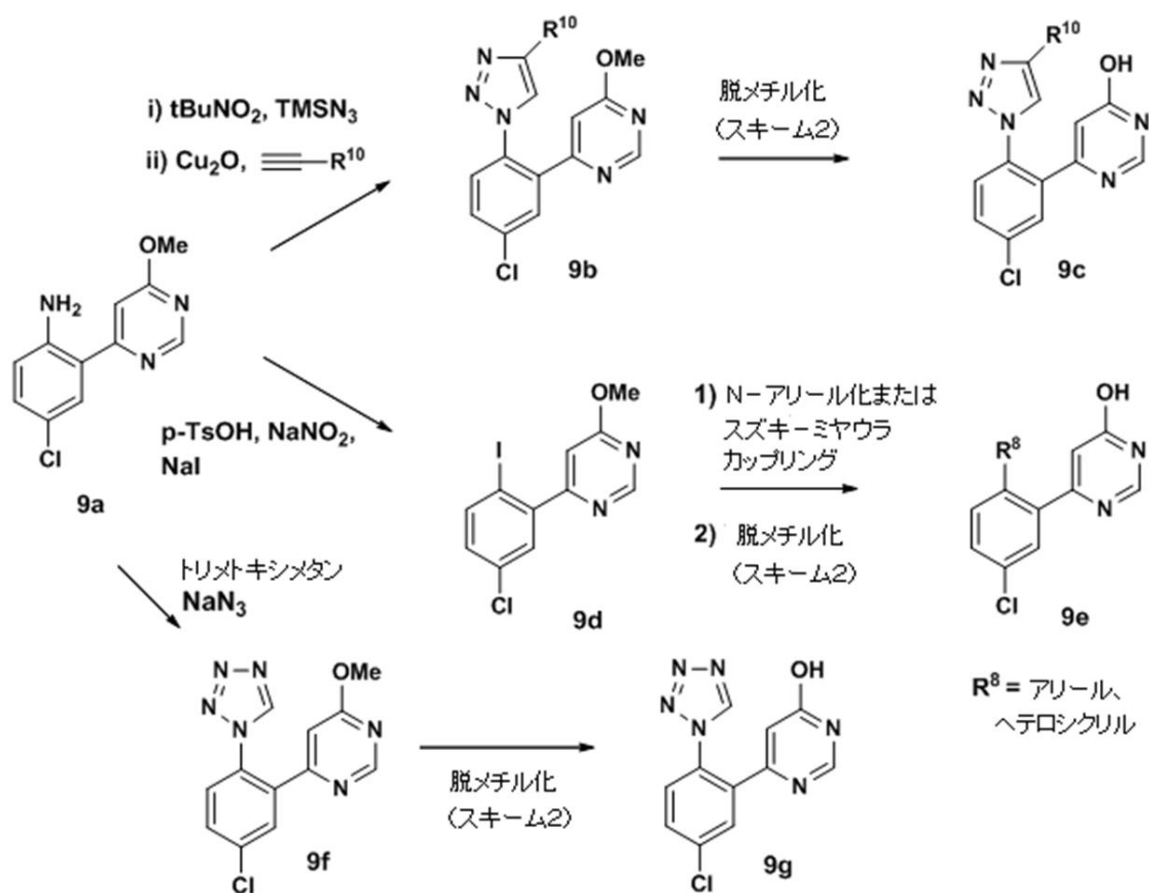
【0298】

スキーム9は、適宜置換されたピリミジン-4-オール誘導体(ここで G^1 は置換フェニルである)の合成を記載する。アニリン9aは、1ポットで、2工程の反応式にて、適宜置換されたトリアゾール9bに変換され得る。具体的には、アニリン9aは系内にてアリールアジドに変換され、つづいて Cu_2O などの銅触媒の存在下で適宜置換されたアルキンを用いて環付加され、9bを得る。9bをスキーム2に従って脱メチル化し、ピリミジン-4-オール誘導体9cを得る。 R^{10} がトリメチルシリル基である場合、そのシリル部分は、シリカゲルの存在下、高温でNCSを用いてクロリドに変換され得る。アニリン9aは $p-TsOH$ 、 $NaNO_2$ 、および NaI でヨーダイド9dに変換され得る。ヨーダイド9dを種々のN-アリール化またはスズキーミヤウラカップリング反応に供し、つづいてスキーム2に従って脱メチル化し、さらなるピリミジン-4-オール誘導体9eを得る。 R^8 がテトラゾールである場合、中間体9gは、アニリン9aを最初にトリメトキシメタンおよびアジ化ナトリウムで処理し、つづいてスキーム2に従って脱メチル化することによって調製され得る。

【0299】

【化 7 6】

スキーム 9



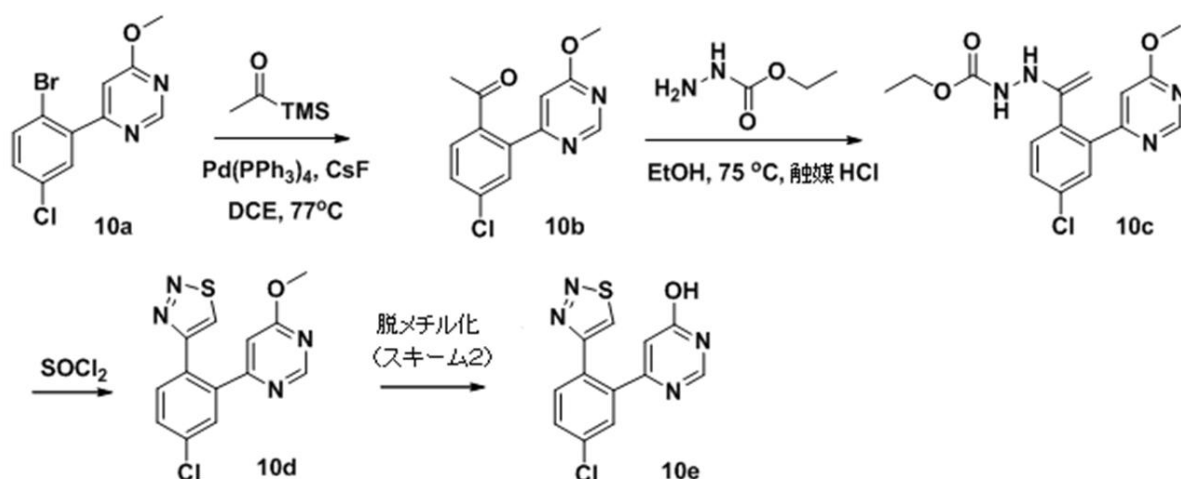
【0300】

スキーム 10 は、適宜置換されたピリミジン-4-オール誘導体（ここで R⁸ はチアジアゾールである）の合成を記載する。ブロミド **10a** は、Pd 触媒を用いて 1-（トリメチルシリル）エタノンとカップリングさせることにより、アセチル化合物 **10b** に変換され得る。**10b** をヒドラジンカルボン酸エチルと反応させて **10c** を形成させ、それを SOCl₂ で処理してチアジアゾール化合物 **10d** を得ることができる。中間体 **10e** は、スキーム 2 に従って、**10d** を脱メチル化することによって得られ得る。

【0301】

【化 7 7】

スキーム 10



40

50

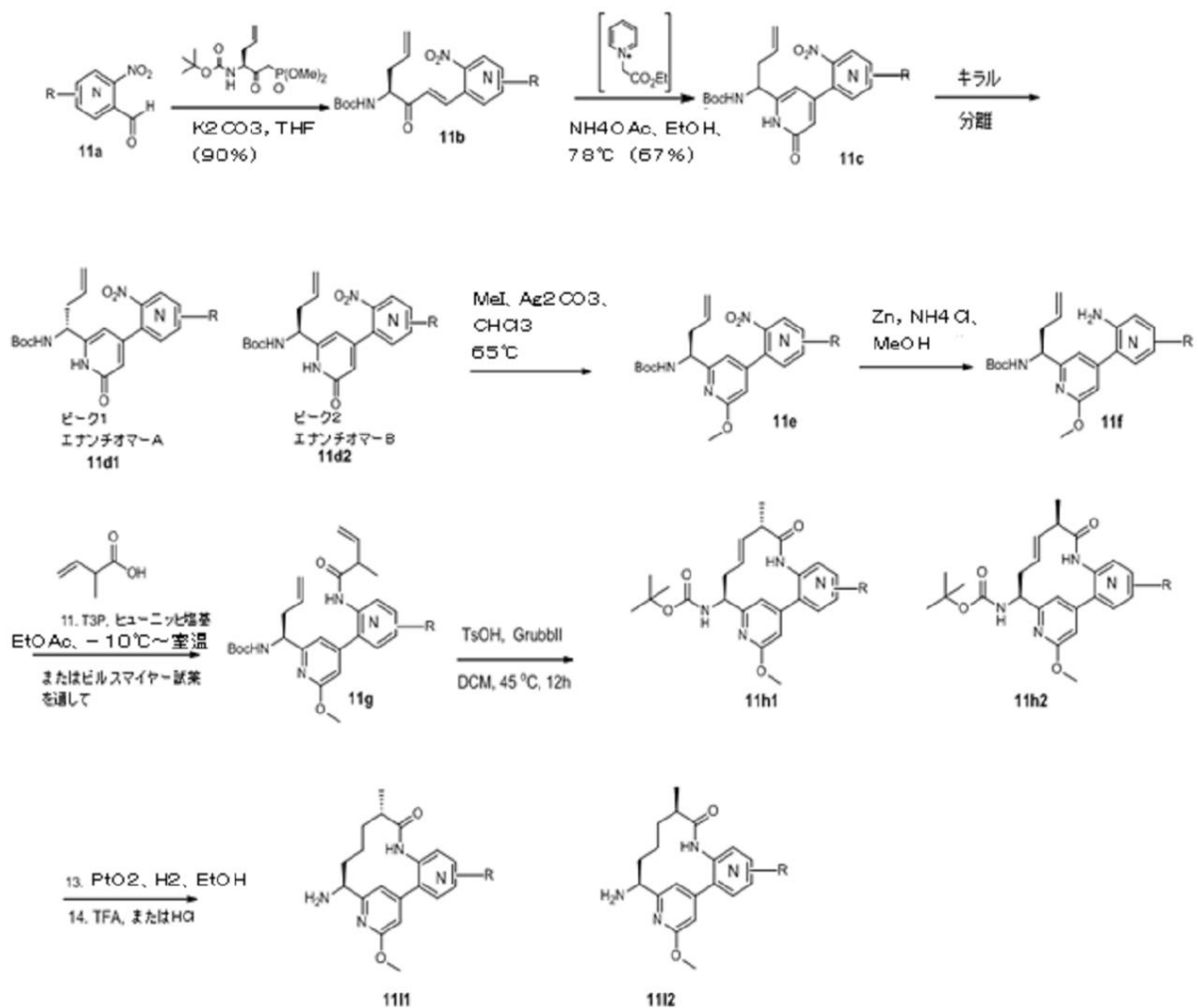
【0302】

本発明の化合物（ここで環Aはメトキシピリジンである）の代表的な合成はスキーム11に概説されている。ベンズアルデヒド 11a を（S）-（1-（ジメトキシホスホリル）-2-オキソヘキサ-5-エン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル（上記されるように合成）とのホーナー-ワドスワース-エモンズ（Horner-Wadsworth-Emmons）反応に用いて 11b を得る。次に、エノン 11b を、NH₄OAc で処理することにより重要な中間体 11c に変換し、キラルクロマトグラフィーによって 11d1 および 11d2 に分離した。キラル分離した生成物 11d2 をメチル化し、2-メチルオキシピリジン 11e を得た。ニトロ基をZn介在性還元で付し、アニリン 11f を得た。アニリン 11f を2-メチルブター3-エン酸と合成の分野にて既知の方法によりカップリングさせ、11g の形成がもたらされた。次の閉環メタセシスは2つの異性体 11h1 および 11h2 を形成した。11h1 および 11h2 を水素添加および脱保護に供し、極めて重要な中間体 11i1 および 11i2 を得、それらをカップリングさせて本発明の化合物を得た。

【0303】

【化78】

スキーム11



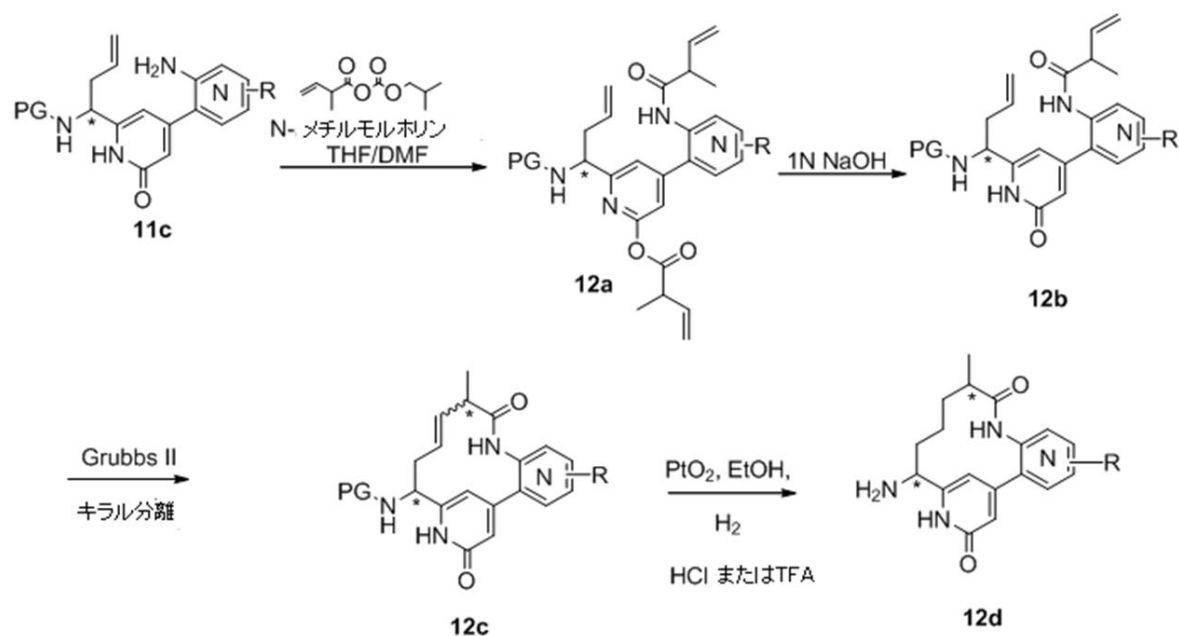
【0304】

本発明の対応するピリドン化合物はまた、スキーム12～14に概説される方法により調製され得る。

【0305】

【化 7 9】

スキーム 1 2



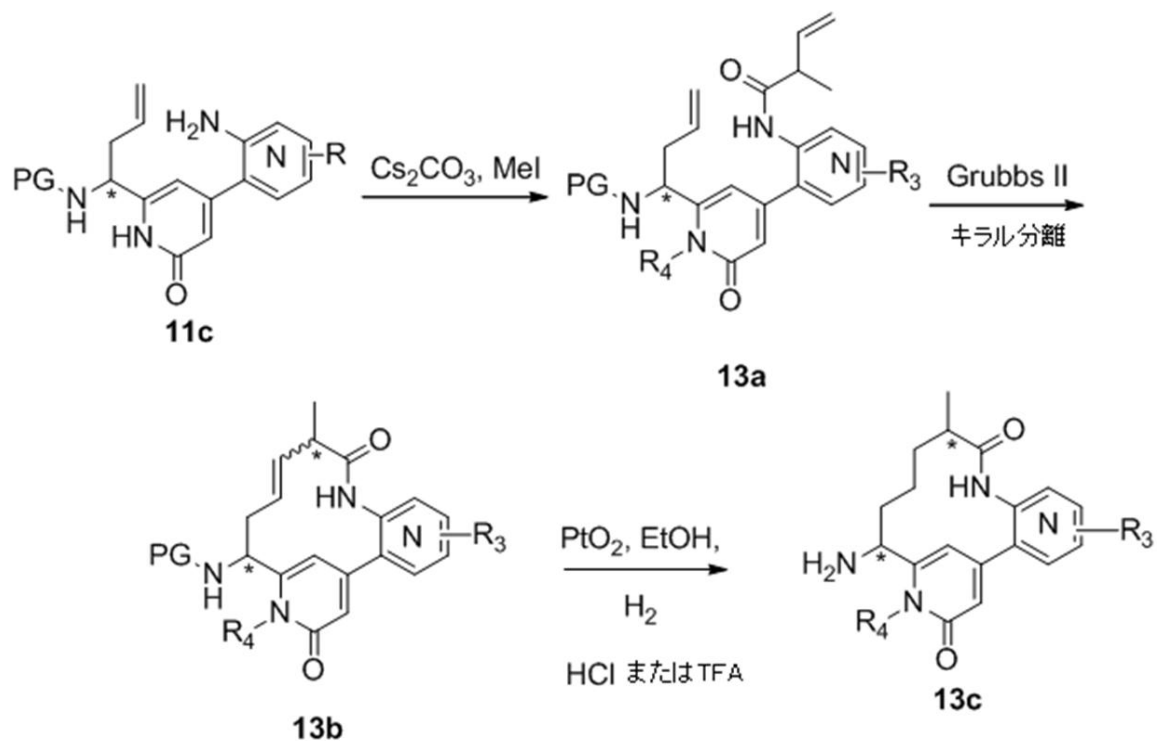
10

【 0 3 0 6】

20

【化 8 0】

スキーム 1 3



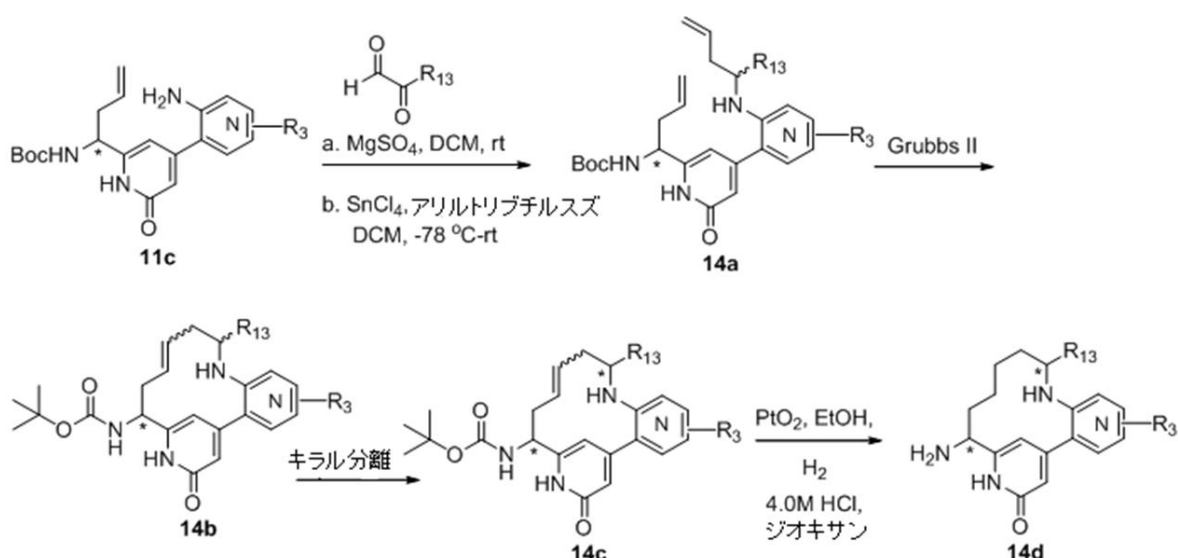
30

40

【 0 3 0 7】

【化 8 1】

スキーム 1 4



10

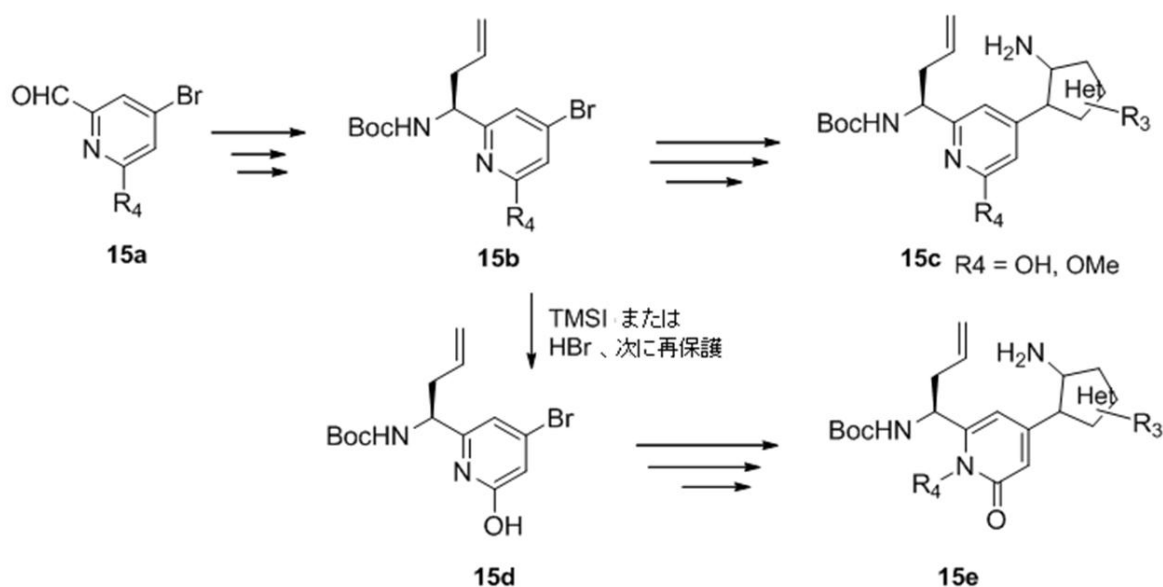
【0308】

本発明の他のアゾール化合物はまた、スキーム 1 5 に示される反応経路を介して、ピリジン/オン環系について概説される操作に従うことによりアクセスされ得る。

20

【化 8 2】

スキーム 1 5



30

【0309】

中間体および最終生成物の精製は、順相または逆相のいずれかのクロマトグラフィーを介して実施された。順相クロマトグラフィーは、特記されない限り、 SiO_2 を予め充填したカートリッジを用い、ヘキサンおよび EtOAc 、または DCM および MeOH のいずれかの勾配で溶出して実施された。逆相プレパラティブ HPLC は、 C18 カラムを用い、溶媒 A (90% 水、10% MeOH 、0.1% TFA) および溶媒 B (10% 水、90% MeOH 、0.1% TFA 、 $\text{UV } 220 \text{ nm}$) の勾配で、または溶媒 A (90% 水、10% ACN 、0.1% TFA) および溶媒 B (10% 水、90% ACN 、0.1% TFA 、 $\text{UV } 220 \text{ nm}$) の勾配で、あるいは溶媒 A (98% 水、2% ACN 、0.05% TFA) および溶媒 B (98% ACN 、2% 水、0.05% TFA 、 $\text{UV } 220 \text{ nm}$) の勾配

40

50

で溶出して、（または）サンファイア（SunFire）プレパラティブ C18 OBD 5 μ 30 x 100 mm、0-100% Bを25分間の勾配；A=H₂O/ACN/TFA 90:10:0.1；B=ACN/H₂O/TFA 90:10:0.1を用いて実施された。

【0310】

特記されない限り、最終生成物の分析は、逆相HPLC分析により実施された。

【0311】

方法A：ウォータース（Waters）サンファイヤカラム（3.5 μ m C18、3.0 x 150 mm）。勾配：10-100%溶媒Bを12分間、ついで100%溶媒Bを3分間の溶出（0.5 mL/分）を用いた。溶媒Aは（95%水、5%アセトニトリル、0.05% TFA）であり、溶媒Bは（5%水、95%アセトニトリル、0.05% TFA、UV254 nm）である。

10

【0312】

方法B：ウォータース・アキュイティ（Waters Acquity）UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μ m粒子；移動相A：5:95 アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；移動相B：95:5 アセトニトリル：水+10 mM酢酸アンモニウム；温度：50℃；勾配：3分間にわたって0-100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する；流速：1.11 mL/分

【0313】

方法C：ウォータース・アキュイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μ m粒子；移動相A：5:95 アセトニトリル：水+0.1% TFA；移動相B：95:5 アセトニトリル：水+0.1% TFA；温度：50℃；勾配：3分間にわたって0-100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する；流速：1.11 mL/分

20

【0314】

方法X：ゾルボックス（ZORBAX）（登録商標）SB C18カラム（4.6 x 75 mm）。勾配：0-100%溶媒Bを8分間、次に100%溶媒Bを2分間の溶出（2.5 mL/分）を用いた。溶媒Aは（90%水、10% MeOH、0.02% H₃PO₄）であり、溶媒Bは（10%水、90% MeOH、0.02% H₃PO₄、UV220 nm）である。

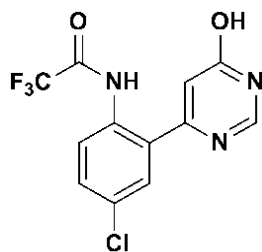
【0315】

30

中間体1

N-（4-クロロ-2-（6-ヒドロキシピリミジン-4-イル）フェニル）-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

【化83】



40

【0316】

1A. N-（4-クロロ-2-（6-メトキシピリミジン-4-イル）フェニル）-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

Et₃N（2.1 mL、15.3ミリモル）を、4-クロロ-2-（6-メトキシピリミジン-4-イル）アニリン（3 g、12.7ミリモル）およびTFAA（2.2 mL、15.3ミリモル）のDCM（100 mL）中溶液に添加した。該溶液を室温で1時間攪拌した。次に該溶液を約15 mLの容積に濃縮し、順相シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン-EtOAcの勾配）に付して精製し、N-（4-クロロ-2-（6-メトキシピリミジン-4-イル）フェニル）-2,2,2-トリフルオロアセトアミド（4 g、12.0

50

6ミリモル、収率95%)を白色粉末として得た。

【0317】

1 B. N-(4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

N-(4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(3.2 g、9.65ミリモル)の透明な橙色のHOAc(20 mL)および48%水性HBr(5.5 mL、48.2ミリモル)中溶液を60℃で1.5時間加温した。反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で除去した。EtOAc(100 mL)およびNaHCO₃飽和水溶液を該残渣に添加した。次に水層をEtOAc(50 mL)で2回抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥させて濃縮した。残渣をEt₂Oでトリチュレートし、濾過してN-(4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(1.2 g、3.78ミリモル、収率39.2%)を白色粉末として得た。

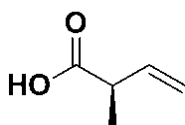
10

【0318】

中間体2

(R)-2-メチルブター-3-エン酸の調製

【化84】



20

【0319】

2 A. (R)-4-ベンジル-3-((R)-2-メチルブター-3-エノイル)オキサゾリジン-2-オンの調製

2-メチルブター-3-エン酸(5.59 g、55.9ミリモル)およびNMM(6.14 mL、55.9ミリモル)の0℃でのTHF(62 mL)中溶液に、塩化ピバロイル(6.87 mL、55.9ミリモル)を滴下して加えた。反応混合物を-78℃に冷却し、約2時間攪拌した。別個のフラスコ中、(R)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン(8.25 g、46.6ミリモル)の-78℃でのTHF(126 mL)中溶液に、ヘキサン中2.5 M nBuLi(20.49 mL、51.2ミリモル)を滴下して加えた。35分後、この反応物をカニューレを介して最初の反応物に移した。その反応混合物を-78℃で2時間攪拌し、次に冷却浴を取り外し、反応物を飽和NH₄Clでクエンチさせた。反応物を水で希釈し、EtOAc(3x)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色油(15 g)を得た。シリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、(R)-4-ベンジル-3-((R)-2-メチルブター-3-エノイル)オキサゾリジン-2-オン(6.59 g、55%)を無色油として得た。MS(ESI) m/z: 282.1 (M+Na)⁺; ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.19 (m, 5H)、6.03-5.93 (m, 1H)、5.23-5.10 (m, 2H)、4.69-4.63 (m, 1H)、4.51-4.43 (m, 1H)、4.23-4.15 (m, 2H)、3.29 (dd, J=13.5、3.3 Hz, 1H)、2.79 (dd, J=13.5、9.6 Hz, 1H)、1.35 (d, J=6.9 Hz, 3H) ppm。他のジアステレオマーの(R)-4-ベンジル-3-((S)-2-メチルブター-3-エノイル)オキサゾリジン-2-オン(4.6 g、38%)もまた、白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 260.1 (M+H)⁺

30

40

【0320】

2 B. (R)-2-メチルブター-3-エン酸の調製

(R)-4-ベンジル-3-((R)-2-メチルブター-3-エノイル)オキサゾリジン-2-オン(6.05 g、23.33ミリモル)の0℃での透明な無色のTHF(146 mL)中溶液に、30%水性H₂O₂(9.53 mL、93ミリモル)を、つづいて2 N LiOH(23.33 mL、46.7ミリモル)を滴下して加えた。30分後、その反応

50

物を25 mLの飽和 Na_2SO_3 および25 mLの飽和 NaHCO_3 でクエンチさせた。次に該反応物を濃縮してTHFを除去した。残渣を水で希釈し、 CHCl_3 (3 x) で抽出した。水層を濃 HCl でpHを約3の酸性にし、次にそれを EtOAc (3 x) で抽出した。 EtOAc 層を合わせ、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、(R)-2-メチルブター3-エン酸 (2.15 g、92%) を無色油として得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 10.84 (br s, 1H)、5.94 (dddd, $J=17.4$ 、10.1、7.4 Hz, 1H)、5.22–5.13 (m, 2H)、3.23–3.15 (m, 1H)、1.31 (d, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm

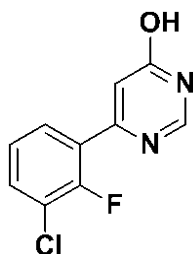
【0321】

中間体3

10

6-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール

【化85】



【0322】

20

6-クロロピリミジン-4-オール (0.100 g、0.766ミリモル)、(3-クロロ-2-フルオロフェニル)ボロン酸 (0.534 g、3.06ミリモル)、および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.089 g、0.077ミリモル)を含有するマイクロ波バイアルをArで数分間パージした。次に脱気処理したトルエン (1.53 mL) および EtOH (1.53 mL)を、つづいてDIEA (0.54 mL、3.06ミリモル)を加えた。該バイアルに栓をし、反応物を120℃で1時間マイクロ波処理に付した。得られた透明な橙色溶液を室温に冷却し、沈殿物を形成させた。黄色固体を濾過で除去し、1:1のトルエン/ EtOH で濯いだ。沈殿物が濾液中に形成した。固体を濾過で集め、それを1:1の冷却トルエン/ EtOH で濯ぎ、風乾させて、そして真空中で乾燥させて6-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール (0.0357 g、収率21%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 225.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺および227.1 ($\text{M}+2+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (500 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.71 (br s, 1H)、8.31 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、7.87 (dddd, $J=8.0$ 、7.2、1.7 Hz, 1H)、7.74–7.69 (m, 1H)、7.36 (td, $J=8.0$ 、1.1 Hz, 1H)、6.72 (br s, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ -117.48

30

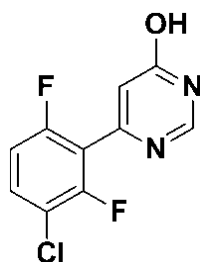
【0323】

中間体4

6-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-オール・臭化水素酸塩の調製

40

【化86】



【0324】

4A. 4-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリミジンの

50

調製

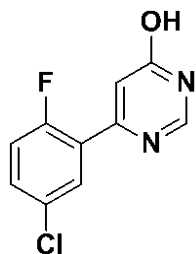
4-クロロ-6-メトキシピリミジン (1.0 g、6.92 ミリモル)、(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル) ボロン酸 (1.996 g、10.38 ミリモル)、および第 2 世代 X P h o s プレ触媒 (0.272 g、0.346 ミリモル) を含有するフラスコを A r で数分間にわたってパージし、次に脱気処理に付した T H F (13.84 mL) および脱気処理に付した 0.5 M K_3PO_4 (27.7 mL、13.84 ミリモル) を添加した。得られた混濁した桃色反応混合物を室温で激しく攪拌した。2 時間後、反応物を水で希釈し、E t O A c (2 x) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、橙色-褐色の残渣を 1.5 g の秤量で得た。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン (0.242 g、収率 13.6%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 257.0 ($M+H$)⁺ および 259.0 ($M+2+H$)⁺; ¹H NMR (500 MHz、 CD_3OD) δ 8.86 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、7.68-7.63 (m, 1H)、7.17 (td, $J=9.0$ 、1.8 Hz, 1H)、7.10-7.08 (m, 1H)、4.07 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471 MHz、 CD_3OD) δ -115.84 (d, $J=4.3$ Hz)、-116.49 (d, $J=5.7$ Hz) 【0325】

4 B. 6-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル) ピリミジン-4-オール の調製

4-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン (0.240 g、0.935 ミリモル) の透明な黄色の A c O H (9.35 mL) および 48% 水性 H B r (5.29 mL、46.8 ミリモル) 中溶液を 85 °C に加温処理に付した。1 時間後、反応物を室温に冷却し、次にそれを濃縮して黄色固体を得た。E t ₂ O (10 mL) を添加し、懸濁液を得た。固体を濾過で集め、E t ₂ O で濯ぎ、風乾させて、次に真空下で乾燥させて 6-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル) ピリミジン-4-オール (0.258 g、収率 85%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 243.0 ($M+H$)⁺ および 245.0 ($M+2+H$)⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 8.33 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、7.77 (td, $J=8.7$ 、5.6 Hz, 1H)、7.32 (td, $J=9.1$ 、1.7 Hz, 1H)、6.63 (d, $J=0.6$ Hz, 1H); ¹⁹F NMR (471 MHz、DMSO- d_6) δ -113.79 (d, $J=4.3$ Hz)、-113.88 (d, $J=5.7$ Hz) 【0326】

中間体 5

6-(5-クロロ-2-フルオロフェニル) ピリミジン-4-オール の調製
【化 87】



【0327】

5 A. 4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジンの調製

4-クロロ-6-メトキシピリミジン (0.290 g、2.007 ミリモル)、(5-クロロ-2-フルオロフェニル) ボロン酸 (0.35 g、2.007 ミリモル) および Na_2CO_3 (0.213 g、2.007 ミリモル) / DME (10 mL)、E t O H (1.250 mL) および水 (1.250 mL) を含有するマイクロ波バイアルを N_2 で数分間パージした。次に $PdCl_2$ (d p p f) CH_2Cl_2 アダクツ (0.082 g、0.100 ミリモル) を加え、該バイアルに栓をした。反応物をマイクロ波バイアル中にて 100 °C で

10

20

30

40

50

1時間加熱した。次に反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、ついで濃縮して橙色～褐色の残渣を得た。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン(400mg、収率84%)を白色結晶として得た。MS(ESI) m/z: 239.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.86(s, 1H)、8.16(dd, J=6.7、2.8Hz, 1H)、7.39(dd, J=8.8、4.2、2.9Hz, 1H)、7.28-7.23(m, 1H)、7.12(dd, J=10.8、8.8Hz, 1H)、4.04(s, 3H)

【0328】

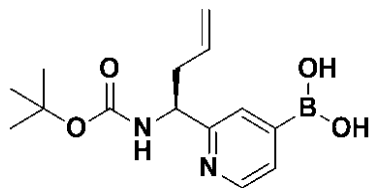
5B. 6-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール¹⁰の調製
4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン(300mg、1.257ミリモル)の透明な黄色のAcOH(12.57mL)および48%水性HBr(7mL、61.9ミリモル)中溶液を加温して85℃にした。0.5時間後、反応物を室温に冷却し、高真空下で濃縮乾固させた。その残渣に、飽和NaHCO₃を注意して加え、懸濁液を得た。固体を濾過で集め、水、少量のアセトンで濯ぎ、風乾させて6-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール(140mg、収率36.5%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 225.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 12.73(b r s, 1H)、8.33(d, J=0.9Hz, 1H)、7.99(dd, J=6.6、2.9Hz, 1H)、7.61(dd, J=6.6、4.3、2.1Hz, 1H)、7.43(dd, J=11.1、8.9Hz, 1H)、6.76(s, 1H)²⁰

【0329】

中間体6

(S)-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブター-3-エン-1-イル)ピリジン-4-イル)ボロン酸の調製

【化88】



【0330】

6A. 4-クロロ-2-[(E)-2-[(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]エテニル]ピリジンの調製

S-(tert-ブチル-スルフィニアミド(0.856g、7.06ミリモル)のDCM(14.1mL)中溶液に、CuSO₄(2.481g、15.54ミリモル)および4-クロロピコリンアルデヒド(1.0g、7.06ミリモル)を連続して添加した。得られた白色懸濁液を室温で攪拌した。3時間後、その褐色懸濁液をセライト(登録商標)を通し、DCMで溶出して濾過し、透明な褐色濾液を得た。濾液を濃縮し、1.85gの重さの褐色油を得た。順相クロマトグラフィーに付して精製し、1.31gの4-クロロ-2-[(E)-2-[(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]エテニル]ピリジンを透明な黄色油として得た。MS(ESI) m/z: 245.0 (M+H)⁺⁴⁰

【0331】

6B. (S)-N-((S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター-3-エニル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの調製

冷却(0-5℃)したInCl₃(13.56g、61.3ミリモル)のTHF(170mL)中混合物に、30分間にわたってEt₂O中1M臭化アリルマグネシウム(62mL、61.3ミリモル)を滴下して加えた。反応物を室温にまで加温させた。室温で1時間経過した後、クロロ-2-[(E)-2-[(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]エテニル]ピリジン(10g、40.9ミリモル)のEtOH(170mL)中⁵⁰

溶液を添加した。3時間後、該反応物を真空下で50-55℃にて濃縮した。その粗材料をEtOAc(200mL)と水(50mL)の間に分配し、層を分離した。水層をEtOAc(2x50mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮し、(S)-N-((S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター-3-エニル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(13.5g、106%)を黄色油として得た。MS(ESI) m/z: 287.2 (M+H)⁺

【0332】

6C. (S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター-3-エニルカルバミン酸tert-ブチルの調製

(S)-N-((S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター-3-エニル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(75g、261ミリモル)をMeOH(1500mL)に溶かした。6N水性HCl(750mL、4.5モル)を添加した。反応物を室温で3時間攪拌し、次に濃縮した。残渣を水(2L)で希釈し、EtOAc(500mL)で洗浄した。水層をNa₂CO₃飽和溶液で塩基性にし、次にEtOAc(3x1L)で抽出した。有機層を合わせ、水(1L)およびブライン(1L)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下、50-55℃で濃縮し、粗生成物(43g、90%)を得た。MS(ESI) m/z: 183.2 (M+H)⁺。その粗生成物(42g、230ミリモル)をDCM(420mL)およびEt₃N(32.1mL、230ミリモル)を添加し、つづいてBoc₂O(53.4mL、230ミリモル)を滴下して加えた。反応物を室温で3時間攪拌した。反応物をDCM(1L)で希釈し、水(500mL)およびブライン(500mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。該粗生成物を次にシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、(S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター-3-エニルカルバミン酸tert-ブチル(61g、86%)を淡黄色固体として得た。MS(ESI) m/z: 283.2 (M+H)⁺

【0333】

6D. (S)-(2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブター-3-エン-1-イル)ピリジン-4-イル)ボロン酸・トリフルオロ酢酸塩の調製

5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボリナン)(1.198g、5.30ミリモル)および(S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター-3-エニルカルバミン酸tert-ブチル(1.0g、3.54ミリモル)(中間体23にて記載されるように調製)のDMSO(10mL)中溶液に、KOAc(1.041g、10.61ミリモル)およびPdCl₂(dppf)CH₂Cl₂アダクト(0.289g、0.354ミリモル)を添加した。反応物をArで10分間パージした。次に反応混合物を密封し、85℃で12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、次にそれをEtOAcで希釈し、水で洗浄した。水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(S)-(2-(1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブター-3-エン-1-イル)ピリジン-4-イル)ボロン酸・トリフルオロ酢酸塩(1.1g、77%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 293.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 8.54(d, J=5.8Hz, 1H)、8.11(s, 1H)、8.02(dd, J=5.8、0.6Hz, 1H)、5.79(ddt, J=17.1、10.2、7.1Hz, 1H)、5.11-5.03(m, 2H)、4.86(t, J=7.0Hz, 1H)、2.69-2.55(m, 2H)、1.40(b r s, 9H) ppm

【0334】

中間体7

6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール調製

10

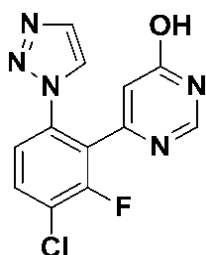
20

30

40

50

【化 8 9】



【0335】

7 A. N-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製 10

冷却(-10℃)した4-クロロ-3-フルオロアニリン(10.67g、73.3ミリモル)および Na_2CO_3 (13.21g、125ミリモル)の Et_2O (300mL)中懸濁液に、TFAA(12.23mL、88ミリモル)を滴下して加えた。混合物を室温に一夜加温した。その混合物をヘキサン(300mL)で希釈し、濾過した。濾液を氷水、10%水性 NaHCO_3 、およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮してN-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(17g、収率96%)を淡黄色固体として得た。MS(ESI) m/z : 242.1 (M+H)⁺

【0336】

7 B. (3-クロロ-2-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロアセタミド)フェニル)ボロン酸の調製 20

冷却(-78℃)したN-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(0.500g、2.070ミリモル)の透明無色のTHF(8.28mL)中溶液に、ヘキサン中2.5M $n\text{BuLi}$ (1.74mL、4.35ミリモル)を内部温度を-65℃より下に維持しながら、15分間にわたって滴下して加えた。得られた透明な黄色溶液を-78℃で10分間攪拌した。反応物を-50℃で1時間にわたって加温させえた。次に反応物を-78℃に冷却し、 $\text{B}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ (1.051mL、4.55ミリモル)を滴下して加えた。反応物を-78℃で30分間攪拌し、次に氷浴を取り外し、反応物を室温に加温させ、室温で1時間攪拌した。この時間の経過した後、反応物を-5℃に冷却し、次に1.0M HCl (5mL)を滴下して加え、つづいて水(5mL)を添加してクエンチさせた。得られた混濁した黄色反応混合物を室温で45分間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、淡橙色固体を得た。その固体をTHF(10mL)と0.5M HCl (20mL)の間に分配し、4時間激しく攪拌させた。次に層を分離し、透明で無色の水層を濃縮して(3-クロロ-2-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロアセタミド)フェニル)ボロン酸(0.1599g、収率34.2%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z : 189.9 [M+H]⁺

【0337】

7 C. 4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリンの調製 40

4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリンは、中間体3に記載の操作に従って、(3-クロロ-2-フルオロ-6-(2,2,2-トリフルオロアセタミド)フェニル)ボロン酸を用いて調製された。MS(ESI) m/z : 253.9 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、 CD_3OD) δ 8.82(d, J=1.1Hz, 1H)、7.18(dd, J=8.8、8.3Hz, 1H)、7.01(dd, J=3.0、1.1Hz, 1H)、6.61(dd, J=8.9、1.5Hz, 1H)、4.04(s, 3H); ¹⁹F NMR(471MHz、 CD_3OD) δ -119.92(s, 1F)

【0338】

7 D. 4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン・トリフルオロ酢酸塩の調製

マイクロ波バイアル中、0℃に冷却した4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン(0.045g、0.177ミリモル)／CH₃CN(1.8mL)に、亜硝酸イソアミル(0.036mL、0.266ミリモル)を添加し、つづいてTMSN₃(0.035mL、0.266ミリモル)を滴下して加えた。気体の発生が観察された。5分後、冷却浴を取り外し、反応物を室温にまで加温させた。1時間後、トリメチルシリルアセチレン(0.076mL、0.532ミリモル)を添加した。セプタムをマイクロ波栓と取り換え、密封した。反応物をマイクロ波にて120℃で合計4時間加熱した。反応物をほぼ乾固状態となるまで濃縮し、次にクロマトグラフィーに付して精製し、4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン(27mg、0.088ミリモル)を透明なガラス体として得た。MS(ESI) m/z: 306.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.74(d, J=0.4Hz, 1H)、7.80(d, J=0.9Hz, 1H)、7.77-7.69(m, 2H)、7.38(dd, J=8.6、1.5Hz, 1H)、6.88(s, 1H)、4.06(s, 3H); ¹⁹F NMR(376MHz、CDCl₃) δ -76.02(s)、-112.27(s)

【0339】

7 E. 6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オールの調製

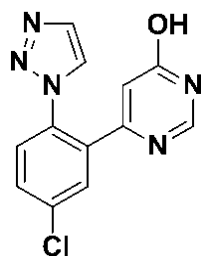
6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オールは、6-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オールの合成について中間体5に記載される操作に従って、4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジンの代わりに4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジンを用いて調製された。MS(ESI) m/z: 292.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.20(d, J=1.1Hz, 1H)、8.06(d, J=0.7Hz, 1H)、7.89-7.81(m, 1H)、7.80(d, J=0.9Hz, 1H)、7.54(dd, J=8.6、1.5Hz, 1H)、6.52(s, 1H)

【0340】

中間体8

6-(5-クロロ-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オールの調製

【化90】



【0341】

8 A. 4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリンの調製

4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリンは、中間体5に記載される操作に従って、(5-クロロ-2-フルオロフェニル)ボロン酸の代わりに4-クロロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンを用いて調製された。MS(ESI) m/z: 236.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.78(s, 1H)、7.49(d, J=2.4Hz, 1H)、7.15(dd, J=8.6、2.4Hz, 1H)、6.99(d, J=

10

20

30

40

50

0.9 Hz, 1H)、6.66 (d, J=8.6 Hz, 1H)、4.02 (s, 3H)

【0342】

8B. 6-(5-クロロ-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール

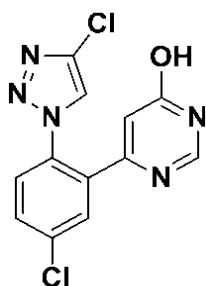
の調製
6-(5-クロロ-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オールは、6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オールの合成について記載される操作に従って、4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリンの代わりに4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリンを用いて調製された。MS (ESI) m/z: 274.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (d, J=0.9 Hz, 1H)、8.35 (d, J=1.1 Hz, 1H)、7.92 (d, J=1.1 Hz, 1H)、7.88 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.83-7.78 (m, 1H)、7.74-7.69 (m, 1H)、6.39 (d, J=0.9 Hz, 1H)

【0343】

中間体9

6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オールの調製

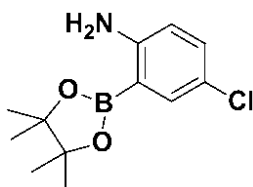
【化91】



【0344】

9A. 4-クロロ-2-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンの調製

【化92】



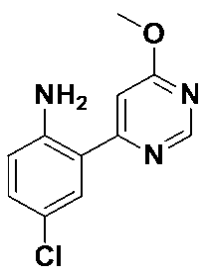
【0345】

20 mLのマイクロ波バイアルに、2-ブロモ-4-クロロアニリン (3 g、14.53 ミリモル)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (5.53 g、21.80 ミリモル)、KOAc (3.66 g、37.3 ミリモル)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂アダクト (0.32 g、0.44 ミリモル) およびDMSO (9 mL)を加えた。得られた懸濁液をN₂でパージし、栓をし、80℃で22時間加熱した。反応物を室温に冷却した。水を添加して塩を溶かし、次に反応物を濾過した。残りの固体をDCMに懸濁させ、不溶性固体を濾過した。濾液を濃縮し、次に順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-クロロ-2-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (3.15 g、収率86%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z: 172.3 (M-C₆H₁₀+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J=2.6 Hz, 1H)、7.13 (dd, J=8.8、2.6 Hz, 1H)、6.52 (d, J=8.6 Hz, 1H)、4.72 (br s, 2H)、1.34 (s, 12H)

【0346】

9 B. 4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリンの調製

【化93】



10

【0347】

4-クロロ-6-メトキシピリミジン (3.13 g、21.62ミリモル)、4-クロロ-2-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (7.31 g、21.62ミリモル)、 Na_2CO_3 (2.29 g、21.62ミリモル)、DME (86 ml)、EtOH (10.81 ml) および水 (10.81 ml) を含有するRBFに冷却器を装着した。混合物をArで数分間パージし、次にPd(dppf) $\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ アダクト (1.77 g、2.16ミリモル) を添加した。その反応物を90℃で5時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、濃縮し、順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン (2.86 g、収率56.1%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 236.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, J=1.1 Hz, 1H)、7.49 (d, J=2.5 Hz, 1H)、7.15 (dd, J=8.8、2.5 Hz, 1H)、6.99 (d, J=1.1 Hz, 1H)、6.67 (d, J=8.8 Hz, 1H)、5.89 (brs, 2H)、4.03 (s, 3H)

20

【0348】

9 C. 4-{5-クロロ-2-[4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-メトキシピリミジンの調製

【化94】



30

【0349】

4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン (1.5 g、6.36ミリモル) の0℃でのACN (90 ml) 中溶液に、亜硝酸3-メチルブチル (1.28 ml、9.55ミリモル) を添加し、つづいて TMSN_3 (1.26 ml、9.55ミリモル) を滴下して加えた。気体発生が観察された。10分後、氷浴を取り外し、反応物を室温にまで加温させた。1時間後、エチニルトリメチルシラン (2.72 ml、19.09ミリモル) および Cu_2O (0.09 g、0.64ミリモル) を添加し、反応物をさらに1時間攪拌した。反応物をEtOAcと飽和 NH_4Cl の間に分配し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-{5-クロロ-2-[4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-メトキシピリミジン (2.13 g、5.92ミリモル、収率93%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 360.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, J=

40

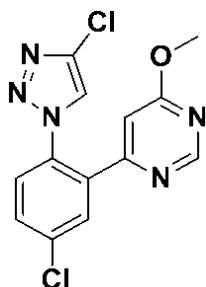
50

1.1 Hz, 1H)、7.82 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)、7.61–7.56 (m, 1H)、7.54–7.48 (m, 2H)、6.20 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、3.92 (s, 3H)、0.32–0.28 (m, 9H)

【0350】

9D. 4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-メトキシピリミジンの調製

【化95】



10

【0351】

4-{5-クロロ-2-[4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-メトキシピリミジン (1.56 g、4.33ミリモル) の ACN (28.9 ml) 中溶液に、NCS (2.03 g、15.17ミリモル) およびシリカゲル (6.51 g、108ミリモル) を添加した。反応物を 80℃ で 1 時間攪拌した。次に、反応物を濾過し、シリカゲルを取り除き、その集めたシリカゲルを EtOAc で洗浄した。濾液を水 (2x)、ブラインで洗浄し、濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-メトキシピリミジン (0.90 g、収率 64.5%) を黄色泡沫体として得た。MS (ESI) m/z : 322.3 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、7.75 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、7.66–7.55 (m, 2H)、7.50 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、6.52 (d, $J=0.9$ Hz, 1H)、3.98 (s, 3H)

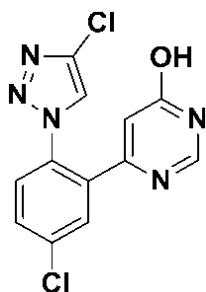
20

【0352】

9E. 6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール

30

【化96】



40

【0353】

4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-メトキシピリミジン (900 mg、2.79ミリモル) の AcOH (6 ml) 中溶液に、48% 水性 HBr (3 ml、26.5ミリモル) を添加した。その混合物を 85℃ で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固させ、次に EtOAc と飽和 NaHCO₃ の間に分配した。混合液を分離し、水層を EtOAc (2x) で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、ついで残渣を順相クロマトグラフィーに付して精製し、白色固体を得た。固体を Et₂O に懸濁させ、濾過し、Et₂O で洗浄し、6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール (610 mg、収率 70.9%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 308.

50

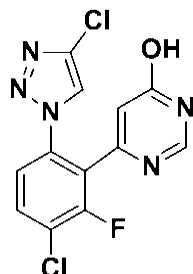
3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H)、7.74–7.67 (m, 2H)、7.62 (dd, J=8.5、2.3 Hz, 1H)、7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.44 (d, J=0.9 Hz, 1H)

【0354】

中間体10

6-(3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール

【化97】



10

【0355】

10A. N-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルoroアセトアミドの調製

4-クロロ-3-フルオロアニリン (10.67 g、73.3ミリモル) および Na₂CO₃ (24.5 g、125ミリモル) の-10℃でN₂下でのEt₂O (300 mL) 中懸濁液に、TFAA (12.23 mL、88ミリモル) を滴下して加えた。混合物を室温にまで加温させ、次に18時間攪拌した。反応混合物をヘキサン (300 mL) で希釈し、濾過した。濾液を氷水、10%水性NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させて濃縮した。N-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルoroアセトアミド (17 g、収率96%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z: 242.1 (M+H)⁺

20

【0356】

10B. (6-アミノ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) ボロン酸の調製

冷却した (-78℃) N-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルoroアセトアミド (5 g、20.70ミリモル) の透明な無色のTHF (69.0 mL) 中溶液に、ヘキサン中2.5M BuLi (16.56 mL、41.4ミリモル) を、内部温度を-60℃より低く維持しながら、15分間にわたって滴下して加えた。得られた透明な黄色溶液を-78℃で10分間攪拌し、ついで該反応物を1時間にわたって-50℃に加温した。得られた透明な褐色溶液を-78℃に冷却し、次にB(O-iPr)₃ (10.51 mL、45.5ミリモル) を滴下して加えた。反応物を-78℃で10分間攪拌し、ついで氷浴を取り外し、反応物を室温にまで加温した。得られた橙色懸濁液を室温で2時間攪拌し、氷浴中で冷却し、1N HCl (40 mL) でクエンチした。反応混合物を40℃で1時間加温し、室温に冷却した。反応液をEtOAcで希釈し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、(6-アミノ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) ボロン酸 (3 g、収率76.6%) を得た。MS (ESI) m/z: 190.1 (M+H)⁺

30

40

【0357】

10C. 4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル) アニリンの調製

350 mL の圧力ボトルの中で反応を実施した。4-クロロ-6-メトキシピリミジン (1.784 g、12.34ミリモル)、(6-アミノ-3-クロロ-2-フルオロフェニル) ボロン酸 (3.3 g、12.34ミリモル) のトルエン (25 mL) および EtOH (25 mL) 中溶液をN₂で数分間パージした。DIEA (4.31 mL、24.68ミリモル) を、つづいてPd(PPh₃)₄ (1.426 g、1.234ミリモル) を添加した。

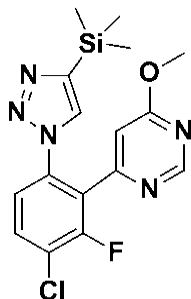
50

フラスコに栓をし、反応物を120℃で2時間加熱し、ついで室温に冷却して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン(2g、収率45.2%)を黄色固体として得た。MS(ESI) m/z: 254.0 (M+H)⁺

【0358】

10D. 4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジンの調製

【化98】



10

【0359】

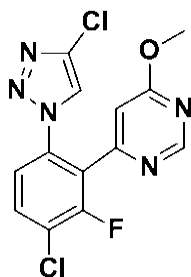
冷却(0℃)した、4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン(2.1g、8.28ミリモル)の透明な黄色のACN(118ml)中溶液に、亜硝酸イソアミル(1.67ml、12.42ミリモル)を添加し、つづいてTMSN₃(1.63ml、12.42ミリモル)を滴下して加えた。10分後、冷却浴を取り外し、反応物を加温して室温にした。2時間後、エチニルトリメチルシラン(3.54ml、24.84ミリモル)およびCu₂O(0.118g、0.83ミリモル)を添加し、該反応物を室温で1.5時間攪拌した。次に反応物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色油を得た。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン(2.71g、収率87%)を褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 378.1 (M+H)⁺

20

【0360】

10E. 4-(3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジンの調製

【化99】



40

【0361】

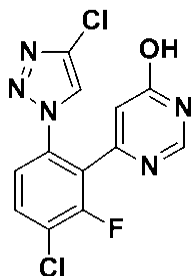
攪拌棒および冷却器を装着したRBFに、4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン(2.71g、7.17ミリモル)、NCSCl(3.35g、25.1ミリモル)、およびシリカゲル(10.77g、179ミリモル)を、つづいてACN(47.8ml)を加えた。反応物を80℃で1時間加熱し、ついで室温に冷却した。反応物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をEtOAcに再び溶かし、飽和NaHCO₃、水、ブラインで洗浄し、濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-(3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン(2.71g、収率87%)を褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 378.1 (M+H)⁺

50

ー6-メトキシピリミジン (1.05 g、収率43.0%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 340.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, J=0.7 Hz, 1H)、7.71–7.62 (m, 2H)、7.37 (dd, J=8.6、1.8 Hz, 1H)、6.84 (s, 1H)、4.02 (s, 3H) 【0362】

10 F. 6-(3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール の調製

【化100】



10

【0363】

4-(3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン (1.05 g、3.09ミリモル) の透明で黄色のHOAc (15.43 ml) および48%水性HBr (17.46 ml、154 20 ミリモル) 中溶液を65℃で3時間加温し、ついで室温に冷却して濃縮した。その黄色ガムをEtOAcに懸濁させ、飽和NaHCO₃ (2x)、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。該残渣にEt₂O (10 ml)を加え、得られた懸濁液を音波処理に付し、濾過した。固体をEt₂O (2 ml)で濯ぎ、吸引しながら風乾させて6-(3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール (0.79 g、収率78%) を白色 30 固体として得た。MS (ESI) m/z : 326.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.35 (s, 1H)、8.08 (d, J=0.7 Hz, 1H)、7.85 (dd, J=8.7、7.6 Hz, 1H)、7.54 (dd, J=8.6、1.5 Hz, 1H)、6.57 (s, 1H)

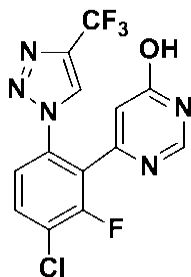
30

【0364】

中間体11

6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール の調製

【化101】



40

【0365】

11 A. 4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジンの調製

冷却(0℃)した、4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン (0.2 g、0.79ミリモル) の透明で黄色のACN (11.26 ml) 中溶液に、亜硝酸イソamil (0.16 mL、1.18ミリモル) を添加し、つづいてTM 50 SN₃ (0.16 mL、1.18ミリモル) を滴下して加えた。10分後、冷却浴を取り外

し、反応物を加温して室温にした。2時間後、 Cu_2O (0.011 g、0.079ミリモル)を加えた。3,3,3-トリフルオロプロパン-1-イン (0.5 mL、0.79ミリモル)の気体を該反応物に5分間にわたって吹き込み、次に該反応物に栓をし、室温で攪拌した。1時間後、該反応物をEtOAcで希釈し、飽和 NH_4Cl 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色油を得た。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン (0.24 g、収率81%)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 374.3 (M+H)⁺

【0366】

11B. 6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール

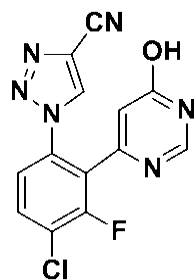
4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン (0.1 g、0.268ミリモル)の透明で黄色のHOAc (1.34 mL)および48%水性HBr (1.51 mL、13.38ミリモル)中溶液を65℃で3時間加温し、ついで室温に冷却して濃縮した。その黄色ガムをEtOAcに懸濁させ、飽和 NaHCO_3 (2x)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。その残渣に、 Et_2O (3 mL)を加え、得られた懸濁液を音波処理に付し、ついで濾過した。固体を Et_2O (2 mL)で濯ぎ、吸引しながら風乾させて6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール (0.07 g、収率72.7%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 360.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、 CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H)、8.03 (brs, 1H)、7.91-7.84 (m, 1H)、7.58 (dd, J=8.8、1.5 Hz, 1H)、6.61 (brs, 1H)

【0367】

中間体12

1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリルの調製

【化102】



【0368】

12A. 1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミドの調製

冷却(0℃)した、4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン (1 g、3.94ミリモル)の透明で黄色のACN (56.3 mL)中溶液に、亜硝酸イソアミル (0.79 mL、5.91ミリモル)を添加し、つづいて TMSN_3 (0.79 mL、5.91ミリモル)を滴下して加えた。10分後、冷却浴を取り外し、該反応物を加温して室温にし、室温で1時間攪拌した。次に、プロピオールアミド (0.817 g、11.83ミリモル)および Cu_2O (0.056 g、0.394ミリモル)を添加した。1時間後、その黄色の混濁した反応物をEtOAcで希釈し、飽和 NH_4Cl 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、黄色固体を得た。DCM (10 mL)を加え、得られた混合物を音波処理に付した。懸濁液を濾過し、固体を風乾

10

20

30

40

50

させた。1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド(1.003g、収率73.0%)を黄色固体として得た。MS(ESI) m/z : 349.0 (M+H)⁺ 【0369】

12B. 1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリルの調製

1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド(1.003g、2.88ミリモル)のEtOAc(13ml)中懸濁液に、TEA(1.20ml、8.63ミリモル)を添加し、つづいてT3P(登録商標)(EtOAc中50%)(5.14ml、8.63ミリモル)を滴下して加えた。該反応物をマイクロ波にて120℃で30分間処理し、それを室温に冷却した。該反応物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色固体を得た。順相クロマトグラフィーに付して精製し、1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル(0.815g、収率86%)を黄色固体として得た。MS(ESI) m/z : 331.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.62(d, J=1.1Hz, 1H)、8.21(s, 1H)、7.72(dd, J=8.6、7.5Hz, 1H)、7.39(dd, J=8.6、1.8Hz, 1H)、6.89(dd, J=1.9、1.2Hz, 1H)、4.03(s, 3H)

【0370】

12C. 1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリルの調製

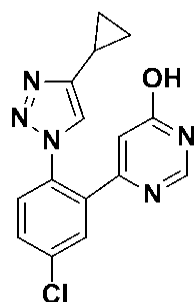
1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル(0.81g、2.449ミリモル)のACN(16.33ml)中懸濁液に、TMSI(2.00ml、14.70ミリモル)を室温で添加し、次にその透明な溶液を50℃に加熱した。18時間後、該反応物を室温に冷却した。該反応物を10%Na₂S₂O₃溶液に注ぎ、EtOAc(3x)で抽出した。有機層を合わせ、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して残渣を得た。該残渣をDCM(20ml)に懸濁させ、濾過し、その固体をDCMで濯ぎ、風乾させて1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル(0.73g、収率94%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z : 317.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.97(s, 1H)、8.04(s, 1H)、7.91-7.85(m, 1H)、7.58(dd, J=8.8、1.5Hz, 1H)、6.62(s, 1H); ¹⁹F NMR(376MHz、CD₃OD) δ -114.93(s, 1F)

【0371】

中間体13

6-(5-クロロ-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール・臭化水素酸塩の調製

【化103】



10

20

30

40

50

【0372】

13A. 4-(5-クロロ-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジンの調製

冷却(0℃)した、4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン(0.100g、0.42ミリモル)の透明で黄色のACN(6.06ml)中溶液に、亜硝酸イソアミル(0.086ml、0.64ミリモル)を添加し、つづいてTMSN₃(0.084ml、0.64ミリモル)を滴下して加えた。10分後、冷却浴を取り外し、該反応物を加温して室温にし、該反応物を室温で1時間攪拌した。次に、エチニルシクロプロパン(0.120g、1.27ミリモル)およびCu₂O(6.07mg、0.042ミリモル)を添加した。フラスコに還流冷却器を装着し、該反応物を50℃で1時間加熱し、次に該反応物を室温に冷却した。該反応物をDCMで希釈し、飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮し、褐色油を得た。順相クロマトグラフィーに、ついで逆相クロマトグラフィーに付して精製し、4-(5-クロロ-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン(0.024g、収率17.3%)を黄色油として得た。MS(ESI) m/z: 328.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.75(d, J=0.9Hz, 1H)、7.79(d, J=2.2Hz, 1H)、7.61-7.56(m, 1H)、7.51-7.47(m, 1H)、7.29(s, 1H)、6.35(d, J=0.9Hz, 1H)、3.96(s, 3H)、1.96(tt, J=8.4、5.0Hz, 1H)、1.02-0.95(m, 2H)、0.88-0.81(m, 2H)

10

20

【0373】

13B. 6-(5-クロロ-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール・臭化水素酸塩の調製

4-(5-クロロ-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン(0.024g、0.073ミリモル)透明で黄色のHOAc(0.73ml)および48%水性HBr(0.41ml、3.66ミリモル)中溶液を65℃で3時間加温し、次に室温に冷却し、濃縮した。黄色ガムをEtOAcに懸濁させ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。その残渣にEt₂O(3ml)を加え、音波処理に付して濾過した。固体をEt₂O(2ml)で濯ぎ、吸引しながら風乾させて6-(5-クロロ-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール・臭化水素酸塩(0.03g、収率100%)を黄色固体として得た。MS(ESI) m/z: 314.0 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.67(d, J=0.7Hz, 1H)、8.22(s, 1H)、7.89(d, J=2.4Hz, 1H)、7.82(dd, J=8.6、2.2Hz, 1H)、7.74(d, J=8.6Hz, 1H)、6.48(d, J=0.9Hz, 1H)、2.11-2.01(m, 1H)、1.11-1.04(m, 2H)、0.91-0.84(m, 2H)

30

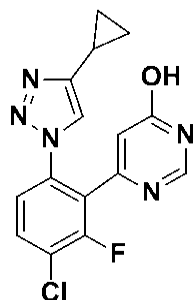
【0374】

中間体14

6-(3-クロロ-6-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オールの調製

40

【化104】



50

【0375】

14A. 4-(3-クロロ-6-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジンの調製

冷却(0℃)した、4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン(0.100g、0.39ミリモル)の透明で黄色のACN(5.6ml)中溶液に、亜硝酸イソアミル(0.079ml、0.59ミリモル)を添加し、つづいてTMSN₃(0.078ml、0.59ミリモル)を滴下して加えた。10分後、冷却浴を取り外し、反応物を加温して室温にした。1時間後、エチニルシクロプロパン(0.112g、1.18ミリモル)およびCu₂O(5.64mg、0.039ミリモル)を添加した。フラスコに還流冷却器を装着し、該反応物を50℃で1時間加熱し、次に該反応物を室温に冷却した。該反応物をDCMで希釈し、飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮し、褐色油を得た。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-(3-クロロ-6-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン(0.05g、収率36.7%)を黄色油として得た。MS(ESI) m/z: 346.0 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.69(d, J=0.9Hz, 1H)、7.63(dd, J=8.6、7.5Hz, 1H)、7.35(dd, J=8.6、1.5Hz, 1H)、7.30(s, 1H)、6.76(t, J=1.2Hz, 1H)、4.00(s, 3H)、1.90(tt, J=8.4、5.0Hz, 1H)、0.98-0.91(m, 2H)、0.82-0.76(m, 2H)

【0376】

14B. 6-(3-クロロ-6-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オールの調製

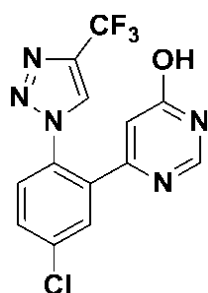
4-(3-クロロ-6-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン(0.05g、0.145ミリモル)の透明で黄色のHOAc(1.45ml)および48%水性HBr(0.82ml、7.23ミリモル)中溶液を65℃で3時間加熱し、ついで反応物を室温に冷却して濃縮した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、6-(3-クロロ-6-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール(0.04g、収率83%)を黄色固体として得た。MS(ESI) m/z: 332.0 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.09(d, J=0.9Hz, 1H)、7.91(s, 1H)、7.82(dd, J=8.6、7.7Hz, 1H)、7.49(dd, J=8.8、1.5Hz, 1H)、6.50-6.47(m, 1H)、1.97(tt, J=8.5、5.1Hz, 1H)、1.01-0.95(m, 2H)、0.81-0.75(m, 2H); ¹⁹F NMR(376MHz、CD₃OD) δ -115.39(s)

【0377】

中間体15

6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オールの調製

【化105】



【0378】

10

20

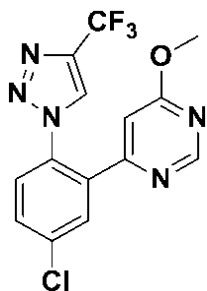
30

40

50

15 A. 4- {5-クロロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-メトキシピリミジンの調製

【化106】



10

【0379】

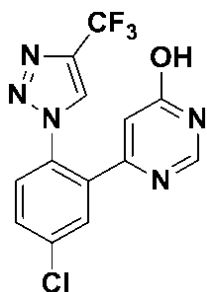
4-クロロ-2- (6-メトキシピリミジン-4-イル) アニリン (1.0 g、4.24 ミリモル) (中間体9Bにて記載されるように調製) の0℃でのACN (60.6 ml) 中溶液に、亜硝酸3-メチルブチル (0.86 ml、6.36 ミリモル) を添加し、つづいてTMSN₃ (0.84 ml、6.36 ミリモル) を滴下して加えた。気体の発生が観察された。10分後、氷浴を取り外し、反応物を加温して室温にした。2時間後、Cu₂O (61 mg、0.42 ミリモル) を添加し、つづいて3,3,3-トリフルオロプロパー1-インの気体を5分間にわたってゆっくりと吹き込んだ。さらに10分経過した後、該反応物をDCMと飽和NH₄Clの間に分配し、そして層を分離した。有機層をブラインで洗
20
浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4- {5-クロロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-メトキシピリミジン (1.46 g、収率97%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z: 356.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.62 (d, J=1.1 Hz, 1H)、8.00 (d, J=0.7 Hz, 1H)、7.75 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.66-7.60 (m, 1H)、7.52 (d, J=8.6 Hz, 1H)、6.60 (d, J=1.1 Hz, 1H)、3.98 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz、CDCl₃) δ -61.10 (s)

【0380】

30

15 B. 6- {5-クロロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オール調製の調製

【化107】



40

【0381】

4- {5-クロロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-メトキシピリミジン (1.46 g、4.10 ミリモル) のAcOH (10 ml) 中溶液に、48%水性HBr (5 ml、44.2 ミリモル) を添加した。その混合物を85℃で1時間加熱した。該反応物を濃縮乾固させ、次にEtOAcと飽和NaHCO₃の間に分配した。層を分離し、水層をEtOAc (2 x) で抽出した。有機層を合わせ、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、固体がいくらか形成し始めるまで、溶媒を減圧下で減少させた。得られた懸濁液をEt₂Oでトリチュレートした。固体を濾過し、Et₂Oで洗浄し、6- {5-クロロ-
50

2-〔4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル}ピリミジン-4-オール(1g、収率71.3%)を淡黄色固体として得た。MS(E SI) m/z : 342.0 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.83(d, J=0.7Hz, 1H)、7.99(d, J=0.9Hz, 1H)、7.87(d, J=2.2Hz, 1H)、7.79-7.72(m, 1H)、7.70-7.62(m, 1H)、6.45(d, J=0.9Hz, 1H); ¹⁹F NMR(376MHz、CD₃OD) δ -62.61(s)

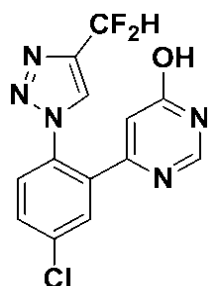
【0382】

中間体16

6-{5-クロロ-2-〔4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル}ピリミジン-4-オールの調製

10

【化108】

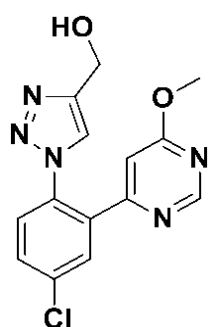


20

【0383】

16A. {1-〔4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}メタノールの調製

【化109】



30

【0384】

{1-〔4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}メタノール(0.44g、収率52.5%)は、中間体9Cにおいて記載されるように、4-{5-クロロ-2-〔4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル}-6-メトキシピリミジンの調製について記載される操作と同様の方法にて、エチニルトリメチルシランの代わりにプロパルギルアルコール(0.38ml、6.36ミリモル)を用いることで調製された。MS(E SI) m/z : 318.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.66(d, J=1.1Hz, 1H)、7.77(d, J=2.2Hz, 1H)、7.63(s, 1H)、7.61-7.55(m, 1H)、7.51-7.46(m, 1H)、6.42(d, J=1.1Hz, 1H)、4.77(d, J=5.9Hz, 2H)、3.93(s, 3H)

40

【0385】

16B. 1-〔4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボアルデヒドの調製

【化 1 1 0】



10

【0 3 8 6】

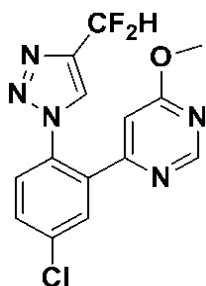
{1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}メタノール(95mg、0.3ミリモル)のDMSO(1mL)中溶液に、IBX(92mg、0.33ミリモル)を添加し、該反応物を室温で14時間攪拌した。水および飽和NaHCO₃を添加し、その混合物をEtOAc(2x)で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、順相クロマトグラフィーに付して精製し、1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボアルデヒド(82mg、収率87%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 316.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 10.16(s, 1H)、8.62(d, J=1.1Hz, 1H)、8.21(s, 1H)、7.76(d, J=2.2Hz, 1H)、7.64(dd, J=8.5、2.3Hz, 1H)、7.53(d, J=8.4Hz, 1H)、6.59(d, J=1.1Hz, 1H)、3.97(s, 3H)

20

【0 3 8 7】

16C. 4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-メトキシピリミジンの調製

【化 1 1 1】



30

【0 3 8 8】

1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボアルデヒド(427mg、1.35ミリモル)のDCM(30mL)中溶液に、DAST(0.54mL、4.1ミリモル)を添加し、該反応物を室温で一晩攪拌した。該反応物を水でクエンチさせ、DCMで抽出した。有機層を濃縮し、順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-メトキシピリミジン(441mg、収率97%)を黄色固体として得た。MS(ESI) m/z: 338.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.65(d, J=0.9Hz, 1H)、7.89(s, 1H)、7.76(d, J=2.4Hz, 1H)、7.62(dd, J=8.5、2.3Hz, 1H)、7.55-7.47(m, 1H)、6.89(t, J=54.6Hz, 1H)、6.52(d, J=1.1Hz, 1H)、4.03-3.87(m, 3H); ¹⁹F NMR(376MHz、CDCl₃) δ -112.40(s)

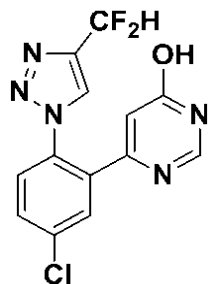
40

【0 3 8 9】

50

16 D. 6- {5-クロロ-2- [4- (ジフルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オール の調製

【化112】



10

【0390】

6- {5-クロロ-2- [4- (ジフルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オール (370 mg、収率88%) は、中間体9Eにおいて記載されるように、6- [5-クロロ-2- (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] ピリミジン-4-オール の調製について記載される操作と同様の方法にて、4- [5-クロロ-2- (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] -6-メトキシピリミジンの代わりに4- {5-クロロ-2- [4- (ジフルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-メトキシピリミジン (441 mg、1.31ミリモル) を用いることで調製された。MS (ESI) m/z : 324.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.71 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.67-7.61 (m, 1H)、7.51 (d, J=8.6 Hz, 1H)、6.92 (t, J=54.6 Hz, 1H)、6.43 (d, J=0.7 Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz、CDCl₃) δ -112.69 (s)

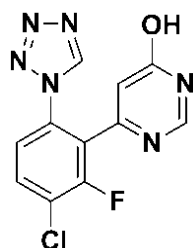
20

【0391】

中間体17

6- [3-クロロ-2-フルオロ-6- (1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル) フェニル] ピリミジン-4-オール の調製

【化113】



30

【0392】

17 A. 4- [3-クロロ-2-フルオロ-6- (1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル) フェニル] -6-メトキシピリミジンの調製

40

4-クロロ-3-フルオロ-2- (6-メトキシピリミジン-4-イル) アニリン (300 mg、1.183ミリモル) をAcOH (3 mL) に溶かし、それにトリメトキシメタン (377 mg、3.55ミリモル) を添加し、室温で攪拌した。30分後、NaN₃ (231 mg、3.55ミリモル) を加え、室温で16時間攪拌した。その反応混合物に水を加え、沈殿物を形成させた。混合物を濾過し、固形残渣を集め、濾液をEtOAcで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗固体を得、次にそれを集めた元の固形残渣と合わせた。その粗材料を順相クロマトグラフィーに付して精製し、4- (3-クロロ-2-フルオロ-6- (1H-テトラゾール-1-イル) フェニル) -6-メトキシピリミジン (367 mg、収率100%) を得た。MS (ESI) m/z : 307.08 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)

50

δ 8.78 (s, 1H)、8.59 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、7.71 (dd, $J=8.7$ 、7.4 Hz, 1H)、7.38 (dd, $J=8.6$ 、1.8 Hz, 1H)、6.86 (dd, $J=1.9$ 、1.2 Hz, 1H)、3.98 (s, 3H)

【0393】

17B. 6-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール¹⁰の調製

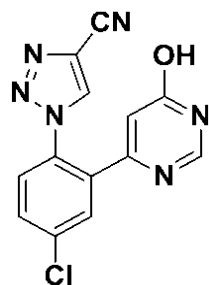
4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン(50mg、0.163ミリモル)、NaI(244mg、1.630ミリモル)をACN(1.6ml)に溶かして溶液とし、それにTMSCl(0.2ml、1.630ミリモル)を添加した。得られた反応混合物を室温で23時間攪拌した。その反応混合物にセライト(登録商標)を加え、スラリーを濾過し、集めた有機体を濃縮した粗固体を得た。順相クロマトグラフィーに付して精製し、つづいてEt₂Oでトリチュレートし、6-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール(46mg、収率96%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 293.08 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 9.75 (s, 1H)、8.40 (s, 1H)、8.28 (dd, $J=8.7$ 、7.6 Hz, 1H)、7.97 (dd, $J=8.7$ 、1.7 Hz, 1H)、7.02 (s, 1H)

【0394】

中間体18²⁰

1-[4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリルの調製

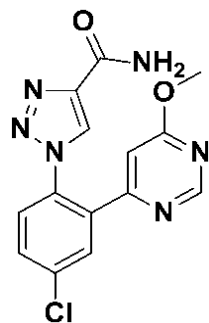
【化114】



【0395】

18A. 1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド³⁰の調製

【化115】



【0396】

1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド(300mg、収率80%)は、中間体9Cにおいて記載されるように、4-{5-クロロ-2-[4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-メトキシピリミジンの調製について記載される操作と同様の方法にて、エチニルトリメチルシランの代わりにプロパー⁵⁰

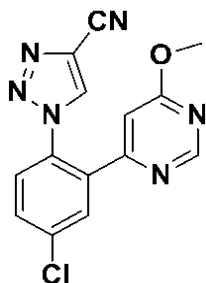
2-インアミド (176 mg、2.55 ミリモル) を用いることで調製された。MS (ESI) m/z : 331.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.66 (d, J=0.7 Hz, 1H)、8.16 (s, 1H)、7.76 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.62 (dd, J=8.5、2.3 Hz, 1H)、7.51 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.05 (brs, 1H)、6.53 (d, J=0.9 Hz, 1H)、5.66 (brs, 1H)、3.97 (s, 3H)

【0397】

18B. 1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリルの調製

【化116】

10



【0398】

1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド (91 mg、0.28 ミリモル) および TEA (115 μ l、0.83 ミリモル) の EtOAc (6.88 ml) 中懸濁液に、T3P (登録商標) (EtOAc 中 50%) (0.49 ml、0.83 ミリモル) を滴下して加えた。該反応物をマイクロ波にて 120℃ で 1 時間にわたって処理した。さらなる TEA (115 μ l、0.83 ミリモル) および T3P (登録商標) (EtOAc 中 50%) (0.49 ml、0.83 ミリモル) を添加し、該反応物をマイクロ波にて 120℃ でさらに 30 分間処理した。該反応物を EtOAc で希釈し、水、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル (91 mg、収率 100%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 313.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.62 (d, J=0.9 Hz, 1H)、8.17 (s, 1H)、7.73 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.65 (dd, J=8.5、2.3 Hz, 1H)、7.51 (d, J=8.6 Hz, 1H)、6.65 (d, J=1.1 Hz, 1H)、4.00 (s, 3H)

20

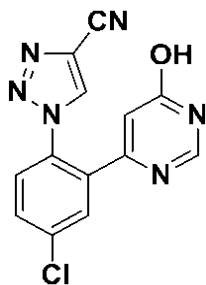
30

【0399】

18C. 1-[4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリルの調製

【化117】

40



【0400】

1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル (91 mg、0.29 ミリモル) の ACN (

50

3 mL) 中懸濁液に、TMSI (0.2 mL、1.47 ミリモル) を室温で添加し、その溶液を 50 °C で 15 時間加熱した。該反応物を 10 % Na₂S₂O₃ および飽和 NaHCO₃ に注ぎ、ついで EtOAc (3 x) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄した。放置すると、その有機層より固体が沈降した。その固体を濾過し、EtOAc で濯ぎ、風乾させて 1- [4-クロロ-2- (6-ヒドロキシピリジン-4-イル) フェニル] -1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル (60 mg、収率 69.0 %) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 299.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.66 (dd, J = 8.5、2.3 Hz, 1H)、7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.55 (s, 1H)

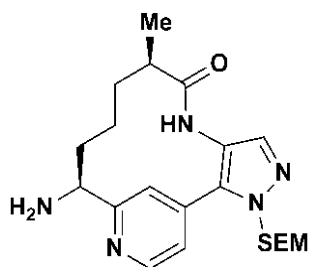
10

【0401】

中間体 19

(9R,13S)-13-アミノ-9-メチル-3- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} -3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化118】



20

【0402】

19A. 4-ニトロ-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピラゾールの調製

4-ニトロ-1H-ピラゾール (5.0 g、44.2 ミリモル) の 0 °C で THF (100 mL) 中溶液に、N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサナミン (0.948 mL、4.43 ミリモル) を添加し、つづいて SEM-Cl (12.55 mL、70.7 ミリモル) を滴下して加えた。次に該反応混合物を徐々に加温して室温にし、一夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-ニトロ-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピラゾールを透明な油 (2.4 g、収率 21 %) として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H)、8.10 (s, 1H)、5.46 (s, 2H)、3.67-3.55 (m, 2H)、0.99-0.90 (m, 2H)、0.05-0.03 (m, 9H)

30

【0403】

19B. (S)- (1- (4- (4-ニトロ-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル) カルバミン酸ベンジルの調製

N₂ をフラッシュした圧力バイアルに、(S)- (1- (4-クロロピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル) カルバミン酸ベンジル (中間体 23 にて記載されるように調製) (1.9 g、6.00 ミリモル)、4-ニトロ-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) -1H-ピラゾール (中間体 41A にて記載されるように調製) (1.6 g、6.60 ミリモル)、ジ (アダマンタ-1-イル) (ブチル) ホスフィン (0.323 g、0.90 ミリモル)、PvOH (0.209 mL、1.80 ミリモル) および K₂CO₃ (2.48 g、17.9 ミリモル) を添加した。次に該上記した混合物に、N,N-ジメチルアセトアミド (45 mL) を加え、該バイアルを N₂ で 5 分間パージした。この混合物に、Pd(OAc)₂ (0.135 g、0.600 ミリモル) を加えた。該反応混合物を N₂ で再びパージした。そのバイアルを密封し、マイクロ波にて 120 °C で 1 時間加熱した。該反応混合物を室温に冷却し、10 % 水性 LiCl (15 mL) と EtOAc

40

50

(30 mL) の間に分配した。水層を EtOAc (2 x 20 mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (15 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させた。次に粗生成物を順相クロマトグラフィーを用いて精製し、(S) - (1 - (4 - (4 - ニトロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸ベンジル (1.92 g、収率 58%) を褐色油として得た。MS (ESI) m/z : 524.2 (M+H)⁺

【0404】

19C. (S) - (1 - (4 - (4 - アミノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸ベンジルの調製

(S) - (1 - (4 - (4 - ニトロ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸ベンジル (1.92 g、3.68 ミリモル) (中間体 41B にて記載されるように調製) の MeOH (20 mL) および AcOH (2 mL) 中溶液を 40 °C で加熱した。ついでその上記した透明溶液に、Zn (0.481 g、7.35 ミリモル、3 回 (50 : 25 : 25%) に分けて) をゆっくりと添加し、その同じ温度で 5 分間攪拌させた。反応混合物を LCMS でモニター観察し、反応が完了するとすぐに、その冷却した反応混合物に 2.0 g の K₂CO₃ (AcOH 1 mL につき 1 g) および 2 mL の水を添加した。反応混合物を 5 分間攪拌し、ついでセライト (登録商標) パッドで濾過し、濃縮して粗生成物を得た。次にその粗生成物を EtOAc (30 mL) と飽和 NaHCO₃ (15 mL) 溶液の間に分配した。有機層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。次に粗生成物を順相クロマトグラフィーを用いて精製し、(S) - (1 - (4 - (4 - アミノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸ベンジル (1.15 g、収率 63%) を淡黄色油として得た。MS (ESI) m/z : 494.4 (M+H)⁺

【0405】

19D. ((S) - 1 - (4 - (4 - ((R) - 2 - メチルブター - 3 - エンアミド) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸ベンジルの調製

N₂ でフラッシュした 250 mL の RBF に、(S) - (1 - (4 - (4 - アミノ - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸ベンジル (1.15 g、2.33 ミリモル) (実施例 41C にて記載されるように調製)、および EtOAc (15 mL) の溶液を添加した。その溶液を -10 °C に冷却し、(R) - 2 - メチルブター - 3 - エン酸 (中間体 2 において調製) (350 mg、3.49 ミリモル)、ピリジン (0.564 mL、6.99 ミリモル) および T3P (登録商標) (2.77 mL、4.66 ミリモル) を添加した。冷却浴を取り外し、該溶液を室温にまで加温させ、次に 20 時間にわたって攪拌した。水 (20 mL) および EtOAc (20 mL) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。有機相を分離し、水層を EtOAc (20 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して真空下で濃縮した。順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAc の勾配で溶出して精製し、((S) - 1 - (4 - (4 - ((R) - 2 - メチルブター - 3 - エンアミド) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸ベンジル (1.12 g、収率 79%) を得た。MS (ESI) m/z : 576.4 [M+H]⁺

【0406】

19E. N - [(9R, 10E, 13S) - 9 - メチル - 8 - オキソ - 3 - {[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16 - ヘキサエン - 13 - イ

10

20

30

40

50

ル] カルバミン酸ベンジルの調製

N_2 をフラッシュした、250 mL の三ツ口 R B F に、((S) - 1 - (4 - (4 - (R) - 2 - メチルブター 3 - エンアミド) - 1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ブター 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸ベンジル (1.12 g、1.945 ミリモル) (中間体 41 D にて記載されるように調製) の D C E (18 mL) 中溶液を添加した。該溶液に A r を 15 分間を散布した。第二世代グラブス触媒 (662 mg、0.778 ミリモル) を一度に添加した。反応混合物をマイクロ波にて 120 °C で 30 分間加熱した。室温に冷却した後、溶媒を除去し、残渣を順相クロマトグラフィーに付し、D C M / M e O H の勾配で溶出して精製し、N - [(9 R, 10 E, 13 S) - 9 - メチル - 8 - オキソ - 3 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 10, 14, 16 - ヘキサエン - 13 - イル] カルバミン酸ベンジル (477 mg、収率 42 %) を黄褐色固体として得た。M S (E S I) m / z : 548.3 [M + H] ⁺

10

【0407】

19 F. (9 R, 13 S) - 13 - アミノ - 9 - メチル - 3 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オンの調製

P d / C (0.93 g、0.871 ミリモル) を、N - [(9 R, 10 E, 13 S) - 9 - メチル - 8 - オキソ - 3 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 10, 14, 16 - ヘキサエン - 13 - イル] カルバミン酸ベンジル (477 mg、0.871 ミリモル) (中間体 41 E にて記載されるように調製) の E t O H (20 mL) 中溶液を含有する 250 mL のパール (Parr) 水添フラスコに加えた。該フラスコを N_2 でパージし、 H_2 で 55 p s i に加圧し、4 時間攪拌させた。反応物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濃縮して (9 R, 13 S) - 13 - アミノ - 9 - メチル - 3 - { [2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル } - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン (245 mg、収率 64 %) を黄褐色固体として得た。M S (E S I) m / z : 416.4 [M + H] ⁺

20

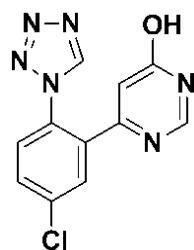
30

【0408】

中間体 20

6 - [5 - クロロ - 2 - (1 H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] ピリミジン - 4 - オールの調製

【化 119】



40

【0409】

20 A. 4 - [5 - クロロ - 2 - (1 H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - メトキシピリミジンの調製

4 - クロロ - 2 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アニリン (0.507 g、2.151 ミリモル) を A c O H (5.4 mL) に溶かし、その溶液にトリメトキシメタン (0.685 g、6.45 ミリモル) を加え、得られた溶液を室温で 30 分間攪拌した。その時間の経過した後、 NaN_3 (0.420 g、6.45 ミリモル) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。水を加えて沈殿物を形成させた。該沈殿物を濾過で集め、濾液

50

をEtOAcで抽出し、次にそれをブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮し、粗固体を得た。固形残渣を合わせ、順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン(0.59g、収率95%)を灰白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 289.08 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.76(s, 1H)、8.62(d, J=0.9Hz, 1H)、7.74(d, J=2.2Hz, 1H)、7.66(dd, J=8.5、2.3Hz, 1H)、7.52(d, J=8.4Hz, 1H)、6.65(d, J=1.1Hz, 1H)、3.99(s, 3H)

【0410】

20B. 6-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール
の調製

10

4-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン(0.59g、2.044ミリモル)、NaI(3.06g、20.44ミリモル)のACN(20.44ml)中溶液に、TMSCl(2.6ml、20.44ミリモル)を添加し、該反応物を室温で16時間攪拌した。セライト(登録商標)を該反応混合物に添加し、そのスラリーを濾過し、濃縮して固形物の粗混合物を得た。固体を順相クロマトグラフィーに付して精製し、次にEtOAcから再結晶し、6-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール(370mg、収率66%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 275.08 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 12.62(b r s, 1H)、9.72(s, 1H)、7.97(d, J=0.7Hz, 1H)、7.92(d, J=2.2Hz, 1H)、7.87-7.83(m, 1H)、7.82-7.78(m, 1H)、6.48(d, J=0.7Hz, 1H)

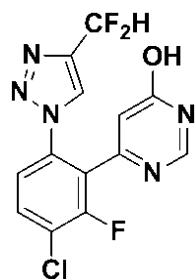
20

【0411】

中間体21

6-(3-クロロ-6-(4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール
の調製

【化120】



30

【0412】

21A. (1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノールの調製

冷却(0℃)した、4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン(1.058g、4.17ミリモル)の透明で黄色のACN(59.6ml)中溶液に、亜硝酸イソアミル(0.84ml、6.26ミリモル)を添加し、つづいてTMSN₃(0.82ml、6.26ミリモル)を滴下して加えた。10分後、冷却浴を取り外し、反応物を加温して室温にした。プロパルギルアルコール(0.75ml、12.51ミリモル)およびCu₂O(0.060g、0.42ミリモル)を添加した。1時間後、該反応物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色油を得た。その粗生成物を順相クロマトグラフィーに付して精製し、(1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール(0.8g、収率57.1%)を黄色泡沫体として得た。MS(ESI) m/z: 336.1 (M+H)⁺

40

50

; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H)、7.69–7.62 (m, 2 H)、7.37 (dd, $J=8.6$ 、1.5 Hz, 1 H)、6.81 (t, $J=1.2$ Hz, 1 H)、4.76 (d, $J=5.9$ Hz, 2 H)、4.00 (s, 3 H)、2.18 (t, $J=6.1$ Hz, 1 H)

【0413】

21 B. 1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボアルデヒドの調製

(1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メタノール (0.8 g、2.38 ミリモル) の DMSO (9.53 ml) 中溶液に、IBX (0.734 g、2.62 ミリモル) を添加し、該反応物を室温で攪拌した。18 時間経過した後、水および飽和 NaHCO_3 を加え、その反応混合物を EtOAc (2 x) で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボアルデヒド (0.64 g、収率 80%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 334.4 (M+H) $^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.12 (s, 1 H)、8.60 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H)、8.25 (s, 1 H)、7.71 (dd, $J=8.6$ 、7.5 Hz, 1 H)、7.39 (dd, $J=8.6$ 、1.8 Hz, 1 H)、6.88 (dd, $J=1.8$ 、1.1 Hz, 1 H)、4.01 (s, 3 H)

【0414】

21 C. 4-(3-クロロ-6-(4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジンの調製

1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボアルデヒド (0.3 g、0.9 ミリモル) の DCM (24 ml) 中溶液に、DAST (0.54 ml、4.09 ミリモル) を添加した。該反応物を室温で 22 時間攪拌した。該反応物に水を加え、その得られた混合物を DCM で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-(3-クロロ-6-(4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン (0.256 g、収率 80%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 356.1 (M+H) $^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H)、7.94 (t, $J=1.3$ Hz, 1 H)、7.69 (dd, $J=8.6$ 、7.5 Hz, 1 H)、7.39 (dd, $J=8.6$ 、1.8 Hz, 1 H)、7.00–6.69 (m, 2 H)、4.00 (s, 3 H)

【0415】

21 D. 6-(3-クロロ-6-(4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オールの調製

4-(3-クロロ-6-(4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン (0.256 g、0.72 ミリモル) の透明で黄色の HOAc (3.6 ml) および 48% 水性 HBr (4.07 ml、36.0 ミリモル) 中溶液を 65 °C で 3 時間加温し、次に該反応物を室温に冷却して濃縮した。その黄色ガムを EtOAc に懸濁させ、飽和 NaHCO_3 (2 x)、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を Et₂O (3 ml) に懸濁させ、音波処理に付して濾過した。固体を Et₂O (2 ml) で濯ぎ、吸引しながら風乾させて、6-(3-クロロ-6-(4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール (0.23 g、収率 94%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 342.0 (M+H) $^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (t, $J=1.4$ Hz, 1 H)、8.05 (d, $J=0.9$ Hz, 1 H)、7.86 (dd, $J=8.6$ 、7.7 Hz,

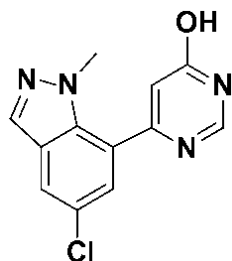
1 H)、7.57 (dd, $J=8.7$ 、 1.7 Hz, 1 H)、6.98 (t, $J=54.0$ Hz, 1 H)、6.58 (t, $J=1.2$ Hz, 1 H); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ -114.68 (s)、-115.20 (s)

【0416】

中間体 22

6-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)ピリミジン-4-オールの調製

【化121】



10

【0417】

22A. 7-ブロモ-5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾールの調製

7-ブロモ-5-クロロ-1H-インダゾール (5.0 g、21.60ミリモル) および K_2CO_3 (14.93 g、108ミリモル) の DMSO (24.91 ml) 中溶液に、 CH_3I (1.62 ml、25.9ミリモル) を室温にて添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水で希釈し、得られた固体をブフナー漏斗を介して濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させた。立体異性体を順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAcの勾配で溶出して分離し、カラムより流出する第1の異性体は7-ブロモ-5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール (2.83 g、53.4%) であり、 ^1H NMR および負のNOEより確認された。MS (ESI) m/z : 245 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ および 247 ($\text{M}+2+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12-8.09 (m, 1 H)、7.88 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H)、7.67 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H)、4.32 (s, 3 H)

20

【0418】

22B. 5-クロロ-1-メチル-7-(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-インダゾールの調製

30

7-ブロモ-5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール (1.0 g、4.07ミリモル) の室温でのジオキサン (20.37 ml) 中攪拌溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ (1,3,2-ジオキサボロラン) (1.190 g、4.68ミリモル) および KOAc (1.839 g、18.74ミリモル) を添加した。該反応物を Ar (3x) でパージした。Pd(dppf)Cl₂·DCM複合体 (0.266 g、0.326ミリモル) を添加し、該反応物を再び Ar でパージし、90℃に加熱した。一夜攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc (3x) で抽出し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を順相カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAcの勾配で溶出して精製し、5-クロロ-1-メチル-7-(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-インダゾール (0.47 g、収率39.4%) を油状物として得、それを放置してゆっくりと固化させた。MS (ESI) m/z : 293.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ および 295.0 ($\text{M}+2+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (s, 1 H)、7.80 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H)、7.71 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H)、4.23 (s, 3 H)、1.40 (s, 12 H)

40

【0419】

22C. 5-クロロ-7-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾールの調製

ラージマイクロ波バイアルに、4-クロロ-6-メトキシピリミジン (0.201 g、

50

1.391ミリモル)、5-クロロ-1-メチル-7-(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-インダゾール(0.407g、1.391ミリモル)、およびDME(5.56ml)/EtOH(0.696ml)中2M水性Na₂CO₃(0.70ml、1.391ミリモル)を添加した。その混合物をArで数分間パージし、PdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂アダクト(0.114g、0.139ミリモル)を添加し、次に90℃で加熱した。4時間後、その反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して橙色-褐色の残渣を得た。粗材料を順相カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAcの勾配で溶出して精製し、5-クロロ-7-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール(0.382、100%)を固体として得た。MS(ESI) m/z: 275.1 (M+H)⁺および277.1 (M+2+H)⁺

10

【0420】

22D. 6-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)ピリミジン-4-オール調製の調製

5-クロロ-7-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1-メチル-1H-インダゾール(0.382g、1.391ミリモル)の透明で黄色のAcOH(3ml)および48%水性HBr(1.639ml、14.49ミリモル)中溶液を85℃で加温した。3時間後、反応混合物を濃縮した。残渣をEtOAcに溶かし、飽和NaHCO₃で洗浄した。水層をさらなるEtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。得られた固体をEt₂Oに懸濁させ、濾過し、真空下で乾燥させて6-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)ピリミジン-4-オール(0.085g、23.5%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 261.0 (M+H)⁺および263.0 (M+2+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.78(b r s, 1H)、8.32(s, 1H)、8.13(s, 1H)、7.97(d, J=1.8Hz, 1H)、7.46-7.36(m, 1H)、6.66(s, 1H)、3.87(s, 3H)

20

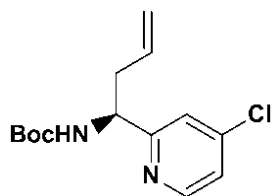
【0421】

中間体23

N-[(1S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

30

【化122】



【0422】

23A. 4-クロロ-2-[(E)-2-[(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]エチニル]ピリジンの調製

40

S-(E)-tert-ブチルスルフィニアミド(0.856g、7.06ミリモル)のDCM(14.13mL)中溶液に、CuSO₄(2.481g、15.54ミリモル)および4-クロロピコリナルデヒド(1.0g、7.06ミリモル)を連続して添加した。The その白色懸濁液を室温で攪拌した。3時間後、その褐色懸濁液をセライト(登録商標)を通して濾過し、DCMで溶出し、透明で褐色の濾液を得た。濃縮して粗生成物を褐色油(重さが1.85g)として得た。順相クロマトグラフィーに付して精製し、N-[(1S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(1.31g)を透明な黄色油として得た。MS(ESI) m/z: 245.0 (M+H)⁺

50

【0423】

23B. (R)-N-[(1S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの調製

冷却(0-5℃)した、 InCl_3 (13.56 g、61.3ミリモル)のTHF (170 mL)中混合物に、 Et_2O 中臭化1Mアリルマグネシウム (62 mL、61.3ミリモル)を30分間にわたって滴下して加えた。反応物を加温して室温にした。1時間後、4-クロロ-2-[(E)-2-[(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]エテニル]ピリジン (10 g、40.9ミリモル)の EtOH (170 mL)中溶液を反応混合物に添加した。2-3時間後、該反応物を真空下で50-55℃にて濃縮した。粗材料を EtOAc (200 mL)と水 (50 mL)の間に分配し、層を分離した。水層を EtOAc (2 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、(R)-N-[(1S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (13.5 g、106%)を黄色油として得た。MS (ESI) m/z : 287.2 (M+H)⁺

10

【0424】

23C. (1S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-アミンの調製

(R)-N-[(1S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (75 g、261ミリモル)を MeOH (1500 mL)に溶かした。6N HCl (750 mL、4.5モル)を添加した。該反応物を室温で2-3時間攪拌し、次に濃縮した。残渣を水 (2 L)で希釈し、 EtOAc (500 mL)で洗浄した。水層を飽和水性- Na_2CO_3 で塩基性にし、ついで EtOAc (3 x 1 L)に抽出した。有機層を合わせ、水 (1 L)およびブライン (1 L)で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、50-55℃の真空下で濃縮し、(1S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-アミン (43 g、90%)を得た。MS (ESI) m/z : 183.2 (M+H)⁺

20

【0425】

23D. N-[(1S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

(1S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-アミン (42 g、230ミリモル)を DCM (420 mL)に溶かし、 Et_3N (32.1 mL、230ミリモル)を添加し、つづいて BOC_2O (53.4 mL、230ミリモル)を滴下して加えた。該反応物を室温で2-3時間攪拌した。該反応物を過剰量の DCM (1 L)で希釈し、水 (500 mL)およびブライン (500 mL)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、N-[(1S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (61 g、86%)を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 283.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, 1H)、7.26-7.16 (dd, 2H)、5.69-5.61 (m, 1H)、5.59 (bs, 1H)、5.07-5.03 (m, 2H)、4.76 (bs, 1H)、2.62-2.55 (m, 2H)、1.42 (s, 9H)

30

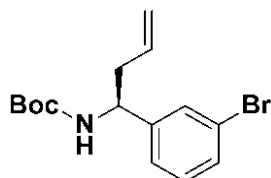
40

【0426】

中間体24

N-[(1S)-1-(3-ブロモフェニル)ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 1 2 3】



【0 4 2 7】

2 4 A. (R)-N-[(1E)-3-(3-bromophenyl)prop-1-en-1-yl]-2-methylpropan-2-sulfonamide の調製

3-ブロモベンズアルデヒド (7.8 g, 42.2 ミリモル) に、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (5.11 g, 42.2 ミリモル)、 Cs_2CO_3 (20.60 g, 63.2 ミリモル) / DCM (211 ml) を添加し、得られた反応混合物を 5 日間攪拌した。次に反応混合物をブライン (50 ml) と DCM (50 ml) とで分配させた。水層を DCM (2 x 50 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (25 ml) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよび EtOAc を用いて精製し、(R)-N-[(1E)-3-(3-bromophenyl)prop-1-en-1-yl]-2-methylpropan-2-sulfonamide (11.8 g, 97%) をコハク色油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H)、8.02 (t, $J=1.8$ Hz, 1H)、7.74 (dt, $J=7.7$ 、1.2 Hz, 1H)、7.64 (ddd, $J=8.0$ 、2.0、1.0 Hz, 1H)、7.36 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、1.34–1.22 (m, 9H); MS (ESI) m/z : 290 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【0 4 2 8】

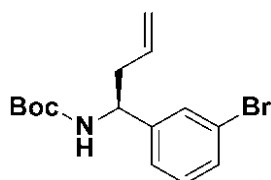
2 4 B. (R)-N-[(1S)-1-(3-bromophenyl)but-3-en-1-yl]-2-methylpropan-2-sulfonamide の調製

0℃に冷却した、三ツ口フラスコ中の、(R)-N-[(1E)-3-(3-bromophenyl)prop-1-en-1-yl]-2-methylpropan-2-sulfonamide (11.8 g, 40.9 ミリモル) / THF (190 ml) に、臭化アリル (3.90 ml, 45.0 ミリモル) および In (6.58 g, 57.3 ミリモル) を添加した。室温で 18 時間攪拌した後、該反応物を 50℃で 6 時間加熱し、次に室温で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) を通して濾過し、濾液を水 (100 ml) でクエンチさせた。粘性の透明なゼラチン材料が水層中に形成した。有機液を EtOAc (4 x 75 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、濾過して濃縮し、(R)-N-[(1S)-1-(3-bromophenyl)but-3-en-1-yl]-2-methylpropan-2-sulfonamide を透明な油 (9.6 g, 71%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (t, $J=1.8$ Hz, 1H)、7.41 (dt, $J=7.6$ 、1.6 Hz, 1H)、7.26–7.18 (m, 2H)、5.79–5.66 (m, 1H)、5.23–5.16 (m, 2H)、4.46 (ddd, $J=8.1$ 、5.6、2.0 Hz, 1H)、3.69 (s, 1H)、2.63–2.53 (m, 1H)、2.53–2.40 (m, 1H)、1.23–1.19 (m, 9H)

【0 4 2 9】

2 4 C. N-[(1S)-1-(3-bromophenyl)but-3-en-1-yl]カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 1 2 4】



【0 4 3 0】

10

20

30

40

50

(R)-N-[(1S)-1-(3-ブロモフェニル)ブター3-エン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(9.6 g、29.1ミリモル)/MeOH(300 ml)に濃HCl(4 ml)を添加した。3時間後、反応混合物を濃縮し、残渣をDCM(300 ml)に溶かし、0℃に冷却し、次にTEA(16.20 ml、116ミリモル)およびBoc₂O(6.75 ml、29.1ミリモル)/DCM(20 ml)を添加した。18時間後、さらなるBoc₂O(1 g)を添加し、該反応物を4時間攪拌した。該反応物を水(100 ml)でクエンチさせ、DCM(3 x 50 ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50 ml)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサンおよびEtOAcを溶出液として用いて精製し、N-[(1S)-1-(3-ブロモフェニル)ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(7.3 g、77%)を白色固体として得た。MS(E SI)

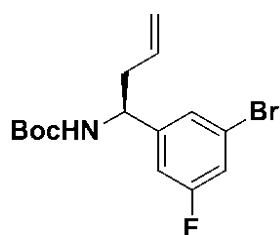
10

【0431】

中間体25

N-[(1S)-1-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸エステルの調製

【化125】



20

【0432】

25A. (R)-N-[(1E)-1-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)メチリデン]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムドの調製

3-ブロモ-5-フルオロベンズアルデヒド(25 g、123モル)をDCM(200 mL)に溶かし、それに(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(14.96 g、123モル)およびCs₂CO₃(40.2 g、123モル)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。この時間の経過後、該反応混合物を濾過して濃縮し、黄色油を得た。その黄色油を120 gシリカゲルISCOカラムを用い、ヘキサンおよびEtOAcで溶出して精製し、(R)-N-[(1E)-1-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)メチリデン]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド(35 g、93%)を黄色油として得た。¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.58-8.55(m, 1H)、8.05-7.98(m, 1H)、7.84-7.76(m, 2H)、1.20(s, 9H); LCMS m/z 306.1(M+H)

30

【0433】

25B. (R)-N-[(1S)-1-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)ブター3-エン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィナムドの調製

40

N-[(1E)-1-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)メチリデン]-2,2-ジメチルプロパンアミド(35 g、114モル)をラージ三ツ口フラスコに入れたTHF(500 mL)に溶かし、Arをフラッシュさせた。その溶液を0℃に冷却し、In粉末(18.4 g、160モル)を添加し、つづいて臭化アリル(15.2 g、126モル)を滴下して加えた。該反応物を0℃で2時間攪拌し、次に氷浴を取り外し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。該反応物を水(2 L)でクエンチさせ、ゼラチン材料をセライト(登録商標)を通して濾過した。濾液を濃縮して油状塊を得た。その粗材料を水(2 L)に溶かし、有機層をEtOAc(4 x 200 mL)で抽出し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮し、油状物を得た。その油性液体を、シリカゲルISCOカラムに付し、DCM/MeOHで溶出して精製し、(R)-N-[(1S)-1-(3-ブロモ-5-フルオロフ

50

エニル) ブター-3-エン-1-イル] - 2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (34.9 g、収率88%) を半固体の塊として得た。LCMS m/z 348.2 (M+H) ; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 7.44-7.38 (m, 2H)、7.26-7.20 (m, 1H)、5.79-5.65 (m, 1H)、5.46-5.42 (m, 1H)、5.04-4.98 (m, 2H)、4.41-4.34 (m, 1H)、2.69-2.59 (m, 1H)、2.49-2.43 (m, 1H)、1.09 (s, 9H)

【0434】

25C. N-[(1S)-1-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル) ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸エステルの調製

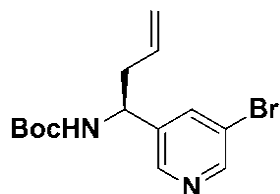
(R)-N-[(1S)-1-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル) ブター-3-エン-1-イル] - 2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (21.9 g、100モル) をMeOH (100 mL) に溶かし、その0℃に冷却した溶液に濃HCl (50 mL) を滴下して加え、ついで該反応物を0℃で48時間攪拌した。この時間の経過後、反応混合物を濃縮し、白色固体の塊を得た。その残渣を水 (1 L) に溶かし、有機物をEtOAc (2 x 200 mL) で抽出し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色油 (11.5 g) を得た。水層をNaOHで塩基性にし、有機層をEtOAc (2 x 300 mL) で抽出し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色油 (18 g) を得た。油状物を合わせ、DCM (500 mL) に溶かし、これにBoc₂O (22 g) を、つづいてTEA (15 mL) を加え、反応混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、330 g シリカゲルISCOカラムを通し、ヘキサンおよびEtOAcで溶出して精製し、白色固体を得た。その白色固体をヘキサンでトリチュレートし、沈殿物を濾過で集め、N-[(1S)-1-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル) ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸エステル (29.5 g、収率87%) を得た。

【0435】

中間体26

N-[(1S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル) ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸エステルの調製

【化126】



【0436】

26A. (R)-N-[(1E)-1-(5-クロロピリジン-3-イル) メチリデン] - 2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの調製

5-ブロモニコチンアルデヒド (6.6 g、35.9ミリモル) をDCM (200 mL) に溶かした。該溶液に、Cs₂CO₃ (11.68 g、35.9ミリモル) および(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (4.34 g、35.9モル) を添加し、次に該反応混合物を室温で一夜攪拌した。無機物を濾過し、濾液を濃縮して(R)-N-[(1E)-1-(5-クロロピリジン-3-イル) メチリデン] - 2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドを油状物 (10.4 g、収率100%) として得た。LCMS m/z = 291.3

【0437】

26B. (R)-N-[(1S)-1-(5-クロロピリジン-3-イル) ブター-3-エン-1-イル] - 2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの調製

(R)-N-[(1E)-1-(5-クロロピリジン-3-イル) メチリデン] - 2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (10.36 g、35.8ミリモル) の0℃でのTHF (150 mL) 中溶液に、In (5.76 g、50.2ミリモル) 粉末を、つづいて臭化ア

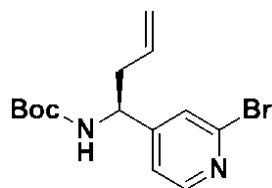
リル (3.72 mL、43.0 ミリモル) を添加した。反応混合物を密封し、0℃で1時間激しく攪拌し、次に室温に加温し、一夜攪拌した。反応物は、インジウム金属が細粒を形成することに伴って、淡黄色から緑がかった黄色に、そして暗緑色がかった黄色へと徐々に変色した。緑がかった黒色の不均一な溶液のLCMSは、所望の生成物のピークおよび質量を示した。溶液をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、EtOAcで洗浄した。溶液を濃縮して黄色固体の塊を得た。該固体をMeOH (100 mL) に溶かし、ジオキサン中4N HCl溶液 (25 mL) を添加した。得られた溶液を室温で攪拌した。6時間後、濃HCl (1 mL) を加え、攪拌を1時間続けた。反応混合物を濃縮して黄色固体を得た。その固体をTHFとジオキサンとDCM (1:1:1、200 mL) との混合液に溶かした。この溶液にTEA (20 mL) を加え、つづいてBoc₂O (8.1 g、37.1 ミリモル) を添加し、該反応混合物を一夜攪拌した。LCMSは所望の生成物の形成を明らかにした。該反応混合物に水 (200 mL) を添加し、該混合物をセライト (登録商標) のパッドを通して濾過し、EtOAc (200 mL) で洗浄した。水層をEtOAc (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して赤褐色の油を得た。該粗材料を80 g シリカゲルISCOカラムに付し、ヘキサンおよびEtOAcで溶出して精製した。(R)-N-[(1S)-1-(5-クロロピリジン-3-イル) ブター-3-エン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドが淡黄色の半固体の塊として得られた (4.3 g、収率36.7%)。LCMS m/z 327.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61-8.59 (m, 1H)、8.51-8.48 (m, 1H)、7.77-7.74 (m, 1H)、5.76-5.63 (m, 1H)、5.23-5.14 (m, 2H)、5.00-4.84 (m, 1H)、4.83-4.70 (m, 1H)、2.60-2.44 (m, 2H)、1.48-1.35 (m, 9H)

【0438】

中間体27

N-[(1S)-1-(2-ブロモピリジン-4-イル) ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチルの調製

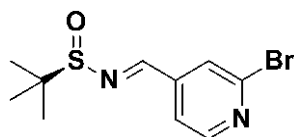
【化127】



【0439】

27A. (R)-N-[(1E)-(2-ブロモピリジン-4-イル) メチリデン]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの調製

【化128】



【0440】

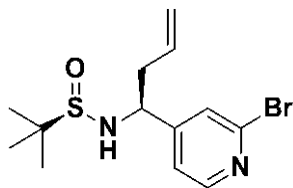
(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (13.03 g、108 ミリモル) およびCs₂CO₃ (52.5 g、161 ミリモル) のDCM (400 mL) 中攪拌懸濁液に、2-ブロモピリジン-4-カルボアルデヒド (20 g、108 ミリモル) を10分間にわたって添加した。ついで、該反応混合物を室温で18.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAc (50 mL) で希釈し、ブライン (3 x 20 mL) で洗浄した。有機層をMgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサンおよびEtOAcを溶出液として用いて精製し、(R)-N-[(1E)-(2-ブロモピリジン-4-イル) メチリデン]-2-メチルプロパン

ー2-スルフィニアミド (27.2 g、87%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 289-291.0 (M+H)⁺

【0441】

27B. (R)-N-[(1S)-1-(2-ブロモピリジン-4-イル)ブター3-エン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルホンアミドの調製

【化129】



10

【0442】

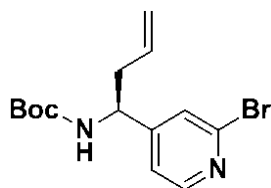
(R)-N-[(1E)-(2-ブロモピリジン-4-イル)メチリデン]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (0.73 g、2.52ミリモル) および In (0.435 g、3.79ミリモル) の THF (6 ml) 中溶液に、3-ブロモプロパー1-エン (0.458 g、3.79ミリモル) をゆっくりと添加し、得られた溶液を 60℃ で 18 時間加熱した。反応混合物を冷却し、セライト (登録商標) を通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣に EtOAc (100 ml) および 5% 水性 NaHCO₃ (1 L) を添加し、直ちにエマルジョンが形成した。懸濁液を濾紙を通して濾過した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサンおよび EtOAc を溶出液として用いて精製し、(0.62 g、74%) の (R)-N-[(1S)-1-(2-ブロモピリジン-4-イル)ブター3-エン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルホンアミドを黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 331-333.0 (M+H)⁺

20

【0443】

27C N-[(1S)-1-(2-ブロモピリジン-4-イル)ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化130】



30

【0444】

(R)-N-[(1S)-1-(2-ブロモピリジン-4-イル)ブター3-エン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (1.38 g、4.17ミリモル) の MeOH (10 ml) 中溶液に、ジオキサン中 4N HCl (5.21 mL、20.83ミリモル) を添加した。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、次に濃縮した。得られた残渣に ACN (10 ml)、TEA (5.8 ml、41.7ミリモル) および Boc₂O (1.818 g、8.33ミリモル) を添加した。18 時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を EtOAc に溶かし、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。得られた残渣を順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサンおよび EtOAc を溶出液として用いて精製し、N-[(1S)-1-(2-ブロモピリジン-4-イル)ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.80 g、58.7%) を淡黄色油として得た。MS (ESI) m/z : 324-326.1 (M+H)⁺

40

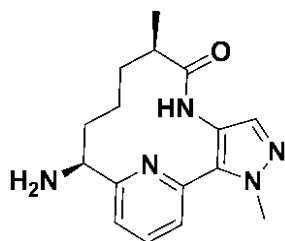
【0445】

中間体 28

(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

50

【化 1 3 1】



【0 4 4 6】

28 A. (S)-N-[(1E)-(6-クロロピリジン-2-イル)メチリデン]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの調製 10

(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (1.712 g、14.13ミリモル) のDCM (61.4 mL) 中溶液に、Cs₂CO₃ (6.91 g、21.19ミリモル) および6-クロロピコリンアルデヒド (2.0 g、14.13ミリモル) を添加した。その得られた白色懸濁液を室温で攪拌した。17時間後、反応物を濾過した。濾液をEtOAc (100 mL) で希釈し、ブライン (3 x 50 mL) で洗浄した。有機層をMgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、(S)-N-[(1E)-(6-クロロピリジン-2-イル)メチリデン]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (3.58 g、100%) を黄色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H)、7.99-7.94 (m, 1H)、7.79 (t, J=7.7 Hz, 1H)、7.45 (dd, J=7.9, 0.7 Hz, 1H)、1.28 (s, 10H) 20

【0 4 4 7】

28 B. (S)-N-[(1S)-1-(6-クロロピリジン-2-イル)ブタ-3-エン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの調製、および

28 C. (S)-N-[(1R)-1-(6-クロロピリジン-2-イル)ブタ-3-エン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミドの調製

【0 4 4 8】

(S)-N-[(1E)-(6-クロロピリジン-2-イル)メチリデン]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (1.73 g、7.07ミリモル) およびIn (0.92 g、10.60ミリモル) のTHF (17.7 mL) 中混合物に、3-ブロモプロパー1-エン (0.92 g、10.60ミリモル) をゆっくりと添加した。該反応物を60℃で一夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライト (登録商標) を通して濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、それで5.6:1の(S)-N-[(1S)-1-(6-クロロピリジン-2-イル)ブタ-3-エン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド:(S)-N-[(1R)-1-(6-クロロピリジン-2-イル)ブタ-3-エン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (2.42 g、58%) を褐色半固体として得た。MS (ESI) m/z: 287.4 (M+H)⁺ 30

【0 4 4 9】

28 D. (S)-2-メチル-N-[(1R)-1-[6-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]ブタ-3-エン-1-イル]プロパン-2-スルフィニアミド (ジアステレオマーA) の調製、および 40

28 E. (S)-2-メチル-N-[(1S)-1-[6-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]ブタ-3-エン-1-イル]プロパン-2-スルフィニアミド (ジアステレオマーB) の調製

N₂ をフラッシュした圧力バイアルに、(S)-N-[(1S)-1-(6-クロロピリジン-2-イル)ブタ-3-エン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド:(S)-N-[(1R)-1-(6-クロロピリジン-2-イル)ブタ-3-エン-1-イル]-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド (5.6:1) (2.18 g、7.60ミリモル)、1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール (0.966 g、7. 50

60ミリモル) (中間体32Aにて記載されるように調製)、ジ(アダマンター1-イル) (ブチル) ホスフィン (0.954 g、2.66ミリモル)、PvOH (0.300 ml、2.58ミリモル)、K₂CO₃ (3.62 g、26.2ミリモル)、Pd(OAc)₂ (0.341 g、1.52ミリモル) およびDMF (15.2 mL) を添加した。該バイアルをArでパージした。そのバイアルを密封し、120℃で一夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水とEtOAcの間で分配し、層を分離した。水層をEtOAc (3x) で抽出し、有機層を合わせて濃縮した。粗生成物は順相クロマトグラフィーを用いて精製し、つづいて逆相クロマトグラフィーによる第2の精製に付し、(S)-2-メチル-N-[(1R)-1-[6-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]ブター-3-エン-1-イル]プロパン-2-スルフィナムド (ジアステレオマーA) (0.275 g、13%) ; MS (ESI) m/z : 274.4 (M+H)⁺ ; および (S)-2-メチル-N-[(1S)-1-[6-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]ブター-3-エン-1-イル]プロパン-2-スルフィナムド (ジアステレオマーB) (1.2 g、57%) ; MS (ESI) m/z : 274.4 (M+H)⁺ を得た。

【0450】

28F N-[(1S)-1-[6-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

(1S)-1-(6-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-アミン (ジアステレオマーB) (1.2 g、3.18ミリモル) をMeOH (5 mL) およびジオキサン (25 mL) に溶かした。ジオキサン中4N HCl (4.8 mL、19.1ミリモル) を加えた。該反応物を室温で3時間攪拌し、ついで濃縮した。残渣をトルエンと一緒に蒸発させ、DCM (40 mL) に溶かし、0℃に冷却した。TEA (4.43 mL、31.8ミリモル) を加え、つづいてBOC₂O (0.738 mL、3.18ミリモル) を添加した。該反応物を0℃で15分間攪拌し、次に反応物を加温して室温にした。2時間後、該反応物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、N-[(1S)-1-[6-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (393 mg、収率33%) を橙色油として得た。MS (ESI) m/z : 374.5 (M+H)⁺ ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H)、7.84 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.55 (d, J=7.7 Hz, 1H)、7.38 (d, J=7.7 Hz, 1H)、5.77-5.58 (m, 1H)、5.40 (br s, 1H)、5.13-5.01 (m, 2H)、4.92 (d, J=6.8 Hz, 1H)、3.86 (s, 3H)、2.71-2.51 (m, 2H)、1.43 (s, 9H)

【0451】

28G. N-[(1S)-1-[6-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-[6-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (393 mg、1.05ミリモル) のMeOH (6.4 mL) 中溶液に、AcOH (0.64 mL) を添加した。反応混合物を45℃に加熱し、Zn粉末 (206 mg、3.16ミリモル) を少しずつ加えた。1時間後、さらなるZn (198 mg) を添加した。反応が終了した際に、該混合物を室温に冷却し、DCMと飽和NaHCO₃の間に分配し、層を分離した。水層をDCM (2x) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮し、N-[(1S)-1-[6-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (343 mg、収率95%) を黄色泡沫体として得た。MS (ESI

10

20

30

40

50

) m/z : 344.5 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.39 (dd, $J=7.8$ 、0.8 Hz, 1H)、7.25–7.18 (m, 1H)、7.14 (d, $J=7.7$ Hz, 1H)、5.70 (ddt, $J=17.1$ 、10.2、7.0 Hz, 1H)、5.46 (d, $J=6.8$ Hz, 1H)、5.13–4.99 (m, 2H)、4.89 (d, $J=6.8$ Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、2.71–2.53 (m, 2H)、1.49–1.30 (m, 9H)

【0452】

28H. N-[(1S)-1-(6-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル}ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル

N-[(1S)-1-[6-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (343 mg、0.999ミリモル) / EtOAc (3.33 ml) に、(R)-2-メチルブター-3-エン酸 (0.150 g、1.498ミリモル) (中間体2にて記載されるように調製) の EtOAc (1 ml) 中溶液を添加した。該混合物を0℃に冷却し、ピリジン (0.24 ml、3.0ミリモル) を加え、つづいて EtOAc 中50% T3P (登録商標) 溶液 (1.19 ml、1.50ミリモル) を添加した。2時間後、該反応物を飽和 NaHCO₃ と EtOAc の間に分配し、層を分離した。水層を EtOAc (2 x) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、ついで濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、N-[(1S)-1-(6-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル}ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (360 mg、85%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 426.5 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (brs, 1H)、8.30 (s, 1H)、7.82 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.40 (d, $J=7.9$ Hz, 1H)、7.32–7.19 (m, 1H)、6.01 (ddd, $J=17.4$ 、10.0、7.6 Hz, 1H)、5.78–5.57 (m, 1H)、5.35–5.04 (m, 5H)、4.91 (brs, 1H)、4.06 (s, 3H)、3.26–3.06 (m, 1H)、2.81–2.54 (m, 2H)、1.54–1.30 (m, 12H)

【0453】

28I. N-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-(6-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル}ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (140 mg、0.329ミリモル) の EtOAc (25 ml) 中溶液を Ar で20分間パージした。第二世代グラブス触媒 (0.112 g、0.132ミリモル) を添加し、その反応混合物を80℃で一夜加熱した。反応混合物を室温に冷却して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、ついで逆相クロマトグラフィーに供した。所望の生成物を含有するフラクションを飽和 NaHCO₃ で塩基性 (pH 約8) にし、ついで濃縮した。残渣を水と EtOAc の間に分配し、層を分離した。水層を DCM (3 x) および EtOAc (3 x) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過して濃縮し、N-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル (96 mg、収率66%) を得た。MS (ESI) m/z : 398.2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.12 (brs, 1H)、8.08 (s, 1H)、7.84 (t, $J=7.9$ Hz, 1H)、7.39 (dd, $J=7.9$ 、0.7 Hz, 1H)、7.32–7.24 (m, 1H)、5.98–5.83 (m, 1H)、5.55 (dd, $J=15.7$ 、7.4 Hz, 1H)、5.41 (d, $J=$

6.6 Hz, 1H)、5.04 (m, 1H)、4.10–4.03 (m, 3H)、3.15 (q, $J=7.3$ Hz, 1H)、2.84–2.56 (m, 2H)、1.51–1.32 (m, 12H)

【0454】

28J. N-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製、および

28K. N-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-2(6),4-ジエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

10

N-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.096g、0.024ミリモル)のEtOH(4ml)中溶液を、PtO₂(20mg)の存在下、20時間にわたって20psiのH₂で水素添加した。混合物を濾過し、MeOHおよびEtOAcで洗浄した。濾液を濃縮し、次に逆相クロマトグラフィーに付して精製し、フラクションを中和および抽出して、N-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-2(6),4-ジエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(20mg、収率20.4%)、MS(ESI)

m/z: 406.2 (M+H)⁺; およびN-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(68mg、収率70.5%)、MS(ESI) m/z: 400.2 (M+H)⁺を得た。

20

【0455】

28L. (9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

N-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.035g、0.088ミリモル)のDCM(0.5ml)中溶液に、TFA(0.2mL、2.60ミリモル)を添加した。1時間攪拌した後、該反応混合物を濃縮乾固させ、CH₃CNと共に蒸発させた。残渣を、MeOHに溶かし、NaHCO₃カートリッジ(ストラトスフェアSPE; 500mg、0.90ミリモルのローディング)に通すことで中和し、濾液を濃縮して(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(15mg、収率57%)を透明なガラス体として得た。MS(ESI) m/z: 300.5 (M+H)⁺

30

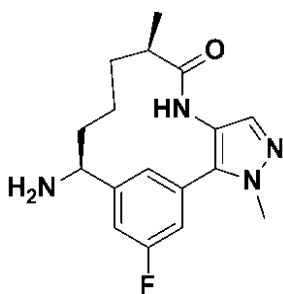
【0456】

中間体29

40

(9R,13S)-13-アミノ-16-フルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 1 3 2】



【0 4 5 7】

29 A. N-[(1S)-1-[3-フルオロ-5-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.19 g, 0.552 ミリモル)、1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール (0.070 g, 0.552 ミリモル)、ジ(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスフィン (0.059 g, 0.166 ミリモル)、ピバリン酸 (0.019 ml, 0.166 ミリモル)、 K_2CO_3 (0.229 g, 1.656 ミリモル) に、DMF (1.1 ml) を添加し、その混合物を Ar でパージした。Pd(OAc)₂ (0.025 g, 0.110 ミリモル) を添加し、該反応物を 120℃ で 18 時間攪拌した。該反応物を水 (15 ml) と EtOAc (30 ml) の間に分配した。水層を EtOAc (2 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (15 ml) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサンおよび EtOAc を溶出液として用いて精製し、N-[(1S)-1-[3-フルオロ-5-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.123 g, 57%) を黄色油として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23–8.17 (m, 1H)、7.22–7.16 (m, 1H)、7.10 (s, 1H)、7.01 (dt, J = 8.5、1.9 Hz, 1H)、5.76–5.60 (m, 1H)、5.22–5.11 (m, 2H)、4.90 (brs, 1H)、4.78 (brs, 1H)、3.78–3.69 (m, 3H)、2.60–2.48 (m, 2H)、1.41 (brs, 9H)

【0 4 5 8】

29 B. N-[(1S)-1-[3-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-[3-フルオロ-5-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.123 g, 0.315 ミリモル) をアセトン (5 ml) / 水 (1 ml) に溶かし、それを 0℃ に冷却し、NH₄Cl (0.084 g, 1.575 ミリモル) および Zn (0.206 g, 3.15 ミリモル) を添加した。氷浴を取り外した。3 時間後、反応物を濾過し、濾液を水 (10 ml) と EtOAc (30 ml) の間に分配した。水層を EtOAc (2 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 ml) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液として DCM および 0–10% MeOH を用いて精製し、N-[(1S)-1-[3-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.105 g, 92%) を得た。MS (ESI) m/z: 361.08 (M+H)⁺

【0 4 5 9】

29 C. N-[(1S)-1-(3-フルオロ-5-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル}フェニル)ブター-3

10

20

30

40

50

－エン－１－イル] カルバミン酸tert－ブチルの調製

N－[(1S)－1－[3－(4－アミノ－1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)－5－フルオロフェニル]ブター3－エン－1－イル]カルバミン酸tert－ブチル(0.105g、0.291ミリモル)／EtOAc(0.58ml)に、(R)－2－メチルブター3－エン酸(0.035g、0.350ミリモル)(中間体2にて記載されるように調製)／EtOAc(0.3ml)を添加した。混合物を0℃に冷却し、ヒューニツヒ塩基(0.153ml、0.874ミリモル)を、つづいて50%T3P(登録商標)／EtOAc(0.347ml、0.583ミリモル)を添加した。4時間後、該反応物を飽和NaHCO₃(5ml)とEtOAc(5ml)の間に分配した。水層をEtOAc(2x10ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(5ml)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、所望の生成物(53.0mg、41%)を黄色泡沫体として得た。MS(E SI) m/z: 443.5 (M+H)⁺

10

【0460】

29D. N－[(9R,10E,13S)－16－フルオロ－3,9－ジメチル－8－オキソ－3,4,7－トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ－1(18),2(6),4,10,14,16－ヘキサエン－13－イル]カルバミン酸tert－ブチルの調製

N－[(1S)－1－(3－フルオロ－5－{1－メチル－4－[(2R)－2－メチルブター3－エンアミド]－1H－ピラゾール－5－イル}フェニル)ブター3－エン－1－イル]カルバミン酸tert－ブチル(0.053g、0.120ミリモル)の脱気処理したDCE(10ml)中溶液を、第二世代グラブス触媒(0.041g、0.048ミリモル)の存在下、マイクロ波にて120℃で30分間加熱した。反応混合物を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを用いて直ちに精製し、N－[(9R,10E,13S)－16－フルオロ－3,9－ジメチル－8－オキソ－3,4,7－トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ－1(18),2(6),4,10,14,16－ヘキサエン－13－イル]カルバミン酸tert－ブチル(27.0mg、54%)を暗色固体として得た。MS(E SI) m/z: 415.4 (M+H)⁺

20

【0461】

29E. (9R,13S)－13－アミノ－16－フルオロ－3,9－ジメチル－3,4,7－トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オンの調製

N－[(9R,10E,13S)－16－フルオロ－3,9－ジメチル－8－オキソ－3,4,7－トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ－1(18),2(6),4,10,14,16－ヘキサエン－13－イル]カルバミン酸tert－ブチル(0.027g、0.065ミリモル)のEtOH(3ml)中溶液をPtO₂(5mg)の存在下で6時間水素添加に供した。この時間の経過した後、反応物をセライト(登録商標)を通して濾過し、濾液を濃縮してN－[(9R,13S)－16－フルオロ－3,9－ジメチル－8－オキソ－3,4,7－トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－13－イル]カルバミン酸tert－ブチル(19mg)を得た。該材料を50%TFA/DCM(3mL)に溶かすことによりBoc保護基を除去した。2時間後、該反応混合物を濃縮し、残渣をDCMおよびMeOHに溶かし、塩基性カートリッジを通して濾過した。濾液を濃縮し、(9R,13S)－13－アミノ－16－フルオロ－3,9－ジメチル－3,4,7－トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オン(19mg、92%)を暗色固体として得た。MS(E SI) m/z: 317.4 (M+H)⁺

30

40

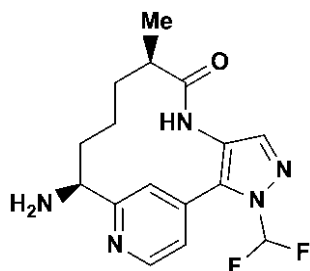
【0462】

中間体30

(9R,13S)－13－アミノ－3－(ジフルオロメチル)－9－メチル－3,4,7,15－テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オンの調製

50

【化 1 3 3】



【0 4 6 3】

30 A. 1-(ジフルオロメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾールの調製

Cs_2CO_3 (14.41 g、44.2ミリモル) を4-ニトロ-1H-ピラゾール (5.00 g、44.2ミリモル) およびDMF (40 mL) の溶液に懸濁させた。120℃で5分間加熱した後、固形物の2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (13.48 g、88ミリモル) を等しく10回に分けて20分間にわたって添加した。さらに10分間加熱した後に該反応は終了した。その混合物を100 mLの水を含有する分離漏斗に加え、 Et_2O (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサン/ EtOAc の勾配で溶出して精製し、1-(ジフルオロメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール (6.99 g、42.9ミリモル、収率97%) を無色透明な油として得た。 ^1H NMR (500 MHz、 CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H)、8.22 (s, 1H)、7.39–7.05 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 1H)

【0 4 6 4】

30 B. (S)-(1-(4-(1-(ジフルオロメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

N_2 をフラッシュした、500 mLのRBFに、(S)-(1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (中間体23にて記載されるように調製) (10 g、35.4ミリモル)、1-(ジフルオロメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール (中間体30Aにて記載されるように調製) (6.34 g、38.9ミリモル) およびジオキサン (100 mL) を加えた。その溶液に N_2 を5分間吹き込み、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.40 g、1.7ミリモル)、ジ(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスフィン (1.27 g、3.5ミリモル)、 K_2CO_3 (14.7 g、106ミリモル) および PvOH (1.08 g、10.61ミリモル) を添加した。反応混合物に N_2 を5分間吹き込み、次に100℃で3時間加熱した。水 (200 mL) を添加した。次に反応混合物を EtOAc (2 x 200 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水 (200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサン/ EtOAc の勾配で溶出して精製し、(S)-(1-(4-(1-(ジフルオロメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (12.91 g、31.5ミリモル、収率89%) を黄色がかった油として得た。MS (ESI) m/z : 410.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.80 (dd, $J=5.1, 0.7\text{ Hz}$, 1H)、8.36 (s, 1H)、7.34 (s, 1H)、7.31 (dd, $J=5.1, 1.5\text{ Hz}$, 1H)、7.27–6.91 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H)、5.79–5.63 (m, 1H)、5.16–5.03 (m, 2H)、4.92 (d, $J=5.9\text{ Hz}$, 1H)、2.67 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H)、1.46 (br s, 9H)

【0 4 6 5】

30 C. (S)-(1-(4-(4-アミノ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

10

20

30

40

50

100 mL の三ツ口 R B F に、(S) - (1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ブター 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (0.78 g、1.90 ミリモル) の MeOH (12 mL) 中溶液、および NH₄Cl (1.02 g、19 ミリモル) の水 (3 mL) 中溶液を加えた。その混合液に、Fe (0.53 g、9.49 ミリモル) を添加した。反応混合物を 65 °C で 3 時間加熱した。水 (50 mL) を添加した。室温に冷却した後、該混合物をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、MeOH (200 mL) で濯いだ。濾液を濃縮した。残渣を EtOAc (100 mL) と水 (100 mL) の間に分配した。有機相を分離し、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。順相クロマトグラフィーに付し、DCM/MeOH の勾配で溶出して精製し、(S) - (1 - (4 - (4 - アミノ - 1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ブター 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (0.585 g、1.54 ミリモル、収率 81 %) を油状物として得た。MS (ESI) m/z : 380.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.36 (s, 1H)、7.32 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H)、7.28 - 6.97 (t, J = 5.8 Hz, 1H)、5.80 - 5.66 (m, 1H)、5.65 - 5.53 (m, 1H)、5.13 - 5.03 (m, 2H)、4.87 (brs, 1H)、3.22 (brs, 2H)、2.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、1.52 - 1.37 (m, 9H)

【0466】

30 D. ((S) - 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 4 - ((R) - 2 - メチルブター 3 - エンアミド) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ブター 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

N₂ をフラッシュした 250 mL の R B F に、(S) - (1 - (4 - (4 - アミノ - 1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ブター 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (5 g、13.18 ミリモル) および EtOAc (50 mL) の溶液を加えた。該溶液を -10 °C に冷却し、(R) - 2 - メチルブター 3 - エン酸 (中間体 2 において調製) (1.72 g、17.13 ミリモル)、ピリジン (4.26 mL、52.7 ミリモル)、および T3P (登録商標) (23.54 mL、39.5 ミリモル) を添加した。冷却浴を取り外し、該溶液を室温にまで加温させ、次に 20 時間にわたって攪拌した。水 (30 mL) および EtOAc (30 mL) を加え、該混合物を 30 分間攪拌した。有機相を分離し、水層を EtOAc (30 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAc の勾配で溶出して精製し、((S) - 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 4 - ((R) - 2 - メチルブター 3 - エンアミド) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ブター 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (5.69 g、12.33 ミリモル、収率 94 %) を得た。MS (ESI) m/z : 462.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (dd, J = 5.0, 0.6 Hz, 1H)、8.37 (s, 1H)、7.32 (t, J = 5.9 Hz, 1H)、7.28 (brs, 1H)、7.20 (s, 1H)、5.97 - 5.85 (m, 1H)、5.78 - 5.65 (m, 1H)、5.56 - 5.44 (m, 1H)、5.28 - 5.19 (m, 2H)、5.12 (d, J = 2.0 Hz, 2H)、4.91 - 4.82 (m, 1H)、3.20 - 3.11 (m, 1H)、2.72 - 2.62 (m, 2H)、1.48 - 1.43 (s, 9H)、1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

【0467】

30 E. N - [(9R, 10E, 13S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 8 - オキソ - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.02, 6] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16 - ヘキサエン - 13 - イル] カルバミン酸 tert - ブチルの調製

10

20

30

40

50

N₂をフラッシュした、2 Lの三ツ口RBFに、((S)-1-(4-(1-(ジフルオロメチル)-4-((R)-2-メチルブタ-3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブタ-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(3 g、6.50ミリモル)のEtOAc(1300 mL)中溶液を添加した。該溶液にArを15分間散布した。第二世代グラブス触媒(1.38 g、1.63ミリモル)を一度に添加した。反応混合物を加熱して24時間還流させた。室温に冷却した後、溶媒を除去し、残渣を順相クロマトグラフィーに付し、DCM/MeOHの勾配で溶出して精製し、N-[(9R,10E,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(2.13 g、4.91ミリモル、収率76%)を黄褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 434.4 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 8.71(d, J=5.1 Hz, 1H)、7.78(s, 1H)、7.44-7.40(m, 1H)、7.36(brs, 1H)、7.27(t, J=5.8 Hz, 1H)、6.87(s, 1H)、6.49-6.39(m, 1H)、5.78(s, 1H)、4.80(brs, 2H)、3.18-3.08(m, 1H)、3.08-2.98(m, 1H)、2.06-1.93(m, 1H)、1.51(s, 9H)、1.19(d, J=6.6 Hz, 3H)

【0468】

30 F. N-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

Pd/C(0.60 g、0.570ミリモル)を、N-[(9R,10E,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(2.46 g、5.68ミリモル)のEtOH(100 mL)中溶液を含有する、250 mLのパール水添フラスコに添加した。該フラスコをN₂でパージし、H₂で55 psiに加圧し、18時間攪拌させた。反応物をセライト(登録商標)を通して濾過し、濃縮してN-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(2.17 g、収率88%)を黄褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 436.3 [M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.32(s, 1H)、8.71(d, J=5.0 Hz, 1H)、7.96(t, J=5.8 Hz, 1H)、7.43(s, 1H)、7.32(d, J=4.8 Hz, 1H)、7.22(d, J=7.3 Hz, 1H)、4.66(d, J=8.3 Hz, 1H)、2.62(brs, 1H)、1.88(d, J=12.8 Hz, 1H)、1.77-1.59(m, 2H)、1.42-1.28(m, 9H)、1.15(d, J=18.2 Hz, 2H)、0.83(d, J=7.0 Hz, 3H)

【0469】

実施例30 G. (9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

ジオキサン中4N HCl(3.88 mL、15.5ミリモル)を、N-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(2.25 g、5.2ミリモル)のMeOH(10 mL)中溶液に添加した。反応物を室温で2時間攪拌させた。反応物を氷浴中で冷却し、MeOH中7N NH₃(13.3 mL、93.0ミリモル)を添加した。5分後、該反応物をCH₂Cl₂(80 mL)で希釈し、形成した固体を濾過した。濾液を濃縮して、(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4

10

20

30

40

50

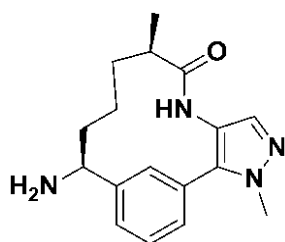
, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカー 1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン (1.3 g、3.88ミリモル、収率75%)を得た。MS (ESI) m/z: 336.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H)、8.71 (d, J=5.0 Hz, 1H)、7.94 (t, J=5.8 Hz, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.40 (s, 1H)、7.32 (d, J=5.0 Hz, 1H)、4.01 (dd, J=10.2、5.1 Hz, 1H)、2.63-2.53 (m, 1H)、1.90-1.69 (m, 2H)、1.53-1.36 (m, 2H)、1.16-1.00 (m, 1H)、0.85 (d, J=7.0 Hz, 3H)

【0470】

中間体 31

(9R, 13S) - 13-アミノ-3, 9-ジメチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカー 1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・塩酸塩の調製

【化134】



【0471】

31A. N-[(1S)-1-[3-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-(3-ブロモフェニル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (2 g、6.13ミリモル)、1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール (0.779 g、6.13ミリモル)、ジ(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスフィン (0.659 g、1.839ミリモル)、ピバリン酸 (0.213 ml、1.839ミリモル)、K₂CO₃ (2.54 g、18.39ミリモル)に、DMF (9 ml)を添加した。該混合物をArで10分間パージし、Pd(OAc)₂ (0.275 g、1.226ミリモル)を添加した。該反応物を120℃で15時間加熱した。該反応物を水(50 ml)とEtOAc (50 ml)の間に分配し、該溶液を濾紙で濾過し、層を分離した。水層をEtOAc (2 x 50 ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 ml)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、(S)-(1-(3-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (1.186 g、3.18ミリモル、収率51.9%)を黄色油として得た。MS (ESI) m/z: 371.1 (M-H)⁺

【0472】

31B. N-[(1S)-1-[3-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

アセトン (5 ml) / 水 (1 ml) 中のN-[(1S)-1-[3-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.097 g、0.260ミリモル)を0℃に冷却し、それにNH₄Cl (0.070 g、1.302ミリモル)およびZn (0.170 g、2.60ミリモル)を加えた。氷浴を取り外した。3時間後、反応物を濾過し、濾液を水 (10 ml) と EtOAc (30 ml) の間に分配した。水層を EtOAc (2 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 ml) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液として DCM および 0-10% MeOH を用いて精製し、N-[(1S)-1-[3-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピ

10

20

30

40

50

ラゾール-5-イル) フェニル] ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (76.6 mg、86%) を得た。MS (ESI) m/z : 343.2 (M+H)⁺

【0473】

31C. N-[(1S)-1-(3-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル} フェニル) ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-[3-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) フェニル] ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.076 g、0.222ミリモル) / EtOAc (0.58 ml) に、(R)-2-メチルブター-3-エン酸 (0.027 g、0.266ミリモル) (中間体2にて記載されるように調製) / EtOAc (0.3 ml) を添加した。該混合物を0℃に冷却し、ヒューニッヒ塩基 (0.116 ml、0.666ミリモル) を、つづいて50% T3P (登録商標) / EtOAc (0.264 ml、0.444ミリモル) を添加した。3時間後、該反応物を飽和NaHCO₃ (5 ml) とEtOAc (5 ml) の間に分配した。水層をEtOAc (2 x 10 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 ml) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、N-[(1S)-1-(3-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル} フェニル) ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (69 mg、73%) を黄色油として得た。MS (ESI) m/z : 425.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H)、7.52-7.45 (m, 1H)、7.37 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.26-7.18 (m, 2H)、7.05 (brs, 1H)、5.96-5.85 (m, 1H)、5.69 (ddt, J=17.0、10.1、7.0 Hz, 1H)、5.21-5.09 (m, 4H)、4.95 (brs, 1H)、4.77 (brs, 1H)、3.76 (s, 3H)、3.07 (q, J=7.2 Hz, 1H)、2.61-2.48 (m, 2H)、1.45-1.38 (m, 9H)、1.30 (d, J=7.0 Hz, 3H)

【0474】

31D. N-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-(3-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル} フェニル) ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.069 g、0.163ミリモル) の脱気処理したDCE (10 ml) 中溶液を、第二世代グラブス触媒 (0.055 g、0.065ミリモル) の存在下、マイクロ波にて120℃で30分間加熱した。反応混合物を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを2回用いて直ちに精製し、所望のN-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチル (33 mg、51.2%) を暗色固体として得た。MS (ESI) m/z : 397.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.61-7.52 (m, 1H)、7.46-7.40 (m, 1H)、7.33-7.25 (m, 1H)、7.20 (d, J=7.5 Hz, 1H)、6.93 (brs, 1H)、6.83 (s, 1H)、5.63 (ddd, J=15.1、9.4、5.6 Hz, 1H)、5.18 (brs, 1H)、4.89 (dd, J=15.2、8.8 Hz, 1H)、4.69 (brs, 1H)、3.93-3.86 (m, 3H)、3.09-2.99 (m, 1H)、2.69-2.58 (m, 1H)、2.17-2.08 (m, 1H)、1.53-1.32 (m, 9H)、1.18 (d, J=6.8 Hz, 3H)

【0475】

31E. N-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタ

10

20

30

40

50

エン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.089g、0.224ミリモル)のEtOH(5ml)中溶液を、H₂雰囲気下、55psiで3時間にわたって水素添加に供した。反応混合物をセライト(登録商標)の小プラグを通して濾過し、EtOH/MeOH/DCMで濯ぎ、N-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(89mg、99%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 399.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.43 (m, 2H)、7.43-7.36 (m, 1H)、7.29 (s, 1H)、6.44 (s, 1H)、4.90 (brs, 1H)、4.68 (brs, 1H)、3.98 (s, 3H)、2.44 (brs, 1H)、1.93 (d, J=7.7Hz, 1H)、1.85-1.63 (m, 2H)、1.42 (brs, 9H)、1.28-1.19 (m, 2H)、1.07 (d, J=6.8Hz, 3H)、0.96 (brs, 1H)

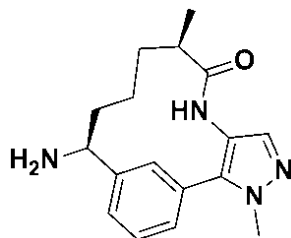
10

【0476】

31F. (9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン 塩酸塩の調製

20

【化135】



【0477】

N-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(88mg、0.221ミリモル)をジオキサン中4N HCl(3ml)を用いて5時間にわたって脱保護に供した。該反応物を濃縮し、(70mg、95%)の(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・塩酸塩を暗色固体として得た。MS(ESI) m/z: 299.08 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 7.81 (s, 1H)、7.77-7.70 (m, 1H)、7.70-7.58 (m, 3H)、4.46 (dd, J=12.0、4.5Hz, 1H)、4.19-4.07 (m, 3H)、3.45-3.26 (m, 1H)、2.75-2.59 (m, 1H)、2.21-2.09 (m, 1H)、1.99-1.86 (m, 2H)、1.58 (td, J=14.3、8.3Hz, 1H)、1.29-1.17 (m, 1H)、1.03 (d, J=6.9Hz, 3H)、0.94-0.82 (m, 1H)

30

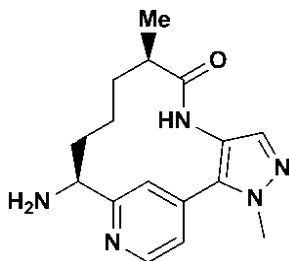
40

【0478】

中間体32

(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 1 3 6】



【0 4 7 9】

3 2 A. 1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾールの調製

10

4-ニトロ-1H-ピラゾール (2.5 g、22.11ミリモル) の THF (50 mL) 中溶液に、NaH (0.973 g、24.32ミリモル) を添加し、混合物を室温で5分間攪拌した。次にこの懸濁液に CH_3I (1.382 mL、22.11ミリモル) を添加し、室温で一晩攪拌した。ついで該反応混合物を EtOAc (2 x 25 mL) で希釈し、ブライン (25 mL) で洗浄した。有機層を濃縮し、つづいて順相クロマトグラフィーを用いて精製し、1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾールを白色固体 (1.9 g、収率80%) として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ ppm 8.12 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、3.97 (s, 3H)

【0 4 8 0】

3 2 B. (S) - (1 - (4 - (1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル) カルバミン酸tert-ブチルの調製

20

N_2 をフラッシュした圧力バイアルに、(S) - (1 - (4-クロロピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル) カルバミン酸tert-ブチル (中間体23にて記載されるように調製) (3.0 g、10.61ミリモル)、1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール (1.348 g、10.61ミリモル)、ジ (アダマンター-1-イル) (ブチル) ホスフィン (1.141 g、3.18ミリモル)、PvOH (0.369 mL、3.18ミリモル)、 K_2CO_3 (4.40 g、31.8ミリモル) および DMF (21 mL) を加えた。該反応混合物を N_2 で5分間バージし、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.476 g、2.122ミリモル) を添加した。反応混合物を N_2 でバージした。そのバイアルを密封し、120℃で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、10%水性 LiCl (15 mL) と EtOAc (30 mL) の間に分配した。水層を EtOAc (2 x 20 mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (15 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。次に粗生成物を順相クロマトグラフィーを用いて精製し、(S) - (1 - (4 - (1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル) カルバミン酸tert-ブチル (1.2 g、収率29%) を褐色油として得た。MS (ESI) m/z : 374.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

30

【0 4 8 1】

3 2 C. (S) - (1 - (4 - (4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル) カルバミン酸tert-ブチルの調製

40

(S) - (1 - (4 - (1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル) カルバミン酸tert-ブチル (1.2 g、3.21ミリモル) の MeOH (10 mL) および AcOH (1 mL) 中溶液を40℃に加熱した。次に上記した透明な溶液に、Zn (0.420 g、6.43ミリモル) を3回に分けて (50:25:25%) 添加し、40℃で5分間攪拌した。反応混合物を LCMS によりモニター観察し、反応が完了した際に、該溶液を室温に冷却し、 K_2CO_3 および1 mLの水を添加した。反応混合物を5分間攪拌し、次にセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。該粗生成物を EtOAc (30 mL) と飽和 NaHCO₃ (15 mL) の間に分配した。有機層を分離し、 MgSO_4 上で乾燥させた。粗生成物を順相クロマトグラフィーを用いて精製し、(S) - (1 - (4 - (4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イ

50

ル) カルバミン酸tert-ブチル (0.88 g、収率76%) を淡褐色油として得た。MS (ESI) m/z: 344.4 (M+H)⁺

【0482】

32D. (S)-1-(4-(1-メチル-4-((R)-2-メチルブター3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

N₂をフラッシュした250mLのRBFに、(S)-1-(4-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(620mg、1.805ミリモル)およびEtOAc(15mL)の溶液を添加した。該溶液を-10℃に冷却し、(R)-2-メチルブター3-エン酸(中間体2に記載されるように調製)(271mg、2.71ミリモル)、ピリジン(0.437mL、5.42ミリモル)およびT3P(登録商標)(2.149mL、3.61ミリモル)を添加した。冷却浴を取り外し、該溶液を室温にまで加温させ、ついで20時間にわたって攪拌した。水(15mL)およびEtOAc(15mL)を加え、その混合物を30分間攪拌した。有機相を分離し、水層をEtOAc(15mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAcの勾配で溶出して精製し、(S)-1-(4-(1-メチル-4-((R)-2-メチルブター3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.26g、収率34%)を得た。MS (ESI) m/z: 426.5 [M+H]⁺

【0483】

32E. N-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N₂をフラッシュした、250mLの三ツ口RBFに、(S)-1-(4-(1-メチル-4-((R)-2-メチルブター3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(266mg、0.625ミリモル)のDCE(18mL)中溶液を添加した。該溶液にArを15分間散布した。第二世代グラブス触媒(213mg、0.250ミリモル)を一度に添加した。反応混合物をマイクロ波にて120℃で30分間加熱した。室温に冷却した後、溶媒を除去し、残渣を順相クロマトグラフィーに付し、DCM/MeOHの勾配で溶出して精製し、N-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(60mg、収率23%)を黄褐色固体として得た。MS (ESI) m/z: 398.4 [M+H]⁺

【0484】

32F. N-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

Pd/C(0.016g、0.015ミリモル)を、N-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(60mg、0.151ミリモル)のEtOH(6mL)中溶液を含有する、100mLのパール水添フラスコに添加した。該フラスコをN₂でパージし、H₂で55psiに加圧し、5時間攪拌させた。反応物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、濃縮してN-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(48mg、収率76%)を黄褐色固体として得た。MS (ESI) m/z: 400.5 [M+H]⁺

【0485】

32 G. (9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

N-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(48mg、0.120ミリモル)のDCM(2.5mL)中溶液に、TFA(0.6mL、7.79ミリモル)を添加し、該反応物を室温で1.5時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮し、(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・ビストリフルオロ酢酸塩(63mg、収率94%)を褐色固体として得、次にそれをMeOH(1mL)に溶かして透明な褐色溶液を得た。該溶液を予め溜いだAGILENT(登録商標)ストラト・スフェアSPE PL-HCO₃ MP樹脂カートリッジに添加した。重力濾過に付し、MeOHで溶出して透明でわずかに黄色の濾液を得た。濃縮して(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(25mg、93%)を淡黄色固体として得た。MS(ESI) m/z: 300.4 [M+H]⁺

10

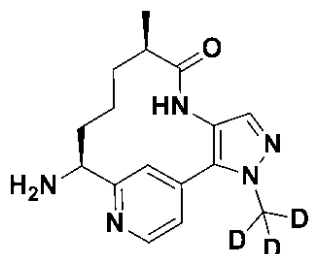
【0486】

中間体33

20

(9R,13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化137】



30

【0487】

33 A. 1-(²H₃)メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾールの調製

DIAD(5.59mL、28.7ミリモル)を4-ニトロ-1H-ピラゾール(2.5g、22.11ミリモル)、CD₃OD(0.898mL、22.11ミリモル)、およびPh₃P(樹脂結合)(8.84g、26.5ミリモル)のTHF(40mL)中溶液に添加し、一夜攪拌した。該反応物を水でクエンチし、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付し、DCM/MeOHの勾配で溶出して精製し、1-(²H₃)メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール(1.92g、14.76ミリモル、収率66.7%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 131.0 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.13(d, J=0.4Hz, 1H)、8.05(s, 1H)

40

【0488】

33 B. N-[(1S)-1-{4-[1-(²H₃)メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

ラージマイクロ波バイアルに、(S)-(1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(2.61g、9.22ミリモル)、1-(²H₃)メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール(1.0g、7.69ミリモル)、ジ(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスフィン(0.413g、1.15ミリモル)、

50

K₂CO₃ (3.19 g、23.06ミリモル)、ピバリン酸 (0.268 ml、2.306ミリモル) およびDMF (15.37 ml) を添加した。反応物をArで10分間パージし、Pd(OAc)₂ (0.173 g、0.769ミリモル) を添加し、該バイアルを密封し、115℃で一夜攪拌した。次に反応物をEtOAcとH₂Oの間に分配した。水層をEtOAc (2x) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAcの勾配で溶出して精製し、N-[(1S)-1-{4-[1-(²H₃)メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (1.49 g、3.96ミリモル、収率51.5%) を薄紫色泡沫体として得た。MS (ESI) m/z: 377.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.77 (d, J=4.8 Hz, 1H)、8.21 (s, 1H)、7.26 (s, 1H)、7.23 (dd, J=5.1、1.5 Hz, 1H)、5.78-5.65 (m, 1H)、5.55 (d, J=6.8 Hz, 1H)、5.14-5.03 (m, 2H)、4.89 (d, J=6.8 Hz, 1H)、2.66 (t, J=6.6 Hz, 2H)、1.44 (s, 9H)

10

【0489】

33C. N-[(1S)-1-{4-[4-アミノ-1-(²H₃)メチル-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-{4-[1-(²H₃)メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (1.45 g、3.85ミリモル) をアセトン (15 ml) / 水 (3 ml) に溶かし、0℃に冷却した。NH₄Cl (1.030 g、19.26ミリモル) およびZn (2.52 g、38.5ミリモル) を加え、氷浴を取り外した。1時間後、反応物を濾過し、濾液を水 (30 ml) とEtOAc (50 ml) の間に分配した。水層をEtOAc (2x 50 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 ml) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、DCM/MeOHの勾配で溶出して精製し、N-[(1S)-1-{4-[4-アミノ-1-(²H₃)メチル-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.62 g、46.5%) を得た。MS (ESI) m/z: 347.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.67 (dd, J=5.1、0.7 Hz, 1H)、7.26-7.23 (m, 2H)、7.21 (dd, J=5.1、1.5 Hz, 1H)、5.79-5.66 (m, 1H)、5.58 (d, J=7.3 Hz, 1H)、5.11-5.05 (m, 2H)、4.86 (q, J=6.6 Hz, 1H)、2.64 (t, J=6.7 Hz, 2H)、1.44 (s, 9H)

20

30

【0490】

33D. N-[(1S)-1-{4-[1-(²H₃)メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル

(R)-2-メチルブター-3-エン酸 (233 mg、2.327ミリモル)、N-[(1S)-1-{4-[4-アミノ-1-(²H₃)メチル-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (620 mg、1.79ミリモル)、ピリジン (0.433 ml、5.37ミリモル) / EtOAc (17.900 ml) をAr下で-10℃に冷却した。T3P (登録商標) (EtOAc中50重量%) (2.13 ml、3.58ミリモル) を滴下して加え、次に該反応混合物を徐々に加温して室温にした。3.5時間後、該反応混合物をEtOAcで希釈し、1.5M K₂HPO₄ で、つづいてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。次に粗生成物を順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAcの勾配で溶出して精製し、N-[(1S)-1-{4-[1-(²H₃)メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン-2-イ

40

50

ル} ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (529mg、1.234ミリモル、収率69.0%) を黄色泡沫体として得た。MS (ESI) m/z : 429.2 (M+H)⁺

【0491】

33E. N-[(9R,10E,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

5個のラージマイクロ波バイアルに次の材料を等量部で入れた：N-[(1S)-1-{4-[1-(²H₃)メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.51g、1.190ミリモル) / 脱気処理したDCE (90ml) にマイクロ波を照射し、第二世代グラブス触媒 (0.404g、0.476ミリモル) の存在下、120℃で30分間加熱した。反応物を合わせ、濃縮して、残渣を順相カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAcの勾配で溶出して精製し、N-[(9R,10E,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.124g、26.0%) を褐色固体として得た。MS (ESI) m/z : 401.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.66 (d, J=5.1Hz, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.19 (d, J=4.8Hz, 1H)、6.80 (s, 1H)、6.37 (d, J=7.5Hz, 1H)、5.68 (t, J=11.2Hz, 1H)、4.82-4.63 (m, 2H)、3.12-2.93 (m, 2H)、1.93 (q, J=11.1Hz, 1H)、1.48 (s, 9H)、1.15 (d, J=5.9Hz, 3H)

【0492】

33F. N-[(9R,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

PtO₂ (6.80mg、0.030ミリモル) を、N-[(9R,10E,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.120g、0.300ミリモル) のEtOH (10ml) 中攪拌溶液に添加した。その懸濁液をH₂ 雰囲気 (55psi) に1時間供した。触媒をセライト (登録商標) のパッドを通して濾去し、濾液を濃縮してN-[(9R,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.104g、86%) を得た。MS (ESI) m/z : 403.2 (M+H)⁺

【0493】

33G. (9R,13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

4M HCl / ジオキサン (1.62ml) をN-[(9R,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.100g、0.248ミリモル) のMeOH (3ml) 中攪拌溶液に添加し、一夜攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させ、高真空下に置いた。その塩酸塩MeOHに溶かし、樹脂結合したNaHCO₃ カートリッジ (ストラト・スフェアSPE; 500mg、0.90ミリモルのローディング) に通すことにより遊離塩基とし、濾液を濃縮して、(9R,13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル-

MF (40.9 ml) 中溶液に、1- (ジフルオロメチル) -4-ニトロ-1H-ピラゾール (2.20 g、13.49 ミリモル)、ジ (アダマンタン-1-イル) (ブチル) ホスフィン (0.659 g、1.839 ミリモル)、 K_2CO_3 (5.08 g、36.8 ミリモル) およびピバリン酸 (0.427 ml、3.68 ミリモル) を添加した。得られた溶液を Ar で 10 分間パージした。Pd (OAc)₂ (0.275 g、1.226 ミリモル) を加え、該反応混合物を 115 °C で 4 時間攪拌した。該反応物を室温に冷却し、水 (50 mL) でクエンチさせ、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過して濃縮した。残渣を順相カラムクロマトグラフィーに付し、ヘプタン/EtOAc の勾配で溶出して精製し、N- [(1S)-1- {3- [1- (ジフルオロメチル) -4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル] フェニル} ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (4.0 g、80.0 %) を得た。MS (ESI) m/z : 407 (M-H)⁻

10

【0498】

35B. N- [(1S)-1- {3- [4-アミノ-1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-5-イル] フェニル} ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチルの調製

N- [(1S)-1- {3- [1- (ジフルオロメチル) -4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル] フェニル} ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (4.0 g、9.79 ミリモル) をアセトン (100 ml) /H₂O (24 ml) に溶かし、ついで 0 °C に冷却した。該溶液に、NH₄Cl (2.62 g、49.0 ミリモル) および Zn (6.40 g、98 ミリモル) を加え、氷浴を取り外した。2 時間後、該反応混合物を濾過し、濾液を水 (30 ml) と EtOAc (50 ml) の間に分配した。水層を EtOAc (2 x 50 ml) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (20 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、DCM/MeOH の勾配で溶出して精製し、N- [(1S)-1- {3- [4-アミノ-1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-5-イル] フェニル} ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (3.33 g、8.80 ミリモル、90 %) を黄色油として得た。MS (ESI) m/z : 379.2 (M+H)⁺

20

【0499】

35C. N- [(1S)-1- {3- [1- (ジフルオロメチル) -4- [(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド] -1H-ピラゾール-5-イル] フェニル} ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチルの調製

N- [(1S)-1- {3- [4-アミノ-1- (ジフルオロメチル) -1H-ピラゾール-5-イル] フェニル} ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (3.3 g、8.72 ミリモル) の 0 °C での EtOAc (20 ml) 中溶液に、(R)-2-メチルブター-3-エン酸 (1.048 g、10.46 ミリモル) (中間体 2 にて記載されるように調製) /EtOAc (10 ml)、ピリジン (2.116 ml、26.2 ミリモル)、および T3P (登録商標) /50 % EtOAc (10.38 ml、17.44 ミリモル) を加えた。4 時間後、該反応物を EtOAc で希釈し、K₂HPO₄ 溶液で、つづいてブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を順相カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAc の勾配で溶出して精製し、N- [(1S)-1- {3- [1- (ジフルオロメチル) -4- [(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド] -1H-ピラゾール-5-イル] フェニル} ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (3.10 g、6.73 ミリモル、収率 77 %) を黄色泡沫体として得た。MS (ESI) m/z : 461.2 (M+H)⁺

30

40

【0500】

35D. N- [(9R,10E,13S)-3- (ジフルオロメチル) -9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチルの調製

50

N-[(1S)-1-{3-[1-(ジフルオロメチル)-4-[(2R)-2-メチルブタ-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}ブタ-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(3.0g、6.51ミリモル)の脱気処理したDCM(800mL)中溶液に、第二世代グラブス触媒(2.212g、2.61ミリモル)を添加し、該反応物を40℃に加熱した。一夜攪拌した後、該混合物を濃縮し、残渣を順相カラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAcの勾配で溶出して精製し、N-[(9R,10E,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(1.8g、63.9%)を得た。MS(ESI) m/z: 433.2 (M+H)⁺

10

【0501】

35E. N-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(9R,10E,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(1.3g、3.01ミリモル)のEtOH(50mL)中溶液に、PtO₂(0.102g、0.451ミリモル)を添加し、該反応物を55psiで4時間水素添加に付した。反応混合物をセライト(登録商標)のプラグを介して濾過し、濾液を濃縮してN-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.973g、74.5%)を得た。MS(ESI) m/z: 435.2 (M+H)⁺

20

【0502】

35F. (9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

N-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.973g、2.239ミリモル)のDCM(50mL)中溶液に、TFA(5.18mL、67.2ミリモル)を添加した。3時間後、該反応混合物を濃縮乾固させた。残渣を飽和NaHCO₃とEtOAcの間に分配した。水相をEtOAc(3x)で抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.619g、83%)を得た。MS(ESI) m/z: 335 (M+H)⁺

30

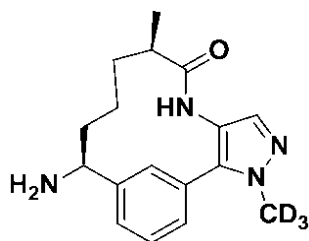
【0503】

中間体36

(9R,13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

40

【化 1 4 0】



【0504】

36 A. N-[(1S)-1-{3-[1-(²H₃)メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

10

N-[(1S)-1-(3-ブロモフェニル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(3.8 g、11.65ミリモル)のDMF(35 ml)中溶液に、1-(²H₃)メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール(1.667 g、12.81ミリモル)、ジ(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスフィン(0.626 g、1.747ミリモル)、K₂CO₃(4.83 g、34.9ミリモル)およびピバリン酸(0.406 ml、3.49ミリモル)を添加した。該反応物をArでパージし、Pd(OAc)₂(0.262 g、1.165ミリモル)を添加した。該反応物を115℃に加熱した。4時間後、該反応物を1:1のEtOAc/水(50 ml)で希釈し、濾紙で濾過し、Pd固体を除去した。濾液をEtOAc(2 x 50 ml)で抽出した。有機層を合わせ、水(20 ml)、ブライン(20 ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを用いて2回精製し、N-[(1S)-1-{3-[1-(²H₃)メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(1.89 g、43.2%)を褐色油として得た。MS(ESI) m/z: 374.4 (M-H)⁺

20

【0505】

36 B. N-[(1S)-1-{3-[4-アミノ-1-(²H₃)メチル-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

30

N-[(1S)-1-{3-[1-(²H₃)メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(1.89 g、5.03ミリモル)をアセトン(40 ml)/水(12 ml)に溶かし、その冷却(0℃)した溶液に、NH₄Cl(1.346 g、25.2ミリモル)およびZn(3.29 g、50.3ミリモル)を添加した。氷浴を取り外し、該溶液を加温して室温にした。3時間後、該反応物を濾紙で濾過し、濾液を水(20 ml)とEtOAc(75 ml)の間に分配した。水層をEtOAc(2 x 50 ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(25 ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを、次にDCM/0-10% MeOHを用いて精製し、N-[(1S)-1-{3-[4-アミノ-1-(²H₃)メチル-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.84 g、48.3%)を明褐色泡沫体として得た。MS(ESI) m/z: 346.5 (M+H)⁺

40

【0506】

36 C. N-[(1S)-1-{3-[1-(²H₃)メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-{3-[4-アミノ-1-(²H₃)メチル-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.7

50

g、2.026ミリモル) / EtOAc (6ml) に、(R)-2-メチルブター-3-エン酸 (0.26g、2.63ミリモル) (中間体2にて記載されるように調製) / EtOAc (1mL) を添加した。その混合物を0℃に冷却し、ピリジン (0.49ml、6.08ミリモル) を、つづいて50%T3P (登録商標) / EtOAc (2.41ml、4.05ミリモル) 溶液を添加した。1時間後、該反応物を飽和NaHCO₃ (30ml) とEtOAc (50ml) の間に分配した。水層をEtOAc (2x50ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (25ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、N-[(1S)-1-{3-[1-(²H₃)メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.69g、81%) をバラ色油として得た。MS (ESI) m/z: 428.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 8.07-7.93 (m, 1H)、7.53-7.44 (m, 1H)、7.37 (d, J=7.9Hz, 1H)、7.28-7.09 (m, 3H)、5.89 (ddd, J=17.4、9.9、7.9Hz, 1H)、5.76-5.60 (m, 1H)、5.25-5.11 (m, 4H)、5.07 (d, J=7.0Hz, 1H)、4.77 (brs, 1H)、3.08 (q, J=7.2Hz, 1H)、2.62-2.47 (m, 2H)、1.41 (brs, 9H)、1.30 (s, 3H)

【0507】

36D. N-[(9R,10E,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

脱気処理をした、N-[(1S)-1-{3-[1-(²H₃)メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.699g、1.635ミリモル) のDCM (200ml) 溶液に、第2世代グラブス触媒 (0.555g、0.654ミリモル) を添加し、得られた溶液を40℃で24時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてDCMおよび0-10%MeOHを用いて精製し、N-[(9R,10E,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.511g、78%) を暗色固体として得た。MS (ESI) m/z: 400.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 7.65-7.56 (m, 1H)、7.51-7.44 (m, 1H)、7.30 (d, J=7.9Hz, 1H)、7.23 (d, J=7.7Hz, 1H)、6.85 (s, 1H)、6.68 (s, 1H)、5.66 (dddd, J=15.2、9.3、5.6Hz, 1H)、5.20-5.06 (m, 1H)、4.94 (dd, J=15.3、8.5Hz, 1H)、4.78-4.66 (m, 1H)、3.08-2.99 (m, 1H)、2.71-2.58 (m, 1H)、2.23-2.12 (m, 1H)、1.43 (brs, 9H)、1.25-1.19 (m, 3H)

【0508】

36E. N-[(9R,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

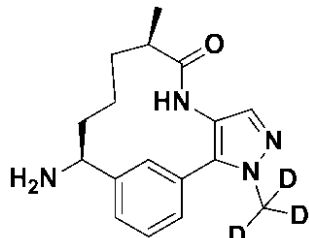
N-[(9R,10E,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.40g、1.001ミリモル) のEtOH (20ml) 溶液に、PtO₂ (0.023g、0.100ミリモル) を添加した。反応容器をH₂でパージし、次に反応混合物を55psiで水素添加に供した。加圧して1.5時間経過した後、その反応混合物をN₂下で一夜放置させた。次に反応物をセライト (登録商標) を通して濾過し、DCMおよびEtOHで濯いだ。

濾液を濃縮し、N-[(9R,13S)-3-(²H₃)メチル9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.38g、95%)を褐色固体として得た。MS(E SI) m/z: 402.5 (M+H)⁺

【0509】

36F. (9R,13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化141】



10

【0510】

N-[(9R,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.38g、0.946ミリモル)のジオキサン(2ml)およびMeOH(2ml)溶液に、ジオキサン中4N HCl(2ml)を添加した。4時間後、該反応物を濃縮してほとんど乾固状態とした。その乾燥残渣をMeOH/DCMに溶かし、500mgの塩基性カートリッジを通して濾過し、濾液を濃縮し、(9R,13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.28g、98%)を灰色固体として得た。MS(E SI) m/z: 302.5 (M+H)⁺

20

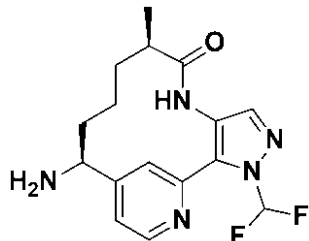
【0511】

中間体37

(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

30

【化142】



40

【0512】

37A. (S)-(1-(2-(1-(ジフルオロメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)ブタ-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

ラージマイクロ波バイアルに、(S)-(1-(2-ブロモピリジン-4-イル)ブタ-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.5g、4.58ミリモル)(中間体27の記載に従って調製)、1-(ジフルオロメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール(0.822g、5.04ミリモル)(中間体30Aの記載に従って調製)、DMF(15.3mL)、ジ(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスフィン(0.247g、0.688ミリモル)、K₂CO₃(1.901g、13.75ミリモル)およびピバリン酸(

50

0.160 mL、1.375 ミリモル) を添加した。該混合物を A r で 15 分間パージした。Pd (OAc)₂ (0.103 g、0.458 ミリモル) を添加し、該バイアルを密封し、115℃で攪拌した。4 時間後、該反応物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮して暗褐色油を得た。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘプタンおよび EtOAc を用いて精製し、(S) - (1 - (2 - (1 - (ジフルオロメチル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (973 mg、52%) を橙色固体として得た。MS (ESI) m/z : 410.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、8.38 (s, 1H)、7.74 (br s, 1H)、7.63 - 7.48 (m, 1H)、7.44 - 7.37 (m, 1H)、5.69 (ddt, J = 17.0、10.1、7.0 Hz, 1H)、5.24 - 5.17 (m, 2H)、2.62 - 2.50 (m, 2H)、1.45 (s, 9H)

10

【0513】

37B. (S) - (1 - (2 - (4 - アミノ - 1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

(S) - (1 - (2 - (1 - (ジフルオロメチル) - 4 - ニトロ - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (0.974 g、2.379 ミリモル) をアセトン (15 mL) / 水 (3 mL) に溶かし、0℃に冷却し、NH₄Cl (0.636 g、11.90 ミリモル) および Zn (1.555 g、23.79 ミリモル) を添加した。室温で一夜攪拌した後、反応混合物をセライト (登録商標) のプラグを通して濾過し、濾液を濃縮した。残渣を水 (30 mL) と EtOAc (50 mL) の間に分配した。水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させた。生成物をそのまま次の工程に持ち越した。MS (ESI) m/z : 380.1 (M+H)⁺

20

【0514】

37C. ((S) - 1 - (2 - (1 - (ジフルオロメチル) - 4 - ((R) - 2 - メチルブター - 3 - エンアミド) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチルの調製

30

(S) - (1 - (2 - (4 - アミノ - 1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (0.900 g、2.372 ミリモル) の 0℃での EtOAc (7.91 mL) 中攪拌溶液に、(R) - 2 - メチルブター - 3 - エン酸 (0.309 g、3.08 ミリモル) / EtOAc (0.50 mL)、T3P (登録商標) / 50% EtOAc (2.82 mL、4.74 ミリモル) およびピリジン (0.576 mL、7.12 ミリモル) を添加した。5 時間後、反応混合物を濃縮し、順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよび EtOAc を用いて精製し、((S) - 1 - (2 - (1 - (ジフルオロメチル) - 4 - ((R) - 2 - メチルブター - 3 - エンアミド) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 4 - イル) ブター - 3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (680 mg、62.1%) を油状物として得た。MS (ESI) m/z : 462.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃ - d) δ 10.74 (br s, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.58 - 7.42 (m, 1H)、7.23 - 7.20 (m, 1H)、6.00 (ddd, J = 17.3、10.1、8.1 Hz, 1H)、5.72 - 5.62 (m, 1H)、5.36 - 5.31 (m, 2H)、5.21 - 5.15 (m, 2H)、3.22 (q, J = 7.2 Hz, 1H)、2.59 - 2.47 (m, 2H)、1.48 - 1.37 (m, 12H)

40

【0515】

37D. N - [(9R, 10E, 13S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 8 - オキソ - 3, 4, 7, 17 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-

50

1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-ヘキサエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチルの調製

3個のラージマイクロ波バイアルに以下の材料を等量部で入れた：((S)-1-(2-(1-(ジフルオロメチル)-4-((R)-2-メチルブタ-3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル)ブタ-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.680g、1.473ミリモル)／脱気処理したDCE(61.4mL)にマイクロ波を照射し、第2世代グラブス触媒(0.500g、0.589ミリモル)の存在下で、120℃で30分間加熱した。反応混合物を濃縮し、順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、N-[(9R, 10E, 13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(158mg、24.7%)を褐色フィルムとして得た。MS(ESI) m/z: 434.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CDCl₃-d) δ 8.69(d, J=5.0Hz, 1H)、8.05-7.89(m, 1H)、7.83(s, 1H)、7.10(s, 1H)、6.77(b r s, 1H)、5.73(ddd, J=15.2、9.7、5.1Hz, 1H)、5.13-5.05(m, 2H)、3.19-3.10(m, 1H)、2.73(d, J=12.7Hz, 1H)、2.24-2.15(m, 1H)、1.46(b r s, 9H)、1.30-1.24(m, 4H)

10

【0516】

20

37E. N-[(9R, 13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

PtO₂(8.28mg、0.036ミリモル)をN-[(9R, 10E, 13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.158g、0.365ミリモル)のEtOH(10mL)中溶液に加え、H₂雰囲気(55psi)に供した。3時間後、触媒をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、濾液を濃縮してN-[(9R, 13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルを得た。MS(ESI) m/z: 436.1 (M+H)⁺

30

【0517】

37F. (9R, 13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オンの調製

N-[(9R, 13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.159g、0.365ミリモル)をMeOH(0.50mL)に溶かし、4M HCl／ジオキサン(1.83mL、7.30ミリモル)で処理した。14時間攪拌した後、反応混合物を濃縮乾固させた。そのアミン・HCl塩は、MeOHに溶かされ、2連続式NaHCO₃カートリッジを通すことにより遊離塩基とされた。濾液を濃縮し、(9R, 13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン(0.085g、69%)を得た。MS(ESI) m/z: 336.1 (M+H)⁺

40

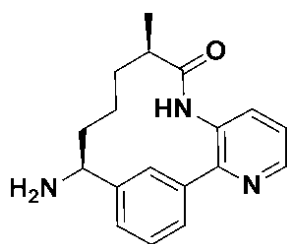
【0518】

中間体38

(10R, 14S)-14-アミノ-10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.3.1^{0,4,8}]ノナ-2,6,10-エン-11-イル]カルバミン酸tert-ブチル(1.00g、1.45ミリモル)をMeOH(10mL)に溶かし、4M HCl／ジオキサン(1.83mL、7.30ミリモル)で処理した。14時間攪拌した後、反応混合物を濃縮乾固させた。そのアミン・HCl塩は、MeOHに溶かされ、2連続式NaHCO₃カートリッジを通すことにより遊離塩基とされた。濾液を濃縮し、(10R, 14S)-14-アミノ-10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.3.1^{0,4,8}]ノナ-2,6,10-エン-11-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.085g、69%)を得た。MS(ESI) m/z: 336.1 (M+H)⁺

50

1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2,4,6,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製
【化143】



【0519】

38A. {3-[(1S)-1-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ブター3-エン-1-イル]フェニル} ボロン酸の調製

N-[(1S)-1-(3-プロモフェニル)ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(中間体24にて記載されるように調製)(2.36g、7.23ミリモル)のジオキサン(50ml)中溶液に、5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボリナン)(1.798g、7.96ミリモル)、およびKOAc(2.130g、21.70ミリモル)を添加した。混合物をArでパージし、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂アダクト(0.295g、0.362ミリモル)を添加した。反応混合物を90℃で18時間加熱し、次に水(20ml)でクエンチし、EtOAc(3x30ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(20ml)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣をセライト(登録商標)に吸着させ、100gの逆相カートリッジに充填し、10-100%の勾配の溶媒B(溶媒A:90%H₂O-10%MeCN-0.05%TFA; 溶媒B:90%MeCN-10%H₂O-0.05%TFA)で25分間にわたって溶出して{3-[(1S)-1-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ブター3-エン-1-イル]フェニル}ボロン酸を黄褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 292.08 (M+H)⁺

【0520】

38B. N-[(1S)-1-[3-(3-アミノピリジン-2-イル)フェニル]ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

{3-[(1S)-1-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}ブター3-エン-1-イル]フェニル}ボロン酸(0.36g、1.236ミリモル)、2-ブロモピリジン-3-アミン(0.214g、1.236ミリモル)、および2M水性Na₂CO₃(3.09ml、6.18ミリモル)をジオキサン(8ml)に加え、Ar流で10分間パージした。Pd(PPh₃)₄(0.143g、0.124ミリモル)を添加し、反応混合物にマイクロ波を照射して120℃で30分間加熱した。該反応物を水(20ml)でクエンチし、EtOAc(3x30ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(15ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣をISCOの40gカラムを介し、DCM/0-10%MeOHで溶出して精製し、黄褐色泡沫体(0.352g(84%))を得た。反応混合物を濾過して濃縮し、残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてDCMおよび0-10%MeOHを用いて精製し、N-[(1S)-1-[3-(3-アミノピリジン-2-イル)フェニル]ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.352g、84%)を黄褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 340.5 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.13(dd, J=4.1, 1.9Hz, 1H)、7.62-7.54(m, 2H)、7.44(t, J=7.6Hz, 1H)、7.26(s, 2H)、7.12-7.00(m, 2H)、5.82-5.57(m, 1H)、5.23-5.02(m, 1H)、4.91(brs, 1H)、4.80(brs, 1H)、3.82(brs, 2H)、2.81-2.41(m, 2H)、1.51-1.34(m, 9H)

【0521】

38C. N-[(1S)-1-(3-{3-[(2R)-2-メチルブター3-エン-1-イル]フェニル}ボロン酸)フェニル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

10

20

30

40

50

ミド] ピリジン-2-イル} フェニル) ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチルの調製

冷却 (0℃) した、N-[(1S)-1-[3-(3-アミノピリジン-2-イル) フェニル] ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.334 g、1.03 ミリモル) の EtOAc (6 mL) 溶液に、(R)-2-メチルブター-3-エン酸 (0.135 g、1.348 ミリモル) (中間体2にて記載されるように調製) / EtOAc (1 mL)、ピリジン (0.252 mL、3.11 ミリモル) を添加し、T3P (登録商標) の 50% EtOAc 溶液 (1.235 mL、2.074 ミリモル) を滴下して加えた。1 時間後、該反応物を飽和 NaHCO₃ (30 mL) と EtOAc (50 mL) の間に分配した。水層を EtOAc (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (25 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよび EtOAc を用いて精製し、N-[(1S)-1-(3-{3-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド] ピリジン-2-イル} フェニル) ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.334 g、76%) を黄褐色固体として得た。MS (ESI) m/z: 428.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (dd, J=8.3、1.2 Hz, 1H)、8.41 (dd, J=4.6、1.5 Hz, 1H)、7.60 (br s, 1H)、7.49-7.42 (m, 2H)、7.42-7.36 (m, 2H)、7.29 (dd, J=8.4、4.8 Hz, 1H)、5.84-5.62 (m, 2H)、5.16-5.02 (m, 4H)、4.92 (br s, 1H)、4.80 (br s, 1H)、3.04 (q, J=7.3 Hz, 1H)、2.62-2.48 (m, 2H)、1.51-1.35 (m, 9H)、1.32-1.25 (m, 3H)

【0522】

38D. N-[(10R,11E,14S)-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル] カルバミン酸tert-ブチル・トリフルオロ酢酸塩の調製

脱気処理した、N-[(1S)-1-(3-{3-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド] ピリジン-2-イル} フェニル) ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.15 g、0.356 ミリモル) の DCE (20 mL) 溶液に、第2世代グラブス触媒 (0.121 g、0.142 ミリモル) を加え、その得られた溶液をマイクロ波にて 120℃ で 30 分間加熱した。該反応物を濃縮し、残渣を順相クロマトグラフィーに付し、次に逆相プレパラティブ HPLC (フェノメネクス (PHENOMENEX) (登録商標) ルナ・アキシア (Luna Axia) C18 5 μ 30 x 100 mm カラム、8 分間の勾配; 溶媒 A: 30% MeOH-70% H₂O-0.1% TFA; 溶媒 B: 90% MeOH-10% H₂O-0.1% TFA) に付して精製し、N-[(10R,11E,14S)-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル] カルバミン酸tert-ブチル・トリフルオロ酢酸塩 (71 mg、39%) を透明な残渣として得た。MS (ESI) m/z: 394.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, J=4.4 Hz, 1H)、8.44 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.99-7.89 (m, 1H)、7.69-7.59 (m, 1H)、7.59-7.48 (m, 2H)、7.17-7.08 (m, 1H)、5.84-5.67 (m, 1H)、4.67-4.53 (m, 1H)、4.53-4.38 (m, 1H)、3.28-3.17 (m, 1H)、2.77-2.66 (m, 1H)、2.04 (q, J=11.4 Hz, 1H)、1.46 (br s, 9H)、1.18-1.09 (m, 3H)

【0523】

38E. N-[(10R,14S)-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-14-イル] カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(10R,11E,14S)-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシ

10

20

30

40

50

クロ [1 3.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.37 g、0.940ミリモル) (遊離塩基は実施例38Dにあるように調製された) のEtOH (5ml) 溶液に、PtO₂ (21mg) を添加し、反応混合物をH₂でパージし、20-30psiで4時間水素添加に供した。反応物をセライト (登録商標) を通して濾過し、濾液を濃縮し、N-[(10R,14S)-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ [1 3.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-14-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.37 g、99%) を暗色固体として得た。MS (ESI) m/z: 396.3 (M+H)⁺

【0524】

10

38F. (10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ [1 3.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

N-[(10R,14S)-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ [1 3.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-14-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.18 g、0.455ミリモル) をジオキサン中4N HCl (2ml) およびMeOH (2ml) に溶かした。2時間後、該反応物を濃縮し、残渣をDCM/MeOHに溶かし、500mgの塩基性カートリッジを通すこと (2x) で遊離塩基とした。濾液を濃縮し、(10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ [1 3.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン (0.11 g、49%) を暗褐色フィルムとして得た。MS (ESI) m/z: 296.3 (M+H)⁺

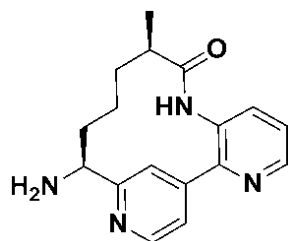
20

【0525】

中間体39

(10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-3,8,16-トリアザトリシクロ [1 3.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

【化144】



30

【0526】

39A. (S)-(1-(3-アミノ-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

(S)-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブター-3-エン-1-イル)ピリジン-4-イル)ボロン酸・トリフルオロ酢酸塩 (0.60 g、1.477ミリモル) のジオキサン (12ml) 中溶液に、2-ブロモピリジン-3-アミン (0.256 g、1.477ミリモル) および2M水性Na₂CO₃ (3.69ml、7.39ミリモル) を添加した。反応混合物をAr流で10分間にわたってパージした。Pd(PPh₃)₄ (0.171 g、0.148ミリモル) を添加し、該混合物を照射して120℃で30分間加熱した。該反応物を水とEtOAcの間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を順相カラムクロマトグラフィーに付し、DCM/MeOHの勾配で溶出して精製し、(S)-(1-(3-アミノ-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.500 g、収率99%) を褐色油として得た。MS (ESI) m/z: 341.1 (M+H)⁺

40

50

【0527】

39B. ((S)-1-(3-((R)-2-メチルブター3-エンアミド)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

(R)-2-メチルブター3-エン酸(0.191g、1.909ミリモル)(中間体2にて記載されるように調製)、(S)-((1-(3-アミノ-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.500g、1.469ミリモル)、およびピリジン(0.356ml、4.41ミリモル)のEtOAc(14.69ml)中溶液をAr下で0℃に冷却し、つづいてT3P(登録商標)(EtOAc中50重量%)(1.75ml、2.94ミリモル)を添加し、次に該反応混合物を徐々に加温して室温にした。一夜攪拌した後、該混合物をEtOAcで希釈し、1.5M K₂HPO₄で、つづいてブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAcの勾配で溶出して精製し、((S)-1-(3-((R)-2-メチルブター3-エンアミド)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.458g、収率73.8%)を黄色泡沫体として得た。MS(ESI) m/z: 423.2 (M+H)⁺

10

【0528】

39C. N-[(10R,11E,14S)-10-メチル-9-オキソ-3,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチル・ビス-トリフルオロ酢酸塩の調製

((S)-1-(3-((R)-2-メチルブター3-エンアミド)-[2,4'-ビピリジン]-2'-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(100mg、0.237ミリモル)/脱気処理したDCE(14.79ml)を第2世代グラブス触媒(0.080g、0.095ミリモル)の存在下で照射して120℃で30分間加熱した。反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーに付して精製し、N-[(10R,11E,14S)-10-メチル-9-オキソ-3,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチル・ビス-トリフルオロ酢酸塩(39mg、収率26.5%)を褐色油として得た。MS(ESI) m/z: 395.2 (M+H)⁺

20

30

【0529】

39D. N-[(10R,14S)-10-メチル-9-オキソ-3,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

PtO₂(2.245mg、9.89マイクロモル)をN-[(10R,11E,14S)-10-メチル-9-オキソ-3,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチル・ビス-トリフルオロ酢酸塩(0.039g、0.099ミリモル)のEtOH(10ml)中攪拌溶液に添加し、H₂雰囲気(55psi)に供した。4時間後、反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、濾液を濃縮してN-[(10R,14S)-10-メチル-9-オキソ-3,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチルを得た。MS(ESI) m/z: 397.2 (M+H)⁺

40

【0530】

39E. (10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-3,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

TFA(0.15mL、1.967ミリモル)をN-[(10R,14S)-10-メチル-9-オキソ-3,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1

50

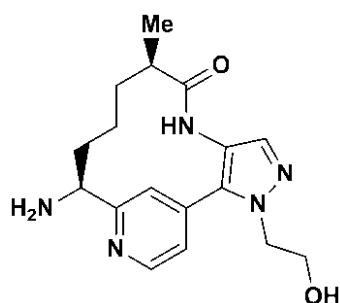
(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-ヘキサエン-14-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.039 g、0.098ミリモル) のDCM (2.0 ml) 中溶液に添加した。4時間攪拌した後、該反応混合物を濃縮乾固させ、高真空下に12時間置いた。残渣をMeOHに溶かし、NaHCO₃カートリッジ (ストラト・スフェアSPE; 500 mg、0.90ミリモルのローディング) を通すことにより中性にし、濾液を濃縮し、(10R, 14S) - 14-アミノ-10-メチル-3, 8, 16-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-ヘキサエン-9-オンを得た。MS (ESI) m/z: 297.5 (M+H)⁺

【0531】

中間体40

(9R, 13S) - 13-アミノ-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オンの調製

【化145】



【0532】

40A. 1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾールの調製

4-ニトロ-1H-ピラゾール (4.0 g、35.4ミリモル) のDMF (50 mL) 中溶液に、Cs₂CO₃ (12.68 g、38.9ミリモル) および (2-ブromoエトキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (8.35 mL、38.9ミリモル) を添加した。得られた懸濁液を60℃で2時間加熱した。次に反応混合物をEtOAc (2 x 25 mL) で希釈し、10% LiCl溶液 (25 mL) で洗浄した。有機層を濃縮し、残渣を順相クロマトグラフィーを用いて精製し、1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾールを白色固体 (8.6 g、収率85%) として得た。MS (ESI) m/z: 272.4 (M+H)⁺

【0533】

40B. (S) - (1-(4-(1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

N₂をフラッシュした圧力バイアルに、(S) - (1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (中間体23にて記載されるように調製) (3.0 g、10.61ミリモル)、1-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール (中間体40Aにて記載されるように調製) (2.88 g、10.61ミリモル)、ジ (アダマンタ-1-イル) (ブチル) ホスフィン (0.571 g、1.59ミリモル)、PvOH (0.369 mL、3.18ミリモル)、K₂CO₃ (4.40 g、31.8ミリモル)、およびDMF (20 mL) を添加した。該バイアルをN₂で5分間パージし、Pd(OAc)₂ (0.238 g、1.061ミリモル) を添加した。該反応混合物を再びN₂で軽くパージした。そのバイアルを密封し、120℃で4時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、10%水性LiCl (15 mL) とEtOAc (30 mL) の間に分配した。水層をEtOAc (2 x 20 mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (15 mL) で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーを用いて精製し、(S) - (1-

(4-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.4 g、収率25%)を褐色油として得た。MS (ESI) m/z: 518.3 (M+H)⁺

【0534】

40C. (S)-(1-(4-(4-アミノ-1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

(S)-(1-(4-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(2.4 g、4.64ミリモル)のMeOH(25 mL)およびCH₃COOH(2.5 mL)中溶液を40℃に加熱した。次に得られた透明な溶液に、Zn(0.606 g、9.27ミリモル、3回(50:25:25%))に分けて)をゆっくりと添加し、該反応物を40℃で5分間攪拌した。さらなるZnを該反応物に添加した。反応混合物をLCMSでモニター観察し、反応が終了した際に、その冷却した反応混合物に2.5 gのK₂CO₃(AcOH 1 mLに付き1 g)および2.5 mLの水を添加した。次に反応混合物を5分間攪拌した。ついで反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。その粗生成物をEtOAc(40 mL)と飽和NaHCO₃(20 mL)の間に分配した。有機層を分離し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーを用いて精製し、(S)-(1-(4-(4-アミノ-1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.9 g、収率80%)を淡褐色油として得た。MS (ESI) m/z: 488.6 (M+H)⁺

【0535】

40D. ((S)-1-(4-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-((R)-2-メチルブター3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

N₂をフラッシュした250 mLのRBFに、(S)-(1-(4-(4-アミノ-1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.9 g、3.90ミリモル)およびEtOAc(25 mL)を添加した。溶液を-10℃に冷却し、(R)-2-メチルブター3-エン酸(中間体2にて調製)(390 mg、3.90ミリモル)、ピリジン(0.630 mL、7.79ミリモル)およびT3P(登録商標)(3.48 mL、5.84ミリモル)を添加した。冷却浴を取り外し、該溶液を室温にまで加温させ、ついで20時間攪拌した。水(20 mL)およびEtOAc(20 mL)を加え、該混合物を30分間攪拌した。有機相を分離し、水層をEtOAc(20 mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン(15 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAcの勾配で溶出して精製し、((S)-1-(4-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-((R)-2-メチルブター3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸エステル(0.68 g、収率28%)を得た。MS (ESI) m/z: 570.1 [M+H]⁺

【0536】

40E. N-[(9R,10E,13S)-3-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

N₂をフラッシュした、250 mLの三ツ口RBFに、((S)-1-(4-(1-(

10

20

30

40

50

2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-4-((R)-2-メチルブター-3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(680mg、1.193ミリモル)のEtOAc(56mL)中溶液を添加した。該溶液にArを15分間散布した。第2世代グラブス触媒(253mg、0.298ミリモル)を一度に添加した。反応混合物を還流温度で一夜加熱した。室温に冷却した後、溶媒を除去し、残渣を順相クロマトグラフィーに付し、DCM/MeOHの勾配で溶出して精製し、N-[(9R,10E,13S)-3-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル)カルバミン酸tert-ブチル(400mg、収率61%)を黄褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 542.6 [M+H]⁺

10

【0537】

40F. N-[(9R,13S)-3-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

Pd/C(0.078g、0.074ミリモル)を、N-[(9R,10E,13S)-3-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル)カルバミン酸tert-ブチル(400mg、0.738ミリモル)のEtOH(20mL)中溶液を含有する、250mLのパール水添フラスコに添加した。該フラスコをN₂でパージし、H₂で55psiに加圧し、4時間攪拌させた。反応物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、濃縮してN-[(9R,13S)-3-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル)カルバミン酸tert-ブチル(375mg、収率92%)を黄褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 544.6 [M+H]⁺

20

【0538】

40G. (9R,13S)-13-アミノ-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン

N-[(9R,13S)-3-{2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル)カルバミン酸tert-ブチル(375mg、0.690ミリモル)のMeOH(5mL)中溶液に、ジオキサン中4N HCl(5mL、20.0ミリモル)を加え、その反応混合物を室温で1時間攪拌した。次に該反応混合物を濃縮して(9R,13S)-13-アミノ-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・ビス塩酸塩(220mg、収率96%)を淡黄色固体として得、ついでそれをMeOH(4mL)に溶かし、透明で淡黄色の溶液を得た。該溶液を予め濯いだAGILENT(登録商標)ストラトスフェアSPE PL-HCO₃ MP樹脂カートリッジに添加した。重力濾過に付し、MeOHで溶出して透明でわずかに黄色の濾液を得た。濃縮して(9R,13S)-13-アミノ-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(170mg、96%)を淡黄色固体として得た。MS(ESI) m/z: 330.5 [M+H]⁺

30

40

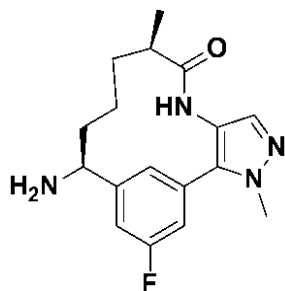
【0539】

50

中間体 4 1

(9R, 13S) - 13-アミノ-16-フルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化146】



10

【0540】

41A. N-[(1S) - 1 - [3-フルオロ-5 - (1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル) フェニル] ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S) - 1 - (3-ブロモ-5-フルオロフェニル) ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.19 g, 0.552ミリモル) (中間体25にて記載されるように調製) のDMF (1ml) 溶液に、1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール (0.070 g, 0.552ミリモル)、ジ(アダマンタン-1-イル) (ブチル) ホスフィン (0.059 g, 0.166ミリモル)、ピバリン酸 (0.019 ml, 0.166ミリモル)、K₂CO₃ (0.229 g, 1.656ミリモル) およびPd(OAc)₂ (0.025 g, 0.110ミリモル) を添加した。反応混合物をArでパージし、120℃で加熱した。18時間後、該反応物を水 (15ml) とEtOAc (30ml) の間に分配した。水層をEtOAc (2 x 20ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (15ml) で洗浄し、乾燥(MgSO₄) させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサンおよびEtOAcで溶出して精製し、N-[(1S) - 1 - [3-フルオロ-5 - (1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル) フェニル] ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチルを黄色油 (0.123 g, 57%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23-8.17 (m, 1H)、7.22-7.16 (m, 1H)、7.10 (s, 1H)、7.01 (dt, J = 8.5、1.9 Hz, 1H)、5.76-5.60 (m, 1H)、5.22-5.11 (m, 2H)、4.90 (brs, 1H)、4.78 (brs, 1H)、3.78-3.69 (m, 3H)、2.60-2.48 (m, 2H)、1.41 (brs, 9H)

20

30

【0541】

41B. N-[(1S) - 1 - [3 - (4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 5-フルオロフェニル] ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S) - 1 - [3 - (4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 5-フルオロフェニル] ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.123 g, 0.315ミリモル) をアセトン (5ml) / 水 (1ml) に溶かし、0℃に冷却し、NH₄Cl (0.084 g, 1.575ミリモル) およびZn (0.206 g, 3.15ミリモル) を添加した。氷浴を取り外し、反応混合物を室温に加温した。3時間後、反応物を濾過し、水 (10ml) とEtOAc (30ml) の間に分配した。水層をEtOAc (2 x 20ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10ml) で洗浄し、乾燥(MgSO₄) させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサンおよびEtOAcで溶出して精製し、N-[(1S) - 1 - [3 - (4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 5-フルオロフェニル] ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.105 g, 92%) を得た。MS (ESI)

40

50

$m/z : 361.08 (M+H)^+$

【0542】

41C. N-[(1S)-1-(3-フルオロ-5-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル}フェニル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-[3-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロフェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.105g、0.291ミリモル)に、EtOAc(0.6ml)、(R)-2-メチルブター-3-エン酸(0.035g、0.350ミリモル)(中間体2にて記載されるように調製)/0.3mlのEtOAcを添加した。反応混合物を0℃に冷却し、T3P(登録商標)(0.347ml、0.583ミリモル)の50%EtOAc溶液およびヒューニッヒ塩基(0.153ml、0.874ミリモル)を添加した。4時間後、該反応物を飽和NaHCO₃(5ml)とEtOAc(5ml)の間に分配した。水層をEtOAc(2x10ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(5ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサンおよびEtOAcで溶出して精製し、N-[(1S)-1-(3-フルオロ-5-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル}フェニル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルを黄色泡沫体(53mg、41%)として得た。MS(ESI) $m/z : 443.5 (M+H)^+$

【0543】

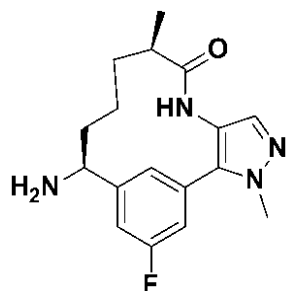
41D. N-[(9R,10E,13S)-16-フルオロ-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカー-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

脱気処理した、N-[(1S)-1-(3-フルオロ-5-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル}フェニル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.053g、0.120ミリモル)のDCE(10ml)溶液に、第2世代グラブス触媒(0.041g、0.048ミリモル)を加え、該反応混合物をマイクロ波にて120℃で30分間加熱した。反応混合物を順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサンおよびEtOAcで溶出して直ちに精製し、N-[(9R,10E,13S)-16-フルオロ-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカー-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルを暗色固体(27mg、54%)として得た。MS(ESI) $m/z : 415.4 (M+H)^+$

【0544】

41E. (9R,13S)-13-アミノ-16-フルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカー-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化147】



【0545】

N-[(9R,10E,13S)-16-フルオロ-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカー-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.027g、0.

10

20

30

40

50

0.65ミリモルのEtOH(3ml)溶液に、PtO₂(5mg)を添加した。反応混合物をH₂でパージし、次に55psiで水素添加に付した。6時間後、反応混合物をセライト(登録商標)を介して濾過し、濃縮して19mgの暗色固体を得た。MS(ESI) m/z: 417.08 (M+H)⁺。その暗色固体の残渣を50%TFA/DCM(3ml)に溶かした。3時間後、反応混合物を濃縮し、残渣をDCM/MeOHに溶かし、塩基性カートリッジに通して濃縮し、(9R,13S)-13-アミノ-16-フルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンを暗色固体(19mg、92%)として得た。MS(ESI) m/z: 317.4 (M+H)⁺

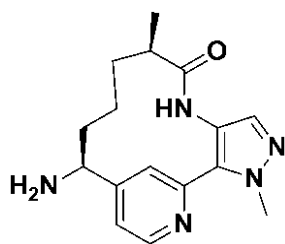
【0546】

10

中間体42

(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化148】



20

【0547】

42A. N-[(1S)-1-[2-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

ラージマイクロ波バイアルに、N-[(1S)-1-(2-ブロモピリジン-4-イル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(1.0g、3.06ミリモル)(中間体27にて記載されるように調製)、1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール(0.427g、3.36ミリモル)、ジオキサン(10ml)、ジ(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスフィン(0.164g、0.458ミリモル)、K₂CO₃(1.267g、9.17ミリモル)およびピバリン酸(0.106ml、0.917ミリモル)を添加した。該反応物をArでパージした。Pd(OAc)₂(0.069g、0.306ミリモル)を添加し、該反応物を100℃で攪拌した。4時間後、加熱を停止し、該反応物を室温で72時間攪拌した。該反応物を水(20ml)でクエンチさせ、EtOAc(3x50ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(20ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘプタンおよびEtOAcを用いて精製し、N-[(1S)-1-[2-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.62g、54%)を白色泡沫体として得た。MS(ESI) m/z: 374.08 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 8.73(d, J=5.2Hz, 1H)、8.28-8.15(m, 1H)、7.66-7.54(m, 1H)、7.43-7.34(m, 1H)、5.76-5.63(m, 1H)、5.26-5.16(m, 2H)、4.99(b r s, 1H)、4.83(b r s, 1H)、3.97-3.85(m, 3H)、2.66-2.46(m, 2H)、1.45(b r s, 9H)

30

40

【0548】

42B. N-[(1S)-1-[2-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

50

冷却 (0℃) した、N-[(1S)-1-[2-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.62 g、1.660ミリモル) のアセトン (40 ml) / 水 (12 ml) 溶液に、NH₄Cl (0.444 g、8.30ミリモル) および Zn (1.086 g、16.60ミリモル) を添加した。氷浴を取り外し、該反応物を18時間攪拌した。反応物を濾紙を通して濾過し、水 (20 ml) と EtOAc (75 ml) の間に分配した。水層を EtOAc (2 x 50 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (25 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液として DCM および 0-10% MeOH を用いて精製し、N-[(1S)-1-[2-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.46 g、60%) を得た。MS (ESI) m/z: 344.5 (M+H)⁺

10

【0549】

42C. N-[(1S)-1-(2-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル}ピリジン-4-イル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-[2-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-4-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.6 g、1.747ミリモル) に、(R)-2-メチルブター-3-エン酸 (0.189 g、1.893ミリモル) (中間体2にて記載されるように調製) / EtOAc (5.8 ml) を添加し、0℃に冷却した。ピリジン (0.424 ml、5.24ミリモル) および T3P (登録商標) の 50% EtOAc 溶液 (2.080 ml、3.49ミリモル) を添加した。24時間後、該反応物を飽和 NaHCO₃ (10 ml) と EtOAc (20 ml) の間に分配した。水層を EtOAc (2 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよび EtOAc を用いて精製し、N-[(1S)-1-(2-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル}ピリジン-4-イル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.35 g、47%) を得た。MS (ESI) m/z: 426.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 10.23 (br s, 1 H)、8.70-8.56 (m, 1 H)、8.35 (d, J=1.1 Hz, 1 H)、7.56-7.44 (m, 1 H)、7.25-7.14 (m, 1 H)、6.03 (ddd, J=17.2, 10.2, 8.0 Hz, 1 H)、5.39-5.17 (m, 3 H)、5.03-4.63 (m, 2 H)、4.14-4.08 (m, 3 H)、3.22 (q, J=7.2 Hz, 1 H)、2.66-2.49 (m, 1 H)、1.84-1.72 (m, 1 H)、1.50-1.40 (m, 9 H)、1.42-1.37 (m, 3 H)、1.06-0.93 (m, 1 H)

20

30

【0550】

42D. N-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

40

脱気処理に付した、N-[(1S)-1-(2-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル}ピリジン-4-イル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.160 g、0.376ミリモル) の DCE (20 ml) 溶液に、第2世代グラブス触媒 (0.096 g、0.113ミリモル) を添加し、反応混合物をマイクロ波にて120℃で30分間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液として DCM および MeOH を用いて精製し、所望の生成物 (29 mg、19%) を緑色フィルムとして得た。MS (ESI) m/z: 398.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 8.71 (d, J=4.7 Hz, 1 H)、7.58 (s, 1 H)、7.23 (d, J=13.8 Hz, 1 H)、7.03-6.94 (m, 1 H)、6.61 (s, 1 H)、5.82-

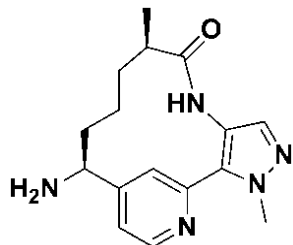
50

5.71 (m, 1H)、5.19–5.09 (m, 2H)、4.75 (brs, 1H)、4.15–4.09 (m, 3H)、3.19–3.10 (m, 1H)、2.67 (brs, 1H)、2.28–2.15 (m, 2H)、1.54–1.39 (m, 9H)、1.34–1.28 (m, 3H)

【0551】

42E. (9R, 13S)–13–アミノ–3,9–ジメチル–3,4,7,17–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化149】



10

【0552】

N–[(9R, 10E, 13S)–3,9–ジメチル–8–オキソ–3,4,7,17–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,10,14,16–ヘキサエン–13–イル]カルバミン酸tert–ブチル(29mg、0.073ミリモル)のEtOH(3mL)溶液に、PtO₂(4mg)を添加した。反応混合物をH₂でパージし、次に55psiで水素添加に付した。3時間後、反応混合物を0.45μmのフィルターを通して濾過し、濃縮して暗色固体(MS(ESI) m/z: 400.3 (M+H)⁺)を得た。その暗色固体の残渣を4N HCl/ジオキサン(1mL)およびMeOH(1mL)に溶かした。3時間後、反応混合物を濃縮し、得られたHCl塩をDCM/MeOHに溶かし、塩基性カートリッジに通して(9R, 13S)–13–アミノ–3,9–ジメチル–3,4,7,17–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンを暗色固体(21mg、96%)として得た。MS(ESI) m/z: 300.2 (M+H)⁺

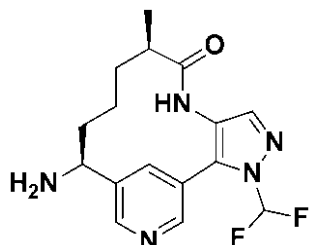
20

【0553】

中間体43

(9R, 13S)–13–アミノ–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–3,4,7,16–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化150】



40

【0554】

43A. (S)–(1–(5–(1–(ジフルオロメチル)–4–ニトロ–1H–ピラゾール–5–イル)ピリジン–3–イル)ブタ–3–エン–1–イル)カルバミン酸tert–ブチル

ラージマイクロ波バイアルに、(S)–(1–(5–ブromoピリジン–3–イル)ブタ–3–エン–1–イル)カルバミン酸tert–ブチル(1.0g、3.06ミリモル)(中間体26に記載されるように調製)、1–(ジフルオロメチル)–4–ニトロ–1H–ピラゾール(0.548g、3.36ミリモル)、DMF(10.19mL)、ジ(アダマンタ

50

ン-1-イル) (ブチル) ホスフィン (0.164 g、0.458ミリモル)、 K_2CO_3 (1.267 g、9.17ミリモル) およびピバリン酸 (0.106 ml、0.917ミリモル) を添加した。反応混合物をArでパージした。10分後、 $Pd(OAc)_2$ (0.069 g、0.306ミリモル) を添加し、容器を密封し、115℃で攪拌した。4時間後、該反応物を H_2O (50 mL) でクエンチさせ、EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、濾過して濃縮した。粗材料を順相クロマトグラフィーに付し、ヘプタン/EtOAcの勾配で溶出して精製し、(S)-(1-(5-(1-(ジフルオロメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ブタ-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (1.25 g、100%) を得た。MS (ESI) m/z : 410.2 (M+H)⁺

10

【0555】

43B. (S)-(1-(5-(4-アミノ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ブタ-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

(S)-(1-(5-(1-(ジフルオロメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ブタ-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (1.27 g、3.10ミリモル) をアセトン (15 ml) / 水 (3 ml) に溶かし、0℃に冷却し、 NH_4Cl (0.830 g、15.51ミリモル) およびZn (2.028 g、31.0ミリモル) を添加した。氷浴を取り外した。2時間後、反応混合物を濾過し、濾液を水 (30 ml) とEtOAc (50 ml) の間に分配した。水層をEtOAc (2 x 50 ml) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (20 ml) で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、DCM/MeOHの勾配で溶出して精製し、(S)-(1-(5-(4-アミノ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ブタ-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.720 g、収率61.2%) を固体として得た。MS (ESI) m/z : 380 (M+H)⁺

20

【0556】

43C. ((S)-1-(5-(1-(ジフルオロメチル)-4-((R)-2-メチルブタ-3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ブタ-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

(S)-(1-(5-(4-アミノ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ブタ-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.720 g、1.898ミリモル) のEtOAc (20 ml) 中溶液を0℃に冷却し、(R)-2-メチルブタ-3-エン酸 (0.228 g、2.277ミリモル) (中間体2にて記載されるように調製) / EtOAc (10 ml)、ピリジン (0.460 ml、5.69ミリモル)、およびT3P (登録商標) (EtOAc中50重量%) (2.259 ml、3.80ミリモル) を添加した。6時間後、該反応物を1.5M K_2PO_4 (50 mL) とEtOAc (50 mL) で分配させた。水層をEtOAc (2 x 20 mL) で抽出した。有機相を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥 ($MgSO_4$) させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサン/EtOAcの勾配で溶出して精製し、((S)-1-(5-(1-(ジフルオロメチル)-4-((R)-2-メチルブタ-3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ブタ-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.386 g、収率44.1%) を黄色泡沫体として得た。MS (ESI) m/z : 462.2 (M+H)⁺

30

40

【0557】

43D. N-[(9R,10E,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

50

RBFに、((S)-1-(5-(1-(ジフルオロメチル)-4-((R)-2-メチルブタ-3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ブタ-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.190g、0.412ミリモル)、pTsOH(0.086g、0.453ミリモル)、および脱気処理したDCE(103ml)を添加した。その透明な黄色溶液を加温して40℃とし、Arで1時間脱気処理に付した。第2世代グラブス触媒(0.140g、0.165ミリモル)を加え、反応物を40℃で一夜攪拌した。さらなる第2世代グラブス触媒(0.2当量)を添加し、攪拌を続けた。合計で48時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗生成物を順相クロマトグラフィーに付し、DCM/MeOHの勾配で溶出して精製し、N-[(9R,10E,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.020g、11.2%)を褐色油として得た。MS(ESI) m/z: 434.3 (M+H)⁺

10

【0558】

43E. N-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(9R,10E,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.020、0.046ミリモル)のEtOH(3mL)溶液に、PtO₂(1.048mg、4.61マイクロモル)を添加し、該反応物をH₂でパージした。反応混合物をH₂雰囲気(55psi)下に供した。2時間後、触媒をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、濾液を濃縮してN-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルを得た。MS(ESI) m/z: 436.2 (M+H)⁺

20

【0559】

43F. (9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

N-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.020g、0.046ミリモル)をジオキサン中4N HCl(0.230ml、0.919ミリモル)に溶かした。最少量のMeOHを添加して溶解を助成した。1時間後、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をMeOHに溶かし、NaHCO₃カートリッジ(ストラト・スフェアSPE; 500mg、0.90ミリモルのローディング)に通し、濃縮して(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンを得た。MS(ESI) m/z: 336.2 (M+H)⁺

30

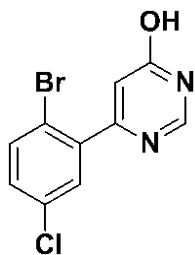
40

【0560】

中間体44

6-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)ピリミジン-4-オールの調製

【化 1 5 1】



【0 5 6 1】

4 4 A. 4-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-6-メトキシピリミジンの調製 10
 4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン(100mg、0.424ミリモル)およびTsOH・H₂O(97mg、0.509ミリモル)のCH₃CN(20mL)中懸濁液に、CuBr₂(9.48mg、0.042ミリモル)を添加した。次に亜硝酸t-ブチル(0.067mL、0.509ミリモル)を、つづいて臭化テトラブチルアンモニウム(274mg、0.849ミリモル)を添加し、該反応物を室温で攪拌した。2時間後、水を添加し、混合物をCH₂Cl₂(2x)で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-6-メトキシピリミジン(115mg、収率90%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 299.2(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.88(d, J=1.1Hz, 1H)、7.61(d, J=8.6Hz, 1H)、7.56(d, J=2.6Hz, 1H)、7.30-7.24(m, 1H)、7.04(d, J=1.1Hz, 1H)、4.05(s, 3H) 20

【0 5 6 2】

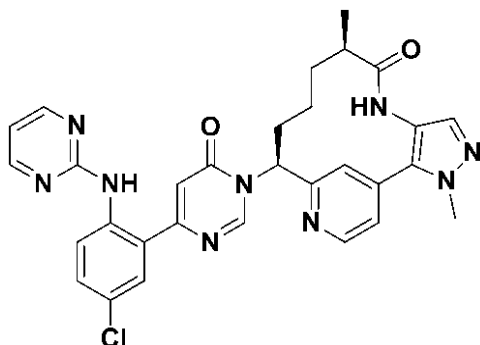
4 4 B. 6-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)ピリミジン-4-オール調製の調製
 6-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)ピリミジン-4-オールは、6-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール合成について中間体5に記載の操作に従って、6-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール代わりに、4-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-6-メトキシピリミジンを用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 285.2(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 8.19(s, 1H)、7.72(d, J=8.6Hz, 1H)、7.52(d, J=2.6Hz, 1H)、7.41(dd, J=8.6、2.6Hz, 1H)、6.21(s, 1H) 30

【0 5 6 3】

実施例 4 5

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[(ピリミジン-2-イル)アミノ]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 1 5 2】



【0 5 6 4】

10

20

30

40

50

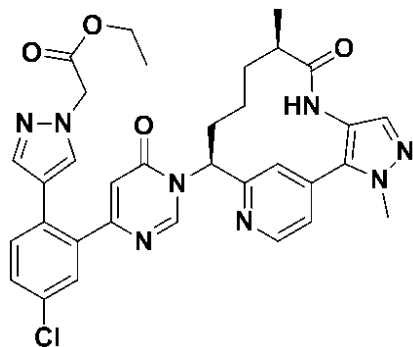
(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[(ピリミジン-2-イル)アミノ]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・2トリフルオロ酢酸塩(2.75mg、収率19%)は、実施例314に記載の操作と同様の方法にて、4-ブロモピリミジン塩酸塩(6.78mg、0.035ミリモル)の代わりに2-ブロモピリミジン(5.51mg、0.035ミリモル)を用いて調製された。MS(ESI) m/z: 582.5 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 9.12(s, 1H)、8.74(d, J=5.1Hz, 1H)、8.46-8.42(m, 3H)、7.73(s, 1H)、7.66(d, J=2.6Hz, 1H)、7.54-7.48(m, 2H)、7.43(dd, J=8.9、2.5Hz, 1H)、6.85(t, J=5.0Hz, 1H)、6.79(s, 1H)、6.06(dd, J=12.7、4.3Hz, 1H)、4.05(s, 3H)、2.78-2.67(m, 1H)、2.42-2.31(m, 1H)、2.16-2.02(m, 2H)、1.69-1.44(m, 2H)、1.02(d, J=6.8Hz, 3H)、0.80-0.63(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=8.33分、97.9%純度; 第XIa因子 Ki=2,000nM

【0565】

実施例46

2-[4-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチルの調製

【化153】



【0566】

2-[4-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチル・トリフルオロ酢酸塩(3.67mg、収率15%)は、実施例49に記載の操作と同様の方法にて、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-ピラゾールの代わりに2-(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-1-イル)酢酸エチル(13.67mg、0.049ミリモル)を用いて調製された。MS(ESI) m/z: 641.5 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.96(s, 1H)、8.74(d, J=5.3Hz, 1H)、7.72(s, 1H)、7.62(s, 1H)、7.56-7.52(m, 2H)、7.51-7.49(m, 3H)、7.45(s, 1H)、6.41(s, 1H)、6.00(dd, J=12.7、4.1Hz, 1H)、4.94(s, 2H)、4.18(q, J=7.1Hz, 2H)、4.05(s, 3H)、2.76-2.66(m, 1H)、2.40-2.28(m, 1H)、2.14-2.03(m, 2H)、1.67-1.42(m, 2H)、1.24(t, J=7.2Hz, 3H)、1.02(d, J=6.8Hz, 3H)、0.80-0.65(m, 1H); HPLC分析(方法A): R

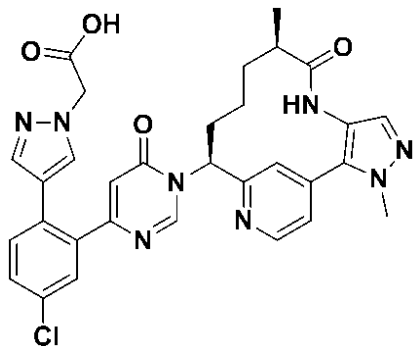
T = 7.92 分、99.6% 純度；第 XI a 因子 $K_i = 25 \text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $K_i = 7,000 \text{ nM}$

【0567】

実施例 47

2-[4-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸の調製

【化154】



【0568】

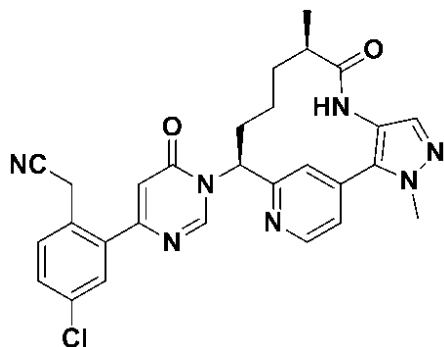
2-[4-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸・トリフルオロ酢酸塩 (8.6 mg、収率 35%) も実施例 46 より単離された。MS (ESI) m/z : 613.5 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.94 (s, 1H)、8.75 (d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.60 (s, 1H)、7.56–7.48 (m, 5H)、7.46 (s, 1H)、6.45 (d, $J = 0.4 \text{ Hz}$, 1H)、6.00 (dd, $J = 12.5, 4.2 \text{ Hz}$, 1H)、4.90 (s, 2H)、4.05 (s, 3H)、2.75–2.66 (m, 1H)、2.33 (tt, $J = 12.7, 4.5 \text{ Hz}$, 1H)、2.14–2.03 (m, 2H)、1.66–1.42 (m, 2H)、1.02 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H)、0.82–0.66 (m, 1H); HPLC 分析 (方法 A): RT = 6.68 分、99.0% 純度；第 XI a 因子 $K_i = 12 \text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $K_i = 6,000 \text{ nM}$

【0569】

実施例 48

2-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)アセトニトリルの調製

【化155】



【0570】

10

20

30

40

50

2-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)アセトニトリル・トリフルオロ酢酸塩(2.2mg、収率11%)は、実施例49に記載の操作と同様の方法にて、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-ピラゾールの代わりに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)イソキサゾール(9.52mg、0.049ミリモル)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 528.35 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD)

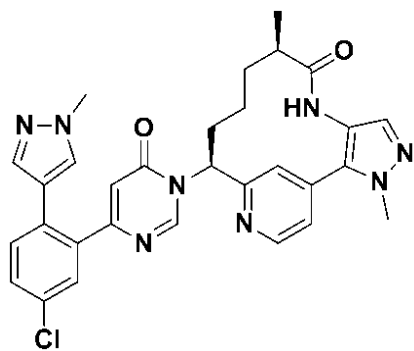
δ 9.04 (brs, 1H)、8.74 (d, J=5.2Hz, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.59-7.49 (m, 5H)、6.65 (s, 1H)、6.06 (d, J=9.6Hz, 1H)、4.18-4.08 (m, 2H)、4.06 (s, 3H)、2.78-2.68 (m, 1H)、2.42-2.33 (m, 1H)、2.16-2.03 (m, 2H)、1.68-1.58 (m, 1H)、1.55-1.45 (m, 1H)、1.02 (d, J=6.9Hz, 3H)、0.79-0.65 (m, 1H); HPLC分析(方法C): RT=1.46分、100%純度; 第XIa因子 Ki=16nM、血漿カリクレイン Ki=850nM

【0571】

実施例49

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化156】



【0572】

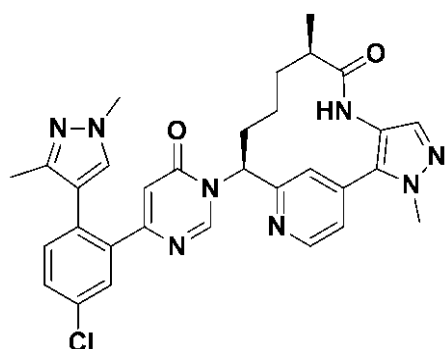
脱気処理に付した、(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-2-ヨードフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(15mg、0.024ミリモル)(実施例211にて記載されるように調製)、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(7.61mg、0.037ミリモル)、およびK₂CO₃(8.43mg、0.061ミリモル)の1,4-ジオキサン(0.6ml)および水(0.2ml)中溶液に、Pd(Ph₃P)₄(2.82mg、2.440マイクロモル)を添加した。該反応物をマイクロ波にて120℃で0.5時間加熱し、次に室温に冷却して濃縮した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(7.9mg、収率47%)を灰白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 569.6 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 8.97 (s, 1H)、8.75 (d, J=5

.2 Hz, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.55–7.52 (m, 2H)、7.50–7.45 (m, 3H)、7.33 (s, 1H)、6.40 (d, J=0.6 Hz, 1H)、6.02 (dd, J=12.7、3.9 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、3.84 (s, 3H)、2.75–2.68 (m, 1H)、2.39–2.30 (m, 1H)、2.13–2.02 (m, 2H)、1.66–1.45 (m, 2H)、1.02 (d, J=7.2 Hz, 3H)、0.78–0.65 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT=7.01分、98.4%純度 ; 第XIa因子 Ki=14 nM、血漿カリクレイン Ki=930 nM

【0573】

実施例50

(9R,13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(1,3–ジメチル–1H–ピラゾール–4–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩の調製【化157】



【0574】

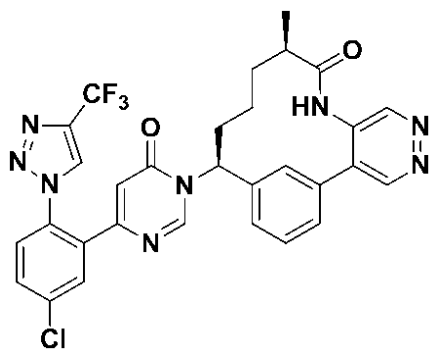
(9R,13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(1,3–ジメチル–1H–ピラゾール–4–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩 (11.3 mg、収率49%)は、実施例49に記載の操作と同様の方法にて、1–メチル–4–(4,4,5,5–テトラメチル–1,3,2–ジオキサボロラン–2–イル)–1H–ピラゾールの代わりに1,3–ジメチル–4–(4,4,5,5–テトラメチル–1,3,2–ジオキサボロラン–2–イル)–1H–ピラゾール (10.84 mg、0.049ミリモル)を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 583.5 (M+H)⁺ ; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.95 (s, 1H)、8.73 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.73–7.69 (m, 2H)、7.55–7.47 (m, 4H)、7.33 (d, J=8.4 Hz, 1H)、6.24 (d, J=0.7 Hz, 1H)、5.97 (dd, J=12.7、4.3 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、3.81 (s, 3H)、2.76–2.65 (m, 1H)、2.39–2.28 (m, 1H)、2.13–1.97 (m, 2H)、1.90 (s, 3H)、1.66–1.42 (m, 2H)、1.01 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.80–0.63 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT=7.15分、99.6%純度 ; 第XIa因子 Ki=270 nM、血漿カリクレイン Ki=5,200 nM

【0575】

実施例51

(10R,14S)–14–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–10–メチル–4,5,8–トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ–1(19),2(7),3,5,15,17–ヘキサエン–9–オンの調製

【化 1 5 8】



【0 5 7 6】

5 1 A. 5-ブロモピリダジン-4-アミンの調製

N-(5-ブロモピリダジン-4-イル)カルバミン酸tert-ブチル(400mg、1.183ミリモル)/DCM(15mL)にTFA(4.56mL、59.2ミリモル)を添加した。反応物を室温で一夜攪拌した。濃縮して5-ブロモピリダジン-4-アミン・トリフルオロ酢酸塩を暗褐色がかった固体として得た。MS(ESI) m/z: 174.2 (M+H)⁺

【0 5 7 7】

5 1 B. (10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-4,5,8-トリアザトリシクロ[1.3.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2,4,6,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

(10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-4,5,8-トリアザトリシクロ[1.3.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2,4,6,15,17-ヘキサエン-9-オンは、中間体38に記載の操作と同様の方法にて、2-ブロモピリジン-3-アミンの代わりに5-ブロモピリダジン-4-アミンを用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 297.5 (M+H)⁺

【0 5 7 8】

5 1 C. (10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-4,5,8-トリアザトリシクロ[1.3.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

(10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-4,5,8-トリアザトリシクロ[1.3.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン・トリフルオロ酢酸塩(3.8mg、収率32.7%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、(10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-4,5,8-トリアザトリシクロ[1.3.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2,4,6,15,17-ヘキサエン-9-オン(4.5mg、0.015ミリモル)を用いることにより調製された。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 9.42(s,1H)、9.14(s,1H)、8.82-8.77(m,1H)、8.42(s,1H)、7.90-7.84(m,1H)、7.81(s,1H)、7.77-7.72(m,1H)、7.70-7.65(m,1H)、7.65-7.61(m,2H)、7.30-7.24(m,1H)、6.45(d,J=0.7Hz,1H)、5.77(dd,J=12.9、4.3Hz,1H)、2.70-2.59(m,1H)、2.36-2.23(m,1H)、2.13-2.00(m,1H)、2.00-1.89(m,1H)、1.67-1.35(m,2H)、1.26-1.13(m,1H)、1.07(d,J=6.8Hz,3H);MS(ESI) m/z: 621.0 (M+H)⁺;HPLC分析(方法A):RT=8.24分、純度=100%;第XIa因子Ki=5nM、血漿カリクレイン Ki=18nM

10

20

30

40

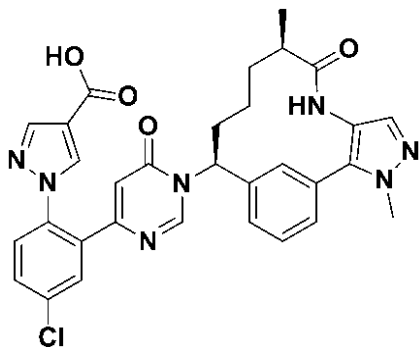
50

【0579】

実施例52

1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の調製

【化159】



【0580】

1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル・トリフルオロ酢酸塩 (7mg、0.011ミリモル) の THF (56μl) 中溶液に、LiOH・H₂O (4.7mg、0.112ミリモル) の水 (56μl) 中溶液を添加した。得られた混濁した混合物に、MeOH (1滴) を添加した。該反応物を室温で3.5時間激しく攪拌した。該溶液を1.0N HClでpH5の酸性にし、次に逆相クロマトグラフィーに付して精製し、1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩 (0.0024g、収率30%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z: 599.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz、CD₃CN) δ 8.73-8.66 (m, 2H)、8.17 (s, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.81 (d, J=2.2Hz, 1H)、7.73-7.62 (m, 3H)、7.61-7.55 (m, 1H)、7.47-7.38 (m, 2H)、6.16 (d, J=0.9Hz, 1H)、5.98 (dd, J=12.7、3.9Hz, 1H)、4.02 (s, 3H)、2.65 (m, 1H)、2.30-2.19 (m, 1H)、2.15-2.02 (m, 1H)、1.64-1.39 (m, 2H)、0.98 (d, J=6.8Hz, 3H)、0.61 (m, 1H); HPLC分析 (方法A): サンファイアー (SunFire)、RT=6.48分、99.3%純度; 第XIa因子 Ki=5nM、血漿カリクレイン Ki=2,400nM

【0581】

実施例53

(9R,13S)-13-[4-(2-ブromo-5-クロロフェニル)-5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

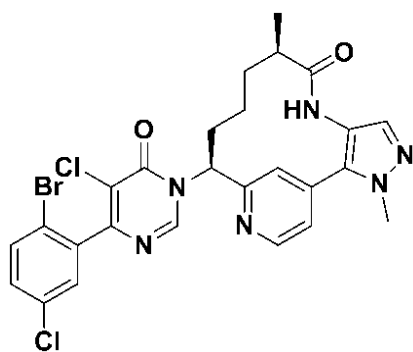
10

20

30

40

【化 160】



【0582】

53A. 6-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-5-クロロピリミジン-4-オール
の調製

6-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)ピリミジン-4-オール(中間体44にて記載されるように調製)(40mg、0.140ミリモル)のMeCN(1401 μ l)中懸濁液に、NCS(20.58mg、0.154ミリモル)を添加した。該反応物を60℃で4時間加熱した。反応混合物を濃縮し、その粗残渣を順相クロマトグラフィーを用いて精製し、6-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-5-クロロピリミジン-4-オール(42mg、94%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 320.9(M+H)⁺

【0583】

53B. (9R,13S)-13-[4-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

(9R,13S)-13-[4-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-5-クロロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(8.3mg、収率41.1%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-5-クロロピリミジン-4-オール(8.6mg、0.027ミリモル)および(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(8mg、0.027ミリモル)(中間体32に記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 603.0(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.99(s, 1H)、8.75(d, J=5.1Hz, 1H)、7.75(s, 1H)、7.70(d, J=8.6Hz, 1H)、7.54(dd, J=5.1、1.5Hz, 1H)、7.50(s, 1H)、7.45-7.38(m, 2H)、6.06(dd, J=12.4、4.1Hz, 1H)、4.05(s, 3H)、2.72(td, J=6.7、3.1Hz, 1H)、2.45-2.31(m, 1H)、2.19-2.03(m, 2H)、1.70-1.43(m, 2H)、1.02(d, J=7.0Hz, 3H)、0.73(brs, 1H); HPLC分析(方法A): RT=9.24分、100%純度; 第XIa因子 Ki=8nM、血漿カリクレイン Ki=1,200nM

【0584】

実施例54

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

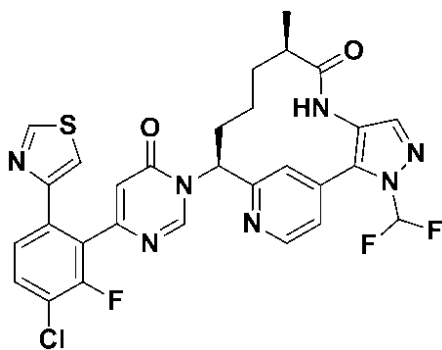
10

20

30

40

【化 1 6 1】



【0585】

54 A. 4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-6-メトキシピリミジンの調製

4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン(中間体10Cにて記載されるように調製)(1g、3.94ミリモル)/ACN(26.3ml)を0℃に冷却し、pTsOH・H₂O(1.875g、9.86ミリモル)を添加し、つづいてNaNO₂(0.544g、7.88ミリモル)およびNaI(1.477g、9.86ミリモル)/水(13.14ml)を加えた。1時間後、該反応物を加温して室温とし、一夜攪拌した。この時間の経過後、該反応物をいくらか濃縮してACNを除去し、次にNaHCO₃を加えて該溶液を中和した。得られた溶液をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、飽和Na₂S₂O₃およびブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固体を得、それを順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-6-メトキシピリミジン(0.934g、収率65%)を得た。MS(ESI) m/z: 365.2 (M+H)⁺

【0586】

54 B. 6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)ピリミジン-4-オール調製の調製

6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)ピリミジン-4-オールは、6-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-オールの合成について中間体4Bに記載される操作に従って、4-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン(中間体4Aにて記載されるように調製)の代わりに、4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-6-メトキシピリミジンを用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 350.8 (M+H)⁺

【0587】

54 C. (9R,13S)-13-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

(9R,13S)-13-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンは、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)ピリミジン-4-オール(62.7mg、0.179ミリモル)および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(60mg、0.179ミリモル)(中間体30に記載されるように調製)を用いて調製された。MS(ESI) m/z: 667.1 (M+H)⁺

【0588】

54 D. (9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(1,3-

10

20

30

40

50

チアゾール-5-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

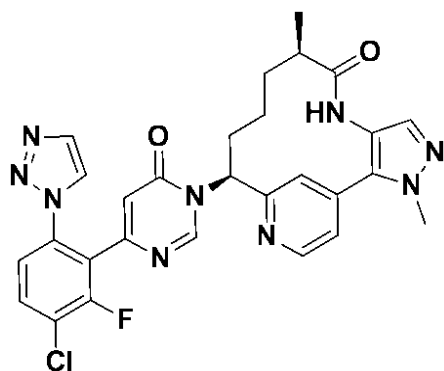
マイクロ波管に、(9R,13S)-13-[4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(20mg、0.030ミリモル)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チアゾール(9.47mg、0.045ミリモル)、K₃PO₄(29.9μl、0.090ミリモル)およびTHF(299μl)を添加した。該溶液にArを数分間にわたって吹き込み、次に(DtBPF)PdCl₂(0.974mg、1.495マイクロモル)を添加した。該反応物を密封し、90℃で一夜加熱した。該溶液を室温に冷却し、Arを再び該溶液に数分間吹き込み、さらなる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)チアゾール(9.47mg、0.045ミリモル)およびPd(PPh₃)₄(3.46mg、2.99マイクロモル)を添加した。その溶液をマイクロ波にて120℃で30分間加熱した。次に該溶液を濾過し、その残渣を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.67mg、2.9%)を得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 9.02(s, 1H)、8.95(s, 1H)、8.77(d, J=5.1Hz, 1H)、7.80(s, 1H)、7.74(s, 1H)、7.72-7.60(m, 3H)、7.59-7.50(m, 2H)、7.46(dd, J=8.4、1.3Hz, 1H)、6.55(s, 1H)、6.05(dd, J=12.9、4.3Hz, 1H)、2.71(dt, J=6.6、3.3Hz, 1H)、2.40-2.26(m, 1H)、2.12-1.97(m, 2H)、1.70-1.41(m, 2H)、1.00(d, J=7.0Hz, 3H)、0.66(brs, 1H); MS(ESI) m/z: 625.9(M+H)⁺; HPLC分析(方法A): RT=8.51分、純度=96.4%; 第XIa因子 Ki=1.7nM、血漿カリクレイン Ki=230nM

【0589】

実施例55

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化162】



【0590】

55 A. 1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾールの調製

4-ニトロ-1H-ピラゾール (2.5 g、22.11ミリモル) の THF (50 mL) 中溶液に、NaH (0.973 g、24.32ミリモル) を添加し、混合物を室温で5分間攪拌した。この懸濁液に、MeI (1.382 mL、22.11ミリモル) を添加し、得られた溶液を室温で一夜攪拌した。ついで反応混合物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を濃縮し、つづいて順相クロマトグラフィーを用いて精製し、1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾールを白色固体 (1.9 g、80%) として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ ppm 8.12 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、3.97 (s, 3H)

【0591】

10

55 B. (S)-(1-(4-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

圧力バイアルに、(S)-1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター-3-エニルカルバミン酸tert-ブチル (中間体23にて記載されるように調製) (3.0 g、10.61ミリモル)、1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール (1.348 g、10.61ミリモル)、ジ (アダマンター-1-イル) (ブチル) ホスフィン (1.141 g、3.18ミリモル)、ピバリン酸 (0.369 mL、3.18ミリモル) および K₂CO₃ (4.40 g、31.8ミリモル) を加えた。その上記した混合物に、DMF (21 mL) を加え、そのバイアルに Ar をパージして排出させた (3x)。この混合物に Pd(OAc)₂ (0.476 g、2.122ミリモル) を添加した。そのバイアルを密封し、120℃で一夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、10%水性 LiCl (15 mL) と EtOAc (30 mL) の間に分配した。水層を EtOAc (2x20 mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (15 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。次に該粗生成物を順相クロマトグラフィーを用いて調製し、(S)-(1-(4-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (1.2 g、収率29%) を褐色油として得た。MS (ESI) m/z: 374.4 (M+H)⁺

20

【0592】

55 C. (S)-(1-(4-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

30

(S)-(1-(4-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (1.2 g、3.21ミリモル) の MeOH (10 mL) および CH₃COOH (1 mL) 中溶液を 60℃ に加熱した。ついでこの上記の透明溶液に、Zn (0.420 g、6.43ミリモル) をゆっくりと添加し、その溶液を 60℃ でさらに 15 分間攪拌した。次に反応混合物をセライト (登録商標) を通して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。次に該粗生成物を順相クロマトグラフィーを用いて精製し、(S)-(1-(4-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.88 g、収率76%) を淡褐色油として得た。MS (ESI) m/z: 344.4 (M+H)⁺

40

【0593】

55 D. ((S)-1-(4-(1-メチル-4-((R)-2-メチルブター-3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

(R)-4-ベンジル-3-((R)-2-メチルブター-3-エノイル)オキサゾリジン-2-オン (385 mg、3.84ミリモル) (中間体2Aにて記載されるように調製)、(S)-(1-(4-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (880 mg、2.56ミリモル) およびピリジン (0.620 mL、7.69ミリモル) の -10℃ で Ar 下での EtOAc (40 mL) 中溶液に、T3P (登録商標) (EtOAc 中 50 重

50

量%) (3.05 mL、5.12 ミリモル) を滴下して加えた。反応混合物を -10°C で攪拌し、徐々に加温して室温とした。その反応混合物を室温で2時間攪拌し、次にEtOAcで希釈し、飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄した。有機層を一緒にしてプールし、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。次に該粗生成物を順相クロマトグラフィーを用いて精製し、((S)-1-(4-(1-メチル-4-((R)-2-メチルブター-3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.6 g、収率52%)を黄色油として得た。MS(ESI) m/z: 426.5 (M+H)⁺

【0594】

55E. N-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

((S)-1-(4-(1-メチル-4-((R)-2-メチルブター-3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(600 mg、1.410 ミリモル)のDCE(18 mL)中溶液をAr(3x)でパージした。第2世代グラブス触媒(480 mg、0.564 ミリモル)を添加し、再びArを該反応混合物に吹き込み、排出させた(3x)。ついで反応混合物をマイクロ波バイアルにて120 $^{\circ}\text{C}$ で30分間加熱した。次に該反応混合物を濃縮し、その粗残渣を順相クロマトグラフィーを用いて精製し、N-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(118 mg、収率20%)を褐色油として得た。MS(ESI) m/z: 398.5 (M+H)⁺

【0595】

55F. N-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

脱気処理した、N-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(118 mg、0.297 ミリモル)のEtOH(12 mL)中溶液に、Pd/C(31.6 mg、0.030 ミリモル)を添加し、次に該反応混合物をH₂下にて55 psiで5時間攪拌した。次に該反応混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、濃縮してN-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(92 mg、72%)を褐色油として得た。MS(ESI) m/z: 400.4 (M+H)⁺

【0596】

55G. (9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・ジ塩酸塩の調製

N-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(92 mg、0.230 ミリモル)のMeOH(3 mL)中溶液に、4M HCl/ジオキサン(3 mL、12 ミリモル)を加え、該反応物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・ジ塩酸塩(86 mg)を黄色固体として得た。MS(ESI) m/z: 300.4 (M+H)⁺

【0597】

10

20

30

40

50

55 H. (9R, 13S) - 13 - {4 - [3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

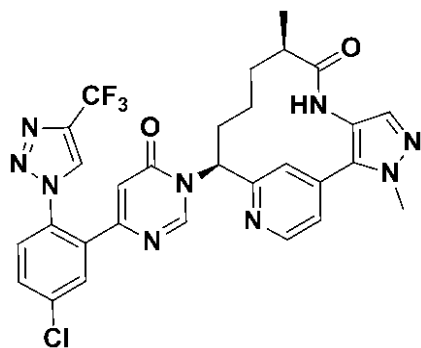
(9R, 13S) - 13 - {4 - [3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩は、実施例 56 に記載の操作に従って、(9R, 13S) - 13 - アミノ - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・ジ塩酸塩および 6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - オール (中間体 7 に記載されるように調製) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 574.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.82 (s, 1H)、8.73 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、8.19 (d, J = 1.1 Hz, 1H)、7.85 (dd, J = 8.6、7.7 Hz, 1H)、7.78 (d, J = 1.1 Hz, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.56 - 7.50 (m, 2H)、7.49 (s, 1H)、6.53 (s, 1H)、5.98 (dd, J = 12.8、4.2 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.70 (td, J = 6.7、3.2 Hz, 1H)、2.27 (ddt, J = 12.7、8.5、4.3 Hz, 1H)、2.14 - 1.92 (m, 2H)、1.66 - 1.53 (m, 1H)、1.46 (ddd, J = 15.1、10.0、5.3 Hz, 1H)、1.00 (d, J = 7.0 Hz, 3H)、0.68 (m, 1H); HPLC 分析 (方法 A) : RT = 6.41 分、純度 = 93%; 第 XI a 因子 Ki = 1.0 nM、血漿カリクレイン Ki = 24 nM

【0598】

実施例 56

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 163】



【0599】

6 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} ピリミジン - 4 - オール (22.8 mg、0.067 ミリモル) (中間体 15 にて記載されるように調製)、HATU (33.0 mg、0.087 ミリモル) / 無水 ACN (0.5 mL) を含有するシンチレーションバイアルに、DBU (15 mL、0.100 ミリモル) を添加した。30 分後、(9R, 13S) - 13 - アミノ - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン (20 mg、0.067 ミリ

モル) (中間体 32 にて記載されるように調製) の CH_3CN (0.5 ml) および DMF (0.1 ml) 中溶液を添加した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、次に逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩 (26.98 mg、収率 53.1%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 624.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; ¹H NMR (400 MHz、 CD_3OD) δ 8.81 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H)、8.75 (s, 1H)、8.70 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H)、7.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、7.77 - 7.72 (m, 1H)、7.72 - 7.66 (m, 2H)、7.53 (dd, $J = 5.1$ 、1.5 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、6.43 (s, 1H)、6.02 - 5.93 (m, 1H)、4.04 (s, 3H)、2.70 (td, $J = 6.7$ 、3.3 Hz, 1H)、2.27 (tt, $J = 12.7$ 、4.4 Hz, 1H)、2.12 - 1.94 (m, 2H)、1.66 - 1.52 (m, 1H)、1.45 (ddd, $J = 15.0$ 、9.8、5.0 Hz, 1H)、1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)、0.69 (brs, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz、 CD_3OD) δ -62.54 (s)、-77.44 (s); HPLC 分析 (方法 A): RT = 11.02 分、純度 = 96.7%; 第 X I a 因子 $K_i = 1.4$ nM、血漿カリクレイン $K_i = 24$ nM

10

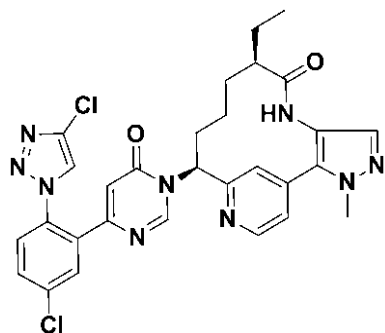
20

【0600】

実施例 57

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 9 - エチル - 3 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 164】

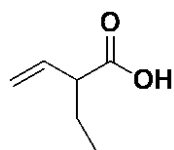


30

【0601】

57A. 2 - エチルブター 3 - エン酸の調製

【化 165】



40

【0602】

乾燥フラスコに、2 M DIA / THF (8.28 mL、58.1 ミリモル) および THF (50 mL) を添加した。該反応物を -78℃ に冷却し、1.6 M $\text{nBuLi} / \text{ヘキサン}$ (23.23 mL、58.1 ミリモル) を滴下して加えた。該反応物を -78℃ で 30 分間攪拌した。ブター 3 - エン酸 (2.00 g、23.23 ミリモル) を該反応物に加え、該反応物を -78℃ で 30 分間攪拌した。この時間の経過後、 EtI (5.44 g、34.8 ミリモル) を添加した。該反応物をゆっくりと加温して室温とし、室温で一晩攪拌した

50

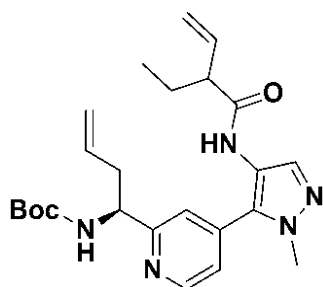
。次に反応物を飽和NH₄Cl（3 mL）でクエンチした。該反応物のpHを1 N HClを用いて<4に調整した。次に反応物をEtOAc（2 x 30 mL）で抽出した。有機層を合わせ、水（20 mL）およびブライン（20 mL）で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をISCOシステム（0-60% EtOAc／ヘキサン）の勾配を用いて精製し、2-エチルブター3-エン酸（450 mg、2.37ミリモル、収率10.2%）を透明液体として得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃）
 δ 5.89-5.75（m, 1H）、5.22-5.18（m, 1H）、5.16（s, 1H）、2.95（q, J=7.5 Hz, 1H）、1.83（dt, J=13.9、7.2 Hz, 1H）、1.61（dt, J=13.6、7.4 Hz, 1H）、0.95（t, J=7.4 Hz, 3H）

10

【0603】

57B. ((1S)-1-(4-(4-(2-エチルブター3-エンアミド)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化166】



20

【0604】

RBFに、(S)-1-(4-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル（中間体32Cにて記載されるように調製）（1000 mg、2.91ミリモル）、EtOAc（20 mL）、2-エチルブター3-エン酸（332 mg、2.91ミリモル）、およびピリジン（0.71 mL、8.74ミリモル）を添加した。該溶液をブライン／氷浴中で冷却し、50% T3P（登録商標）（2.60 mL、4.37ミリモル）を添加した。該反応物を0℃で10分間、次に室温で60分間攪拌した。該反応物をEtOAc（30 mL）で希釈し、飽和NaHCO₃（20 mL）、水（30 mL）およびブライン（30 mL）で洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をISCOシステム（0-100% EtOAc／ヘキサンの勾配）を用いて精製し、((1S)-1-(4-(4-(2-エチルブター3-エンアミド)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル（1.10 g、2.50ミリモル、収率86%）をジアステレオマー混合物を黄色固体として得た。MS（ESI） m/z：440.0（M+H）⁺

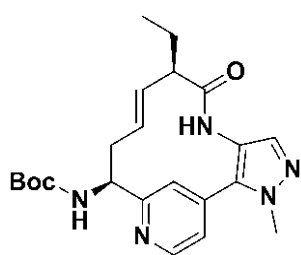
30

【0605】

57C. N-[(9R,10E,13S)-9-エチル-3-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

40

【化167】



50

【0606】

マイクロ波バイアルに、((1*S*)-1-(4-(4-(2-エチルブター3-エンアミド)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(500mg、1.138ミリモル)およびDCE(12mL)を添加した。反応物をArで1分間パージした。次に第2世代グラブス触媒(386mg、0.455ミリモル)を該溶液に添加した。該反応物を密封し、マイクロ波にて120℃で30分間加熱した。該反応物を濃縮し、残渣をISCOシステム(0-10%MeOH/CH₂Cl₂の勾配)を用いて精製した。2種の生成物を単離した。先に溶出する生成物はN-[(9*R*,10*E*)-9-エチル-3-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(75mg、0.182ミリモル、収率16.0%)、MS(ESI) m/z: 412.2 (M+H)⁺であり、そのまま持ち越し、後で溶出する生成物は他のジアステレオマー、N-[(9*S*,10*E*)-9-エチル-3-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(75mg、0.182ミリモル、収率16.0%)、MS(ESI) m/z: 412.2 (M+H)⁺であった。

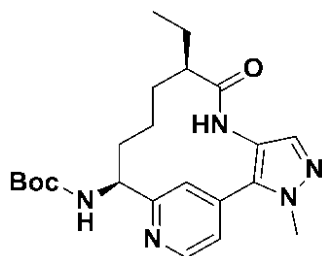
10

【0607】

57D. N-[(9*R*,13*S*)-9-エチル-3-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

20

【化168】



【0608】

三ツ口RBFに、N-[(9*R*,10*E*)-9-エチル-3-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(115mg、0.279ミリモル)、EtOH(10mL)およびPtO₂(31.7mg、0.140ミリモル)を添加した。該反応物をH₂雰囲気(バルーン圧)下で1時間攪拌した。反応物をセライト(登録商標)を通して注意して濾過し、濃縮した。残渣をISCOシステム(0-10%MeOH/CH₂Cl₂の勾配)を用いて精製し、N-[(9*R*,13*S*)-9-エチル-3-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(75mg、0.181ミリモル、収率64.9%)を明褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 414.2 (M+H)⁺

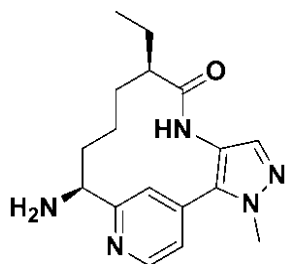
30

40

【0609】

57E. (9*R*,13*S*)-13-アミノ-9-エチル-3-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化169】



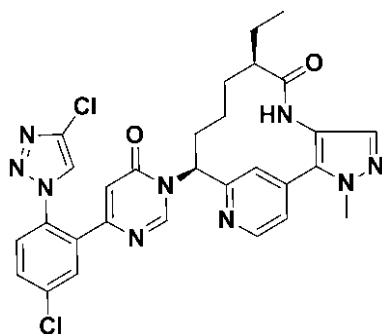
【0610】

RBFに、N-[(9R,13S)-9-エチル-3-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(75mg、0.181ミリモル)、ジオキサン(3mL)、4N HCl(18.14ミリモル)およびMeOH(0.5mL)を添加した。該反応物を室温で5分間攪拌した。該反応物を濃縮し、残渣を逆相プレパラティブHPLCを用いて精製し、(9R,13S)-13-アミノ-9-エチル-3-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリ塩酸塩を得た。その生成物をMeOH(1mL)に溶かし、透明で褐色の溶液を得た。該溶液を予め洗いだAGILENT(登録商標)ストラト・スフェアSPE PL-HCO₃ MP樹脂カートリッジに加えた。重力濾過に付し、MeOHで溶出して透明でわずかに褐色の濾液を得た。濃縮して、(9R,13S)-13-アミノ-9-エチル-3-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(75mg、0.177ミリモル、収率98%)をベージュ色固体として得た。MS(ESI) m/z: 314.2 (M+H)⁺

【0611】

57F. (9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-エチル-3-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化170】



【0612】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-エチル-3-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(5mg、6.82マイクロモル、収率26.3%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(8mg、0.026ミリモル)(中間体9に記載されるように調製)、および(9R)-13-アミノ-9-エチル-3-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-

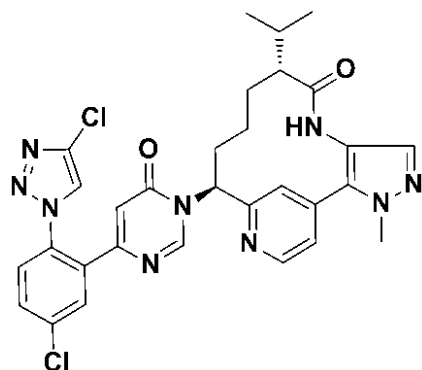
1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン (8 mg、0.026ミリモル) を用いることにより調製された。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.87 (s, 1H)、8.72 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.76 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.64 (dd, J=8.5、2.3 Hz, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.52 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.36 (dd, J=5.1、1.5 Hz, 1H)、6.37 (s, 1H)、6.06 (dd, J=12.5、4.6 Hz, 1H)、4.03 (s, 3H)、2.46-2.36 (m, 1H)、2.26-2.12 (m, 1H)、2.03-1.92 (m, 2H)、1.69-1.56 (m, 2H)、1.45 (d, J=4.8 Hz, 1H)、1.32-1.20 (m, 1H)、0.86 (t, J=7.4 Hz, 3H)、0.69-0.57 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 604.2 (M+H)⁺; HPLC分析 (方法A): RT=7.23分、純度=97.0%; 第XIa因子 Ki=0.36 nM、血漿カリクレイン Ki=37 nM

【0613】

実施例58

(9R, 13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-メチル-9-(プロパン-2-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

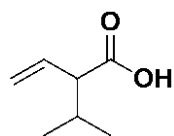
【化171】



【0614】

58A. 2-イソプロピルブター3-エン酸の調製

【化172】



【0615】

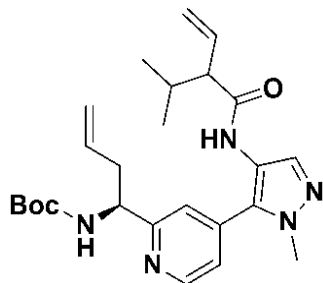
フレーム乾燥したRBFに、2M DIA/THF (3.64 ml、25.6ミリモル) およびTHF (58.1 ml) を添加した。該反応物を-78℃に冷却し、1.6M nBuLi/ヘキサン (15.97 ml、25.6ミリモル) を加えた。該反応物を-78℃で30分間攪拌した。ブター3-エン酸 (0.990 ml、11.62ミリモル) を加え、該反応物をさらに30分間攪拌した。次に-78℃で、iPrI (1.74 ml、17.42ミリモル) を加え、該反応物を2時間にわたってゆっくりと加温して室温にし、次に室温で一夜攪拌した。該反応物を飽和NH₄Cl (15 ml) でクエンチした。その溶液のpHを1N HClを用いて<4に調整した。該反応物をEtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。EtOAc層を合わせ、ブライン (40 mL) で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をISCOシステム (0-50% EtOAc/ヘキサンの勾配) を用いて精製し、2-イソプロピルブター3-エン酸 (800 mg、6.24ミリモル、収率53.7%) を透明液体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)

) δ 5.98–5.65 (m, 1H)、5.33–5.05 (m, 2H)、2.73 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H)、2.08–1.95 (m, 1H)、1.09–0.74 (m, 6H)

【0616】

58B. ((1S-[1-(4-{1-メチル-4-[2-(プロパン-2-イル)ブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル}ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化173】



10

【0617】

RBFに、(S)-((1S)-1-((4S)-4-((4S)-4-amino-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-yl)but-3-en-1-yl)carbamate (中間体32Cにて記載されるように調製) (765mg、2.228ミリモル)、EtOAc (20mL)、2-イソプロピルブター-3-エン酸 (286mg、2.228ミリモル)、およびピリジン (0.540mL、6.68ミリモル) を添加した。溶液をブライン/氷浴中にて冷却し、50% T3P (登録商標) (1.989mL、3.34ミリモル) を添加した。該反応物を0℃で10分間攪拌し、次に室温で60分間攪拌した。反応物をEtOAc (30mL) で希釈し、飽和NaHCO₃ (20mL)、水 (30mL) およびブライン (30mL) で洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をISCOシステム (0–100% EtOAc/ヘキサンの勾配) を用いて精製し、((1S)-1-((4S)-4-((2-イソプロピルブター-3-エンアミド)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル (850mg、1.874ミリモル、収率84%) をジアステレオマー混合物の黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 454.2 (M+H)⁺

20

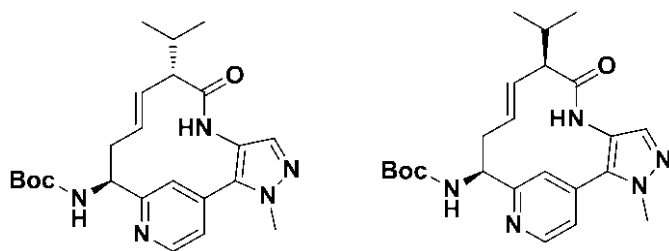
30

【0618】

58C1および58C2. N-[(9S,10E,13S)-3-メチル-8-オキソ-9-(プロパン-2-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル、およびN-[(9R,10E,13S)-3-メチル-8-オキソ-9-(プロパン-2-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

40

【化174】



【0619】

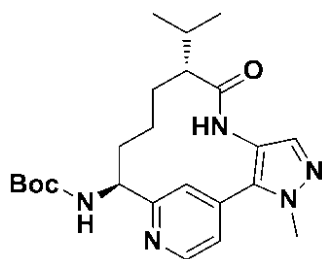
マイクロ波バイアルに、((1S)-1-((4S)-4-((2-イソプロピルブター-3-

50

エンアミド) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) ブター
3 - エン - 1 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (250 mg、0.551 ミリモル) お
よび DCE (15 mL) を添加した。反応物を Ar で 1 分間パージした。ついで第 2 世代
グラブス触媒 (187 mg、0.220 ミリモル) を添加した。該反応物を密封し、マイ
クロ波にて 120 °C で 60 分間加熱した。反応物を濃縮し、残渣を逆相プレパラティブ H
PLC を用いて精製し、58C1、N - [(9S, 10E, 13S) - 3 - メチル - 8 - オ
キソ - 9 - (プロパン - 2 - イル) - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}]
オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 10, 14, 16 - ヘキサエン - 13 - イ
ル] カルバミン酸 tert - ブチル・トリフルオロ酢酸塩 (50 mg、0.093 ミリモル、
収率 16.8%)、(ESI) m/z : 426.2 (M+H)⁺ (相対的に保持時間が短い 10
)、および 58C2、N - [(9R, 10E, 13S) - 3 - メチル - 8 - オキソ - 9 - (プロ
パン - 2 - イル) - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}]
オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 10, 14, 16 - ヘキサエン - 13 - イル] カルバミ
ン酸 tert - ブチル・トリフルオロ酢酸塩 (50 mg、0.093 ミリモル、収率 16.8%
)、MS (ESI) m/z : 426.2 (M+H)⁺ (相対的に保持時間が長い) を得
た。

【0620】

58D. N - [(9R, 13S) - 3 - メチル - 8 - オキソ - 9 - (プロパン - 2 - イ
ル) - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}]
オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 13 - イル] カルバミン酸 tert - ブチルの調製 20
【化 175】



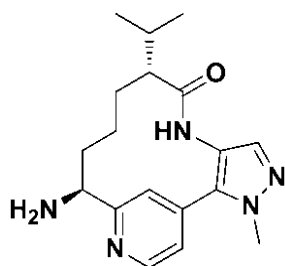
【0621】

三ツ口 RBF に、N - [(9S, 10E, 13S) - 3 - メチル - 8 - オキソ - 9 - (プロ
パン - 2 - イル) - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}]
オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 10, 14, 16 - ヘキサエン - 13 - イル] カルバミン
酸 tert - ブチル・トリフルオロ酢酸塩 (20 mg、0.037 ミリモル)、EtOH (3
mL) および PtO₂ (4.21 mg、0.019 ミリモル) を添加した。該反応物を H₂
雰囲気 (バルーン圧) 下で 1 時間攪拌した。反応物をセライト (登録商標) を通して注意
して濾過し、濾液を濃縮し、N - [(9R, 13S) - 3 - メチル - 8 - オキソ - 9 - (プロ
パン - 2 - イル) - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}]
オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 13 - イル] カルバミン酸 tert -
ブチル (12 mg、0.028 ミリモル、収率 76%) を得た。MS (ESI) m/z : 428.2 (M+H)⁺ 30

【0622】

58E. (9R, 13S) - 13 - アミノ - 3 - メチル - 9 - (プロパン - 2 - イル)
- 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}]
オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オンの調製 40

【化 1 7 6】



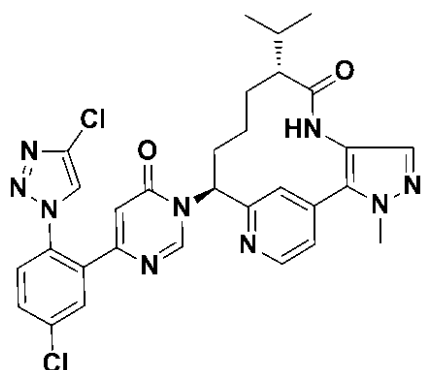
【0 6 2 3】

円形のRBFフラスコに、N-[(9R,13S)-3-メチル-8-オキソ-9-(プロパン-2-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(20mg、0.047ミリモル)、ジオキサン(3mL)、ジオキサン中4N HCl(0.14mL、4.68ミリモル)およびMeOH(0.5mL)を添加した。該反応物を室温で5分間攪拌した。該反応物を濃縮し、残渣を逆相プレパラティブHPLCを用いて精製し、(9R,13S)-13-アミノ-3-メチル-9-(プロパン-2-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・塩酸塩を得た。該生成物を予め濯いだAGILENT(登録商標)ストラト・スフェアSPE PL-HCO₃ MP樹脂カートリッジに添加した。重力濾過に付し、MeOHで溶出して透明でかすかに褐色の濾液を得た。濃縮して(9R,13S)-13-アミノ-3-メチル-9-(プロパン-2-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(7mg、0.016ミリモル、収率34.3%)を固体として得た。MS(ESI) m/z: 328.2 (M+H)⁺

【0 6 2 4】

58F. (9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-メチル-9-(プロパン-2-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 1 7 7】



【0 6 2 5】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-メチル-9-(プロパン-2-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(6mg、8.03マイクロモル、収率40.4%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(6.12mg

10

20

30

40

50

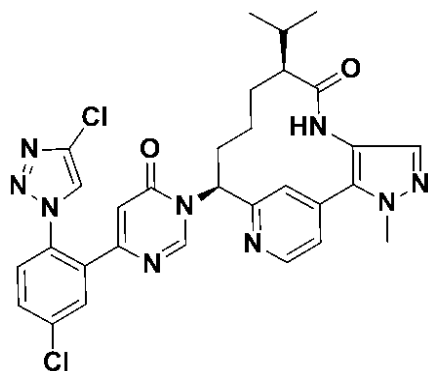
、0.020ミリモル）（中間体9に記載されるように調製）、および（9R,13S）-13-アミノ-3-メチル-9-（プロパン-2-イル）-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン（6.5mg、0.020ミリモル）を用いることにより調製された。¹H NMR（400MHz、CD₃OD） δ 8.75（s, 1H）、8.69（d, J=5.1Hz, 1H）、8.07-8.01（m, 1H）、7.82-7.78（m, 1H）、7.71-7.66（m, 1H）、7.65（s, 1H）、7.60-7.57（m, 1H）、7.52-7.47（m, 1H）、7.36（dd, J=5.1、1.5Hz, 1H）、6.41（d, J=0.7Hz, 1H）、6.09（dd, J=12.4、4.3Hz, 1H）、4.04（s, 3H）、2.16（tt, J=12.6、4.2Hz, 1H）、2.06-1.71（m, 5H）、1.60-1.48（m, 1H）、1.03（dd, J=6.4、3.7Hz, 6H）、0.82（q, J=11.4Hz, 1H）；MS（ESI） m/z ：618.2（M+H）⁺；HPLC分析（方法A）：RT=11.50分、純度=98.0%；第XIa因子 Ki=56nM、血漿カリクレイン Ki=3,300nM

【0626】

実施例59

（9S,13S）-13-〔4-〔5-クロロ-2-（4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）フェニル〕-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル〕-3-メチル-9-（プロパン-2-イル）-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩

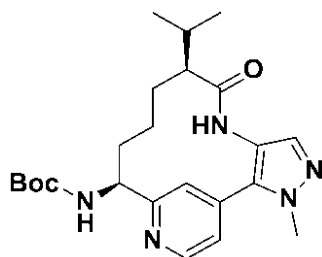
【化178】



【0627】

59A. N-〔（9S,13S）-3-メチル-8-オキソ-9-（プロパン-2-イル）-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル〕カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化179】



【0628】

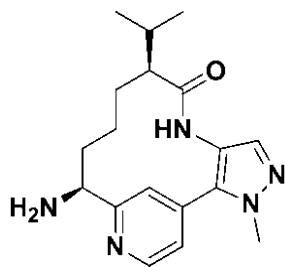
三ツ口RBFに、N-〔（9R,10E,13S）-3-メチル-8-オキソ-9-（プロパン-2-イル）-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル〕カルバミン酸tert-ブチル・トリフルオロ酢酸塩（15mg、0.028ミリモル）（実施例58C2にて記載されるように調製）、EtOH（3mL）およびPtO₂（3.16mg、0.

0.14ミリモル)を添加した。該反応物を H_2 雰囲気(バルーン圧)下で1時間攪拌した。反応物をセライト(登録商標)を通して注意して濾過し、濾液を濃縮し、N-[(9S,13S)-3-メチル-8-オキソ-9-(プロパン-2-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(10mg、0.023ミリモル、収率84%)を褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 618.2 (M+H)⁺

【0629】

59B. (9S,13S)-13-アミノ-3-メチル-9-(プロパン-2-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製 10

【化180】



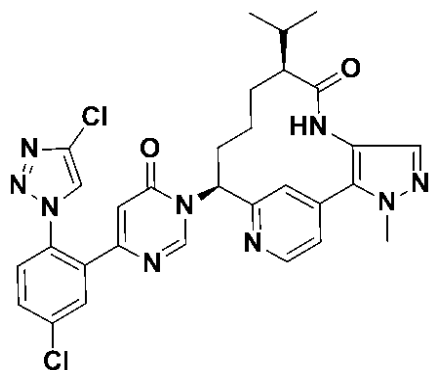
【0630】

RBFに、N-[(9S,13S)-3-メチル-8-オキソ-9-(プロパン-2-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(20mg、0.047ミリモル)、ジオキサン(3mL)、ジオキサン中4N HCl(0.142mL、4.68ミリモル)およびMeOH(0.5mL)を添加した。該反応物を室温で5分間攪拌した。該反応物を濃縮し、残渣を逆相プレパラティブHPLCを用いて精製し、(9S,13S)-13-アミノ-3-メチル-9-(プロパン-2-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・塩酸塩を得た。該生成物を予め濯いだAGILENT(登録商標)ストラト・スフェアSPE PL-HCO₃ MP樹脂カートリッジに添加した。重力濾過に付し、MeOHで溶出して透明でわずかに褐色の濾液を得た。濃縮して(9S,13S)-13-アミノ-3-メチル-9-(プロパン-2-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(1.5mg、3.43マイクロモル、収率7.34%)をベージュ色固体として得た。MS(ESI) m/z: 328.2 (M+H)⁺ 20 30

【0631】

59C. (9S,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-メチル-9-(プロパン-2-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製 40

【化 1 8 1】



10

【0 6 3 2】

(9S,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-3-methyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on・トリフルオロ酢酸塩 (0.6 mg、0.778 マイクロモル、収率 21.23%) は、実施例 56 に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)ピリミジン-4-オール (1.129 mg、3.66 マイクロモル) (中間体 9 に記載されるように調製)、および (9S,13S)-13-アミノ-3-メチル-9-(プロパン-2-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (1.2 mg、3.66 マイクロモル) を用いることにより調製された。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.80 (s, 1H)、8.76 (d, J=5.1 Hz, 1H)、8.38-8.36 (m, 1H)、7.92 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.79-7.75 (m, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.70-7.65 (m, 1H)、7.55 (dd, J=5.1、1.5 Hz, 1H)、7.52 (s, 1H)、6.40 (s, 1H)、5.98 (d, J=9.2 Hz, 1H)、4.08 (s, 3H)、2.46-2.27 (m, 2H)、2.17-2.01 (m, 3H)、1.87-1.67 (m, 3H)、1.43 (br s, 1H)、0.97 (d, J=6.6 Hz, 3H)、0.92 (d, J=6.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 618.2 (M+H)⁺; HPLC 分析 (方法 A): RT=11.52 分、純度=95.0%; 第 XI a 因子 Ki=3.5 nM、血漿カリクレイン Ki=370 nM

20

30

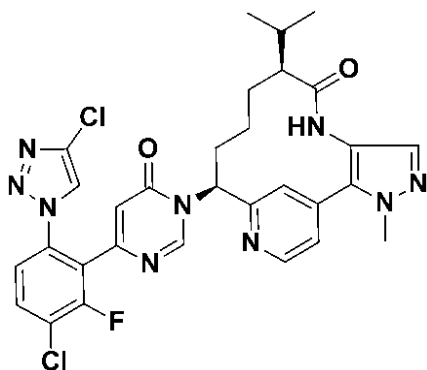
【0 6 3 3】

実施例 60

(9S,13S)-13-{4-[3-chloro-6-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-fluorophenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-3-methyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on・トリフルオロ酢酸塩の調製

40

【化 1 8 2】



10

【0 6 3 4】

(9S,13S)-13-{4-[3-chloro-6-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-fluorophenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-3-methyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatriphenoxy [12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-onyl trifluoroacetate salt (0.8 mg, 1.013 micromol, yield 3.32%) is, in Example 56, prepared by the same method as described in Example 56, 6-(3-chloro-6-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-fluorophenyl)pyrimidin-4-ol (12.43 mg, 0.031 mmol) (intermediate 10 is described as prepared in the same manner), and (9S,13S)-13-amino-3-methyl-9-(propan-2-yl)-3,4,7,15-tetraazatriphenoxy [12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-onyl trifluoroacetate salt (10 mg, 0.031 mmol) is used to prepare the compound. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.75 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 3H), 2.14-1.97 (m, 4H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.42 (br s, 1H), 1.33-1.23 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 636.2 (M+H)⁺; HPLC analysis (method A): RT=11.266 min, purity=95.0%; XIa factor Ki=0.53 nM, plasma kallikrein Ki=40 nM

20

30

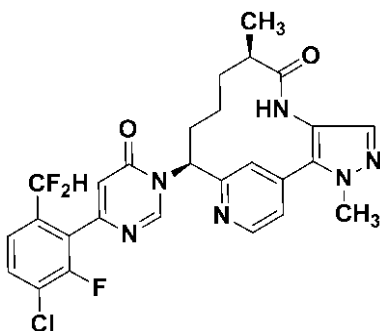
【0 6 3 5】

実施例 6 1

(9R,13S)-13-{4-[3-chloro-6-(difluoromethyl)-2-fluorophenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-3,9-dimethyl-3,4,7,15-tetraazatriphenoxy [12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-onyl trifluoroacetate salt is prepared in the same manner as described in Example 56.

【化 1 8 3】

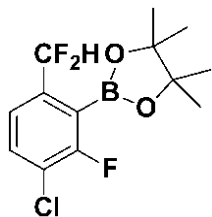
40



【0 6 3 6】

50

61A. 2-(3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの調製
【化184】



【0637】

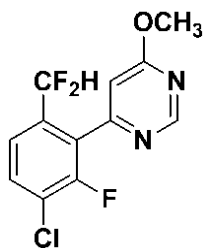
乾燥RBFに、1-クロロ-4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロベンゼン(180mg、0.997ミリモル)およびTHF(3mL)を添加した。該反応物を-78℃に冷却し、2M LDA/THF(0.498mL、0.997ミリモル)を滴下して加えた。添加後に、反応物は直ちに暗赤色となった。該反応物を-78℃で5分間攪拌し、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(371mg、1.994ミリモル)を一度に添加した。該反応物を-78℃で20分間攪拌した。淡黄色に変色した。該反応物をEtOAc(30mL)と水(20mL)の間に分配した。有機層を分離し、水(20mL)およびブライン(20mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をISCOシステム(0-30% EtOAc/ヘキサン)の勾配を用いて精製し、2-(3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-フル

10

20

【0638】

61B. 4-(3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジンの調製
【化185】



【0639】

マイクロ波バイアルに、2-(3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(120mg、0.391ミリモル)、4-クロロ-6-メトキシピリミジン(56.6mg、0.391ミリモル)、トルエン(2mL)、EtOH(1mL)および2M Na₂CO₃(0.587mL、1.174ミリモル)を添加した。該反応物をArでパージし、Pd(PPh₃)₄(45mg、0.039ミリモル)を添加した。該反応物を密封し、マイクロ波にて120℃で1時間攪拌した。該反応物をEtOAc(20mL)と水(20mL)の間に分配した。有機層を分け、水(10mL)およびブライン(15mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をISCOシステム(0-30% EtOAc/ヘキサンの勾配)を用いて精製し、4-(3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン(40mg、0.139ミリモル、収率35.4%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.88(d, J=0.9Hz, 1H)、7.64-7.57(m, 1H)、7.56-7.50(m, 1H)、7.11-6.76(m, 2H)、4.06(s, 3H)

30

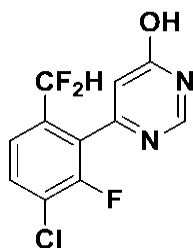
40

50

【0640】

61C. 6-(3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オールの変調

【化186】



10

【0641】

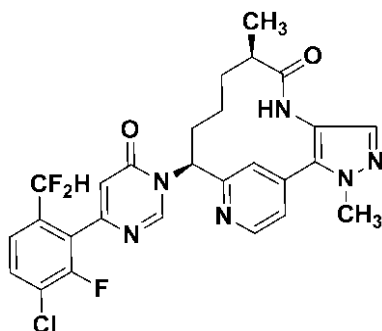
RBFに、4-(3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン(40mg、0.139ミリモル)、AcOH(0.5mL)および48%HBr(0.784mL、6.93ミリモル)を添加した。該反応物を85℃で45分攪拌した。次にトルエン(25mL)を添加し、該反応物を濃縮した。ついで残渣をEtOAc(25mL)と水性飽和NaHCO₃(25mL)の間に分配した。有機層を分け、水(15mL)およびブライン(15mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。該残渣をISCOシステム(0-100%EtOAc/ヘキサンの勾配)を用いて精製し、6-(3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール(36mg、0.131ミリモル、収率95%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 13.25(b r s, 1H)、8.28(s, 1H)、7.70-7.57(m, 1H)、7.53(d, J=8.4Hz, 1H)、7.16-6.79(m, 1H)、6.72(b r s, 1H)

20

【0642】

61D. (9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の変調

【化187】



30

【0643】

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(3.1mg、4.44マイクロモル、収率7.38%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-(3-クロロ-6-(ジフルオロメチル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール(16.51mg、0.060ミリモル)を用いることにより調製された。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.78(d, J=5.3Hz, 1H)、7.80-7.74(m, 2H)、7.60(d, J=8.6Hz, 1H)、7.56(dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H)、7.53(s, 1H)、7.16-6.84(m, 1H)、6.

40

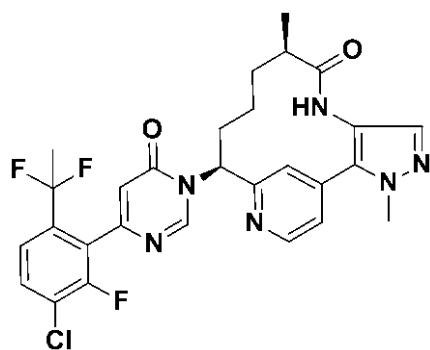
50

6.7 (s, 1H)、6.08 (dd, $J=12.8, 4.2$ Hz, 1H)、4.08 (s, 3H)、2.75 (td, $J=6.8, 3.2$ Hz, 1H)、2.40 (tt, $J=12.7, 4.6$ Hz, 1H)、2.19–2.05 (m, 2H)、1.71–1.60 (m, 1H)、1.53 (ddd, $J=15.0, 9.9, 5.5$ Hz, 1H)、1.05 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)、0.76 (brs, 1H); MS (ESI) m/z : 557.1 ($M+H$)⁺; HPLC分析(方法A): RT=7.516分、純度=96.0%; 第XIa因子 $K_i=2.5$ nM、血漿カリクレイン $K_i=45$ nM

【0644】

実施例62

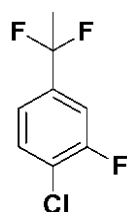
(9R, 13S)–13–{4–[3–クロロ–6–(1,1–ジフルオロエチル)–2–フルオロフェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩の調製
【化188】



【0645】

62A. 1–クロロ–4–(1,1–ジフルオロエチル)–2–フルオロベンゼンの調製

【化189】



【0646】

密封した管に、1–(4–クロロ–3–フルオロフェニル)エタノン(1g、5.79ミリモル)、 CH_2Cl_2 (10mL)およびDAST(2.297mL、17.38ミリモル)を添加した。該反応物を密封し、45℃で8時間攪拌した。該反応物をpHが7よりも大きくなるまで30分間にわたって冷却した飽和NaHCO₃で注意してクエンチした。有機層を分離し、水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をISCOシステム(0–10%EtOAc/ヘキサン)を用いて精製し、1–クロロ–4–(1,1–ジフルオロエチル)–2–フルオロベンゼン(300mg、1.54ミリモル、収率26.6%)を明褐色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 7.49–7.42 (m, 1H)、7.32–7.27 (m, 1H)、7.25–7.20 (m, 1H)、1.90 (t, $J=18.2$ Hz, 3H)

【0647】

62B. 2–(3–クロロ–6–(1,1–ジフルオロエチル)–2–フルオロフェニル)–4,4,5,5–テトラメチル–1,3,2–ジオキサボロランの調製

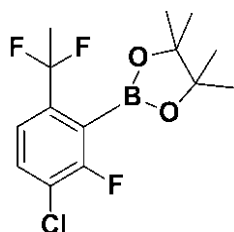
10

20

30

40

【化190】



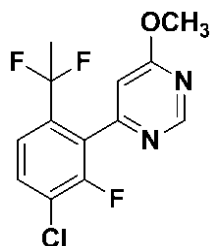
【0648】

乾燥 RBF に、1-クロロ-4-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロベンゼン (230 mg、1.182 ミリモル) および THF (3 mL) を添加した。該反応物を -78℃ に冷却し、2 M LDA 溶液 (0.71 mL、1.418 ミリモル) を滴下して加えた。添加後に反応物の色は赤色に変化した。該反応物を -78℃ で 5 分間攪拌し、ついで 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 (440 mg、2.364 ミリモル) を一度に添加した。該反応物を -78℃ でさらに 20 分間攪拌した。淡黄色に変色した。該反応物を EtOAc (30 mL) と水 (20 mL) の間に分配した。有機層を分離し、水 (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を ISCO システム (0-30% EtOAc/ヘキサンの勾配) を用いて精製し、2-(3-クロロ-6-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (330 mg、1.030 ミリモル、収率 87%) を透明な油として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.43 (t, J=7.9 Hz, 1H)、7.18 (d, J=8.4 Hz, 1H)、1.93 (t, J=18.3 Hz, 3H)、1.38 (s, 12H)

【0649】

62C. 4-(3-クロロ-6-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジンの調製

【化191】



【0650】

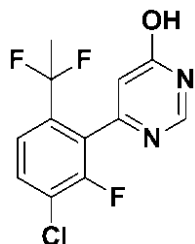
マイクロ波バイアルに、2-(3-クロロ-6-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (325 mg、1.014 ミリモル)、4-クロロ-6-メトキシピリミジン (147 mg、1.014 ミリモル)、トルエン (4 mL)、EtOH (2 mL) および 2 M Na₂CO₃ (1.52 mL、3.04 ミリモル) を添加した。該反応物を Ar でパージし、Pd(PPh₃)₄ (116.7 mg、0.101 ミリモル) を添加した。該反応物を密封し、マイクロ波にて 120℃ 1 時間攪拌した。該反応物を EtOAc (20 mL) と水 (20 mL) の間に分配した。有機層を分離し、水 (10 mL) およびブライン (15 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を ISCO システム (0-30% EtOAc/ヘキサンの勾配) を用いて精製し、4-(3-クロロ-6-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン (40 mg、0.132 ミリモル、収率 13.03%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.84 (d, J=1.1 Hz, 1H)、7.52 (d, J=7.3 Hz, 1H)、7.36 (dd, J=8.6、1.3 Hz, 1H)、6.81 (s, 1H)、4.

0.5 (s, 3H)、1.91 (t, $J = 18.6$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 303.0、305.0 ($M+H$)⁺

【0651】

62D. 6-(3-クロロ-6-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール の調製

【化192】



10

【0652】

RBFに、4-(3-クロロ-6-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン (35mg、0.116ミリモル)、AcOH (0.5mL) およびHBr (0.654mL、5.78ミリモル) を添加した。該反応物を85℃で45分間攪拌した。次にトルエン (25mL) を添加し、該反応物を濃縮した。残渣をEtOAc (25mL) と飽和NaHCO₃ (25mL) の間に分配した。有機層を分離し、水 (15mL) およびブライン (15mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をISCOシステム (0-100% EtOAc/ヘキサンの勾配) を用いて精製し、6-(3-クロロ-6-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール (28mg、0.097ミリモル、収率84%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 289、291.0 ($M+H$)⁺

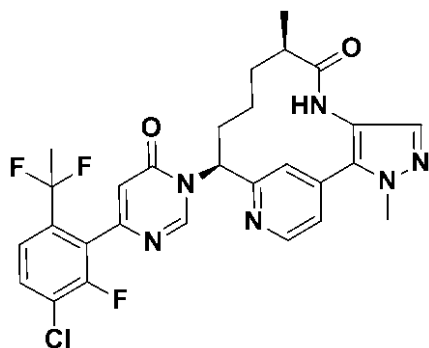
20

【0653】

62E. (9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

30

【化193】



40

【0654】

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (30mg、0.042ミリモル、収率69.9%) は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オールの代わりに6-(3-クロロ-6-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール (22.2mg、0.06ミリモル) を用いることにより調製された。¹H NMR (400MHz、

50

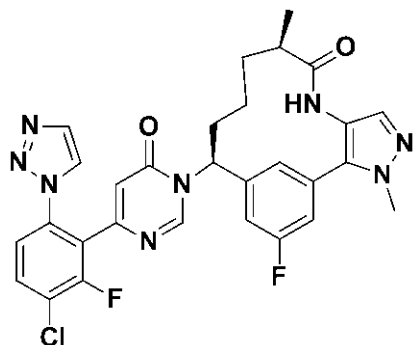
CD₃OD) δ 8.99 (b r s, 1H)、8.74 (d, J=4.2 Hz, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.65 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.58 (d, J=3.7 Hz, 1H)、7.50–7.39 (m, 2H)、6.53 (s, 1H)、6.01 (d, J=9.9 Hz, 1H)、4.02 (s, 3H)、2.67 (b r s, 1H)、2.43–2.31 (m, 1H)、2.06 (b r s, 2H)、1.89 (t, J=18.6 Hz, 3H)、1.66–1.53 (m, 1H)、1.45 (b r s, 1H)、0.98 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.73 (b r s, 1H); MS (ESI) m/z: 636.2 (M+H)⁺; HPLC分析(方法A): RT=11.078分、純度=96.0%; 第X I a 因子 Ki=16 nM、血漿カリクレイン Ki=240 nM

【0655】

10

実施例63

(9R,13S)–13–{4–[3–クロロ–2–フルオロ–6–(1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–16–フルオロ–3,9–ジメチル–3,4,7–トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製【化194】



20

【0656】

6–[3–クロロ–2–フルオロ–6–(1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]ピリミジン–4–オール(0.018g、0.060ミリモル)(中間体7にて記載されるように調製)に、HATU(0.030g、0.078ミリモル)およびDBU(0.014mL、0.090ミリモル)のCH₃CN(0.5mL)中溶液を添加した。30分後、(9R,13S)–13–アミノ–16–フルオロ–3,9–ジメチル–3,4,7–トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン(0.019g、0.060ミリモル)(中間体29にて記載されるように調製)を添加した。18時間後、該反応物をDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLCに付し、PHENOMENEX(登録商標)Luna 5U 30x100mm(10:90 ACN/H₂Oないし90:10 ACN/H₂O、0.1%TFA)(20%Bで開始 10分間の勾配)を用いて精製した。所望のフラクションを濃縮し、凍結乾燥させて(9R,13S)–13–{4–[3–クロロ–2–フルオロ–6–(1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–16–フルオロ–3,9–ジメチル–3,4,7–トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン(4.5mg、12%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 591.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H)、8.20 (d, J=1.1 Hz, 1H)、7.91–7.84 (m, 1H)、7.84–7.77 (m, 2H)、7.60–7.49 (m, 3H)、7.38 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.12 (d, J=9.5 Hz, 1H)、6.59 (s, 1H)、5.79 (dd, J=12.9、3.2 Hz, 1H)、4.08–4.00 (m, 3H)、2.52 (td, J=6.8、3.4 Hz, 1H)、2.41–2.29 (m, 1H)、2.15–2.04 (m, 1H)、1.90 (d, J=4.8 Hz, 1H)、1.65–1.45 (m, 2H)、1.29–1.19 (m, 1H)、1.14 (d, J=6.8 Hz, 3H); H

30

40

50

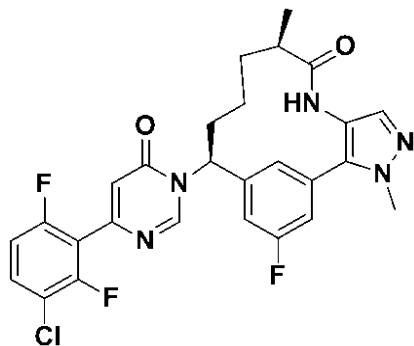
PLC分析（方法A）RT=7.41分、純度=95%；第XIa因子 Ki=0.25nM、血漿カリクレイン Ki=34nM

【0657】

実施例64

(9R,13S)-13-[4-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-16-フルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化195】



【0658】

6-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-オール・臭化水素酸塩(0.017g、0.053ミリモル)(中間体4にて記載されるように調製)のCH₃CN(1ml)中溶液に、HATU(0.026g、0.068ミリモル)およびDBU(0.028mL、0.184ミリモル)を添加した。1時間後、(9R,13S)-13-アミノ-16-フルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン、(0.019g、0.053ミリモル)(中間体29にて記載されるように調製)を添加した。18時間後、該反応物をDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLCに、ついでプレパラティブLCMSに付して精製し、(9R,13S)-13-[4-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-16-フルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(3.4mg、11.9%)を得た。MS(ESI) m/z: 542.1(M+H)⁺; ¹H NMR((500MHz、DMSO-d₆) δ 9.23(s, 1H)、8.69(brs, 1H)、7.84-7.73(m, 1H)、7.61-7.50(m, 2H)、7.45(s, 1H)、7.38-7.32(m, 1H)、7.29-7.19(m, 1H)、6.74(s, 1H)、5.66(d, J=12.5Hz, 1H)、3.98(s, 3H)、2.42(brs, 1H)、2.10-1.97(m, 1H)、1.88(brs, 1H)、1.45(d, J=7.3Hz, 1H)、1.21(brs, 1H)、1.11(brs, 1H)、0.97(d, J=6.4Hz, 3H); HPLC分析(方法C)RT=1.50分、純度=99%；第XIa因子 Ki=26nM、血漿カリクレイン Ki=450nM

【0659】

実施例65

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

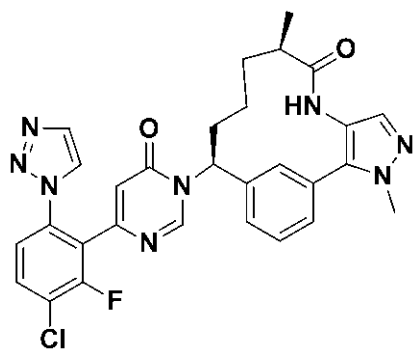
10

20

30

40

【化 1 9 6】



【0 6 6 0】

6-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール(13.07mg、0.045ミリモル)(中間体7にて記載されるように調製)に、HATU(22.14mg、0.058ミリモル)およびDBU(0.017mL、0.112ミリモル)のACN(0.5mL)中溶液を添加した。

30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・塩酸塩(15mg、0.045ミリモル)(中間体31にて記載されるように調製)を添加し、該反応物を18時間攪拌した。次に反応物をDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLCに、ついでプレパラティブLCMSに付して精製し、(

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(3.2mg、12%)を得た。MS(ESI) m/z: 573.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.15(s, 1H)、8.43-8.32(m, 2H)、8.00-7.93(m, 2H)、7.84(s, 1H)、7.68-7.59(m, 2H)、7.59-7.50(m, 2H)、7.41(s, 1H)、7.28-6.99(m, 2H)、6.56(s, 1H)、5.60(d, J=11.3Hz, 1H)、4.03-3.90(m, 3H)、2.32(brs, 1H)、1.94-1.79(m, 2H)、1.41(d, J=

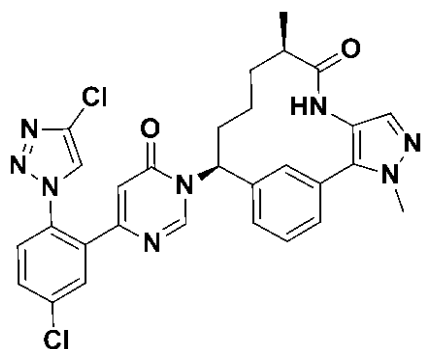
5.2Hz, 1H)、1.14(brs, 2H)、0.96(d, J=6.4Hz, 3H); HPLC分析(方法C) RT=1.41分、純度=98%; 第XIa因子 Ki=0.23 nM、血漿カリクレイン Ki=22 nM

【0 6 6 1】

実施例 66

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 1 9 7】



【0 6 6 2】

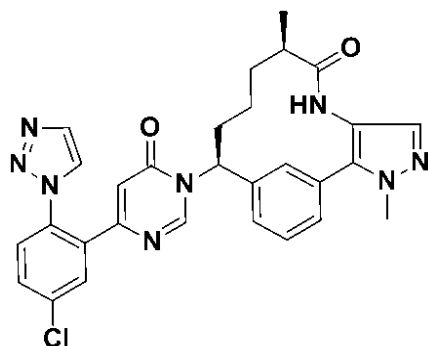
白色の6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール(0.026g、0.084ミリモル)(中間体9にて記載されるように調製)のCH₃CN(0.5ml)中懸濁液を含有する1ドラムのバイアルに、HATU(0.041g、0.109ミリモル)およびDBU(0.019ml、0.126ミリモル)を添加した。30分後、DCE/MeOHにて塩基性カートリッジを通して遊離塩基とし、乾燥させた、CH₃CN/DMF(0.5ml)中の(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.025g、0.084ミリモル)(中間体31にて記載されるように調製)を添加した。18時間後、反応物をDMFで希釈し、濾過し、逆相HPLCに付し、フェノメネクス(PHENOMENEX)(登録商標)ルナ(Luna) 5U 30x100mm(10:90MeOH/H₂Oないし90:10MeOH/H₂O、0.1%TFA)(20%Bで開始し 勾配を10分間とする)を用いて精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(13.9mg、収率28%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 589.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.37-8.33(m, 1H)、8.19(s, 1H)、7.88(d, J=2.4Hz, 1H)、7.80-7.72(m, 2H)、7.67-7.55(m, 3H)、7.52(s, 1H)、7.34(d, J=7.3Hz, 1H)、6.43(d, J=0.7Hz, 1H)、5.84(dd, J=13.1、3.2Hz, 1H)、4.04(s, 3H)、2.55-2.46(m, 1H)、2.41-2.30(m, 1H)、2.17-2.05(m, 1H)、1.92-1.84(m, 1H)、1.66-1.53(m, 2H)、1.22(b r s, 1H)、1.16(d, J=6.8Hz, 3H); HPLC分析(方法A) RT=8.25分、純度=95%; 第XIa因子 Ki=0.1nM、血漿カリクレイン Ki=8nM

【0663】

実施例67

(9R)-13-{4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化198】



【0664】

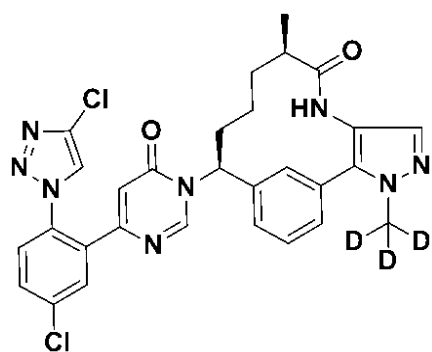
実施例65を逆相HPLCに、次にプレパラティブLCMSに付して精製し、さらに(9R)-13-{4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンを最初に溶出するジアステレオマー(1.4mg、5.4%)として得た。MS(ESI) m/z: 573.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.08(s, 1H)、8.71

(s, 1H)、8.39 (s, 1H)、8.04–7.94 (m, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.70–7.58 (m, 2H)、7.58–7.48 (m, 2H)、7.42 (s, 1H)、7.25–7.03 (m, 2H)、6.61 (s, 1H)、5.60 (d, J=13.1 Hz, 1H)、3.98 (s, 2H)、2.41–2.30 (m, 2H)、1.82 (brs, 1H)、1.68 (d, J=10.1 Hz, 1H)、1.37 (d, J=11.0 Hz, 1H)、1.11 (brs, 2H)、1.07 (d, J=6.4 Hz, 3H); HPLC 分析 (方法C) RT=1.39 分、純度=100%; 第XIa因子 Ki=5 nM、血漿カリクレイン Ki=256 nM

【0665】

実施例68

(9R, 13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(4–クロロ–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3–(²H₃)メチル–9–メチル–3,4,7–トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製
【化199】



【0666】

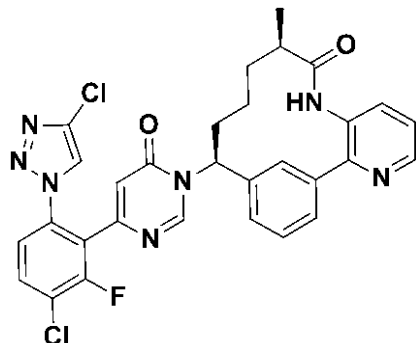
6–[5–クロロ–2–(4–クロロ–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]ピリミジン–4–オール (0.031 g、0.100ミリモル) (中間体9にて記載されるように調製) のCH₃CN (0.8 ml) 中溶液に、HATU (0.049 g、0.129ミリモル) およびDBU (0.023 ml、0.149ミリモル) を添加した。30分後、(9R, 13S)–13–アミノ–3–(²H₃)メチル–9–メチル–3,4,7–トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン 0.03 g、0.100ミリモル) (中間体36にて記載されるように調製) (0.2 ml のDMFで濯いだ) を加えた。18時間後、該反応物をDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLCに付し、フェノメネクス (登録商標) ルナ 5U 30x100 mm (10:90 MeOH/H₂Oないし90:10 MeOH/H₂O、0.1% TFA) (25%Bで開始し、勾配を14分間とする) を用いて精製した。所望のフラクションを濃縮し、凍結乾燥させて(9R, 13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(4–クロロ–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3–(²H₃)メチル–9–メチル–3,4,7–トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン (19.6 mg、収率33%) を黄褐色固体として得た。MS (ESI) m/z: 592.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H)、8.18 (s, 1H)、7.87 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.80–7.71 (m, 2H)、7.68–7.55 (m, 3H)、7.54–7.50 (m, 1H)、7.33 (d, J=7.5 Hz, 1H)、6.42 (s, 1H)、5.83 (dd, J=12.8、3.1 Hz, 1H)、2.56–2.45 (m, 1H)、2.38–2.29 (m, 1H)、2.18–2.06 (m, 1H)、1.94–1.82 (m, 1H)、1.67–1.52 (m, 2H)、1.22 (brs, 1H)、1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H); HPLC 分析 (方法A) RT=8.44 分、95% 純度; 第XIa因子 Ki=0.1 nM、血漿カリクレイン Ki=6 nM

【0667】

実施例69

Preparation of (10R,14S)-14-{4-[3-chloro-6-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-fluorophenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-10-methyl-3,8-guazotricyclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on·trifluoroacetate

【化200】



【0668】

6-[3-chloro-6-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-fluorophenyl]pyrimidin-4-ol (4.42 mg, 0.014 mmol) (intermediate 10) was prepared as described. To a solution of CH₃CN (0.2 ml) containing HATU (6.69 mg, 0.018 mmol) and DBU (3.06 μl, 0.020 mmol), (10R,14S)-14-amino-10-methyl-3,8-guazotricyclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on (0.004 g, 0.014 mmol) (intermediate 38) was added. After 18 hours, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse-phase HPLC (5U 30x100 mm, 10:90 ACN/H₂O to 90:10 ACN/H₂O, 0.1% TFA) (20% B, 14 min) to give (10R,14S)-14-{4-[3-chloro-6-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-fluorophenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-10-methyl-3,8-guazotricyclo[13.3.1.0^{2,7}]nonadeca-1(19),2(7),3,5,15,17-hexaen-9-on·trifluoroacetate (2 mg, 20% yield) as a white solid. MS (ESI) m/z: 604.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69–8.65 (m, 1H), 8.38–8.30 (m, 2H), 8.00–7.91 (m, 2H), 7.91–7.84 (m, 1H), 7.74 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.69–7.63 (m, 2H), 7.55 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.83 (dd, J=12.9, 3.4 Hz, 1H), 2.55 (t, J=6.7 Hz, 1H), 2.40–2.29 (m, 1H), 2.21–2.10 (m, 1H), 1.89 (br s, 1H), 1.65–1.51 (m, 2H), 1.33 (d, J=9.7 Hz, 1H), 1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H); HPLC analysis (method A) RT=6.32 min; purity=100%; X_i factor Ki=1.1 nM, plasma calyculin Ki=54 nM.

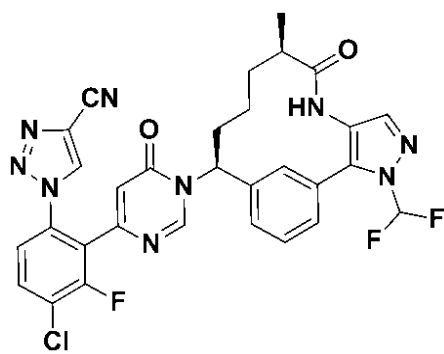
【0669】

実施例70

1-(4-chloro-2-{1-[(9R,13S)-3-(difluoromethyl)-9-methyl-8-oxo-3,4,7-triazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-4-yl}-3-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl

－ 4 －カルボニトリルの調製

【化 2 0 1】



【 0 6 7 0】

1－[4-クロロ-3-フルオロ-2-（6-ヒドロキシピリミジン-4-イル）フェニル]－1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル（13.0mg、0.041ミリモル）（中間体12にて記載されるように調製）のCH₃CN（0.4ml）中溶液に、HATU（0.020g、0.053ミリモル）およびDBU（9.28μl、0.062ミリモル）を添加した。0.5時間後、（9R,13S）-13-アミノ-3-（ジフルオロメチル）-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン（14.0mg、0.041ミリモル）（中間体35にて記載されるように調製）をDMF（0.2ml）と一緒に

10

20

添加した。さらにCH₃CN（0.2ml）およびDMF（0.2ml）を添加してバイアルを濯ぎ、試薬を溶かした。18時間後、該反応物をDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLCに付し、フェノメネクス（登録商標）ルナ 5U 30x100mm（10：90 ACN/H₂Oないし90：10 ACN/H₂O、0.1%TFA）（20%Bで開始し、勾配を14分間とする）を用いて精製し、1-（4-クロロ-2-（1-（（9R,13S）-3-（ジフルオロメチル）-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル）-3-フルオロフェニル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル（6mg、収率24.7%）を白色固体として得た。MS（ESI） m/z：643.3（M+H）⁺；¹H NMR（400MHz、CD₃OD） δ 8.96（brs, 1H）、8.22（brs, 1H）、7.90（d, J=6.8Hz, 1H）、7.79（brs, 2H）、7.71-7.55（m, 4H）、7.39（brs, 1H）、6.71（brs, 1H）、5.84（d, J=9.9Hz, 1H）、2.52（brs, 1H）、2.37（brs, 1H）、2.19-2.01（m, 1H）、2.01-1.87（m, 1H）、1.59（brs, 2H）、1.23（brs, 1H）、1.17（brs, 3H）；HPLC分析（方法A） rt=8.83分、純度=99%；第XIa因子 Ki=0.1nM、血漿カリクレイン Ki=4nM

30

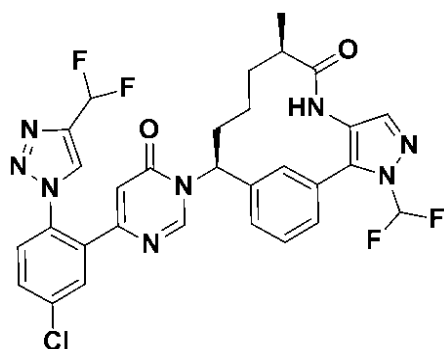
【 0 6 7 1】

実施例 7 1

40

（9R,13S）-13-（4-（5-クロロ-2-（4-（ジフルオロメチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル）フェニル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル）-3-（ジフルオロメチル）-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 202】



【0672】

6-〔5-クロロ-2-〔4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル〕ピリミジン-4-オール(0.014g、0.043ミリモル)(中間体16にて記載されるように調製)のCH₃CN(0.4ml)中溶液に、HATU(0.021g、0.056ミリモル)およびDBU(9.78μl、0.065ミリモル)を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.14g、0.043ミリモル)(中間体35にて記載されるように調製)をDMF(0.2ml)と共に添加した。さらなるCH₃CN(0.2ml)およびDMF(0.2ml)を加えてバイアルを濯ぎ、試薬を溶解させた。18時間後、該反応物をDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLCに付し、フェノメネクス(登録商標)ルナ 5U 30x100mm(10:90

ACN/H₂Oないし90:10 ACN/H₂O、0.1%TFA)(20%Bで開始し、勾配を14分間とする)を用いて精製し、(9R,13S)-13-(4-〔5-クロロ-2-〔4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(9.9mg、35.7%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z:641.5(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.53(t, J=1.3Hz, 1H)、8.19(s, 1H)、7.88(d, J=2.4Hz, 1H)、7.82-7.72(m, 3H)、7.68(s, 1H)、7.65-7.56(m, 3H)、7.38(d, J=7.5Hz, 1H)、7.20-6.81(m, 1H)、6.42(d, J=0.7Hz, 1H)、5.82(dd, J=12.8、3.3Hz, 1H)、2.50(ddd, J=10.2、6.9、3.4Hz, 1H)、2.35(d, J=12.5Hz, 1H)、2.19-2.08(m, 1H)、1.97-1.86(m, 1H)、1.65-1.52(m, 2H)、1.27-1.20(m, 1H)、1.16(d, J=6.8Hz, 3H); HPLC分析(方法A)RT=8.79分、純度=100%;第XIa因子 Ki=0.17nM、血漿カリクレイン Ki=46nM

【0673】

実施例72

(9R,13S)-13-(4-〔5-クロロ-2-〔4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

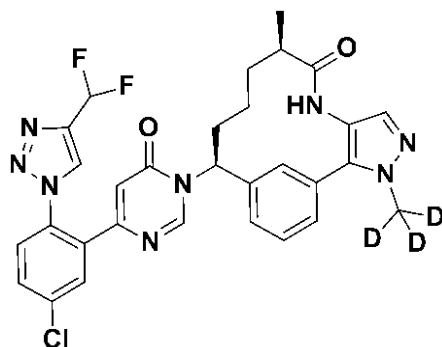
10

20

30

40

【化 203】



【0674】

6-〔5-クロロ-2-〔4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル〕ピリミジン-4-オール(0.014g、0.043ミリモル)(中間体16にて記載されるように調製)のCH₃CN(0.4ml)中溶液に、HATU(0.021g、0.056ミリモル)およびDBU(9.78μl、0.065ミリモル)を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.13g、0.043ミリモル)(中間体36にて記載されるように調製)をDMF(0.2ml)と一緒に添加した。さらなるCH₃CN(0.2ml)およびDMF(0.4ml)を加え、試薬を溶解させた。18時間後、該反応物をDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLCに付し、フェノメネクス(登録商標)ルナ 5U 30x100mm(10:90 ACN/H₂Oないし90:10 ACN/H₂O、0.1%TFA)(20%Bで開始し、勾配を14分間とする)を用いて精製し、(9R,13S)-13-(4-〔5-クロロ-2-〔4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル〕-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(10.5mg、39%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 608.3(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.52(t, J=1.3Hz, 1H)、8.14(s, 1H)、7.93-7.87(m, 1H)、7.75(dd, J=8.5、2.3Hz, 2H)、7.72-7.66(m, 1H)、7.64-7.54(m, 2H)、7.54-7.50(m, 1H)、7.35-7.30(m, 1H)、7.14-6.83(m, 1H)、6.43(d, J=0.7Hz, 1H)、5.83(dd, J=13.0、3.3Hz, 1H)、2.49(dt, J=6.9、3.4Hz, 1H)、2.40-2.27(m, 1H)、2.09(d, J=12.3Hz, 1H)、1.95-1.84(m, 1H)、1.67-1.52(m, 2H)、1.21(d, J=6.8Hz, 1H)、1.16(d, J=6.8Hz, 3H); HPLC分析(方法A) RT=7.94分、純度=99%; 第XIa因子 Ki=0.15nM、血漿カリクレイン Ki=21nM

【0675】

実施例73

1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-〔1-〔(9R,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル〕フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリルの調製

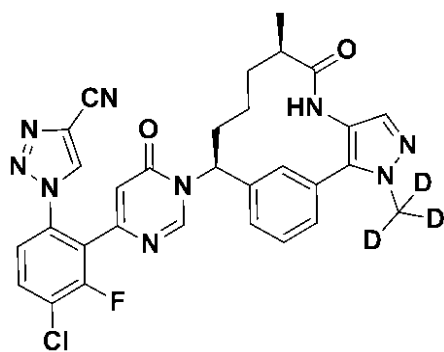
10

20

30

40

【化 204】



【0676】

1-〔4-クロロ-3-フルオロ-2-〔(9R,13S)-3-((²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ〔12.3.1.0^{2,6}〕オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル〕-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル〕フェニル〕-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル(0.010g、0.032ミリモル)(中間体12にて記載されるように調製)のCH₃CN(0.4ml)中溶液に、HATU(0.016g、0.041ミリモル)およびDBU(7.14μl、0.047ミリモル)を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3-((²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ〔12.3.1.0^{2,6}〕オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.095g、0.032ミリモル)(中間体36にて記載されるように調製)をDMF(0.2ml)と一緒に添加した。さらなるCH₃CN(0.2ml)およびDMF(0.2ml)を加え、試薬を溶解させた。18時間後、該反応物をDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLCに付し、フェノメネクス(登録商標)ルナ 5U 30x100mm(10:90 ACN/H₂Oないし90:10 ACN/H₂O、0.1%TFA)(20%Bで開始し、勾配を14分間とする)を用いて精製し、1-〔4-クロロ-3-フルオロ-2-〔1-〔(9R,13S)-3-((²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ〔12.3.1.0^{2,6}〕オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル〕-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル〕フェニル〕-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル(4.7mg、24%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 601.3(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.94(s, 1H)、8.16(s, 1H)、7.90(dd, J=8.7、7.6Hz, 1H)、7.77(s, 1H)、7.70-7.56(m, 3H)、7.56-7.49(m, 1H)、7.32(d, J=7.7Hz, 1H)、6.79-6.66(m, 1H)、5.85(dd, J=12.7、3.2Hz, 1H)、2.50(ddd, J=10.2、6.7、3.5Hz, 1H)、2.39-2.30(m, 1H)、2.20-2.06(m, 1H)、1.90(dd, J=9.6、4.5Hz, 1H)、1.69-1.53(m, 2H)、1.28-1.22(m, 1H)、1.16(d, J=6.8Hz, 3H); HPLC分析(方法A) RT=7.99分、純度=97%; 第XIa因子 Ki=0.15nM、血漿カリクレイン Ki=9nM

【0677】

実施例74

1-〔4-クロロ-2-〔1-〔(9R,13S)-3-((ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ〔12.3.1.0^{2,6}〕オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル〕-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル〕フェニル〕-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリルの調製

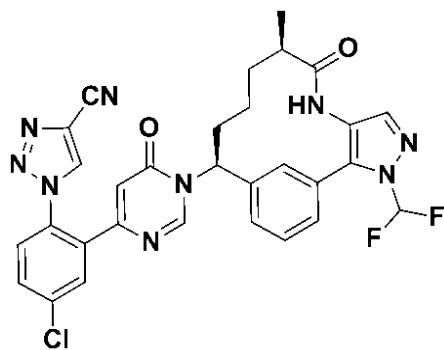
10

20

30

40

【化 205】



【0678】

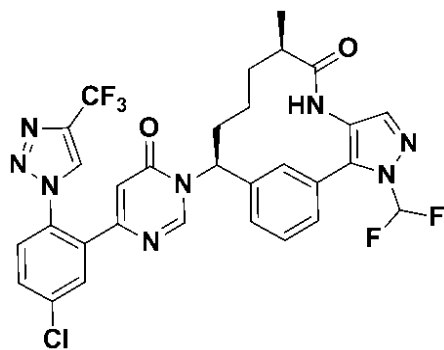
1-[4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル(0.016g、0.054ミリモル)(中間体18にて記載されるように調製)のCH₃CN(0.4ml)中溶液に、HATU(0.026g、0.070ミリモル)およびDBU(0.012mL、0.080ミリモル)を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.018g、0.054ミリモル)(中間体35にて記載されるように調製)をDMF(0.5ml)と一緒に添加した。18時間後、該反応物をDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLCに付し、
 フェノメネクス(登録商標)ルナ 5U 30x100mm(10:90 ACN/H₂Oないし90:10 ACN/H₂O、0.1%TFA)(20%Bで開始し、勾配を14分間とする)を用いて精製し、1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル(11.7mg、34%)を白色固体として得た。
 MS(ESI) m/z: 616.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.96(s, 1H)、8.19(s, 1H)、7.94-7.89(m, 1H)、7.84-7.74(m, 4H)、7.72-7.66(m, 1H)、7.66-7.61(m, 1H)、7.60-7.55(m, 1H)、7.40(d, J=7.5Hz, 1H)、6.52(s, 1H)、5.83(dd, J=12.9、3.4Hz, 1H)、2.50(td, J=6.6、3.7Hz, 1H)、2.42-2.31(m, 1H)、2.17-2.07(m, 1H)、1.90(dd, J=10.0、4.7Hz, 1H)、1.63-1.53(m, 2H)、1.28-1.20(m, 1H)、1.16(d, J=6.8Hz, 3H); HPLC分析(方法A) RT=8.82、純度=97%; 第XIa因子 Ki=0.1nM、血漿カリクレイン Ki=10nM

【0679】

実施例75

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 206】



【0680】

6- {5-クロロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オール (0.029 g、0.084ミリモル) (中間体15にて記載されるように調製) の CH_3CN (0.8 ml) 中溶液に、HATU (0.041 g、0.109ミリモル) およびDBU (0.019 ml、0.126ミリモル) を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3- (ジフルオロメチル) -9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1 (18),2 (6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (0.028 g、0.084ミリモル) (中間体35にて記載されるように調製) をDMF (0.4 ml) と一緒に添加した。該反応物を4時間攪拌し、次にDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLCに付し、フェノメクス (登録商標) ルナ 5U 30x100mm (10:90 ACN/H₂Oないし90:10 ACN/H₂O、0.1% TFA) (20%Bで開始し、勾配を14分間とする) を用いて精製し、(9R,13S)-13- (4- {5-クロロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) -3- (ジフルオロメチル) -9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1 (18),2 (6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (18.8 mg、34%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 659.03 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.81 (d, J=0.7 Hz, 1H)、8.18 (s, 1H)、7.89 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.82-7.74 (m, 3H)、7.70 (s, 1H)、7.64-7.56 (m, 3H)、7.42-7.36 (m, 1H)、6.49 (d, J=0.7 Hz, 1H)、5.83 (dd, J=12.9、3.2 Hz, 1H)、2.50 (ddd, J=10.2、6.8、3.4 Hz, 1H)、2.35 (d, J=12.3 Hz, 1H)、2.15-2.06 (m, 1H)、1.94-1.85 (m, 1H)、1.65-1.51 (m, 2H)、1.31-1.20 (m, 1H)、1.16 (d, J=6.8 Hz, 3H); HPLC分析 (方法A) RT=9.40分、純度=100%; 第XIa因子 Ki=0.1 nM、血漿カリクレイン Ki=15 nM

【0681】

実施例76

(10R,14S)-14- (4- {5-クロロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) -10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ [1.3.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1 (19),2 (7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

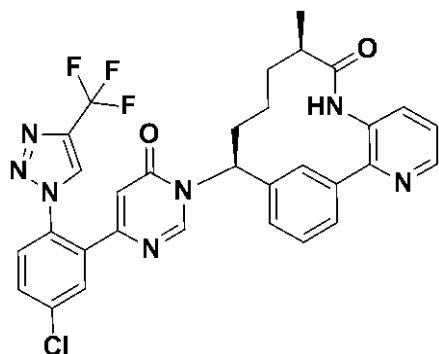
10

20

30

40

【化 207】



10

【0682】

6- {5-クロロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オール (0.035 g、0.102ミリモル) (中間体15にて記載されるように調製) の CH_3CN (0.4 ml) 中溶液に、HATU (0.050 g、0.132ミリモル) およびDBU (0.023 ml、0.152ミリモル) を添加した。30分後、(10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン (0.030 g、0.102ミリモル) (中間体38にて記載されるように調製) をDMF (0.6 ml) と一緒に添加した。18時間後、該反応物をDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣をプレパラティブLCMS (5:95 ACN/ H_2O ないし 95:5 ACN/ H_2O 、0.1% TFA) を用いて精製し、(10R,14S)-14- (4- {5-クロロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) -10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン (8.6 mg、11.1%) を得た。MS (ESI) m/z : 620.08 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ¹H NMR (400 MHz、 CD_3OD) δ 8.81-8.72 (m, 1H)、8.59 (d, $J=4.3$ Hz, 1H)、8.16 (s, 1H)、7.88-7.83 (m, 2H)、7.78-7.65 (m, 4H)、7.58-7.53 (m, 1H)、7.53-7.48 (m, 1H)、7.28 (d, $J=7.6$ Hz, 1H)、6.43 (s, 1H)、5.88-5.72 (m, 1H)、2.49 (brs, 1H)、2.27 (d, $J=10.4$ Hz, 1H)、2.10 (d, $J=10.1$ Hz, 1H)、1.85 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、1.55 (d, $J=9.8$ Hz, 2H)、1.28 (brs, 1H)、1.13 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); HPLC分析 (方法C) RT=1.55分、純度=97%; 第XIa因子 $K_i=1.7$ nM、血漿カリクレイン $K_i=130$ nM

20

30

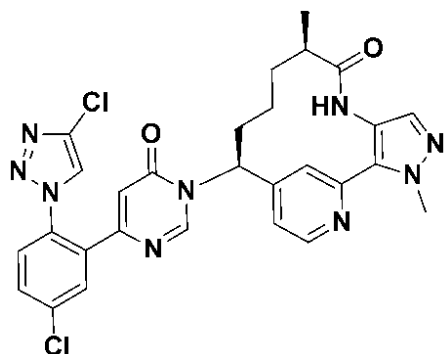
【0683】

実施例77

(9R,13S)-13- {4- [5-クロロ-2- (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -3,9-ジメチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

40

【化 208】



10

【0684】

6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール(0.019g、0.060ミリモル)(中間体9にて記載されるように調製)のCH₃CN(0.4ml)中溶液に、HATU(0.030g、0.078ミリモル)およびDBU(0.014ml、0.090ミリモル)を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(中間体42にて記載されるように調製)をDMF(0.2ml)と一緒に添加した。18時間後、該反応物をDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLCに付し、フェノメネクス(登録商標)ルナ 5U 30x100mm(10:90 ACN/H₂Oないし90:10 ACN/H₂O、0.1%TFA)(20%Bで開始し、勾配を14分間とする)を用いて精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(11.9mg、27%)を灰白色固体として得た。MS(E SI) m/z: 590.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.78-8.70(m, 1H)、8.41-8.33(m, 2H)、7.92-7.85(m, 2H)、7.80-7.73(m, 1H)、7.71-7.65(m, 1H)、7.51(s, 1H)、7.21(dd, J=5.3、1.8Hz, 1H)、6.50-6.42(m, 1H)、5.77(dd, J=12.5、3.1Hz, 1H)、4.23-4.16(m, 3H)、2.69-2.58(m, 1H)、2.41(dd, J=7.5、4.2Hz, 1H)、2.22-2.09(m, 1H)、2.07-1.96(m, 1H)、1.74-1.60(m, 1H)、1.38(d, J=7.7Hz, 2H)、1.15(d, J=7.0Hz, 3H); HPLC分析(方法A) RT=7.38分、純度=96%; 第XIa因子 Ki=0.2nM、血漿カリクレイン Ki=23nM

20

30

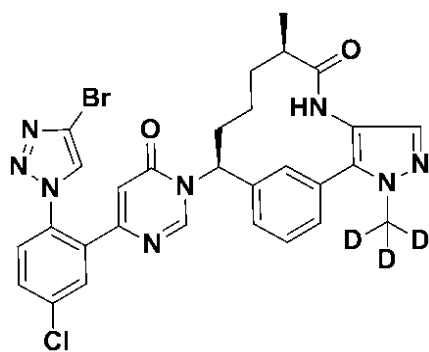
【0685】

実施例78

(9R,13S)-13-{4-[2-(4-ブromo-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-クロロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

40

【化 209】



【0686】

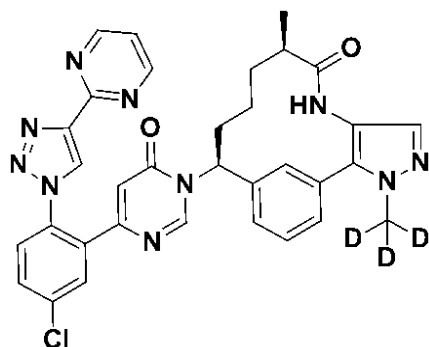
スモールバイアル中の6-[2-(4-ブロモ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-クロロフェニル]ピリミジン-4-オール(0.05g、0.142ミリモル)およびHATU(0.070g、0.184ミリモル)に、DBU(0.032mL、0.213ミリモル)/CH₃CN(0.8mL)を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.043g、0.142ミリモル)(中間体36にて記載されるように調製)を添加し、そのバイアルをDMF(0.2mL)で濯いだ。18時間後、該反応物をDMFで希釈し、濾過し、逆相HPLCに付し、フェノメネクス(登録商標)ルナ 5U 30x100mm(10:90 MeOH/H₂Oないし90:10 MeOH/H₂O、0.1% TFA)(20%Bで開始し、勾配を14分間とする)を用いて精製し、(9R,13S)-13-{4-[2-(4-ブロモ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-クロロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(30mg、33%)を白色固体として得た。この化合物をその後の反応に使用し、少量(4mg、凍結乾燥後の白色固体)をプレパラティブLCMSに付し、(5:95 AcN/H₂Oないし95:5 AcN/H₂O、10mM NH₄OAc)を用いて単離した。MS(ESI) m/z:638.4(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.25(s,1H)、8.06(s,1H)、7.75(d,J=2.4Hz,1H)、7.68-7.59(m,2H)、7.56-7.43(m,3H)、7.40-7.36(m,1H)、7.21(d,J=7.5Hz,1H)、6.30(s,1H)、5.71(dd,J=12.7、3.2Hz,1H)、2.43-2.32(m,1H)、2.28-2.18(m,1H)、1.98(d,J=12.3Hz,1H)、1.84-1.73(m,1H)、1.56-1.41(m,2H)、1.10(brs,1H)、1.03(d,J=6.8Hz,3H);HPLC分析(方法C) RT=1.60分、純度=96%;第XIa因子 Ki=0.1nM、血漿カリクレイン Ki=7nM

【0687】

実施例79

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ピリミジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 2 1 0】



【0688】

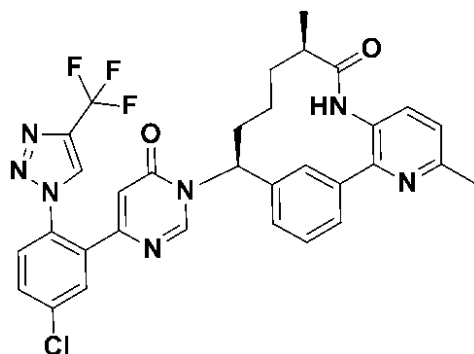
(9R,13S)-13-{4-[2-(4-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-chlorophenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン 0.014 g、0.022ミリモル) (実施例78にて記載されるように調製)、ピリミジン-2-イルボロン酸(2.59 mg、0.021ミリモル)、および2.0 M水性Na₂CO₃(0.033 mL、0.066ミリモル)をジオキサン(0.6 mL)に添加し、得られた溶液をAr流でページした。次にPd(PPh₃)₄(1.270 mg、1.099マイクロモル)を添加し、その混合物をマイクロ波にて120℃で30分間加熱した。該反応物を濃縮し、残渣をDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣をプレパラティブLCMSに付し、(5:95 ACN/H₂Oないし95:5 ACN/H₂O、10 mM NH₄OAc)を用いて精製し、(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ピリミジン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(2.5 mg、25%)を得た。MS(ESI) m/z: 636.08 (M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) δ 9.16-9.11 (m, 2H)、9.06 (s, 1H)、8.75-8.65 (m, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.85-7.77 (m, 1H)、7.71-7.63 (m, 1H)、7.63-7.58 (m, 2H)、7.45-7.35 (m, 3H)、7.16 (s, 1H)、6.37-6.30 (m, 1H)、5.69 (d, J=9.2 Hz, 1H)、2.35 (s, 1H)、2.18 (d, J=9.9 Hz, 1H)、1.95 (d, J=7.9 Hz, 1H)、1.73 (s, 1H)、1.44 (d, J=9.5 Hz, 2H)、1.19 (m, 1H)、1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H); HPLC分析(方法C) RT=1.43分、純度=95%; 第XIa因子 Ki=1.0 nM、血漿カリクレイン Ki=150 nM

【0689】

実施例80

(10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4,10-ジメチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

【化 2 1 1】



10

【0690】

80A. N-[(1S)-1-[3-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製
RBFに、N-[(1S)-1-(3-ブロモフェニル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(2.6g、7.97ミリモル)、5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボリナン(1.980g、8.77ミリモル)、およびKOAc(2.347g、23.91ミリモル)/ジオキサン(35ml)を添加した。その混合物をArで10分間パージし、ついでPdCl₂(dppf)-DCMアダクト(0.325g、0.398ミリモル)を添加し、該反応物を90℃で4時間攪拌した。該反応物をEtOAc(50ml)と水(40ml)の間に分配した。有機層を分離し、水(15ml)、ブライン(30ml)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、N-[(1S)-1-[3-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(2.62g、92%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 292.08 (M+H)⁺

20

【0691】

80B. N-[(1S)-1-[3-(3-アミノ-6-メチルピリジン-2-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製
N-[(1S)-1-[3-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.67g、1.865ミリモル)、2-ブロモ-6-メチルピリジン-3-アミン(0.349g、1.865ミリモル)、および2M水性Na₂CO₃(4mL、8.00ミリモル)をジオキサン(9ml)に添加し、その溶液をAr流で10分間パージした。Pd(PPh₃)₄(0.108g、0.093ミリモル)を加え、混合物をマイクロ波にて120℃で30分間照射した。該反応物を水(20ml)でクエンチし、EtOAc(3x30ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(15ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてDCMおよび0-10%MeOHを用いて精製し、N-[(1S)-1-[3-(3-アミノ-6-メチルピリジン-2-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.94g、100%、70%純度)を褐色油として得た。MS(ESI) m/z: 354.5 (M+H)⁺

30

40

【0692】

80C. N-[(1S)-1-(3-{6-メチル-3-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]ピリジン-2-イル}フェニル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製
N-[(1S)-1-[3-(3-アミノ-6-メチルピリジン-2-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.65g、1.83ミリモル)のEtOAc(0.58ml)中溶液に、(R)-2-メチルブター-3-エン酸(0.2

50

39 g、2.391ミリモル) (中間体2にて記載されるように調製) / EtOAc (0.3 ml) を添加した。得られた溶液を0℃に冷却し、ピリジン (0.446 ml、5.52ミリモル) およびT3P (登録商標) の50% EtOAc 溶液 (2.189 ml、3.68ミリモル) を添加した。3時間後、該反応物を飽和NaHCO₃ (15 ml) でクエンチし、EtOAc (3 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (15 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させた。混合物を濾過して濃縮し、残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてDCMおよび0-10% MeOHを用いて精製し、N-[(1S)-1-(3-{6-メチル-3-[(2R)-2-メチルブター3-エンアミド]ピリジン-2-イル}フェニル)ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.65 g、82%) を黄褐色泡沫体として得た。MS (ESI) m/z: 436.08 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 8.56 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.54-7.46 (m, 2H)、7.42 (s, 1H)、7.37 (d, J=1.4 Hz, 2H)、7.17 (d, J=8.5 Hz, 1H)、5.90-5.67 (m, 2H)、5.22-5.03 (m, 4H)、5.00-4.75 (m, 3H)、3.05 (t, J=7.3 Hz, 1H)、2.62 (br s. およびm, 4H)、1.50-1.39 (m, 9H)、1.28 (d, J=7.2 Hz, 3H)

【0693】

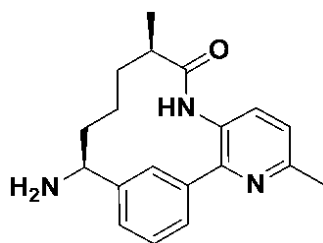
80D. N-[(10R,11E,14S)-4,10-ジメチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-(3-{6-メチル-3-[(2R)-2-メチルブター3-エンアミド]ピリジン-2-イル}フェニル)ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.2 g、0.459ミリモル) の脱気処理したDCE (20 ml) 中溶液に、第2世代グラブス触媒 (0.156 g、0.184ミリモル) を添加し、得られた反応混合物をマイクロ波にて120℃で30分間加熱した。反応混合物を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてDCMおよび0-10% MeOHを用いて直ちに精製し、N-[(10R,11E,14S)-4,10-ジメチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.19 g、100%) を暗色固体として得た。MS (ESI) m/z: 408.08 (M+H)⁺

【0694】

80E. (10R,14S)-14-アミノ-4,10-ジメチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

【化212】



【0695】

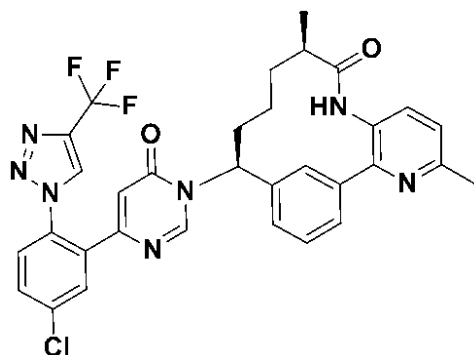
N-[(10R,11E,14S)-4,10-ジメチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.187 g、0.459ミリモル) を、EtOH (3 ml) 中、PtO₂ の存在下にて20-30 psiで水素添加に付した。4時間後、該反応混合物をセライト (登録商標) を通して濾過し、濃縮して暗色固体 (MS (ESI) m/z: 410.3 (M+H)⁺) を得、次にそれを4N HCl/ジオキサン (2 ml) およびMeOH (2 ml) で脱保護に付した。得られたHCl塩をD

CM/MeOHに溶かし、塩基性カートリッジに通し、主たる成分として(10R,14S)-14-アミノ-4,10-ジメチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンを含有する、(0.16g、118%)の粗暗色固体を得、それをさらに精製することなく次の工程に用いた。MS(ESI) m/z: 310.3 (M+H)⁺

【0696】

80F. (10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4,10-ジメチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

【化213】



【0697】

スモールバイアル中の6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール(0.033g、0.097ミリモル)(中間体15にて記載されるように調製)、およびHATU(0.048g、0.126ミリモル)に、DBU(0.022mL、0.145ミリモル)/ACN(0.4mL)を添加した。30分後、(10R,14S)-14-アミノ-4,10-ジメチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン(0.033g、0.097ミリモル)をDMF(0.2mL)と一緒に添加した。該反応物を18時間攪拌した。反応物をDMFで希釈し、濾過し、プレパラティブLCMSに付し、(5:95 ACN/H₂Oないし95:5 ACN/H₂O、10mM NH₄OAc)を用いて精製し、(10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4,10-ジメチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン(5.8mg、収率7.7%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 634.4 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 8.75(s, 1H)、8.12(s, 1H)、7.86-7.82(m, 2H)、7.77-7.64(m, 3H)、7.62-7.54(m, 2H)、7.34(d, J=8.2Hz, 1H)、7.29(d, J=7.9Hz, 1H)、6.43(s, 1H)、5.86-5.73(m, 1H)、2.61(s, 3H)、2.45(brs, 1H)、2.26(d, J=9.5Hz, 1H)、2.11(brs, 1H)、1.82(brs, 1H)、1.64-1.49(m, 2H)、1.28-1.21(m, 1H)、1.13(d, J=6.7Hz, 3H); HPLC分析(方法C) RT=1.54分、純度=97%; 第XIa因子 Ki=2.2nM、血漿カリクレイン Ki=260nM

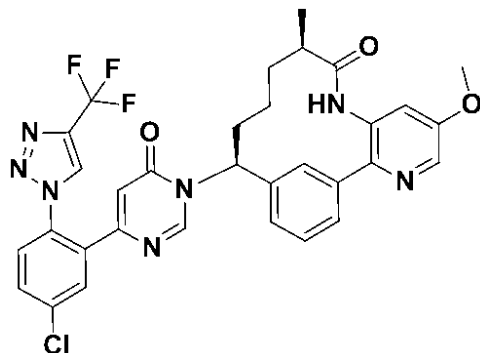
【0698】

実施例81

(10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-

1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロ
ピリミジン-1-イル)-5-メトキシ-10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ[1
3.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オ
ンの調製

【化214】



10

【0699】

81A. N-[(1S)-1-[3-(3-アミノ-5-メトキシピリジン-2-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-[3-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.348 g、0.969ミリモル)、2-ブロモ-5-メトキシピリジン-3-アミン (0.197 g、0.969ミリモル)、および2.0M水性Na₂CO₃ (2.422 mL、4.84ミリモル)をジオキサン(8 mL)に添加し、その溶液をAr流で10分間パージした。Pd(PPh₃)₄ (0.056 g、0.048ミリモル)を添加し、混合物をマイクロ波にて120℃で30分間照射した。該反応物を水(20 mL)でクエンチし、EtOAc (3 x 30 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(15 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてDCMおよび0-10% MeOHを用いて精製し、N-[(1S)-1-[3-(3-アミノ-5-メトキシピリジン-2-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.391 g、100%)を黄褐色泡沫体として得た。MS (ESI) m/z: 370.08 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃)

20

δ 7.89 (d, J=2.5 Hz, 1H)、7.60-7.52 (m, 2H)、7.45 (t, J=7.6 Hz, 1H)、7.33-7.29 (m, 1H)、6.62 (d, J=2.5 Hz, 1H)、5.73 (ddt, J=17.1、10.1、7.0 Hz, 1H)、5.21-5.06 (m, 2H)、4.93 (brs, 1H)、4.81 (brs, 1H)、3.92-3.86 (m, 4H)、3.77-3.71 (m, 1H)、2.64-2.52 (m, 2H)、1.44 (brs, 9H)

30

【0700】

81B. N-[(1S)-1-(3-{5-メトキシ-3-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]ピリジン-2-イル}フェニル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

40

N-[(1S)-1-[3-(3-アミノ-5-メトキシピリジン-2-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.358 g、0.972ミリモル)に、(R)-2-メチルブター-3-エン酸 (0.126 g、1.263ミリモル) (中間体2にて記載されるように調製)/EtOAc (3 mL)を添加した。得られた溶液を0℃に冷却した。ピリジン (0.236 mL、2.91ミリモル) およびT3P (登録商標)の50% EtOAc溶液 (1.157 mL、1.943ミリモル)を添加した。該反応物を飽和NaHCO₃ (10 mL)とEtOAc (20 mL)の間に分配した。水層をEtOAc (2 x 20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (25 mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し

50

、溶出液としてヘプタンおよびEtOAcを用いて精製し、N-[(1S)-1-(3-{5-メトキシ-3-[(2R)-2-メチルブタ-3-エンアミド]ピリジン-2-イル}フェニル)ブタ-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.347g、79%)を白色泡沫体として得た。MS(ESI) m/z: 452.08 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 8.47(d, J=2.8Hz, 1H)、8.16(d, J=2.8Hz, 1H)、7.65(brs, 1H)、7.53-7.46(m, 1H)、7.46-7.41(m, 1H)、7.37(dt, J=7.5、1.9Hz, 2H)、5.86-5.65(m, 2H)、5.19-5.07(m, 4H)、4.93(brs, 1H)、4.82(brs, 1H)、3.93(s, 3H)、3.07(q, J=7.3Hz, 1H)、2.62-2.51(m, 2H)、1.50-1.41(m, 9H)、1.32-1.29(m, 3H)

10

【0701】

81C. N-[(10R,11E,14S)-5-メトキシ-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-(3-{5-メトキシ-3-[(2R)-2-メチルブタ-3-エンアミド]ピリジン-2-イル}フェニル)ブタ-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.189g、0.419ミリモル)の脱気処理したDCE(20ml)中溶液を、第2世代グラブス触媒(0.107g、0.126ミリモル)の存在下、マイクロ波にて120℃で30分間加熱した。反応混合物を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてDCMおよび0-10%MeOHを用いて直ちに精製し、N-[(10R,11E,14S)-5-メトキシ-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.17g、96%)を暗褐色油として得た。MS(ESI) m/z: 424.1 (M+H)⁺

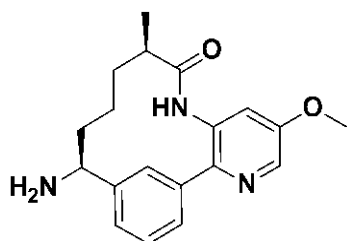
20

【0702】

81D. (10R,14S)-14-アミノ-5-メトキシ-10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

【化215】

30



【0703】

N-[(10R,11E,14S)-5-メトキシ-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.177g、0.418ミリモル)を、EtOH(3ml)中、PtO₂(20mg)の存在下にて8時間水素添加に付した。得られた粘性スラッジをセライト(登録商標)を通して濾過し、DCM、MeOHおよびEtOHで濯ぎ、0.121gの暗色固体を得た。MS(ESI) m/z: 426.4 (M+H)⁺。脱保護を4N HCl/ジオキサン(2ml)/MeOH(4ml)を用いて3時間にわたって行った。反応混合物を濃縮し、残渣をDCM/MeOHに溶かし、塩基性カートリッジを通して濾過し、(10R,14S)-14-アミノ-5-メトキシ-10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンを暗色固体(0.108g、79%)として得た。MS(ESI) m/z: 326.4 (M+H)⁺

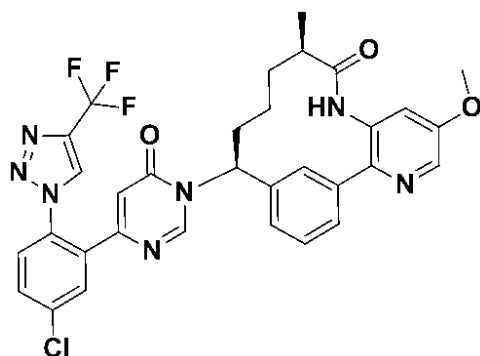
40

50

【0704】

81E. (10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-5-メトキシ-10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

【化216】



10

【0705】

スモールバイアル中の6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール(0.032g、0.092ミリモル)(中間体15にて記載されるように調製)、およびHATU(0.046g、0.120ミリモル)に、DBU(0.021mL、0.138ミリモル)/ACN(0.4mL)を添加した。30分後、(10R,14S)-14-アミノ-5-メトキシ-10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン(0.030g、0.092ミリモル)をDMF(0.4mL)と一緒に添加した。18時間後、該反応物をDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLCに付し、フェノメネクス(登録商標)ルナ 5U

20

30x100mm(10:90 ACN/H₂Oないし90:10 ACN/H₂O、0.1%TFA)(20%Bで開始し、勾配を14分間とする)を用いて2回精製し、(10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-5-メトキシ-10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン(3.7mg、4.8%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z:650.3(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.82(d, J=0.7Hz, 1H)、8.39(d, J=2.6Hz, 1H)、8.25(s, 1H)、7.89(d, J=2.2Hz, 1H)、7.86(s, 1H)、7.80-7.74(m, 1H)、7.71-7.63(m, 2H)、7.62-7.55(m, 2H)、7.29(d, J=7.9Hz, 1H)、6.47(d, J=0.7Hz, 1H)、5.81(dd, J=13.0、3.5Hz, 1H)、4.03-4.01(m, 3H)、2.60-2.49(m, 1H)、2.34-2.26(m, 1H)、2.18-2.08(m, 1H)、1.94-1.85(m, 1H)、1.62-1.46(m, 2H)、1.33(d, J=9.7Hz, 1H)、1.15(d, J=6.8Hz, 3H); HPLC分析(方法A) RT=8.44、純度=93%; 第XIa因子 Ki=22nM、血漿カリクレイン Ki=950nM

30

40

【0706】

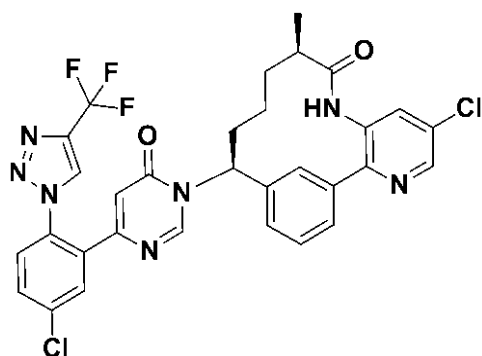
実施例82

(10R,14S)-5-クロロ-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの

50

調製

【化 2 1 7】



10

【0707】

82A. N-[(1S)-1-[3-(3-アミノ-5-クロロピリジン-2-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-[3-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.339 g、0.944ミリモル)、2-ブロモ-5-クロロピリジン-3-アミン (0.196 g、0.944ミリモル)、および2.0M水性Na₂CO₃ (2.36mL、4.72ミリモル)をジオキサン (8mL)に加え、得られた溶液をAr流で10分間パージした。Pd (PPh₃)₄ (0.055 g、0.047ミリモル)を添加し、混合物にマイクロ波を120℃で30分間照射した。該反応物を水 (20mL)でクエンチし、EtOAc (3x30mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (15mL)で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてDCMおよび0-10% MeOHを用いて精製し、N-[(1S)-1-[3-(3-アミノ-5-クロロピリジン-2-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.375 g、106%)を黄褐色泡沫体として得た。MS (ESI)

20

m/z: 374.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J=2.2Hz, 1H)、7.60-7.52 (m, 2H)、7.48-7.43 (m, 1H)、7.34 (d, J=7.7Hz, 1H)、7.07 (d, J=1.9Hz, 1H)、5.72 (ddt, J=17.1、10.1、7.0Hz, 1H)、5.21-5.09 (m, 2H)、4.93 (brs, 1H)、4.81 (brs, 1H)、3.94 (brs, 2H)、2.63-2.51 (m, 2H)、1.43 (brs, 9H)

30

【0708】

82B. N-[(1S)-1-(3-{5-クロロ-3-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]ピリジン-2-イル}フェニル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-[3-(3-アミノ-5-クロロピリジン-2-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.358 g、0.958ミリモル)に、(R)-2-メチルブター-3-エン酸 (0.125 g、1.245ミリモル) (中間体2にて記載されるように調製)/EtOAc (3mL)を添加し、得られた溶液を0℃に冷却した。次にピリジン (0.232mL、2.87ミリモル)およびT3P (登録商標)の50% EtOAc溶液 (1.140mL、1.915ミリモル)を添加した。4時間後、該反応物を飽和NaHCO₃ (10mL)とEtOAc (10mL)の間に分配した。水層をEtOAc (2x20mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10mL)で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘプタンおよびEtOAcを用いて精製し、N-[(1S)-1-(3-{5-クロロ-3-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]ピリジン-2-イル}フェニル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.31 g、71%)を白色泡沫体として得た。MS (ESI) m/z: 456.08 (M

40

50

+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.65 (brs, 1H)、7.56–7.49 (m, 1H)、7.45–7.40 (m, 2H)、7.39–7.33 (m, 1H)、5.82–5.66 (m, 2H)、5.21–5.11 (m, 2H)、5.11–5.06 (m, 2H)、4.93 (brs, 1H)、4.82 (brs, 1H)、3.08 (q, J = 7.2 Hz, 1H)、2.64–2.50 (m, 2H)、1.46–1.41 (m, 9H)、1.30 (d, J = 7.2 Hz, 3H)

【0709】

82C. N-[(10R, 11E, 14S)-5-クロロ-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

10

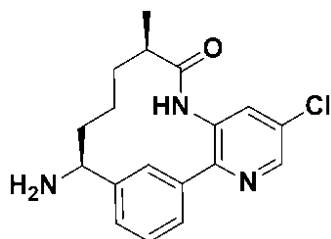
第2世代グラブス触媒(0.107 g、0.126ミリモル)およびN-[(1S)-1-(3-{5-クロロ-3-[(2R)-2-メチルブター3-エンアミド]ピリジン-2-イル}フェニル)ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.191 g、0.419ミリモル)の脱気処理したDCE(20 ml)中溶液をマイクロ波にて120℃で30分間加熱した。反応混合物を濃縮し、粗材料を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてDCMおよび0-10% MeOHを用いて直ちに精製し、N-[(10R, 11E, 14S)-5-クロロ-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.17 g、95%)を暗褐色油として得た。MS (ESI) m/z: 428.2 (M+H)⁺

20

【0710】

82D. (10R, 14S)-14-アミノ-5-クロロ-10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

【化218】



30

【0711】

N-[(10R, 11E, 14S)-5-クロロ-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.17 g、0.397ミリモル)を、EtOH(3 ml)中、PtO₂(20 mg)の存在下で8時間水素添加に付した。MS (ESI) m/z: 430.3 (M+H)⁺。粘性スラッジをセライト(登録商標)を通して濾過し、DCM/MeOH/EtOHで濯ぎ、0.169 gの暗色固体を得た。脱保護を4N HCl/ジオキサン(2 ml)およびMeOH(2 ml)を用いて4時間にわたって行った。この時間の経過後、該溶液を濃縮し、残渣をDCM/MeOHに溶かし、塩基性カートリッジを通して濾過し、(10R, 14S)-14-アミノ-5-クロロ-10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンを粗生成物(0.159 g、121%)として得、それを「そのまま」用いた。MS (ESI) m/z: 330.08 (M+H)⁺

40

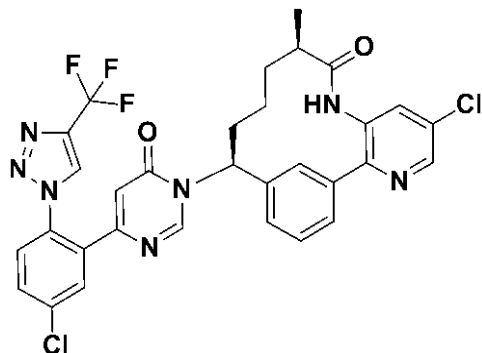
【0712】

82E. (10R, 14S)-5-クロロ-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オ

50

キソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

【化219】



10

【0713】

スモールバイアル中のHATU (0.045 g、0.118ミリモル) および6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール (0.031 g、0.091ミリモル) (中間体15にて記載されるように調製) に、DBU (0.021 mL、0.136ミリモル) / CH₃CN (0.4 mL) を添加した。30分後、N-[(10R,11E,14S)-5-クロロ-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.030 g、0.091ミリモル) をDMF (0.4 mL) と一緒に添加した。18時間後、該反応物をDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLCに付し、フェノメクス (登録商標) ルナ 5U 30 x 100 mm (10:90 ACN/H₂Oないし90:10 ACN/H₂O、0.1% TFA) (20% Bで開始し、勾配を14分間とする) を用いて2回精製し、(10R,14S)-5-クロロ-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン (3.0 mg、収率4.2%) を黄褐色固体として得た。MS (ESI) m/z: 654.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.81 (d, J=0.7 Hz, 1H)、8.67-8.62 (m, 1H)、8.23 (s, 1H)、7.93-7.84 (m, 3H)、7.79-7.67 (m, 3H)、7.63-7.54 (m, 1H)、7.29 (d, J=7.9 Hz, 1H)、6.47 (d, J=0.9 Hz, 1H)、5.82 (dd, J=12.9、3.6 Hz, 1H)、2.58-2.48 (m, 1H)、2.40-2.24 (m, 1H)、2.11 (d, J=9.7 Hz, 1H)、1.99-1.87 (m, 1H)、1.55 (d, J=9.0 Hz, 2H)、1.33 (d, J=9.7 Hz, 1H)、1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H); HPLC分析 (方法A) RT=9.88分、純度=98%; 第XIa因子 Ki=3.5 nM、血漿カリクレイン Ki=240 nM

20

30

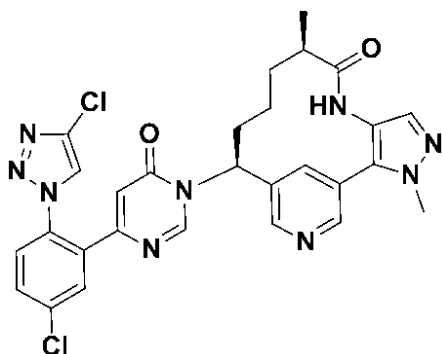
40

【0714】

実施例83

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 2 2 0】



10

【0715】

83A. N-[(1S)-1-[5-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(1.0 g、3.06ミリモル)(中間体26にて記載されるように調製)のジオキサン(10 ml)中溶液に、1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール(0.427 g、3.36ミリモル)、ジ(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスフィン(0.164 g、0.458ミリモル)、 K_2CO_3 (1.267 g、9.17ミリモル)およびピバリン酸(0.106 ml、0.917ミリモル)を添加した。反応混合物をArでパージした。 $Pd(OAc)_2$ (0.069 g、0.306ミリモル)を添加し、その溶液を100℃で攪拌した。4時間後、該反応物を水(20 ml)でクエンチし、EtOAc(3 x 50 ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(20 ml)で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘプタンおよびEtOAcを用いて精製し、N-[(1S)-1-[5-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.85 g、74%)を白色泡沫体として得た。MS(ESI) m/z: 374.5 (M+H)⁺; ¹H NMR(500 MHz、 $CDCl_3$) δ 8.74(d, J=1.9 Hz, 1H)、8.57(d, J=1.9 Hz, 1H)、8.25(s, 1H)、7.72(t, J=1.9 Hz, 1H)、5.73(ddt, J=17.1、10.2、7.2 Hz, 1H)、5.26-5.17(m, 2H)、4.99(brs, 1H)、4.93-4.84(m, 1H)、3.80(s, 3H)、2.75-2.52(m, 2H)、1.43(brs, 9H)

20

30

【0716】

83B. N-[(1S)-1-[5-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-[5-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.85 g、2.276)の0℃でのアセトン(60 ml)/水(15 ml)中溶液に、 NH_4Cl (0.609 g、11.38ミリモル)およびZn(1.488 g、22.76ミリモル)を添加した。氷浴を取り外し、該反応物を18時間攪拌した。反応物を濾紙で濾過し、水(20 ml)とEtOAc(75 ml)の間に分配した。水層をEtOAc(2 x 50 ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(25 ml)で洗浄し、乾燥($MgSO_4$)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、N-[(1S)-1-[5-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.64 g、収率65%)を得た。MS(ESI) m/z: 344.5 (M+H)⁺

40

50

【0717】

83C. N-[(1S)-1-(5-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル}ピリジン-3-イル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-(5-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル}ピリジン-3-イル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.5g、1.45ミリモル)のEtOAc(4ml)中溶液に、(R)-2-メチルブター-3-エン酸(0.189g、1.893ミリモル)(中間体2にて記載されるように調製)のEtOAc(0.3ml)中溶液を添加した。

反応混合物を0℃に冷却し、ピリジン(0.353ml、4.37ミリモル)およびT3P(登録商標)の50%EtOAc溶液(1.733ml、2.91ミリモル)を添加した。

3時間後、該反応物を飽和NaHCO₃(15ml)とEtOAc(20ml)の間に分配した。水層をEtOAc(2x20ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(10ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてDCMおよび0-10%MeOHを用いて精製し、N-[(1S)-1-(5-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル}ピリジン-3-イル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.48g、収率77%)を桃色固体として得た。MS(ESI) m/z: 426.5 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz, CDCl₃)

δ 8.66(d, J=2.2Hz, 1H)、8.51(d, J=1.9Hz, 1H)、7.99(s, 1H)、7.62(t, J=2.1Hz, 1H)、6.95(brs, 1H)、5.91(ddd, J=17.2、10.0、8.0Hz, 1H)、5.79-5.66(m, 1H)、5.25-5.13(m, 4H)、4.95(brs, 1H)、4.82(brs, 1H)、3.85-3.77(m, 3H)、3.10(q, J=7.2Hz, 1H)、2.68-2.51(m, 2H)、1.50-1.37(m, 9H)、1.37-1.29(m, 3H)

【0718】

83D. N-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-(5-{1-メチル-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル}ピリジン-3-イル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.153g、0.36ミリモル)のDCM(90ml)中溶液に、pTsoH・H₂O(0.075g、0.396ミリモル)を添加し、その混合物を10分間脱気処理に付し、次に40℃で1時間加熱した。第2世代グラブス触媒(0.122g、0.144ミリモル)を加え、該反応物を40℃で24時間加熱した。該反応物を飽和NaHCO₃(15ml)でクエンチし、DCM(3x20ml)で抽出した。

有機層を合わせ、ブライン(30ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてDCMおよびMeOHを用いて精製し、N-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(20mg、14%)を褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 398.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.60(s, 1H)、7.57(s, 1H)、7.25-7.17(m, 1H)、6.98(s, 1H)、6.52(brs, 1H)、5.78-5.65(m, 1H)、5.14(brs, 1H)、5.04-4.96(m, 1H)、4.79(brs, 1H)、3.97(s, 3H)、3.85-3.74(m, 1H)、3.06(brs, 1H)、2.61(brs, 4H)、1.46(brs, 9H)、1.30-1.23(m, 3H)

【0719】

10

20

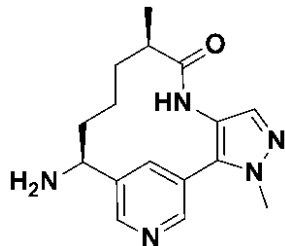
30

40

50

83E. (9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化221】



10

【0720】

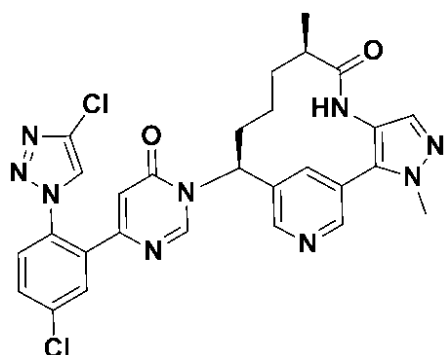
N-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(20mg、0.050ミリモル)を、EtOH(3ml)中、PtO₂(4mg)の存在下、55psiで水素添加に供した。4時間後、該反応混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、濃縮して16mgの暗色固体:MS(ESI) m/z:400.08(M+H)⁺を得、それを次に4N HCl/ジオキサン(1ml)およびMeOH(1ml)で脱保護に付した。3時間後、反応混合物を濃縮し、得られたHCl塩をDCM/MeOHに溶かし、塩基性カ

20

【0721】

83F. (9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化222】



30

【0722】

スモールバイアル中の6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール(0.015g、0.050ミリモル)(中間体15にて記載されるように調製)、およびHATU(0.025g、0.065ミリモル)に、DBU(0.011mL、0.075ミリモル)/CH₃CN(0.4ml)を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.015g、0.050ミリモル)をDMF(0.2ml)と一緒に添加した。18時間後、反応物をDMFで希釈し、濾過し、逆相HPLCに付し、フェノメネクス(登録商標)ルナ 5U 30x100mm(10:90 ACN/H₂Oないし90:10 ACN/H₂O、0.1%TFA)(20%Bで開始

40

50

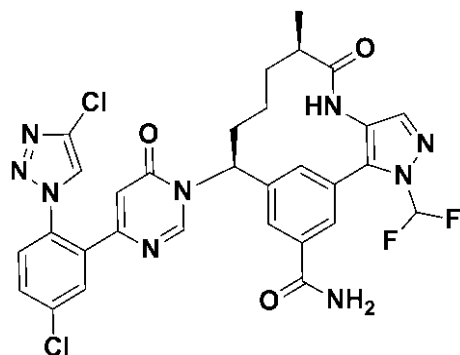
し、勾配を14分間とする)を用いて精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(4.1mg、11%)を灰白色固体として得た。MS(EI) m/z: 590.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.83(d, J=1.8Hz, 1H)、8.64(d, J=2.0Hz, 1H)、8.42-8.34(m, 2H)、8.30(s, 1H)、7.95-7.86(m, 1H)、7.81-7.72(m, 1H)、7.69-7.63(m, 1H)、7.60-7.53(m, 1H)、6.49-6.42(m, 1H)、5.79(dd, J=13.0、3.1Hz, 1H)、4.13(s, 3H)、2.56-2.45(m, 2H)、2.24-2.14(m, 1H)、1.89(brs, 1H)、1.65-1.53(m, 2H)、1.23-1.14(m, 3H)、1.10(brs, 1H); HPLC分析(方法A) rt=6.29分、純度=98%; 第XIa因子 Ki=0.2nM、血漿カリクレイン Ki=43nM

【0723】

実施例84

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-16-カルボキシアミドの調製

【化223】



【0724】

84A. 3-ブロモ-5-[(1E)-{[(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]イミノ}メチル]ベンズアミドの調製

3-ホルミルベンズニトリル(3.49g、26.6ミリモル)/濃H₂SO₄(12ml)を60℃に加熱し、NBS(5.68g、31.9ミリモル)を3回に分けて添加した。該反応物を2時間攪拌した。該反応物を氷水中に注ぐことによりクエンチした。生成物を濾過して乾燥させた。粗生成物を集め、次工程に「そのまま」用いた。該粗材料を(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド(1.382g、11.40ミリモル)、Cs₂CO₃(5.57g、17.10ミリモル)とDCM(57.0ml)中で合わせ、18時間攪拌した。反応物を濃縮してゲル状にし、DCMで希釈し、攪拌を再開して3時間続けた。該反応物をブライン(40ml)とDCM(50ml)の間に分配した。不溶性ゲルを濾過した。水層をDCM(2x20ml)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘプタンおよびEtOAcを用いて精製し、3-ブロモ-5-[(1E)-{[(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]イミノ}メチル]ベンズアミド(3.3g)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 8.58(s, 1H)、8.42(s, 1H)、8.34(brs, 1H)、8.26(s, 2H)、7.68(brs, 1H)、1.20(s, 9H)

【0725】

84B. 3-ブロモ-5-[(1S)-1-{[(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]アミノ}ブター-3-エン-1-イル]ベンズアミドの調製

3-ブロモ-5-[(1E)-{[(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]イミノ}メチル]ベンズアミド(3.3g、9.96ミリモル)/THF(75ml)に、In(1.716g、14.94ミリモル)および3-ブロモプロパー-1-エン(1.30ml、14.94ミリモル)を添加した。該反応物を室温で攪拌した。72時間後、該反応物は灰色の懸濁液となり、LCMSは反応が終了していないことを示した。さらに4gのIn、および2.6mlの3-ブロモプロパー-1-エンを添加した。さらに1週間経過した後、反応物を濾過し、濾液を濃縮して4gの粗3-ブロモ-5-[(1S)-1-{[(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]アミノ}ブター-3-エン-1-イル]ベンズアミドを得た。MS(ESI) m/z: 373-375.1 (M+H)⁺

10

【0726】

84C. N-[(1S)-1-(3-ブロモ-5-カルバモイルフェニル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

3-ブロモ-5-[(1S)-1-{[(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィニル]アミノ}ブター-3-エン-1-イル]ベンズアミド(3.7g、9.91ミリモル)/ジオキサン/MeOH(1:1)(50ml)に、15mlの濃HClを添加した。該反応物を24時間攪拌し、ついで濃縮した。残渣をDCM(50ml)に溶かし、0℃に冷却した。TEA(8.29ml、59.5ミリモル)およびBOC₂O(2.301ml、9.91ミリモル)を添加した。さらなる量の1N NaOHを添加し、反応物が確実に塩基性となるようにした。24時間後、その粘性の反応物を濾過し、ガム状の固体を得た。そのガム状の固体と濾液とを合わせ、水(100ml)とEtOAc(150ml)の間に分配した。水層をEtOAc(2x50ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(50ml)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、N-[(1S)-1-(3-ブロモ-5-カルバモイルフェニル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.92g、25%)を得た。MS(ESI) m/z: 311-313.3 (M+H-tert-ブチル)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.79(m, 1H)、7.74(b r s, 1H)、7.56(t, J = 1.5Hz, 1H)、6.66(b r s, 1H)、6.40(b r s, 1H)、5.74-5.59(m, 1H)、5.28-5.19(m, 1H)、5.17-5.12(m, 1H)、4.71(b r s, 1H)、2.57-2.45(m, 3H)、1.49-1.34(m, 9H)

20

30

【0727】

84D. N-[(1S)-1-{3-カルバモイル-5-[1-(ジフルオロメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

(S)-1-(3-ブロモ-5-カルバモイルフェニル)ブター-3-エン-1-イルカルバミン酸tert-ブチル(0.2g、0.542ミリモル)のジオキサン(3ml)中溶液に、1-(ジフルオロメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール(0.106g、0.650ミリモル)、ジ(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスフィン(0.029g、0.081ミリモル)、K₂CO₃(0.225g、1.625ミリモル)およびピバリン酸(0.019ml、0.162ミリモル)を添加した。該反応物をArでパージした。その後で、Pd(OAc)₂(0.012g、0.054ミリモル)を加え、該反応物を100℃に加熱した。18時間後、該反応物を水(20ml)とEtOAc(20ml)の間に分配して濾過した。濾液をEtOAc(2x20ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(15ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘプタンおよびEtOAcを用いて精製し、N-[(1S)-1-{3-カルバモイル-5-[1-(ジフルオロメチル)-4-ニ

40

50

トロ-1H-ピラゾール-5-イル] フェニル} ブター-3-エン-1-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.177 g、72.4%) を黄色油として得た。MS (ESI) m/z : 450.1 (M-H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H)、7.99-7.91 (m, 1H)、7.85-7.77 (m, 1H)、7.58-7.52 (m, 1H)、7.16-6.82 (m, 1H)、6.07 (brs, 1H)、5.75-5.55 (m, 2H)、5.20-5.08 (m, 2H)、4.96 (brs, 1H)、4.82 (brs, 1H)、2.62-2.46 (m, 2H)、1.40 (d, J=7.2 Hz, 9H)

【0728】

84E. N-[(1S)-1-{3-カルバモイル-5-[1-(ジフルオロメチル)-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

アセトン (40 ml) / 水 (12 ml) 中の N-[(1S)-1-{3-カルバモイル-5-[1-(ジフルオロメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.177 g、0.392 ミリモル) を 0℃ に冷却し、それに NH₄Cl (0.105 g、1.960 ミリモル) および Zn (0.256 g、3.92 ミリモル) を添加した。室温で 18 時間経過した後、反応物を濾紙で濾過し、濾液を水 (20 ml) と EtOAc (25 ml) の間に分配した。水層を EtOAc (2 x 25 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (25 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過して濃縮した。その 0℃ での EtOAc (3 ml) 中の粗黄色油に、(R)-2-メチルブター-3-エン酸 (0.051 g、0.510 ミリモル) (中間体 2 にて記載されるように調製)、ピリジン (0.095 mL、1.176 ミリモル) および T3P (登録商標) の 50% EtOAc 溶液 (0.233 mL、0.784 ミリモル) を添加した。24 時間後、該反応物を飽和 NaHCO₃ (10 ml) と EtOAc (20 ml) の間に分配した。水層を EtOAc (2 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (25 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよび EtOAc を用いて精製し、N-[(1S)-1-{3-カルバモイル-5-[1-(ジフルオロメチル)-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.113 g、57%) を黄色油として得た。MS (ESI) m/z : 448.3 (M+H-t-ブチル)⁺

【0729】

84F. N-[(9R,10E,13S)-16-カルバモイル-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

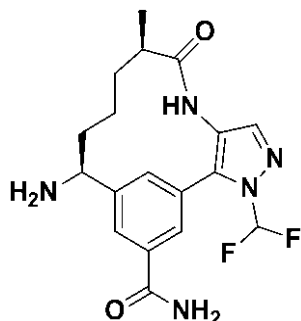
N-[(1S)-1-{3-カルバモイル-5-[1-(ジフルオロメチル)-4-[(2R)-2-メチルブター-3-エンアミド]-1H-ピラゾール-5-イル]フェニル}ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.113 g、0.224 ミリモル) の脱気処理した DCE (11 ml) 中溶液に、第 2 世代グラブス触媒 (0.08 g、0.094 ミリモル) を添加し、得られた溶液をマイクロ波にて 120℃ で 30 分間加熱した。反応物を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液として DCM および 0-10% MeOH を用いて直ちに精製し、N-[(9R,10E,13S)-16-カルバモイル-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル (33 mg、31%) を黄褐色固体として得た。MS (ESI) m/z : 420.2 (M+H-t-ブチル)⁺ を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 7.95 (s, 1H)、7.82-7.78 (m, 2H)、7.10 (s, 1H)、5.73 (ddd, J=15.2、10.5、4.7 Hz, 1H)

)、4.65 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H)、4.54 (dd, $J=15.2$ 、 9.2 Hz , 1H)、3.19–3.09 (m, 1H)、2.70 (dt, $J=12.1$ 、 3.5 Hz , 1H)、2.03 (q, $J=11.4\text{ Hz}$, 1H)、1.46 (brs, 9H)、1.08 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H)

【0730】

84G. (9R, 13S)–13–アミノ–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–8–オキソ–3,4,7–トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–16–カルボキシアミドの調製

【化224】



10

【0731】

N–[(9R, 10E, 13S)–16–カルバモイル–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–8–オキソ–3,4,7–トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,10,14,16–ヘキサエン–13–イル]カルバミン酸tert–ブチル(0.033g、0.069ミリモル)を、EtOH(1ml)中、PtO₂(5mg)の存在下で水素添加に供した。4時間後、該反応物を0.45μmフィルターを介して濾過し、0.022gの黄褐色の固体；MS(ESI) m/z: 422.3 (M+H–tert–ブチル)⁺を得た。中間体をMeOH(1ml)中ジオキサン中4N HCl(0.5ml)で脱保護に供した。3時間後、反応混合物を濃縮した。残渣をDCM/MeOHに溶かし、塩基性カートリッジに通して濃縮し、(9R, 13S)–13–アミノ–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–8–オキソ–3,4,7–トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–16–カルボキシアミド(22mg、84%)を褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 378.2 (M+H)⁺

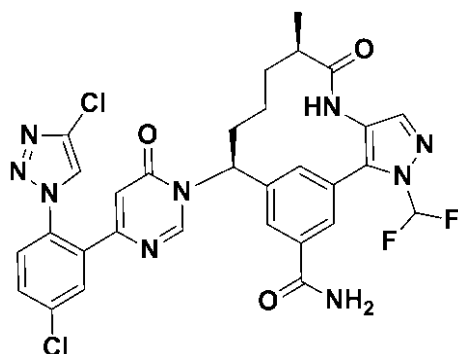
20

30

【0732】

84H. (9R, 13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(4–クロロ–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–8–オキソ–3,4,7–トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–16–カルボキシアミドの調製

【化225】



40

【0733】

50

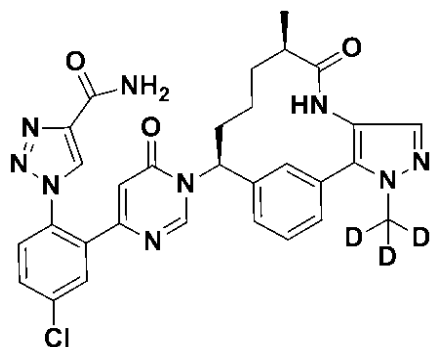
スモールバイアル中の6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール(0.018g、0.058ミリモル)(中間体9にて記載されるように調製)、およびHATU(0.029g、0.076ミリモル)に、DBU(0.013mL、0.087ミリモル)/ACN(0.4mL)を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-16-カルボキシアミド(0.022g、0.058ミリモル)をDMF(0.2mL)と一緒に添加した。18時間後、反応物をDMFで希釈し、濾過し、逆相HPLCに付し、フェノメネクス(登録商標)ルナ 5U 30x100mm(10:90 ACN/H₂Oないし90:10 ACN/H₂O、0.1%TFA)(20%Bで開始し、勾配を14分間とする)を用いて精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-16-カルボキシアミド(10mg、25%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 668.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.36(s, 1H)、8.30(s, 1H)、8.04(s, 1H)、7.96(s, 1H)、7.91-7.86(m, 2H)、7.85-7.78(m, 1H)、7.77-7.71(m, 1H)、7.70-7.63(m, 2H)、6.47-6.40(m, 1H)、5.84(d, J=12.9、3.4Hz, 1H)、2.52(ddd, J=10.0、6.7、3.5Hz, 1H)、2.47-2.38(m, 1H)、2.21-2.11(m, 1H)、1.98-1.86(m, 1H)、1.67-1.47(m, 2H)、1.22(d, J=6.8Hz, 1H)、1.16(d, J=6.8Hz, 3H); HPLC分析(方法A) RT=7.39分、純度=98%; 第XIa因子 Ki=0.1nM、血漿カリクレイン Ki=18nM

【0734】

実施例85

1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミドの調製

【化226】



【0735】

85A. 1-[4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミドの調製

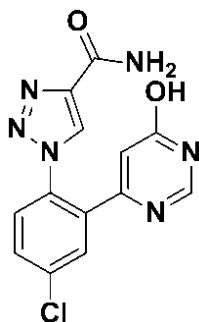
10

20

30

40

【化 2 2 7】



【0 7 3 6】

1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド(60mg、0.18ミリモル)のACN(1ml)中懸濁液に、TMSI(12μL、0.88ミリモル)を添加した。溶液を70℃で3時間加熱した。該反応物を室温に冷却し、10%Na₂S₂O₃溶液に注いだ。形成した不溶性黄色固体を濾過し、水で洗浄して粗1-[4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド(30mg、収率41.8%)を得た。MS(ESI) m/z: 317.3(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.57(s, 1H)、8.02(s, 1H)、7.85(d, J=2.4Hz, 1H)、7.76-7.71(m, 1H)、7.70-7.64(m, 1H)、6.39(s, 1H)

【0 7 3 7】

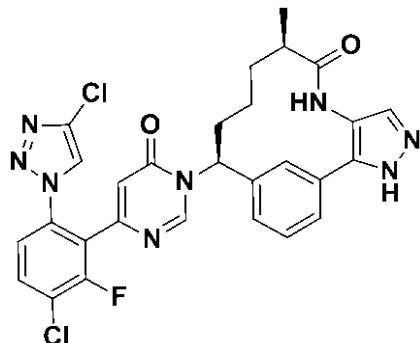
85B. 1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミドの調製

スモールバイアル中の1-[4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド(0.004g、0.013ミリモル)およびHATU(6.24mg、0.016ミリモル)にDBU(2.86μL、0.019ミリモル)/CH₃CN(0.8ml)を添加した。30分後、固体である(9R,13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.038g、0.013ミリモル)(中間体16にて記載されるように調製)を添加し(0.2mlのDMFで濯いだ)。該反応物を18時間攪拌し、次にDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣をプレパラティブLCMSに付し、(5:95 ACN/H₂Oないし95:5 ACN/H₂O、10mM NH₄OAc)に付して精製し、1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド(3.1mg、収率38%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 601.08(M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 8.47-8.41(m, 1H)、8.03(s, 1H)、7.76(d, J=2.2Hz, 1H)、7.67-7.60(m, 2H)、7.60-7.53(m, 1H)、7.52-7.41(m, 2H)、7.41-7.36(m, 1H)、7.19(d, J=7.4Hz, 1H)、6.37-6.28(m, 1H)、5.69(d, J=9.6Hz, 1H)、4.45(b r s, 1H)、2.40-2.34(m, 1H)、2.27-2.19(m, 1H)、1.82-1.73(m, 1H)、1.52-1.41(m, 2H)、1.15-1.10(m, 1H)、1.07-1.01(m, 3H); HPLC分析(方法C) RT=1.31分

、純度＝95%；第XIa因子 $K_i = 0.3 \text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $K_i = 60 \text{ nM}$ 【0738】

実施例86

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製 【化228】



【0739】

86A. 4-ニトロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾールの調製

4-ニトロ-1H-ピラゾール(5.1g、45.1ミリモル)の0℃でのTHF(50mL)中溶液に、N-シクロヘキシル-N-メチルシクロヘキサミン(19.32mL、90ミリモル)を添加し、つづいてSEM-Cl(12mL、67.7ミリモル)を滴下して加えた。反応混合物をゆっくりと加温して室温にし、18時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、4-ニトロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール(4.6g、収率43%)を黄色油として得た。MS(ESI) m/z : 244 (M-H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃Cl) δ 8.30(s, 1H)、8.10(s, 1H)、5.45(s, 2H)、3.67-3.57(m, 2H)、1.01-0.90(m, 2H)、0.04-0.00(m, 9H)

【0740】

86B. N-[(1S)-1-[3-(4-ニトロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-(3-ブロモフェニル)ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.4g、1.226ミリモル)のDMF(3.07mL)中溶液に、ジ(アダマンタン-1-イル)(ブチル)ホスフィン(0.066g、0.184ミリモル)、4-ニトロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール(0.298g、1.226ミリモル)、K₂CO₃(0.508g、3.68ミリモル)およびピバリン酸(0.043mL、0.368ミリモル)を添加した。反応物をArで10分間バージし、ついでPd(OAc)₂(0.028g、0.123ミリモル)を添加し、該反応物を115℃で3時間加熱した。反応混合物をEtOAc/水で希釈し、濾紙で濾過してPdを除去した。濾液をEtOAc(2x20mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(15mL)、ブライン(15mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、N-[(1S)-1-[3-(4-ニトロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]ブター-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.315g、53%)を黄色油として得た。MS(ESI) m/z : 487.3 (M-H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃Cl) δ 8.23(s, 1H)、7.53-7.40(m, 4H)、5.69(d

10

20

30

40

50

dt, $J = 17.1, 10.1, 7.2 \text{ Hz}$, 1H)、5.25 (s, 2H)、5.17–5.10 (m, 2H)、4.90 (brs, 1H)、4.81 (brs, 1H)、3.75–3.64 (m, 2H)、2.55 (brs, 2H)、1.48 (brs, 9H)、0.96–0.88 (m, 2H)、0.07–0.02 (m, 9H)

【0741】

86C. N-[(1S)-1-[3-(4-アミノ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-[3-(4-ニトロ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.315 g, 0.645ミリモル) をアセトン (40 ml) / 水 (12 ml) に溶かし、0℃に冷却した。NH₄Cl (0.172 g, 3.22ミリモル) および Zn (0.421 g, 6.45ミリモル) を添加した。氷浴を取り外した。3時間後、該反応物を水 (20 ml) と EtOAc (75 ml) の間に分配し、濾紙で濾過した。水層を EtOAc (2 x 50 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (25 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよび EtOAc を用いて精製し、N-[(1S)-1-[3-(4-アミノ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.269 g, 91%) を黄色油として得た。MS (ESI) m/z : 459.5 (M-H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54–7.42 (m, 3H)、7.34–7.28 (m, 2H)、5.72 (ddt, $J = 17.0, 10.1, 7.0 \text{ Hz}$, 1H)、5.33–5.26 (m, 2H)、5.18–5.07 (m, 2H)、4.95 (brs, 1H)、4.81 (brs, 1H)、3.73–3.60 (m, 2H)、3.03 (brs, 2H)、2.63–2.52 (m, 2H)、1.50–1.36 (m, 9H)、0.97–0.88 (m, 2H)、0.04–0.03 (m, 9H)

【0742】

86D. N-[(1S)-1-(3-{4-[(2R)-2-メチルブター3-エンアミド]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-5-イル}フェニル)ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-[3-(4-アミノ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.269 g, 0.586ミリモル) / EtOAc (1 ml) に、(R)-2-メチルブター3-エン酸 (0.076 g, 0.762ミリモル) (中間体2にて記載されるように調製) / EtOAc (1 mL) を添加し、その溶液を0℃に冷却した。該反応混合物に、ピリジン (0.142 ml, 1.759ミリモル) および T3P (登録商標) の50% EtOAc 溶液 (0.698 ml, 1.173ミリモル) を添加した。1時間後、該反応物を飽和 NaHCO₃ (10 ml) と EtOAc (30 ml) の間に分配した。水層を EtOAc (2 x 20 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよび EtOAc を用いて精製し、N-[(1S)-1-(3-{4-[(2R)-2-メチルブター3-エンアミド]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-5-イル}フェニル)ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル (0.241 g, 76%) を桃色油として得た。MS (ESI) m/z : 541.6 (M-H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H)、7.53–7.41 (m, 2H)、7.41–7.35 (m, 2H)、7.18 (brs, 1H)、5.92 (ddd, $J = 17.2, 10.1, 7.9 \text{ Hz}$, 1H)、5.81–5.65 (m, 1H)、5.37–5.30 (m, 2H)、5.25–5.10 (m, 4H)、4.93 (brs, 1H)、4.82–4.73 (m, 1H)、3.75–3.66 (m, 2H)、3.12 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H)、2

.63-2.49 (m, 2H)、1.48-1.39 (m, 9H)、1.35-1.31 (m, 3H)、1.00-0.90 (m, 2H)、0.03-0.02 (m, 9H)

【0743】

86E. N-[(9R,10E,13S)-9-メチル-8-オキソ-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(1S)-1-(3-{4-[(2R)-2-メチルブタ-3-エンアミド]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-ピラゾール-5-イル}フェニル)ブタ-3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.241g、0.446ミリモル)のDCM(55ml)中溶液を、Arで15分間バージした。第2世代グラブス触媒(0.151g、0.178ミリモル)を加え、該反応物を40℃に加熱した。24時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてDCMおよび0-10%MeOHを用いて精製し、次に再び溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、N-[(9R,10E,13S)-9-メチル-8-オキソ-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.224g、98%)を暗色固体として得た。MS(ESI) m/z: 513.5 (M+H)⁺

【0744】

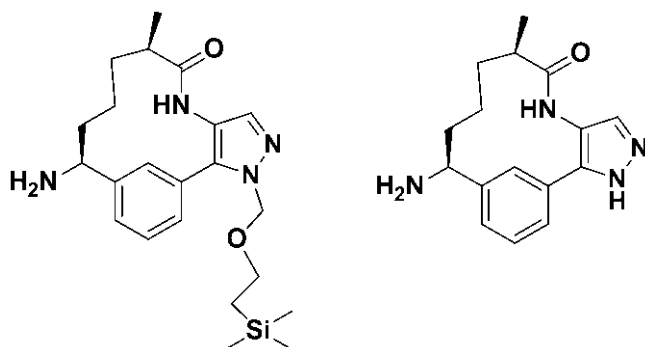
86F. N-[(9R,13S)-9-メチル-8-オキソ-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(9R,10E,13S)-9-メチル-8-オキソ-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.16g、0.312ミリモル)を、EtOH(4ml)中、PtO₂(7.09mg、0.031ミリモル)の存在下、55psiで水素添加に付した。3時間後、反応物をセライト(登録商標)を通して濾過し、濃縮してN-[(9R,13S)-9-メチル-8-オキソ-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.15g、93%)の所望の生成物を灰色固体として得た。MS(ESI) m/z: 515.5 (M+H)⁺

【0745】

86G. および86H. (9R,13S)-13-アミノ-9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン、および(9R,13S)-13-アミノ-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 2 2 9】



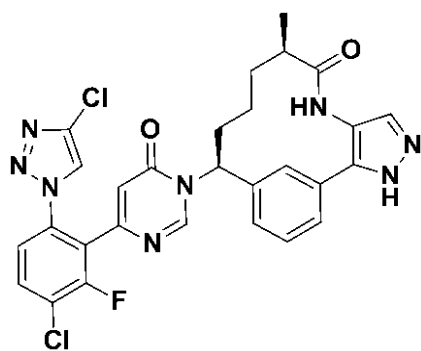
【0 7 4 6】

N-[(9R,13S)-9-メチル-8-オキソ-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.15g、0.291ミリモル)をマイクロ波にて水(10ml)中150℃で30分間加熱した。その水をタール状材料よりデカントし、凍結乾燥させて(9R,13S)-13-アミノ-9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(MS(ESI) m/z: 415.5 (M+H)⁺)と、(9R,13S)-13-アミノ-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(MS(ESI) m/z: 285.5 (M+H)⁺)(29mg)との混合物を得、それらを「そのまま」次の工程に持ち越した。

【0 7 4 7】

86I. (9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 2 3 0】



【0 7 4 8】

スモールバイアル中の6-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]ピリミジン-4-オール(0.015g、0.046ミリモル)(中間体10にて記載されるように調製)、およびHATU(0.023g、0.059ミリモル)に、DBU(10.34μl、0.069ミリモル)/CH₃CN(0.8ml)を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン、および(9R,13S)-13-アミノ-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(13mg)のDMF(0.8ml)中混合物を添加し、該反応物を24時間攪拌した。反応物をDMFで希釈し、濾過し、逆相HPLCに付し、フェノメネクス

10

20

30

40

50

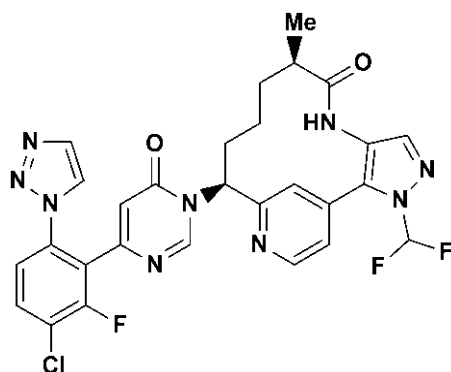
(登録商標) ルナ 5 U 30 x 100 mm (10 : 90 MeOH/H₂O ないし 90 : 10 MeOH/H₂O, 0.1% TFA) (25% Bで開始し、勾配を14分間とする) に付して精製し、(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 9-メチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン (2 mg、収率7%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 593.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.29 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.91-7.82 (m, 2H)、7.70-7.65 (m, 1H)、7.62 (s, 1H)、7.56-7.46 (m, 3H)、7.10 (d, J=7.5 Hz, 1H)、6.67-6.62 (m, 1H)、5.93-5.86 (m, 1H)、2.65-2.57 (m, 1H)、2.29 (d, J=11.4 Hz, 1H)、2.11 (d, J=10.3 Hz, 1H)、1.98 (brs, 1H)、1.65 (d, J=5.9 Hz, 1H)、1.59-1.50 (m, 1H)、1.40 (brs, 1H)、1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H); HPLC分析(方法A) RT=7.38分、純度=90%; 第XIa因子 Ki=1.8 nM、血漿カリクレイン Ki=90 nM

【0749】

実施例 87

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-2-フルオロ-6 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化231】



【0750】

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-2-フルオロ-6 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩は、実施例56に記載される操作と同様の方法において、6 - (3-クロロ-2-フルオロ-6 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル) ピリミジン-4-オール (0.034 g、0.116ミリモル) (中間体7にて記載されるように調製)、および (9R, 13S) - 13-アミノ-3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン (0.039 g、0.116ミリモル) (中間体30にて記載されるように調製) を用いることにより調製され、(9R, 13S) - 13 - {4 - [3-クロロ-2-フルオロ-6 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-

オン・トリフルオロ酢酸塩を得た。MS (ESI) m/z : 610.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (s, 1H)、8.43 (d, $J=5.2$ Hz, 1H)、7.87 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、7.53 (dd, $J=8.5$, 7.7 Hz, 1H)、7.50–7.41 (m, 3H)、7.39–7.32 (m, 2H)、7.25–7.18 (m, 3H)、6.22 (s, 1H)、5.75–5.65 (m, 1H)、2.43–2.35 (m, 1H)、2.01–1.91 (m, 1H)、1.76–1.64 (m, 8H)、1.32–1.22 (m, 1H)、1.21–1.10 (m, 1H)、0.67 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); HPLC分析(方法A): RT=7.59分、純度=97.5%; 第XIa因子 $Ki=0.22$ nM、血漿カリクレイン $Ki=42$ nM

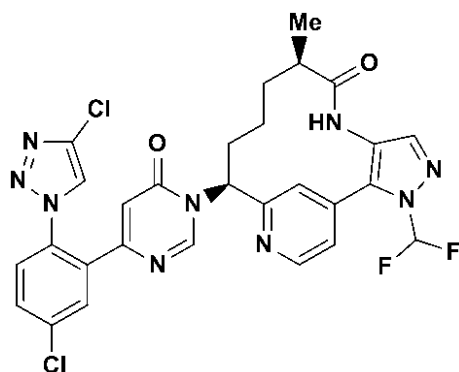
【0751】

10

実施例 88

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化232】



20

【0752】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩は、実施例56に記載される操作と同様の方法において、6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(0.019g、0.062ミリモル)(中間体9にて記載されるように調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.021g、0.062ミリモル)(中間体30にて記載されるように調製)を用いることにより調製され、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩を得た。MS (ESI) m/z : 626.2 $[M+H]^+$; ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.91–8.83 (m, 1H)、8.78–8.71 (m, 1H)、8.33 (s, 1H)、7.88 (d, $J=2.5$ Hz, 1H)、7.74 (s, 2H)、7.69–7.67 (m, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.63 (t, $J=5.8$ Hz, 1H)、7.52–7.50 (m, 1H)、6.36 (d, $J=0.8$ Hz, 1H)、6.06–5.95 (m, 1H)、2.76–2.65 (m, 1H)、2.36–2.21 (m, 1H)、2.08–1.93 (m, 2H)、1.63–1.53 (m, 1H)

30

40

50

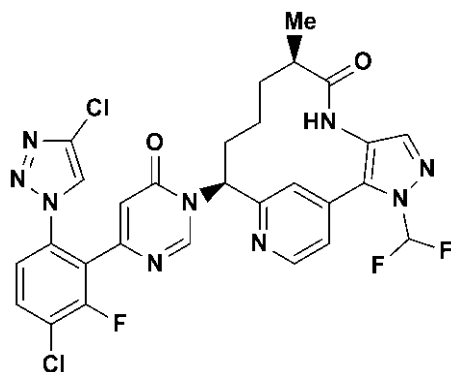
)、1.53–1.42 (m, 1H)、0.99 (d, $J=6.9$ Hz, 3H); HPLC分析(方法A): RT=8.87分、純度=99.7%; 第XIa因子 $K_i=0.12$ nM、血漿カリクレイン $K_i=30$ nM

【0753】

実施例89

(9R,13S)–13–{4–[3–クロロ–6–(4–クロロ–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)–2–フルオロフェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化233】



【0754】

(9R,13S)–13–{4–[3–クロロ–6–(4–クロロ–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)–2–フルオロフェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩は、実施例56に記載される操作と同様の方法において、6–(3–クロロ–6–(4–クロロ–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)–2–フルオロフェニル)ピリミジン–4–オール(0.025g、0.063ミリモル)(中間体10にて記載されるように調製)、および(9R,13S)–13–アミノ–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン(0.021g、0.063ミリモル)(中間体30にて記載されるように調製)を用いることにより調製され、(9R,13S)–13–{4–[3–クロロ–6–(4–クロロ–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)–2–フルオロフェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩を得た。MS(ESI) m/z : 644.3 $[M+H]^+$; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.92–8.84 (m, 1H)、8.80–8.72 (m, 1H)、8.32 (s, 1H)、7.89–7.82 (m, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.74–7.70 (m, 1H)、7.66 (t, $J=5.8$ Hz, 1H)、7.54 (d, $J=1.5$ Hz, 2H)、6.60 (s, 1H)、6.07–5.97 (m, 1H)、2.76–2.65 (m, 1H)、2.36–2.23 (m, 1H)、2.09–1.96 (m, 2H)、1.65–1.42 (m, 2H)、1.00 (d, $J=7.0$ Hz, 3H); HPLC分析(方法A): RT=8.36分、純度=98.8%; 第XIa因子 $K_i=0.1$ nM、血漿カリクレイン $K_i=11$ nM

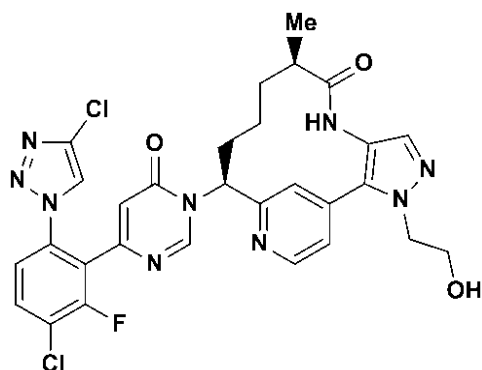
【0755】

実施例90

(9R,13S)–13–{4–[3–クロロ–6–(4–クロロ–1H–1,2,3–ト

リアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化234】



10

【0756】

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-
 トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピ
 リミジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-
 テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,1
 6-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩は、実施例56に記載される操作と同様の
 方法において、6-(3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール
 -1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール(0.054g、0.16
 7ミリモル)(中間体10にて記載されるように調製)、および(9R,13S)-13-
 アミノ-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザト
 リシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエ
 ン-8-オン(0.055g、0.167ミリモル)(中間体40にて記載されるように調
 製)を用いることにより調製された。その粗生成物をプレパラティブHPLCに付して精
 製し、(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,
 3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒド
 ロピリミジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,1
 5-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,1
 4,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(45mg、収率34%)を黄褐
 色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.82(s, 1
 H)、8.75(d, J=5.3Hz, 1H)、8.36-8.32(m, 1H)、7.87
 (dd, J=8.6、7.7Hz, 1H)、7.81(dd, J=5.1、1.5Hz, 1H)
)、7.73(s, 1H)、7.61-7.53(m, 2H)、6.00(dd, J=12.
 7、4.3Hz, 1H)、4.51-4.33(m, 1H)、4.13-3.86(m, 2H)
)、3.39-3.35(m, 2H)、2.71(td, J=6.8、3.1Hz, 1H)、
 2.43-2.25(m, 1H)、2.13-1.97(m, 1H)、1.68-1.40(m
 , 2H)、1.03(d, J=6.8Hz, 6H)、0.75(brs, 1H); MS(E
 SI) m/z: 638.5 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=7.32分、
 純度=>95.0%; 第XIa因子 Ki=0.34nM、血漿カリクレイン Ki=28
 nM

20

30

40

【0757】

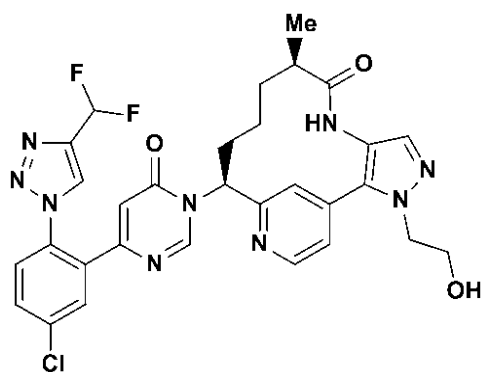
実施例91

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H
 -1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリ
 ミジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テ
 ラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16

50

ーペンタエンー８－オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化２３５】



10

【０７５８】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩は、実施例５６に記載される操作と同様の方法において、6-(5-クロロ-2-(4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(0.049g、0.152ミリモル)(中間体１６にて記載されるように調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.050g、0.152ミリモル)(中間体４０にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。その粗生成物をプレパラティブＨＰＬＣに付して精製し、(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(32mg、収率２７％)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.75(s, 1H)、8.69(d, J=5.1Hz, 1H)、8.56-8.50(m, 1H)、7.87(d, J=2.4Hz, 1H)、7.79-7.61(m, 4H)、7.55(s, 1H)、7.16-6.80(m, 1H)、6.34(d, J=0.4Hz, 1H)、5.95(dd, J=12.7、4.1Hz, 1H)、4.47-4.28(m, 2H)、4.09-3.87(m, 2H)、2.67(td, J=6.8、3.0Hz, 1H)、2.34-2.19(m, 1H)、2.09-1.91(m, 2H)、1.65-1.34(m, 2H)、1.00(d, J=6.8Hz, 3H)、0.70(b r s, 1H); MS(ESI) m/z: 636.5 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=7.32分、純度=>95.0%; 第XI a因子 Ki=2.8nM、血漿カリクレイン Ki=220nM

20

30

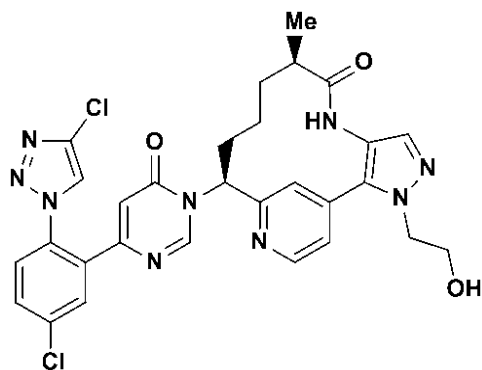
40

【０７５９】

実施例９２

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 2 3 6】



10

【0760】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-
 トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-
 イル}-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリ
 シクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン
 -8-オン・トリフルオロ酢酸塩は、実施例56に記載される操作と同様の方法において
 、6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェ
 ニル)ピリミジン-4-オール(0.042g、0.137ミリモル)(中間体9にて記
 載されるように調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(2-ヒドロキシ
 エチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]
 オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.045g、0.
 137ミリモル)(中間体40にて記載されるように調製)を用いることにより調製され
 た。その粗生成物をプレパラティブHPLCに付して精製し、(9R,13S)-13-
 {4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェ
 ニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシ
 エチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]
 オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(65mg、収率
 61%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.
 79(s, 1H)、8.73(d, J=5.1Hz, 1H)、8.40-8.30(m, 1H)
 30
)、7.88(d, J=2.2Hz, 1H)、7.81(dd, J=5.1、1.5Hz, 1
 H)、7.76-7.70(m, 2H)、7.67-7.61(m, 1H)、7.58(s,
 1H)、6.37(d, J=0.4Hz, 1H)、5.96(dd, J=12.5、4.2Hz,
 1H)、4.46-4.33(m, 2H)、4.09-3.91(m, 3H)、3.35
 (s, 1H)、2.69(td, J=6.8、3.0Hz, 1H)、2.39-2.24(m
 , 1H)、2.12-1.94(m, 2H)、1.66-1.40(m, 2H)、1.02(
 d, J=7.0Hz, 3H)、0.73(brs, 1H); MS(ESI) m/z: 62
 0.5 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=7.29分、純度=>95.0%;
 第XIa因子 Ki=1.3nM、血漿カリクレイン Ki=130nM

20

30

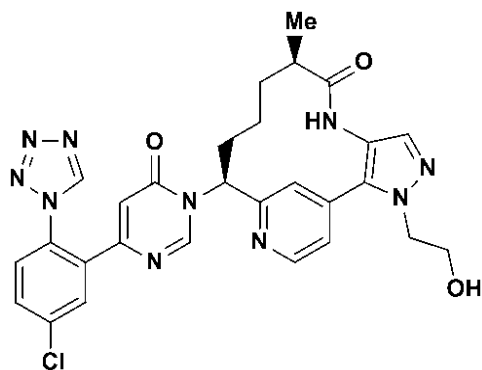
【0761】

40

実施例93

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3,4-テトラゾール
 -1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-
 (2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.
 3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・
 トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 2 3 7】



10

【0 7 6 2】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩は、実施例56に記載される操作と同様の方法において、6-(5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(0.037g、0.137ミリモル)(中間体20にて記載されるように調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.045g、0.137ミリモル)(中間体40にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。その粗生成物をプレパラティブHPLCに付して精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(52mg、収率52%)を淡白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 9.42(s, 1H)、8.68(d, J=5.1Hz, 2H)、7.88(d, J=2.2Hz, 1H)、7.78-7.72(m, 2H)、7.67(d, J=8.4Hz, 2H)、7.55(s, 1H)、6.49(s, 1H)、5.93(d, J=8.8Hz, 1H)、4.45-4.29(m, 2H)、4.08-3.88(m, 3H)、3.32(s, 1H)、2.66(d, J=7.0Hz, 1H)、2.24(t, J=13.0Hz, 1H)、2.08-1.88(m, 2H)、1.65-1.49(m, 1H)、1.41(b r s, 1H)、0.98(d, J=6.8Hz, 3H)、0.67(b r s, 1H); MS(ESI) m/z: 587.5 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=6.40分、純度=>95.0%; 第XIa因子 Ki=0.65nM、血漿カリクレイン Ki=45nM

20

30

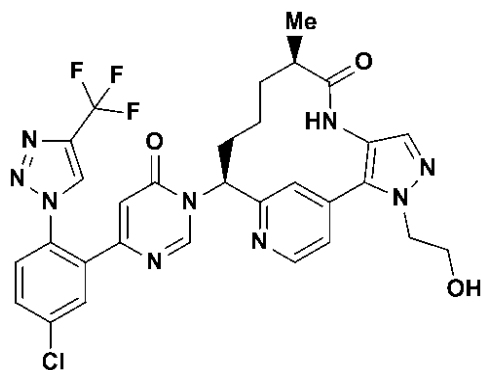
【0 7 6 3】

実施例94

40

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 2 3 8】



10

【0764】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩は、実施例56に記載される操作と同様の方法において、6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール(47mg、0.137ミリモル)(中間体15にて記載されるように調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.045g、0.137ミリモル)(中間体40にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。その粗生成物をプレパラティブHPLCに付して精製し、(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(67mg、収率61%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.79(s, 1H)、8.72(s, 1H)、8.68-8.61(m, 1H)、7.88-7.82(m, 1H)、7.78-7.69(m, 2H)、7.68-7.61(m, 2H)、7.54(s, 1H)、6.40(s, 1H)、5.93(dd, J=12.7、4.1Hz, 1H)、4.42-4.27(m, 2H)、4.03-3.86(m, 2H)、2.65(dt, J=6.8、3.3Hz, 1H)、2.33-2.15(m, 1H)、2.07-1.87(m, 2H)、1.64-1.48(m, 1H)、1.41(td, J=10.0、5.2Hz, 1H)、1.01-0.93(m, 3H)、0.66(brs, 1H); MS(ESI) m/z: 654.5 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=8.10分、純度=>95.0%; 第XIa因子 Ki=1.1nM、血漿カリクレイン Ki=130nM

20

30

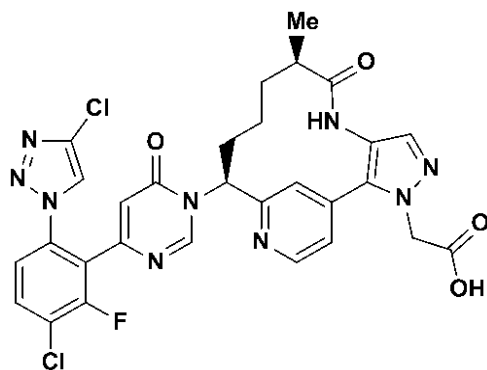
【0765】

40

実施例95

2-[(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-3-イル]酢酸・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 2 3 9】



10

【0766】

(9R,13S)-13-{4-[3-chloro-6-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-fluorophenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-9-methyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]carbamate trifluoroacetate salt (0.034 g, 0.053 mmol) (intermediate 90 as described) in acetone (2 mL) solution was cooled to 0 °C. Then, 2.86 M solution of Jones reagent (0.037 mL, 0.107 mmol) was added, and the reaction mixture was heated to room temperature for 2 hours. The reaction mixture was quenched with IPA, concentrated, and the residue was purified by preparative HPLC to give 2-[(9R,13S)-13-{4-[3-chloro-6-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-fluorophenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-9-methyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]carbamate trifluoroacetate salt (8 mg, yield 19%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.6, 7.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61–7.53 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.04 (dd, J = 12.3, 4.2 Hz, 1H), 5.27–5.06 (m, 2H), 2.72 (dt, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 2.30 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.15–1.97 (m, 2H), 1.69–1.41 (m, 2H), 1.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.71 (br s, 1H); MS (ESI) m/z: 652.2 [M+H]⁺; HPLC analysis (method A): RT = 7.45 min, purity > 95.0%; *XI a* factor Ki = 0.11 nM, plasma calyculin Ki = 12 nM

20

30

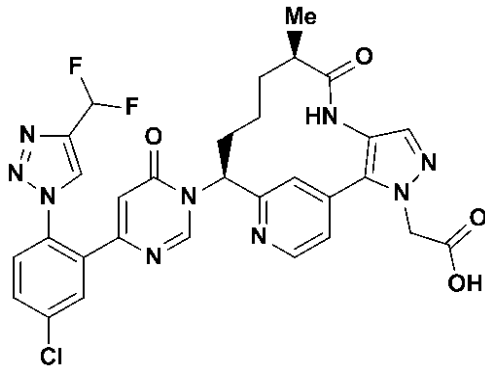
【0767】

実施例 96

2-[(9R,13S)-13-(4-{5-chloro-2-[4-(difluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl)-9-methyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]carbamate trifluoroacetate salt synthesis

40

【化 2 4 0】



10

【0768】

2-[(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-3-イル]酢酸は、実施例95に記載の操作と同様の方法にて、(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.024g、0.038ミリモル)(実施例91にて記載されるように調製)を用いて調製され、2-[(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-3-イル]酢酸・トリフルオロ酢酸塩(6mg、収率20%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.83(s, 1H)、8.72(d, J=5.1Hz, 1H)、8.56(s, 1H)、7.91(d, J=2.4Hz, 1H)、7.80-7.74(m, 1H)、7.72-7.66(m, 2H)、7.59(s, 1H)、7.49(dd, J=5.1、1.3Hz, 1H)、7.19-6.86(m, 1H)、6.38(s, 1H)、6.03(dd, J=12.7、4.3Hz, 1H)、5.27-5.06(m, 2H)、2.72(dt, J=6.6、3.3Hz, 1H)、2.34-2.22(m, 1H)、2.13-1.94(m, 2H)、1.68-1.40(m, 2H)、1.03(d, J=7.0Hz, 3H)、0.71(brs, 1H); MS(ESI) m/z: 650.3 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=7.52分、純度=>95.0%; 第XIa因子 Ki=0.65nM、血漿カリクレイン Ki=78nM

20

30

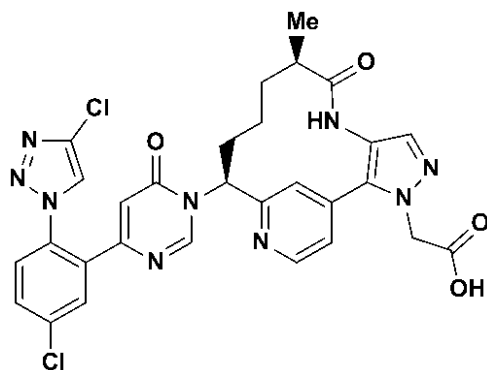
【0769】

実施例97

2-[(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-3-イル]酢酸・トリフルオロ酢酸塩の調製

40

【化 2 4 1】



10

【0770】

2-[(9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-9-methyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]acetic acid・トリフルオロ酢酸塩は、実施例95に記載の操作と同様の方法にて、(9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-3-(2-hydroxyethyl)-9-methyl-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on・トリフルオロ酢酸塩(0.038g、0.061ミリモル)(実施例92にて記載されるように調製)を用いて調製され、2-[(9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-9-methyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]acetic acid・トリフルオロ酢酸塩(8mg、収率17%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.85(s, 1H)、8.73(d, J=5.1Hz, 1H)、8.36(s, 1H)、7.92-7.88(m, 1H)、7.79-7.64(m, 3H)、7.59(s, 1H)、7.49(dd, J=5.1、1.3Hz, 1H)、6.38(s, 1H)、6.03(dd, J=12.5、4.0Hz, 1H)、5.27-5.04(m, 2H)、2.72(m, 1H)、2.30(m, 1H)、2.14-1.97(m, 2H)、1.69-1.42(m, 2H)、1.03(d, J=6.8Hz, 3H)、0.71(b r s, 1H); MS(ESI) m/z: 634.3 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=7.49分、純度=>95.0%; 第XIa因子 Ki=0.38nM、血漿カリクレイン Ki=52nM

20

30

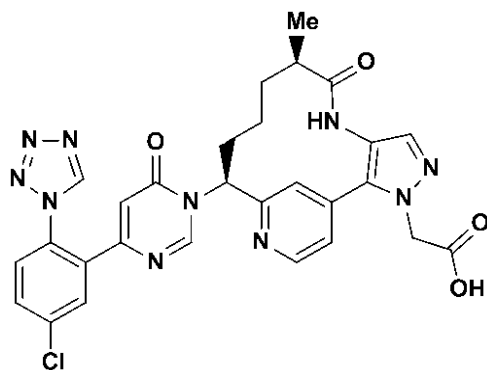
【0771】

実施例98

2-[(9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-9-methyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-3-yl]acetic acid・トリフルオロ酢酸塩の調製

40

【化 2 4 2】



10

【0772】

2-[(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-3-イル]酢酸・トリフルオロ酢酸塩は、実施例95に記載の操作と同様の方法にて、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.020g、0.034ミリモル)(実施例93にて記載されるように調製)を用いて調製され、2-[(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-3-イル]酢酸・トリフルオロ酢酸塩(5.1mg、収率20%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 9.45(s, 1H)、8.80-8.68(m, 2H)、7.95-7.90(m, 1H)、7.83-7.76(m, 1H)、7.74-7.67(m, 2H)、7.59(s, 1H)、7.49(dd, J=5.1、1.3Hz, 1H)、6.53(s, 1H)、6.01(dd, J=12.5、4.0Hz, 1H)、5.28-5.05(m, 2H)、2.71(m, 1H)、2.27(m, 1H)、2.13-1.95(m, 2H)、1.66-1.39(m, 2H)、1.03(d, J=7.0Hz, 3H)、0.72(b r s, 1H); MS(ESI) m/z: 601.3 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=6.62分、純度=>95.0%; 第XIa因子 Ki=0.16 nM、血漿カリクレイン Ki=20 nM

20

30

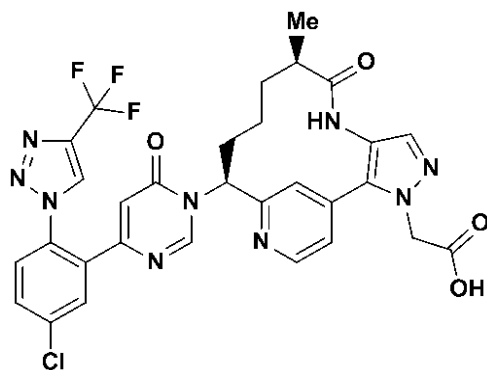
【0773】

実施例99

2-[(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-3-イル]酢酸・トリフルオロ酢酸塩の調製

40

【化 2 4 3】



10

【0 7 7 4】

2-[(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-3-イル]酢酸・トリフルオロ酢酸塩は、実施例95に記載の操作と同様の方法にて、(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.038g、0.058ミリモル)(実施例94にて記載されるように調製)を用いて調製され、2-[(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-3-イル]酢酸・トリフルオロ酢酸塩(7.5mg、収率16%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.84(s, 1H)、8.80(s, 1H)、8.73-8.68(m, 1H)、7.92(d, J=2.4Hz, 1H)、7.80-7.75(m, 1H)、7.71(m, 2H)、7.58(s, 1H)、7.49(dd, J=5.1、1.3Hz, 1H)、6.46(s, 1H)、6.03(dd, J=12.4、4.1Hz, 1H)、5.26-5.06(m, 2H)、2.77-2.66(m, 1H)、2.27(m, 1H)、2.13-1.94(m, 2H)、1.67-1.40(m, 2H)、1.02(d, J=6.8Hz, 3H)、0.71(b r s, 1H); MS(ESI) m/z: 668.3 [M+H]⁺; 第XIa因子 Ki=0.29nM、血漿カリクレイン Ki=52nM

20

30

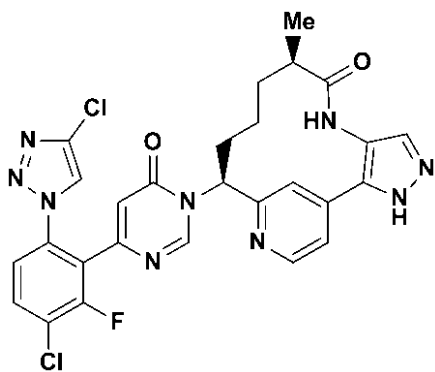
【0 7 7 5】

実施例100

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

40

【化 2 4 4】



10

【0776】

100A. (9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンは、実施例56に記載される操作と同様の方法において、6-(3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール(0.027g、0.083ミリモル)(中間体10にて記載されるように調製)、およびN-[(9R,13S)-9-メチル-8-オキソ-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸ベンジル(0.034g、0.081ミリモル)(中間体41にて記載されるように調製)を用いることにより調製され、(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(10mg、収率14%)を淡白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 723.5 [M+H]⁺

20

30

【0777】

100B. (9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

40

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(10mg、0.014ミリモル)のDCM(0.8mL)中溶液に、TFA(0.2mL、2.60ミリモル)を添加し、得られた溶液を室温で30分間攪拌した。次に反応混合物を濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCに付して精製し、(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-

50

1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (4.8 mg、収率46%) を淡桃色固体として得た。

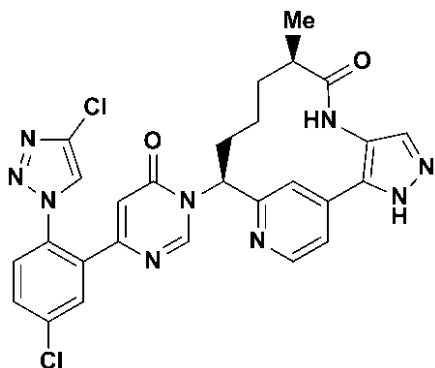
¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.74-8.59 (m, 2H)、8.42-8.30 (m, 1H)、7.99 (s, 1H)、7.88 (dd, J=8.6、7.7 Hz, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.67 (dd, J=5.3、1.3 Hz, 1H)、7.58 (dd, J=8.6、1.5 Hz, 1H)、6.65 (s, 1H)、6.07 (d, J=8.4 Hz, 1H)、2.90-2.74 (m, 1H)、2.44-2.18 (m, 2H)、2.14-2.02 (m, 1H)、1.83-1.67 (m, 1H)、1.63-1.47 (m, 1H)、1.11 (d, J=6.8 Hz, 3H)、1.00 (br s, 1H); MS (ESI) m/z: 594.5 [M+H]⁺; HPLC分析 (方法A): RT=7.11分、純度=>95.0%; 第XIa因子 Ki=1.6 nM、血漿カリクレイン Ki=85 nM

【0778】

実施例101

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化245】



【0779】

101A. (9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンは、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール (0.034 g、0.110ミリモル) (中間体9にて記載されるように調製)、およびN-[(9R,13S)-9-メチル-8-オキソ-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸ベンジル (0.046 g、0.110ミリモル) (中間体41にて記載されるように調製)を用いて調製され、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキシ

ー1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(12mg、収率14%)を淡黄色固体として得た。MS(ESI) m/z: 706.5 [M+H]⁺
【0780】

101B. (9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

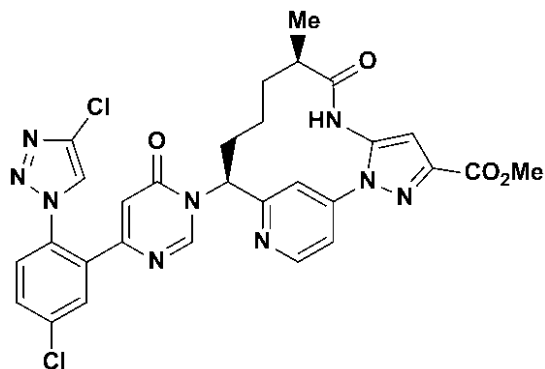
(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(12mg、0.017ミリモル)のDCM(0.8mL)中溶液に、TFA(0.2mL、2.60ミリモル)を添加し、該反応物を室温で30分間攪拌した。次に反応混合物を濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCに付して精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(5.3mg、収率43%)を淡桃色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.72-8.57(m, 2H)、8.37(s, 1H)、7.99(s, 1H)、7.91(d, J=2.2Hz, 1H)、7.82-7.72(m, 2H)、7.70-7.63(m, 2H)、6.41(s, 1H)、6.11-5.95(m, 1H)、2.81(td, J=6.8、3.4Hz, 1H)、2.44-2.17(m, 2H)、2.15-2.01(m, 1H)、1.80-1.65(m, 1H)、1.62-1.46(m, 1H)、1.11(d, J=7.0Hz, 3H)、1.01(brs, 1H); MS(ESI) m/z: 576.4 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=6.98分、純度=>95.0%; 第XIa因子 Ki=4.2nM、血漿カリクレイン Ki=300nM

【0781】

実施例102

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化246】



【0782】

102A. (S)-(1-(4-ヒドラジニルピリジン-2-イル)ブタ-3-エン-

10

20

30

40

50

1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

テフロン(登録商標)製セブタム栓のバイアルに、(S)-(1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(2g、7.0ミリモル)(中間体23にて記載されるように調製)、および35%水性ヒドラジン(10mL、111ミリモル、15.75当量)/EtOH(10mL)を添加した。該溶液をアルミニウムブロックにより115℃で18時間加熱した。該反応物を濃縮して桃色の油状物を得た。残渣を順相シリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、(S)-(1-(4-ヒドラジニルピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.67g、収率85%)を黄色泡沫体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.22(d, J=5.7Hz, 1H)、6.60(s, 1H)、6.57(dd, J=5.5、2.4Hz, 1H)、5.79-5.54(m, 3H)、5.14-4.99(m, 2H)、4.74-4.62(m, 1H)、2.59(t, J=6.7Hz, 2H)、1.52-1.40(m, 9H); MS(ESI) m/z: 279.2(M+H)⁺

10

【0783】

102B. (S)-5-アミノ-1-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブター3-エン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルの調製

ナトリウム(Z)-1-シアノ-3-エトキシ-3-オキソプロパー1-エン-2-オラート(0.29g、1.8ミリモル)を、(S)-(1-(4-ヒドラジニルピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.50g、1.8ミリモル)のEtOH(15mL)中溶液に懸濁させた。TFA(0.4mL、5.39ミリモル、3当量)を滴下して加え、その固体を80℃に加熱してゆっくりと溶解させた。攪拌を80℃で2時間続け、次に該反応物を室温に冷却した。該反応物を濃縮して油状物とし、その残渣をEtOAcに溶かした。有機層をリン酸緩衝液で洗浄してpH=7とし、分離し、有機層を濃縮して油状物を得た。その粗油状物を順相シリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、(S)-5-アミノ-1-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブター3-エン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(0.7g、収率97%)を無色透明な粘着性油として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.71-8.67(m, 1H)、7.64(d, J=2.0Hz, 1H)、7.60(dd, J=5.4、2.1Hz, 1H)、6.20(s, 1H)、5.79-5.66(m, 1H)、5.56-5.42(m, 1H)、5.15-5.06(m, 3H)、4.93-4.82(m, 1H)、4.44(q, J=7.1Hz, 2H)、4.03(brs, 2H)、2.66(m, 2H)、1.46(s, 9H)、1.45-1.41(t, J=7.1Hz, 3H); MS(ESI) m/z: 402.2(M+H)⁺

20

30

【0784】

102C. 1-(2-(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブター3-エン-1-イル)ピリジン-4-イル)-5-(R)-2-メチルブター3-エンアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルの調製

40

N₂をフラッシュした250mLのRBFに、(S)-5-アミノ-1-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブター3-エン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(1.75g、4.36ミリモル)およびEtOAc(15mL)の溶液を添加した。該溶液を-10℃に冷却し、(R)-2-メチルブター3-エン酸(436mg、4.36ミリモル)(中間体2にて調製)、ピリジン(0.705mL、8.72ミリモル)およびT3P(登録商標)(3.89mL、6.54ミリモル)を添加した。冷却浴を取り外し、該溶液を室温にまで加温させ、次に20時間攪拌した。水(20mL)およびEtOAc(20mL)を添加し、混合物を30分間攪拌した。有機相を分離し、水層をEtOAc(20mL)で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。

50

順相クロマトグラフィーに付し、DCM/MeOHの勾配で溶出して精製し、1-(2-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブター3-エン-1-イル)ピリジン-4-イル)-5-((R)-2-メチルブター3-エンアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(1.81g、収率86%)を白色泡沫固体として得た。MS(ESI) m/z: 484.5 [M+H]⁺

【0785】

102D. (10E, 13S)-13-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,10,14,16-ヘキサエン-4-カルボン酸エチルの調製

N₂をフラッシュした、250mLの三ツ口RBFに、1-(2-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブター3-エン-1-イル)ピリジン-4-イル)-5-((R)-2-メチルブター3-エンアミド)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(1.81g、3.74ミリモル)およびCH₃SO₃H(0.23ml、3.56ミリモル)のDCM(30mL)中溶液を添加した。得られた溶液を40℃に加熱した。該溶液にArを15分間散布した。第2世代グラブス触媒(253mg、0.298ミリモル)をDCM(10mL)に溶かし、それを40℃で10分間にわたって滴下して加えた。反応混合物を40℃で一夜加熱した。室温に冷却した後、溶媒を除去し、残渣を順相クロマトグラフィーに付し、DCM/MeOHの勾配で溶出して精製し、(10E, 13S)-13-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,10,14,16-ヘキサエン-4-カルボン酸エチル(670mg、収率39%)を灰色固体として得た。MS(ESI) m/z: 556.5 [M+H]⁺

【0786】

102E. (13S)-13-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸エチルの調製

Pd/C(0.16g、0.147ミリモル)を、(10E, 13S)-13-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,10,14,16-ヘキサエン-4-カルボン酸エチル(670mg、1.471ミリモル)のEtOH(15mL)中溶液を含有する250mLのパール水添フラスコに添加した。該フラスコをN₂でパージし、H₂で55psiに加圧し、一夜攪拌させた。反応物をセライト(登録商標)パッドを通して濾過し、濃縮して(13S)-13-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸エチル(500mg、収率70%)を黄褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 458.4 [M+H]⁺

【0787】

102F. (9R, 13S)-13-アミノ-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸エチル・ビス塩酸塩

(13S)-13-{[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ}-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸エチル(500mg、1.093ミリモル)のMeOH(5mL)中溶液に、4M HCl/ジオキサン(5mL、20.0ミリモル)を加え、得られた溶液を室温で1時間攪拌した。次に該反応混合物を濃縮して(9R, 13S)-13-アミノ-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸エチル・ビス塩酸塩(380mg、収率97%、メチルおよびエチルエ

10

20

30

40

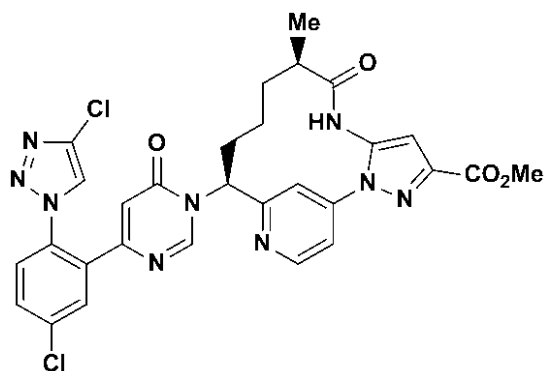
50

ステルの混合物)を淡黄色固体として得た。さらには、溶媒としてMeOHを用いた場合に、エチルエステルのメチルエステルへのエステル交換が生じるため、(9R,13S) - 13-アミノ-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸メチル・ビス塩酸塩の形成も観察された。(9R,13S) - 13-アミノ-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸エチル・ビス塩酸塩および(9R,13S) - 13-アミノ-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸メチル・ビス塩酸塩の混合物をMeOH(4mL)に溶かし、透明で淡褐色の溶液を得た。該溶液を予め濯いだAGILENT(登録商標)ストラト・スフェアSPE PL-HCO₃ MP樹脂カートリッジに加えた。重力濾過に付し、MeOHで溶出して透明でわずかに黄色の濾液を得た。濃縮して(9R,13S) - 13-アミノ-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸エチル(MS(ESI) m/z: 330.5 [M+H]⁺)、および(9R,13S) - 13-アミノ-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸メチル(295mg、97%)(MS(ESI) m/z: 344.3 [M+H]⁺)の混合物を淡褐色固体として得た。

【0788】

102G. (9R,13S) - 13- {4- [5-クロロ-2- (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化247】



【0789】

(9R,13S) - 13- {4- [5-クロロ-2- (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6- (5-クロロ-2- (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル) ピリミジン-4-オール(0.035g、0.115ミリモル)(中間体9にて記載されるように調製)、および(9R,13S) - 13-アミノ-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸エチル、および(9R,13S) - 13-アミノ-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸メチル(0.041g、

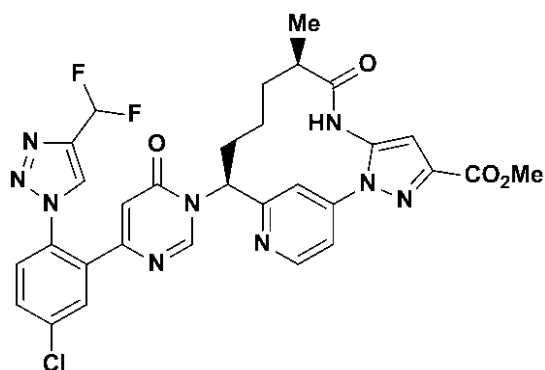
0.115ミリモル)の混合物を用いて調製され、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸メチル、および(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸エチルを得、それをプレパラティブHPLCに付してさらに精製し、所望の(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩(7mg、収率8%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.95(s, 1H)、8.74(d, J=5.3Hz, 1H)、8.34(s, 1H)、7.89(d, J=2.2Hz, 1H)、7.82(d, J=1.8Hz, 1H)、7.77-7.70(m, 1H)、7.68-7.58(m, 2H)、6.84(s, 1H)、6.37(s, 1H)、6.12(dd, J=12.4、5.0Hz, 1H)、3.94(s, 3H)、2.84(b r s, 1H)、2.34-2.12(m, 2H)、2.08-1.92(m, 1H)、1.80-1.48(m, 2H)、0.98(d, J=6.8Hz, 3H)、0.45(b r s, 1H); MS(ESI) m/z: 634.3 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=9.07分、純度=>95.0%; 第XIa因子 Ki=11nM、血漿カリクレイン Ki=360nM

【0790】

実施例103

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化248】



【0791】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-(4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(0.037g、0.115ミリモル)(中間

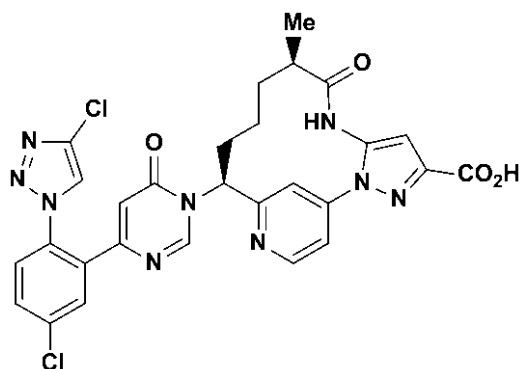
体16にて記載されるように調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸エチル、および(9R,13S)-13-アミノ-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸メチル(0.041g、0.115ミリモル)の混合物(実施例102Fにて記載されるように調製)を用いて調製され、(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸エチルの混合物を得、それをプレパラティブHPLCに付してさらに精製し、(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩(7mg、収率8%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.95(s, 1H)、8.75(d, J=5.3Hz, 1H)、8.59-8.55(m, 1H)、7.93(d, J=2.4Hz, 1H)、7.84(d, J=2.0Hz, 1H)、7.80-7.74(m, 1H)、7.73-7.68(m, 1H)、7.64(dd, J=5.5、2.0Hz, 1H)、7.19-6.88(m, 1H)、6.86(s, 1H)、6.39(s, 1H)、6.14(dd, J=12.5、5.1Hz, 1H)、3.97(s, 3H)、2.85(d, J=6.8Hz, 1H)、2.36-2.13(m, 2H)、2.08-1.92(m, 1H)、1.77-1.51(m, 2H)、1.01(d, J=6.8Hz, 3H)、0.45(d, J=13.6Hz, 1H); MS(ESI) m/z: 650.3 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=8.98分、純度=>95.0%; 第XIa因子 Ki=6.5nM、血漿カリクレイン Ki=200nM

【0792】

実施例104

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化249】



【0793】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-
トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-
イル}-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.
0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸エチル
(0.035g、0.054ミリモル)(実施例102にて記載されるように調製)を2M

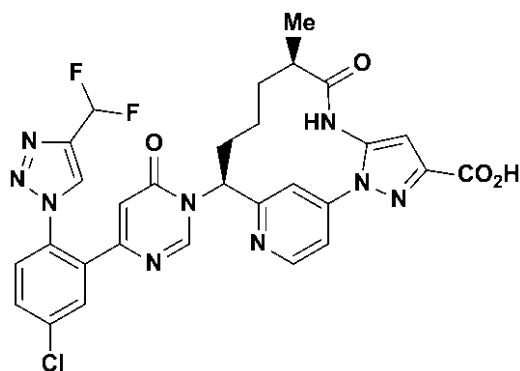
LiOH溶液(0.08mL、0.162ミリモル)を用いて室温で1時間加水分解に付
した。該反応物を1N HClを用いて中和し、濃縮した。その粗生成物をプレパラティ
ブHPLCを用いて精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-
クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-
ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラア
ザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩(20mg、収率48%)を白色固体として得
た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.98(s, 1H)、8.76(d, J=5.3Hz, 1H)、8.36(s, 1H)、7.92(d, J=2.2Hz, 1H)、7.85(d, J=2.0Hz, 1H)、7.79-7.73(m, 1H)、7.70-
7.63(m, 2H)、6.85(s, 1H)、6.40(d, J=0.7Hz, 1H)、6.15(dd, J=12.4、5.0Hz, 1H)、2.88(d, J=8.8Hz, 1H)、2.38-2.15(m, 2H)、2.10-1.94(m, 1H)、1.80-1.52(m, 2H)、1.01(d, J=6.8Hz, 3H)、0.48(brs, 1H); MS(ESI) m/z: 620.3 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=7.96分、純度=>95.0%; 第XIa因子 Ki=1.7nM、血漿カリクレイン Ki=470nM

【0794】

実施例105

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化250】



【0795】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸エチル(0.035g、0.053ミリモル)(実施例103にて記載されるように調製)を2M LiOH(0.079mL、0.158ミリモル)を用いて室温で1時間加水分解に付した。該反応物を1N HClで中和し、濃縮した。その粗生成物をプレパラティブHPLCを用いて精製し、(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-
[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-

6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-8-オキソ-2,3,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),3,5,14,16-ペンタエン-4-カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩(10mg、収率24%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.96(s, 1H)、8.75(d, J=5.3Hz, 1H)、8.60-8.55(m, 1H)、7.93(d, J=2.2Hz, 1H)、7.85(d, J=1.8Hz, 1H)、7.80-7.74(m, 1H)、7.73-7.62(m, 2H)、7.20-6.89(m, 1H)、6.85(s, 1H)、6.39(s, 1H)、6.15(dd, J=12.5、4.8Hz, 1H)、2.93-2.82(m, 1H)、2.34-2.14(m, 2H)、2.09-1.95(m, 1H)、1.77-1.52(m, 2H)、1.01(d, J=6.8Hz, 3H)、0.46(d, J=10.1Hz, 1H); MS(E SI) m/z: 636.3 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=7.97分、純度=>95.0%; 第XIa因子 Ki=0.92nM、血漿カリクレイン Ki=470nM

10

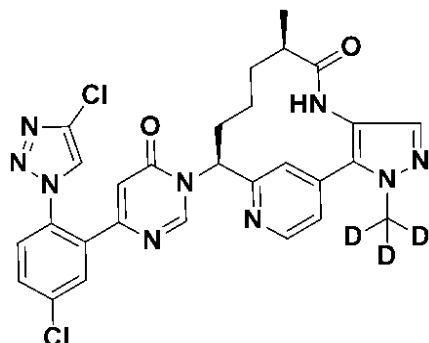
【0796】

実施例106

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

20

【化251】



30

【0797】

6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(0.028g、0.089ミリモル)(中間体9にて記載されるように調製)のACN(1ml)中懸濁液を含有するバイアル(4ml)に、HATU(0.044g、0.116ミリモル)およびDBU(0.020ml、0.134ミリモル)を添加した。20分後、(9R,13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.027g、0.089ミリモル)(中間体33にて記載されるように調製)/DMF(1.0ml)を室温にて添加した。4時間後、その粗混合物を逆相クロマトグラフィー(フェノメネクス(登録商標)ルナ・アキシア 5μ 30x100mmカラム、溶媒A:20%ACN-80%H₂O-0.1%TFA;溶媒B:80%ACN-20%H₂O-0.1%TFA)に付して精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(19mg、28.6%)を白色固体として得た。MS(E SI) m/z: 593.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 8.84(s, 1H)、8.75(d, J=5.0Hz, 1H)、8.36(s, 1H)、7.91(d, J=2.5Hz, 1H)、7.76(dd, J=8.5、2.2Hz, 1

40

50

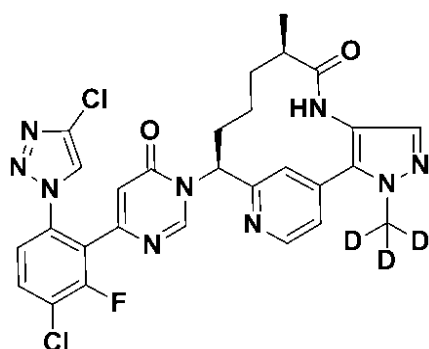
H)、7.71 (s, 1H)、7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.56–7.50 (m, 2H)、6.39 (s, 1H)、6.01 (dd, J=12.5、4.0 Hz, 1H)、2.73 (td, J=6.6、3.0 Hz, 1H)、2.32 (ddt, J=12.8、8.6、4.4 Hz, 1H)、2.13–1.99 (m, 2H)、1.67–1.59 (m, 1H)、1.53–1.45 (m, 1H)、1.03 (d, J=6.9 Hz, 3H)、0.71 (brs, 1H); HPLC分析(方法A): RT=8.55分、純度=99.0%; 第XIa因子 Ki=0.27 nM、血漿カリクレイン Ki=27 nM

【0798】

実施例107

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化252】



【0799】

6-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]ピリミジン-4-オール・臭化水素酸塩(0.034g、0.083ミリモル)(中間体10にて記載されるように調製)のACN(1ml)中懸濁液を含有するバイアル(4ml)に、HATU(0.041g、0.107ミリモル)およびDBU(0.034ml、0.223ミリモル)を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.027g、0.089ミリモル)(中間体33にて記載されるように調製)/DMF(1.0ml)を室温にて添加した。2時間後、その粗混合物を逆相クロマトグラフィー(フェノメネクス(登録商標)ルナ・アキシア 5μ 30x100mmカラム、溶媒A:20%ACN-80%H₂O-0.1%TFA;溶媒B:80%ACN-20%H₂O-0.1%TFA)に付して精製し、(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(20.3mg、32.2%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z:611.2(M+H)⁺および613.1(M+2+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD)

δ 8.85 (s, 1H)、8.78 (d, J=5.1 Hz, 1H)、8.36 (s, 1H)、7.93–7.87 (m, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.60–7.55 (m, 2H)、7.53 (s, 1H)、6.64 (s, 1H)、6.03 (dd, J=12.7、4.1 Hz, 1H)、2.74 (td, J=6.6、3.1 Hz, 1H)、2.38–2.29 (m, 1H)、2.14–2.01 (m, 2H)、1.69–1.61 (m, 1H)、1.54–1.46 (m, 1H)、1.05 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.78–0.70 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=8.66分、純度=96.8%; 第XIa因子

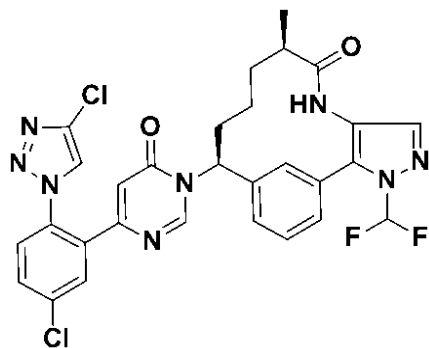
K_i = 0.1 nM、血漿カリクレイン K_i = 8 nM

【0800】

実施例108

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化253】



【0801】

6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール (0.023 g、0.075ミリモル) (中間体9にて記載されるように調製) のACN (1 ml) 中懸濁液を含有するバイアル (4 ml) に、HATU (0.037 g、0.097ミリモル) およびDBU (0.017 ml、0.112ミリモル) を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (0.025 g、0.075ミリモル) (中間体35にて記載されるように調製) /DMF (1.0 ml) を室温にて添加した。一夜攪拌した後、その粗混合物を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (フェノメネクス (登録商標) ルナ・アキシア 5 μ 30 x 100 mmカラム、溶媒A: 20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA; 溶媒B: 80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA) に付して精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (11 mg、22.4%) を白色固体として得た。MS (ESI)

m/z: 625.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.84 (s, 1H)、8.75 (d, J=5.0 Hz, 1H)、8.36 (s, 1H)、7.91 (d, J=2.5 Hz, 1H)、7.76 (dd, J=8.5、2.2 Hz, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.56-7.50 (m, 2H)、6.39 (s, 1H)、6.01 (dd, J=12.5、4.0 Hz, 1H)、2.73 (td, J=6.6、3.0 Hz, 1H)、2.32 (ddt, J=12.8、8.6、4.4 Hz, 1H)、2.13-1.99 (m, 2H)、1.67-1.59 (m, 1H)、1.53-1.45 (m, 1H)、1.03 (d, J=6.9 Hz, 3H)、0.71 (br s, 1H); HPLC分析 (方法A): RT=10.12分、純度=98.0%; 第XIa因子 K_i = 0.1 nM、血漿カリクレイン K_i = 16 nM

【0802】

実施例109

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリ

10

20

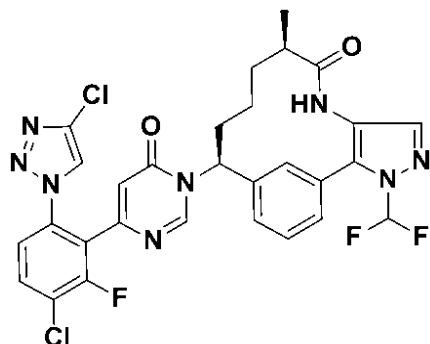
30

40

50

シクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカー 1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 2 5 4】



【0 8 0 3】

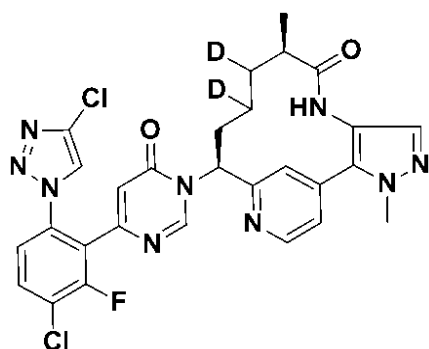
6- [3-クロロ-6- (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) -2-フルオロフェニル] ピリミジン-4-オール (0.020 g、0.060ミリモル) (中間体10にて記載されるように調製) のACN (1ml) 中懸濁液を含有するバイアル (4ml) に、HATU (0.030 g、0.107ミリモル) およびDBU (0.014 ml、0.090ミリモル) を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカー 1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン (0.020 g、0.060ミリモル) (中間体35にて記載されるように調製) /DMF (1.0ml) を室温にて添加した。2時間後、その粗混合物を逆相クロマトグラフィー (フェノメネクス (登録商標) ルナ・アキシア 5 μ 30x100mmカラム、溶媒A: 20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA; 溶媒B: 80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA) に付して精製し、(9R,13S)-13- {4- [3-クロロ-6- (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) -2-フルオロフェニル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカー 1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン (7.5mg、19.1%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z: 643.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz、CD₃OD) δ 8.33 (s, 1H)、8.26 (s, 1H)、7.91-7.77 (m, 3H)、7.67-7.49 (m, 4H)、7.41 (d, J=7.7Hz, 1H)、6.66 (s, 1H)、5.85 (dd, J=12.9、3.2Hz, 1H)、2.53 (td, J=6.8、3.2Hz, 1H)、2.43-2.34 (m, 1H)、2.21-2.10 (m, 1H)、1.98-1.88 (m, 1H)、1.65-1.53 (m, 2H)、1.29-1.15 (m, 4H); HPLC分析 (方法A): RT=10.18分、純度=98.5%; 第XIa因子 Ki=0.1nM、血漿カリクレイン Ki=5nM

【0 8 0 4】

実施例110

(9R,13S)-13- {4- [3-クロロ-6- (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) -2-フルオロフェニル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -3,9-ジメチル (10,11-2H₂) -3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカー 1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 2 5 5】



【0805】

110A. N-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ(10,11-²H₂)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(165mg、0.415ミリモル)(中間体32Eにて記載されるように調製)のN₂下でのCD₃OD(7ml)中溶液に、Pd/C(44.2mg、0.042ミリモル)を添加し、得られた溶液にN₂をパージして満たし、次にD₂をパージして満たした(3x)。該溶液を室温で50psiのD₂下で29時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)を通し、つづいてシリンジフィルターを通して濾過した。濾液を濃縮乾固させ、さらに真空下にて乾燥させてN-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ(10,11-²H₂)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルを明褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 402.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.68(d, J=5.3Hz, 1H)、7.49-7.43(m, 3H)、4.77(dd, J=11.0、5.3Hz, 1H)、4.05(s, 3H)、2.75-2.65(m, 1H)、1.94(brs, 1H)、1.90-1.80(m, 1H)、1.73-1.61(m, 1H)、1.54(t, J=5.8Hz, 1H)、1.42(s, 9H)、0.94(d, J=6.8Hz, 3H)

【0806】

110B. (9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル(10,11-²H₂)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

CF₃COOD(0.230ml、2.99ミリモル)を、N-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ(10,11-²H₂)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.040g、0.100ミリモル)のCD₂Cl₂(1ml、15.67ミリモル)中溶液に室温にて添加した。1時間後、該反応混合物を濃縮した。残渣をMeOHに溶かし、2連の樹脂結合したNaHCO₃カートリッジ(ストラト・スフェアSPE; 500mg、0.90ミリモルのローディング)を通すことで遊離塩基とし、そして濃縮した。(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル(10,11-²H₂)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンは次の反応に「そのまま」持ち越された。MS(ESI) m/z: 302.2 (M+H)⁺

【0807】

110C. (9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル(10,11-²H₂)-3,4,7,

10

20

30

40

50

15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

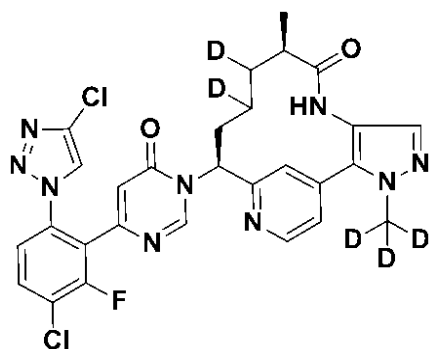
6-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]ピリミジン-4-オール(0.027g、0.083ミリモル)(中間体10にて記載されるように調製)のACN(1ml)中懸濁液を含有するバイアル(4ml)に、HATU(0.041g、0.108ミリモル)およびDBU(0.019ml、0.124ミリモル)を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル(10,11-²H₂)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン/D MF(1.0ml)を室温にて添加した。2時間後、その粗混合物を逆相クロマトグラフィー(フェノメネクス(登録商標)ルナ・アキシア 5μ 30x100mmカラム、溶媒A:20%ACN-80%H₂O-0.1%TFA;溶媒B:80%ACN-20%H₂O-0.1%TFA)に付して精製し、(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル(10,11-²H₂)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(22mg、35.9%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z:610.2(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.84(s, 1H)、8.77(d, J=5.1Hz, 1H)、8.35(s, 1H)、7.88(dd, J=8.7、7.6Hz, 1H)、7.74(s, 1H)、7.61-7.54(m, 2H)、7.52(s, 1H)、6.63(s, 1H)、6.02(dd, J=12.8、4.0Hz, 1H)、4.08(s, 3H)、2.72(t, J=6.8Hz, 1H)、2.36-2.29(m, 1H)、2.07-2.00(m, 1H)、1.61(t, J=6.3Hz, 1H)、1.47(d, J=3.7Hz, 1H)、1.03(d, J=6.8Hz, 3H); HPLC分析(方法A):RT=7.94分、純度=99.3%;第XIa因子 Ki=0.1nM、血漿カリクレイン Ki=8nM

【0808】

実施例111

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ(10,11-²H₂)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化256】



【0809】

111A. N-[(9R,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ(10,11-²H₂)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(9R,10E,13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3

, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 10, 14, 16-ヘキサエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチル (153 mg、0.382ミリモル) (中間体33Eにて記載されるように調製) のN₂下でのCD₃OD (7ml) 中溶液に、Pd/C (0.0382ミリモル) を添加し、その得られた溶液にN₂をパージして満たし、次にD₂で満たし (3x)、室温で50psiのD₂下で65時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) を通し、つづいてシリンジフィルターを通して濾過した。濾液を濃縮乾固させ、真空下でさらに乾燥させてN-[(9R, 13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ(10, 11-²H₂)-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチルを明褐色固体 (143.4mg、88.2%) として得た。MS (ESI) m/z: 405.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz、CD₃OD) δ 8.68 (d, J=5.1Hz, 1H)、7.50-7.42 (m, 3H)、4.80-4.73 (m, 1H)、3.61 (q, J=7.0Hz, 1H)、2.76-2.65 (m, 1H)、1.96-1.80 (m, 1H)、1.72-1.61 (m, 1H)、1.54 (t, J=5.6Hz, 1H)、1.42 (s, 9H)、1.18 (t, J=7.0Hz, 1H)、0.94 (d, J=7.0Hz, 3H)

【0810】

111B. (9R, 13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル(10, 11-²H₂)-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オンの調製

CF₃COOD (0.229ml、2.97ミリモル) を、N-[(9R, 13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ(10, 11-²H₂)-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.040g、0.099ミリモル) の室温でのCD₂Cl₂ (1ml、15.67ミリモル) 中溶液に添加した。1時間後、該反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をMeOHに溶かし、2連の樹脂結合したNaHCO₃カートリッジ (ストラト・スフェアSPE; 500mg、0.90ミリモルのローディング) を通すことにより遊離塩基とし、そして濃縮した。生成物の(9R, 13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル(10, 11-²H₂)-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オンを次の反応に「そのまま」持ち越した。MS (ESI) m/z: 305.2 (M+H)⁺

【0811】

111C. (9R, 13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(²H₃)メチル-9-メチル(10, 11-²H₂)-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

6-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]ピリミジン-4-オール (0.027g、0.083ミリモル) (中間体10にて記載されるように調製) のACN (1ml) 中懸濁液を含有するバイアル (4ml) に、HATU (0.041g、0.108ミリモル) およびDBU (0.019ml、0.124ミリモル) を添加した。30分経過した後、(9R, 13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル(10, 11-²H₂)-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン (0.025g、0.082ミリモル) /DMF (1.0ml) を室温で添加した。2時間後、その粗混合物を逆相クロマトグラフィー (フェノメネクス (登録商標) ルナ・アキシア 5μ 30x100mmカラム、溶媒A: 20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA; 溶媒B: 80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA) に付

10

20

30

40

50

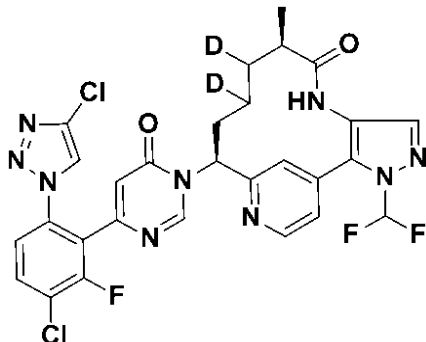
して精製し、(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(²H₃)メチル-9-メチル(10,11-²H₂)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(19.2mg、30.8%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 613.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.90-8.75(m, 2H)、8.35(s, 1H)、7.87(d, J=7.7Hz, 1H)、7.76(brs, 1H)、7.64-7.52(m, 3H)、6.63(s, 1H)、6.00(d, J=12.1Hz, 1H)、2.76-2.68(m, 1H)、2.37-2.29(m, 1H)、2.08-2.02(m, 1H)、1.61(t, J=6.2Hz, 1H)、1.46(d, J=4.4Hz, 1H)、1.03(d, J=6.8Hz, 3H); HPLC分析(方法A): RT=7.90分、純度=99.1%; 第Xia因子 Ki=0.1nM、血漿カリクレイン Ki=8nM

【0812】

実施例112

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル(10,11-²H₂)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化257】



【0813】

112A. N-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ(10,11-²H₂)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(9R,10E,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(180mg、0.415ミリモル)(中間体30Eにて記載されるように調製)のN₂下でのCD₃OD(7ml)中混合液に、Pd/C(0.0415ミリモル)を添加し、得られた溶液にN₂をパージして満たし、D₂で満たし(3x)、次に室温で50psiのD₂下で60時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)を通して、つづいてシリンジフィルターを通して濾過した。濾液を濃縮乾固させ、真空下でさらに乾燥させてN-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ(10,11-²H₂)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルを明褐色固体(167mg、88.9%)として得た。MS(ESI) m/z: 438.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.70(d, J=5.5Hz, 1H)、7.79(s, 1H)、7.72(s, 1H)、7.65(d, J=2.0Hz

, 1 H)、7.52–7.44 (m, 4 H)、3.61 (q, $J=7.0$ Hz, 1 H)、2.69 (t, $J=6.8$ Hz, 2 H)、1.91–1.82 (m, 2 H)、1.74–1.64 (m, 2 H)、1.53 (t, $J=5.8$ Hz, 2 H)、1.42 (s, 13 H)、1.33–1.14 (m, 6 H)、0.94 (d, $J=7.0$ Hz, 6 H)

【0814】

112B. (9R, 13S)–13–アミノ–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル(10, 11– $^2\text{H}_2$)–3, 4, 7, 15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0 ^{2,6}]オクタデカ–1(18), 2(6), 4, 14, 16–ペンタエン–8–オンの調製

CF₃COOD (0.211 ml、2.74 ミリモル) を、N–[(9R, 13S)–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–8–オキシ(10, 11– $^2\text{H}_2$)–3, 4, 7, 15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0 ^{2,6}]オクタデカ–1(18), 2(6), 4, 14, 16–ペンタエン–13–イル]カルバミン酸tert–ブチル(0.040 g、0.091 ミリモル)の室温でのCD₂Cl₂(1 ml、15.67 ミリモル)中溶液に添加した。1時間後、該反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をMeOHに溶かし、2連の樹脂結合したNaHCO₃カートリッジ(ストラト・スフェアSPE; 500 mg、0.90 ミリモルのローディング)を通すことにより遊離塩基とし、そして濃縮した。生成物の(9R, 13S)–13–アミノ–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル(10, 11– $^2\text{H}_2$)–3, 4, 7, 15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0 ^{2,6}]オクタデカ–1(18), 2(6), 4, 14, 16–ペンタエン–8–オンを次の反応に「そのまま」持ち越した。

MS (ESI) m/z: 338.2 (M+H)⁺

【0815】

112C. (9R, 13S)–13–{4–[3–クロロ–6–(4–クロロ–1H–1, 2, 3–トリアゾール–1–イル)–2–フルオロフェニル]–6–オキシ–1, 6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル(10, 11– $^2\text{H}_2$)–3, 4, 7, 15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0 ^{2,6}]オクタデカ–1(18), 2(6), 4, 14, 16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

6–[3–クロロ–6–(4–クロロ–1H–1, 2, 3–トリアゾール–1–イル)–2–フルオロフェニル]ピリミジン–4–オール(0.024 g、0.074 ミリモル)(中間体10にて記載されるように調製)のACN(1 ml)中懸濁液を含有するバイアル(4 ml)に、HATU(0.037 g、0.096 ミリモル)およびDBU(0.017 ml、0.111 ミリモル)を添加した。30分後、(9R, 13S)–13–アミノ–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル(10, 11– $^2\text{H}_2$)–3, 4, 7, 15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0 ^{2,6}]オクタデカ–1(18), 2(6), 4, 14, 16–ペンタエン–8–オン(0.025 g、0.074 ミリモル)/DMF(1.0 ml)を室温にて添加した。2時間後、その粗混合物を逆相クロマトグラフィー(フェノメネクス(登録商標)ルナ・アキシア 5 μ 30 x 100 mmカラム、溶媒A: 20% ACN–80% H₂O–0.1% TFA; 溶媒B: 80% ACN–20% H₂O–0.1% TFA)に付して精製し、(9R, 13S)–13–{4–[3–クロロ–6–(4–クロロ–1H–1, 2, 3–トリアゾール–1–イル)–2–フルオロフェニル]–6–オキシ–1, 6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル(10, 11– $^2\text{H}_2$)–3, 4, 7, 15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0 ^{2,6}]オクタデカ–1(18), 2(6), 4, 14, 16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩(16.8 mg、29.8%)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z: 646.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.91 (s, 1 H)、8.78 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H)、8.34 (s, 1 H)、7.91–7.85 (m, 1 H)、7.83–7.67 (m, 3 H)、7.58–7.52 (m, 2 H)、6.63 (s, 1 H)、6.04 (dd, $J=12.8$ 、4.6 Hz, 1 H)、2.73 (q, $J=6.8$ Hz, 1 H)、2.31 (td, $J=12.8$ 、4.0 Hz, 1 H)、2.07–1.99 (m, 1 H)、1.59 (t, $J=6.1$ Hz, 1 H)、1.48 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H)、1.01 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H); HPLC分析(方法A): RT=8.81分、純度=10

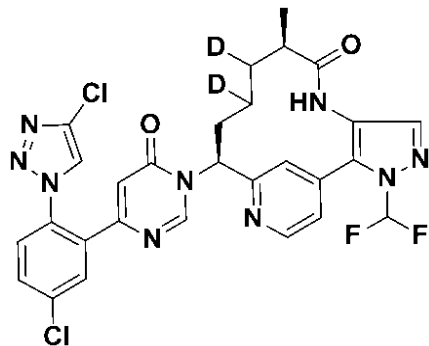
0 % ; 第 X I a 因子 $K_i = 0.1 \text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $K_i = 6 \text{ nM}$

【0816】

実施例 113

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0 ^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化258】



【0817】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0 ^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンは、実施例112に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(0.023g、0.075ミリモル)(中間体9にて調製)を用いて調製され、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル(10,11- $^2\text{H}_2$)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0 ^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩を白色固体(20.4mg、36.3%)として得た。MS(ESI) m/z : 628.1(M+H) $^+$; ^1H NMR(400MHz、CD $_3$ OD)、8.91(s, 1H)、8.77(d, J=5.1Hz, 1H)、8.36(s, 1H)、7.91(d, J=2.4Hz, 1H)、7.83-7.65(m, 5H)、7.58-7.52(m, 1H)、6.39(d, J=0.4Hz, 1H)、6.03(dd, J=12.8、4.6Hz, 1H)、2.74(t, J=6.7Hz, 1H)、2.32(td, J=12.9、4.0Hz, 1H)、2.07-1.98(m, 1H)、1.59(t, J=6.2Hz, 1H)、1.48(d, J=4.8Hz, 1H)、1.02(d, J=7.0Hz, 3H); HPLC分析(方法A): RT=8.81分、純度=99.3%; 第X I a 因子 $K_i = 0.1 \text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $K_i = 25 \text{ nM}$

【0818】

実施例 114

(10R,14S)-14-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-10-メチル-3,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0 ^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン・ビストリフルオロ酢酸塩の調製

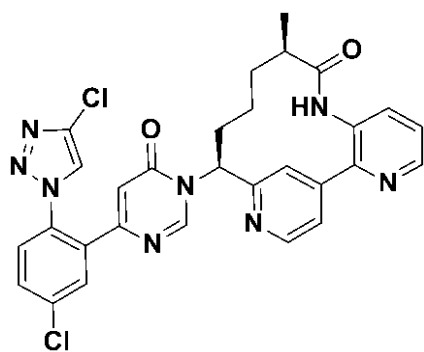
10

20

30

40

【化 2 5 9】



【0 8 1 9】

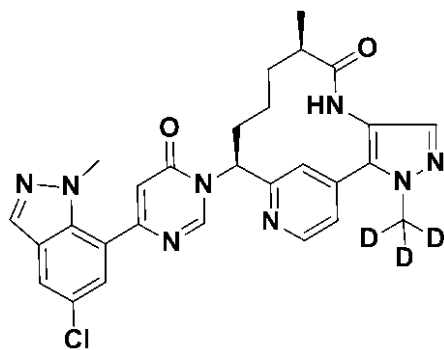
6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(0.021g、0.067ミリモル)(中間体9にて記載されるように調製)のACN(1ml)中懸濁液を含有するバイアル(4ml)に、HATU(0.033g、0.088ミリモル)およびDBU(0.015ml、0.101ミリモル)を添加した。30分後、(10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-3,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン(0.020g、0.067ミリモル)(中間体38にて記載されるように調製)/DMF(1.0ml)を室温で添加した。4時間後、その粗混合物を逆相クロマトグラフィー(フェノメネクス(登録商標)ルナ・アキシア 5μ 30x100mmカラム、溶媒A:20%ACN-80%H₂O-0.1%TFA;溶媒B:80%ACN-20%H₂O-0.1%TFA)に付して精製し、(10R,14S)-14-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-10-メチル-3,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン・ビス-トリフルオロ酢酸塩(3.7mg、6.72%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z:587.1(M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 9.02(s,1H)、8.77(d,J=4.8Hz,1H)、8.66(d,J=4.8Hz,1H)、8.37(s,1H)、7.94-7.88(m,2H)、7.79-7.74(m,2H)、7.71-7.67(m,2H)、7.59(dd,J=8.1、4.8Hz,1H)、6.39(s,1H)、6.09(dd,J=12.8、5.1Hz,1H)、2.76(brs,1H)、2.28(t,J=12.8Hz,1H)、2.10-2.03(m,2H)、1.62-1.53(m,2H)、1.01(d,J=7.0Hz,3H)、0.66(brs,1H);HPLC分析(方法A):RT=7.60分、純度=99.0%;第XIa因子 Ki=3.3nM、血漿カリクレイン Ki=200nM

【0 8 2 0】

実施例115

(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 2 6 0】



【0 8 2 1】

6-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)ピリミジン-4-オール(0.017g、0.066ミリモル)(中間体22にて記載されるように調製)のACN(1ml)中懸濁液を含有するバイアル(4ml)に、HATU(0.033g、0.086ミリモル)およびDBU(0.015ml、0.099ミリモル)を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.020g、0.066ミリモル)(中間体33にて記載されるように調製)/DMF(1.0ml)を室温にて添加した。4時間後、その粗混合物を逆相クロマトグラフィー(フェノメネクス(登録商標)ルナ・アキシア 5 μ

10

30x100mmカラム、溶媒A:20% ACN-80%H₂O-0.1%TFA; 溶媒B:80% ACN-20%H₂O-0.1%TFA)に付して精製し、(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(7.2mg、16.3%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z:587.1(M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 9.10(s,1H)、8.81(d,J=5.3Hz,1H)、8.11(s,1H)、7.94(d,J=2.0Hz,1H)、7.87(s,1H)、7.66(d,J=5.1Hz,1H)、7.59-7.55(m,1H)、7.50(d,J=1.8Hz,1H)、6.80(s,1H)、6.10(dd,J=12.4、4.1Hz,1H)、4.01-3.96(m,3H)、2.76(dd,J=6.6、3.1Hz,1H)、2.51-2.46(m,1H)、2.22-2.11(m,2H)、1.72-1.67(m,1H)、1.56(brs,1H)、1.08(d,J=7.0Hz,3H)、0.85(brs,1H);HPLC分析(方法A):RT=7.41分、純度=100.0%;第XIa因子 Ki=113nM

20

30

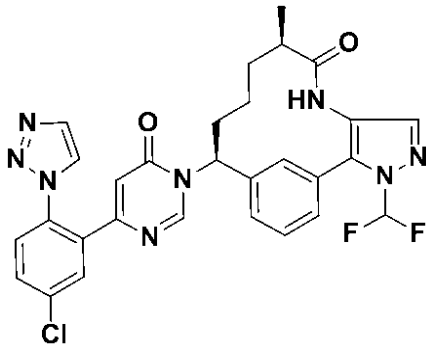
【0 8 2 2】

実施例116

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

40

【化 2 6 1】



【0 8 2 3】

6-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール(0.016g、0.060ミリモル)(中間体8にて記載されるように調製)のACN(1ml)中懸濁液を含有するバイアル(4ml)に、HATU(0.030g、0.078ミリモル)およびDBU(0.014ml、0.090ミリモル)を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.020g、0.060ミリモル)(中間体35にて記載されるように調製)/DMF(1.0ml)を室温にて添加した。4時間後、その粗混合物を逆相クロマトグラフィー(フェノメネクス(登録商標)ルナ・アキシア 5 μ 30x100mmカラム、溶媒A:20%ACN-80%H₂O-0.1%TFA;溶媒B:80%ACN-20%H₂O-0.1%TFA)に付して精製し、(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンを白色固体として得た。MS(E⁺) m/z:591.3(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD)

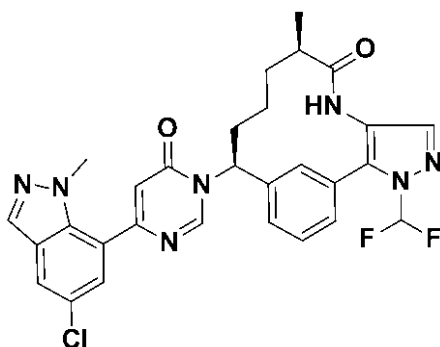
δ 8.22(d, J=1.8Hz, 2H)、7.90-7.72(m, 5H)、7.66-7.50(m, 4H)、7.41(d, J=7.5Hz, 1H)、6.27(s, 1H)、5.83(dd, J=12.9、3.4Hz, 1H)、2.57-2.47(m, 1H)、2.41-2.31(m, 1H)、2.18-2.06(m, 1H)、1.90(dd, J=9.5、5.1Hz, 1H)、1.64-1.52(m, 2H)、1.27-1.11(m, 4H); HPLC分析(方法A): RT=8.82分、純度=98.4%;第XIa因子 Ki=0.72nM、血漿カリクレイン Ki=120nM

【0 8 2 4】

実施例117

(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 2 6 2】



10

20

30

40

50

【0825】

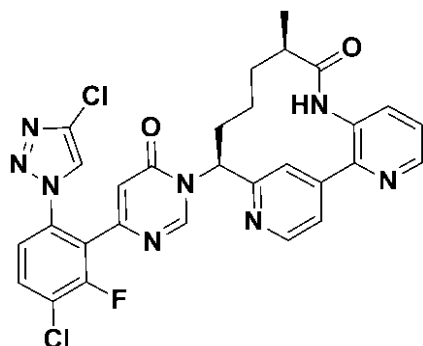
6-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)ピリミジン-4-オール(0.016g、0.060ミリモル)(中間体22にて記載されるように調製)のACN(1ml)中懸濁液を含有するバイアル(4ml)に、HATU(0.030g、0.078ミリモル)およびDBU(0.014ml、0.090ミリモル)を添加した。30分後、(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.020g、0.060ミリモル)(中間体35にて記載されるように調製)/DMF(1.0ml)を室温にて添加した。4時間後、その粗混合物を逆相クロマトグラフィー(フェノメネクス(登録商標)ルナ・アキシア 5 μ 30x100mmカラム、溶媒A:20%ACN-80%H₂O-0.1%TFA;溶媒B:80%ACN-20%H₂O-0.1%TFA)に付して精製し、(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(11mg、30.2%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z:578.2(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.36(s, 1H)、7.95(s, 1H)、7.79-7.74(m, 2H)、7.66(s, 1H)、7.54-7.38(m, 4H)、7.34(d, J=2.0Hz, 1H)、6.67(s, 1H)、5.83(dd, J=13.0、3.3Hz, 1H)、3.79(s, 3H)、2.41-2.32(m, 2H)、2.11(d, J=12.5Hz, 1H)、1.83-1.76(m, 1H)、1.53-1.45(m, 2H)、1.16-1.03(m, 4H); HPLC分析(方法A):RT=9.56分、純度=100%;第XIa因子 Ki=90nM、血漿カリクレイン Ki=3.800nM

【0826】

実施例118

(10R,14S)-14-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-10-メチル-3,8,16-トリアザトリシクロ[1.3.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン・ビス-トリフルオロ酢酸塩の調製

【化263】



【0827】

6-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]ピリミジン-4-オール(0.028g、0.084ミリモル)(中間体10にて記載されるように調製)のACN(1ml)中懸濁液を含有するバイアル(4ml)に、HATU(0.042g、0.11ミリモル)およびDBU(0.019ml、0.127ミリモル)を添加した。30分後、10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-3,8,16-トリアザトリシクロ[1.3.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン(0.025g、0.084ミリモル)(中間体39にて記載されるように調製)/DMF(1.0ml)を室温にて添加した。

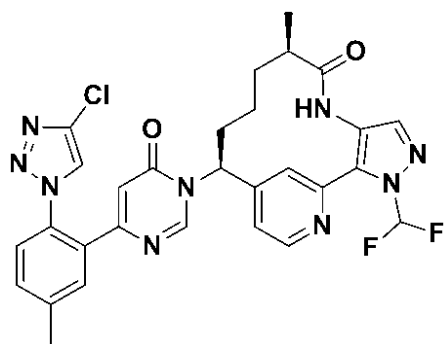
一夜攪拌した後、その粗混合物を逆相クロマトグラフィー（フェノメネクス（登録商標）ルナ・アキシア 5 μ 30 x 100 mmカラム、溶媒A：20%ACN－80% H_2O －0.1%TFA；溶媒B：80%ACN－20% H_2O －0.1%TFA）に付して精製し、濃縮かつ凍結乾燥に付した後、（10R,14S）－14－{4－[3－クロロ－6－（4－クロロ－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル）－2－フルオロフェニル]－6－オキソ－1,6－ジヒドロピリミジン－1－イル}－10－メチル－3,8,16－トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ－1(19),2(7),3,5,15,17－ヘキサエン－9－オン・ビス－トリフルオロ酢酸塩（13mg、17.6%）を白色固体として得た。MS（ESI） m/z：611.2（M+H）⁺および613.1（M+2+H）⁺；¹H NMR（400MHz、CD₃OD） δ ¹H NMR（500MHz、CD₃OD-d₄） δ 8.98（s, 1H）、8.86－8.83（m, 1H）、8.75－8.71（m, 1H）、8.37（s, 1H）、7.98（s, 1H）、7.95－7.87（m, 2H）、7.79－7.71（m, 2H）、7.59－7.57（m, 1H）、6.64（s, 1H）、6.08（dd, J=12.4、5.0Hz, 1H）、2.77（brs, 1H）、2.35－2.28（m, 1H）、2.13－2.02（m, 2H）、1.61－1.55（m, 2H）、1.29（d, J=6.9Hz, 1H）、1.00（d, J=7.2Hz, 3H）、0.66（brs, 1H）；HPLC分析（方法A）：RT=7.11分、純度=97.5%；第XIa因子 Ki=1.4nM、血漿カリクレイン Ki=73nM

【0828】

実施例119

（9R,13S）－3－（ジフルオロメチル）－9－メチル－13－（4－{5－メチル－2－[4－（トリフルオロメチル）－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル]フェニル}－6－オキソ－1,6－ジヒドロピリミジン－1－イル）－3,4,7,17－テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オンの調製

【化264】



【0829】

119A. 4－メチル－2－（4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2－ジオキサボロラン－2－イル）アニリンの調製

2－ブロモ－4－メチルアニリン（3g、16.12ミリモル）・ビス（ピナコラト）ジボロン（6.14g、24.19ミリモル）、KOAc（4.07g、41.4ミリモル）をN₂ atm下でDMSO（9mL）に加え、ついで10分間脱気処理に付した。Pd（dppf）Cl₂・CH₂Cl₂アダクト（0.395g、0.484ミリモル）を添加し、得られた懸濁液を80℃で一夜攪拌した。反応混合物をDCMと水の間に分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ついで順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、4－メチル－2－（4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2－ジオキサボロラン－2－イル）アニリン（3.52g、収率94%）を透明な油として得、それを放置して白色固体に固化させた。MS（ESI） m/z：152.3（M－C₆H₁₀＋H）⁺；¹H NMR（400MHz、CDCl₃-d） δ 7.43（d, J=1.8Hz, 1H）、7.

0.4 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H)、6.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)、4.60 (brs, 2H)、2.23–2.20 (m, 3H)、1.38–1.32 (m, 12H)

【0830】

119B. 2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-4-メチルアニリンの調製
DME (42.9 mL)、EtOH (5.36 mL) を含有する、還流冷却器を装着した RBF に、4-クロロ-6-メトキシピリミジン (1.55 g、10.72 ミリモル)、4-メチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (2.5 g、10.72 ミリモル) および 2M 水性 Na_2CO_3 (5.36 mL、10.72 ミリモル) を添加した。混合物を Ar で 10 分間パージし、次に PdCl_2 (dppf)- CH_2Cl_2 アダクト (0.876 g、1.072 ミリモル) を添加し、その反応混合物を 90℃ で加熱した。2 時間後、該反応物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、濃縮して褐色の油状物を得た。その粗生成物を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘプタンおよび EtOAc を用いて精製し、2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-4-メチルアニリン (670 mg、29%) を固体として得た。MS (ESI) m/z : 216.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3 -d) δ 8.79 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H)、7.33 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H)、7.08–7.01 (m, 2H)、6.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)、5.68 (brs, 2H)、4.03 (s, 3H)、2.29 (s, 3H)

【0831】

119C. 4-メトキシ-6-(5-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジンの調製
冷却 (0℃) した、2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-4-メチルアニリン (0.670 g、3.11 ミリモル) の透明で黄色の ACN (44.5 mL) 中溶液に、亜硝酸イソアミル (0.63 mL、4.67 ミリモル) を添加し、つづいて TMSN_3 (0.62 mL、4.67 ミリモル) を滴下して加えた。10 分後、冷却浴を取り外し、反応物を加温して室温にした。4.5 時間後、 Cu_2O (0.045 g、0.311 ミリモル) を添加した。2、3 分後、3,3,3-トリフルオロプロパー-1-イン (0.293 g、3.11 ミリモル) 気体を該暗緑色の溶液に室温にて吹き込んだ。1 時間後、該反応物を DCM で希釈し、飽和 NH_4Cl 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色の油状物を得た。その粗生成物を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘプタンおよび EtOAc を用いて精製し、4-メトキシ-6-(5-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン (941 mg、90%) を固体として得た。MS (ESI) m/z : 336.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3 -d) δ 8.63 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.45 (s, 2H)、6.58 (s, 1H)、3.97 (s, 3H)、2.53 (s, 3H)

【0832】

119D. 6-(5-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール調製の調製
4-メトキシ-6-(5-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン (0.941 g、2.81 ミリモル) の透明で黄色の AcOH (14.03 mL) および 48% 水性 HBr (15.88 mL、140 ミリモル) 中溶液を加温して 85℃ にした。3 時間後、反応物を室温に冷却して濃縮した。その黄色ガムを EtOAc に溶かし、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。Et₂O (3 mL) を添加し、音波処理に付して濾過した。その固体を Et₂O (5 mL) で濯ぎ、一夜吸引しながら風乾させ、6-(5-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール (0.609 g、収率 67.5%) を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 322.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (40

0 MHz、CDCl₃) δ 12.90 (brs, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.93 (d, J=0.7 Hz, 1H)、7.57–7.40 (m, 3H)、6.51 (d, J=0.9 Hz, 1H)、2.53 (s, 3H)

【0833】

119E. (9R,13S)–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–13–(4–{5–メチル–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–3,4,7,17–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S)–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–13–(4–{5–メチル–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–3,4,7,17–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩 (13 mg、23%) は、実施例56と同様の方法にて、6–(5–メチル–2–(4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル)ピリミジン–4–オール、および (9R,13S)–13–アミノ–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–3,4,7,17–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン (中間体37にて記載されるように調製)を用いて調製された。MS (ESI) m/z: 640.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD)

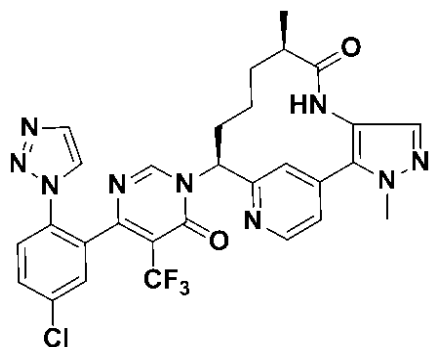
δ 8.67 (s, 1H)、8.62–8.57 (m, 1H)、8.31–8.10 (m, 3H)、8.00–7.83 (m, 2H)、7.69 (s, 2H)、7.45 (d, J=0.9 Hz, 2H)、7.02 (dd, J=5.1、1.5 Hz, 1H)、6.39 (s, 1H)、5.71–5.62 (m, 1H)、2.60–2.53 (m, 1H)、2.42 (s, 3H)、2.27 (d, J=6.6 Hz, 1H)、2.03–1.93 (m, 2H)、1.56 (dd, J=13.4、5.1 Hz, 1H)、1.31–1.19 (m, 2H)、1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H); HPLC分析 (方法A): RT=8.90分、純度=99%; 第XIa因子 Ki=1.1 nM、血漿カリクレイン Ki=340 nM

【0834】

実施例120

(9R,13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–5–(トリフルオロメチル)–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化265】



【0835】

TFA (10 μL)をDMSO (2.5 mL)に溶かすことによりTFA/DMSO溶液を調製した。(9R,13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]

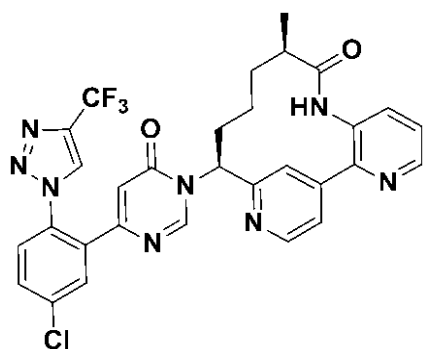
] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.0084g、0.013ミリモル)(実施例133にて記載されるように調製)および $\text{Zn}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ (8.31mg、0.025ミリモル)の混合物を含有する分離バイアルに、DMSO(0.25mL)を添加した。次に、0.25mLのTFA/DMSO溶液を添加して、透明で黄色の溶液を得た。ついで、70%水性t-BuOOH(5.21 μ l、0.038ミリモル)を添加した。2時間後、さらなる $\text{Zn}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ (16.6mg、0.050ミリモル)を加えた。30分後、さらなる70%水性t-BuOOH(10.4 μ l、0.076ミリモル)を添加した。1時間後、該反応を停止させた。MeOH(1.5mL)を該反応混合物に加え、それを逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.0024g、収率30%)を白色固体として得た。MS(ESI)m/z:624.4(M+H)⁺、626.4(M+2+H)⁺。アトロプ異性体の混合物が¹H NMRおよび¹⁹F NMRによって観察された。¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 9.09-9.06(m, 0.5H)、9.03-9.00(m, 0.5H)、8.75(d, J=5.0Hz, 0.5H)、8.72(d, J=5.0Hz, 0.5H)、8.33(s, 0.5H)、8.25(s, 0.5H)、7.87(brs, 0.5H)、7.80(brs, 0.5H)、7.76-7.67(m, 3H)、7.64(d, J=2.2Hz, 0.5H)、7.61(d, J=2.2Hz, 0.5H)、7.55-7.48(m, 2H)、6.06-5.97(m, 1H)、4.06(s, 1.5H)、4.05(s, 1.5H)、2.77-2.68(m, 1H)、2.33-2.24(m, 1H)、2.14-1.99(m, 2H)、1.65-1.56(m, 1H)、1.56-1.44(m, 1H)、1.02-0.97(m, 3H)、0.68-0.55(m, 1H);¹⁹F NMR(471MHz、CD₃OD) δ -60.90(s, 1F)、-60.94(s, 1F);HPLC分析(方法A):RT=7.55分、純度=97.9%;第XIa因子 Ki=110nM

【0836】

実施例121

(10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-3,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン・ビス-トリフルオロ酢酸塩の調製

【化266】



【0837】

6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール(0.027g、0.078ミリモル)(中間体15にて記載されるように調製)のACN(2ml)中懸濁液を含有するバイアル(4ml)に、HATU(0.038g、0.101ミリモル)およびDBU(0.01

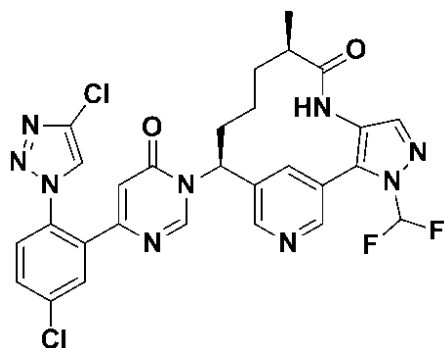
8 ml、0.116ミリモル)を添加した。30分後、(10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-3,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン(0.023g、0.078ミリモル)(中間体39にて記載されるように調製)/ACN(1.0ml)を室温にて添加した。4時間後、その粗混合物を逆相クロマトグラフィー(フェノメネクス(登録商標)ルナ・アキシア 5 μ 30x100mmカラム、溶媒A:20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA; 溶媒B:80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA)に付して精製し、(10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-3,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン・ビス-トリフルオロ酢酸塩(18mg、26.8%)を白色固体として得た。MS(E SI) m/z: 621.2 (M+H)⁺および623.1 (M+2+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 8.82(s, 1H)、8.72(d, J=0.8Hz, 1H)、8.63(d, J=5.0Hz, 1H)、8.54(dd, J=5.0、1.4Hz, 1H)、7.80-7.78(m, 2H)、7.70(dd, J=8.1、1.5Hz, 1H)、7.68-7.64(m, 1H)、7.61-7.57(m, 2H)、7.51(dd, J=8.0、5.0Hz, 1H)、6.33(d, J=0.8Hz, 1H)、5.95(dd, J=12.7、4.7Hz, 1H)、2.66-2.61(m, 1H)、2.13(t, J=12.7Hz, 1H)、1.91(t, J=9.9Hz, 2H)、1.47-1.39(m, 2H)、0.87(d, J=7.2Hz, 3H); HPLC分析(方法A): RT=8.18分、純度=98.3%; 第XIa因子 Ki=2.8nM、血漿カリクレイン Ki=190nM

【0838】

実施例122

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化267】



【0839】

6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(0.014g、0.046ミリモル)(中間体9にて記載されるように調製)のACN(1ml)中懸濁液を含有するバイアル(4ml)に、HATU(0.019g、0.051ミリモル)およびDBU(0.009ml、0.060ミリモル)を添加した。20分後、(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.0155g、0.046ミリモル)(中間体43にて記載されるように調製)/DMF(1.0ml)を室温にて添加した。3時間後、その粗混合物を逆相クロマトグラフィー(フェノメネクス(

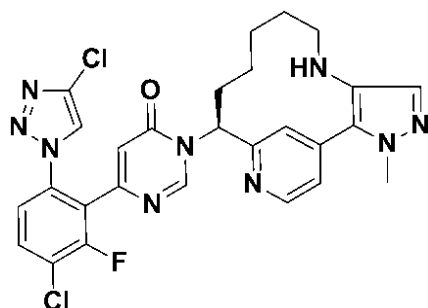
登録商標) ルナ・アキシア 5 μ 30 x 100 mm カラム、溶媒 A : 20% ACN - 80% H₂O - 0.1% TFA ; 溶媒 B : 80% ACN - 20% H₂O - 0.1% TFA) に付して精製し、(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3,4,7,16 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン (1.7 mg、5.86%) を得た。MS (ESI) m/z : 626 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.35 (s, 1H)、8.74 (s, 1H)、8.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、8.60 - 8.53 (m, 2H)、8.12 - 7.97 (m, 2H)、7.93 - 7.86 (m, 2H)、7.85 - 7.71 (m, 2H)、6.41 (s, 1H)、5.57 (d, J = 9.9 Hz, 1H)、2.46 - 2.39 (m, 1H)、2.04 - 1.95 (m, 1H)、1.79 (d, J = 10.7 Hz, 1H)、1.42 (d, J = 6.9 Hz, 1H)、1.24 (brs, 1H)、0.99 (d, J = 6.6 Hz, 4H); HPLC 分析 (方法 C) : RT = 1.52 分、純度 = 100.0%; 第 XI a 因子 Ki = 0.16 nM、血漿カリクレイン Ki = 34 nM

【0840】

実施例 123

6 - [3 - クロロ - 6 - (4 - クロロ - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロフェニル] - 3 - [(9R, 13S) - 3,9 - ジメチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 13 - イル] - 3,4 - ジヒドロピリミジン - 4 - オンの調製

【化 268】



【0841】

123A. (9R, 13S) - 3,9 - ジメチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 13 - アミンの調製

(9R, 13S) - 13 - アミノ - 3,9 - ジメチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン・ジ塩酸塩 (45 mg、0.121 ミリモル) (中間体 32 にて記載されるように調製) の THF (3022 μ l) 中溶液に、BH₃・THF 複合体 (1813 μ l、1.813 ミリモル) を添加した。該反応物を密封し、60℃で4.5時間加熱した。MeOH を添加し、つづいて 1.25 M HCl/MeOH (2 ml) を加えた。その混合物を密封し、60℃で1時間加熱した。さらに 0.5 mL の HCl/MeOH を加え、60℃で1時間加熱し、ついで室温に一夜冷却した。さらに 0.5 mL の 4 N HCl/ジオキサンを添加し、その溶液を 65℃で5時間加熱した。反応混合物を濃縮した。その残渣を MeOH に溶かし、逆相プレパラティブ HPLC に付して精製した。濃縮し、NaHCO₃ のカートリッジを通した後、(9R, 13S) - 3,9 - ジメチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 13 - アミン (28 mg、81%) を無色油として得た。MS (ESI) m/z : 286.5 (M+H)⁺

【0842】

1 2 3 B. 6- [3-クロロ-6- (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) -2-フルオロフェニル] -3- [(9R,13S) -3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] -3,4-ジヒドロピリミジン-4-オンの調製

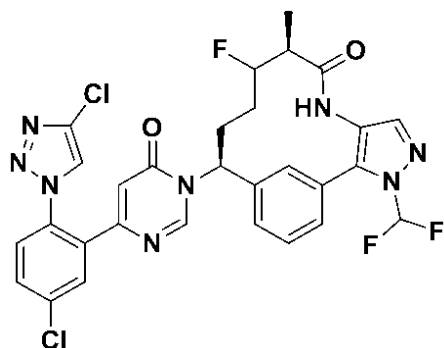
6- [3-クロロ-6- (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) -2-フルオロフェニル] -3- [(9R,13S) -3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] -3,4-ジヒドロピリミジン-4-オン・トリフルオロ酢酸塩 (12.5mg、収率30.4%) は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、
 (9R,13S) -3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-アミン (6.5mg、0.020ミリモル) を用いることにより調製された。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H)、8.84 (d, J=5.1 Hz, 1H)、8.35 (s, 1H)、8.09-8.04 (m, 1H)、7.90-7.83 (m, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.59-7.53 (m, 2H)、6.62 (s, 1H)、6.17 (dd, J=12.5、4.8 Hz, 1H)、4.02 (s, 3H)、2.97 (d, J=10.6 Hz, 1H)、2.53 (brs, 1H)、2.34-2.19 (m, 1H)、2.17-2.05 (m, 1H)、2.04-1.75 (m, 2H)、1.56 (t, J=12.3 Hz, 1H)、1.23 (brs, 1H)、0.86 (d, J=7.3 Hz, 3H)、0.75-0.40 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 594.2 (M+H)⁺; HPLC分析 (方法A): RT=6.97分、純度=99.1%; 第XIa因子 Ki=2 nM、血漿カリクレイン Ki=690 nM

【0843】

実施例124

(9S,13S) -13- {4- [5-クロロ-2- (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -3- (ジフルオロメチル) -10-フルオロ-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化269】



【0844】

124A. N- [(9S,13S) -3- (ジフルオロメチル) -10-フルオロ-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチルの調製

Fe₂(C₂O₄)₃・6H₂O (2.797g、5.78ミリモル) をH₂O (30ml) 含有のRBFに添加した。その懸濁液を水浴 (50℃) で加温して溶解しやすくした。3時間後、その透明で黄色の溶液を0℃に冷却し、Arでパージした。20分後、SELECTFLUOR (登録商標) (2.048g、5.78ミリモル) /ACN (5ml) を添加し、つづいてN- [(9R,10E,13S) -3- (ジフルオロメチル) -9-メ

チル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.500 g、1.156 ミリモル) (実施例35Dにて記載されるように調製) / ACN (10 ml) を滴下して加えた。5分後、NaBH₄ (0.350 g、9.25 ミリモル) を5分間にわたって2回に分けて添加した。15分後、該反応混合物を室温になるようにした。1時間後、反応混合物を水性NH₄OH (28-30%; 15 mL) でクエンチさせた。30分後、該反応混合物を濾過し、集めた固体をEtOAcで洗浄した。有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して異性体の粗混合物を得た。該材料をキラルパック (登録商標) IC、21 x 250 mm、5 μを用い、10% MeOH / 90% CO₂ で75 ml / 分、150 バール、40 °Cを用いて溶出するキラル精製に付した。最初に溶出する異性体はN-[(9S,13S)-3-(ジフルオロメチル)-10-フルオロ-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチル (99.5% ee; 38 mg、7.26%) に帰属し、次に溶出する異性体はN-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-11-フルオロ-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチル (99.5% ee; 34 mg、6.50%) ; MS (ESI) m/z : 397 (M-tBu)⁺ に帰属した。

10

【0845】

20

124B. (9S,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-10-フルオロ-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン

最初に溶出する異性体のN-[(9S,13S)-3-(ジフルオロメチル)-10-フルオロ-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.038 g、0.084 ミリモル) をHCl (ジオキサン中4.0 M)

30

(0.420 ml、1.680 ミリモル) で処理した。最少量のMeOHを添加して溶解しやすくした。2時間後、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をMeOHに溶かし、NaHCO₃カートリッジ (ストラト・スフェアSPE; 500 mg、0.90 ミリモルのローディング) に通した。濾液を濃縮し、遊離塩基はとりあえず傍らに置いた。別途、6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール (0.026 g、0.084 ミリモル) (中間体9にて記載されるように調製) の白色のACN (1.120 ml) 中懸濁液を含有するフラスコに、HATU (0.035 g、0.092 ミリモル) およびDBU (0.016 ml、0.109 ミリモル) を添加した。20分後、その遊離塩基 / DMF (1 ml) を添加し、得られた懸濁液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を逆相クロマトグラフィー (サンファイア (SunFire) C18 5 μ 30 x 100 mm カラム、10分間の勾配; 溶媒A: 20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA; 溶媒B: 80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA) に付して精製した。純粋なフラクションを有機液から取り出し、残りの水相を凍結乾燥させて(9S,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-10-フルオロ-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (18.2 mg、33.3%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 643 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) δ 8.83 (s, 1H)、8.40-8.38 (m, 1H)、7.93 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.80-7.75 (m, 2H)、7.71-7.68 (m, 1H)、7.66-7.62 (m

40

50

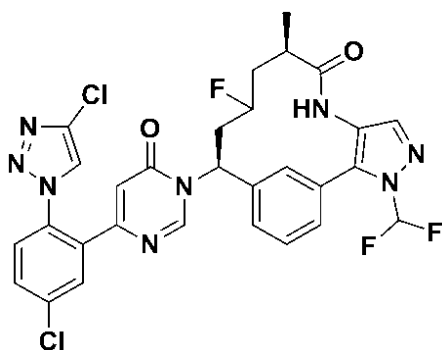
, 3 H)、7.54 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H)、7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H)、6.46 (d, $J=0.8$ Hz, 1 H)、5.92 (dd, $J=13.3$ 、4.5 Hz, 1 H)、5.38–5.25 (m, 1 H)、3.19–3.14 (m, 1 H)、2.48–2.41 (m, 1 H)、2.27 (ddt, $J=12.9$ 、8.7、4.2 Hz, 1 H)、1.85–1.75 (m, 1 H)、1.05 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H)、0.99–0.83 (m, 1 H); HPLC分析(方法A): RT=9.3分、純度=99.5%; 第X I a 因子 $K_i=0.1$ nM、血漿カリクレイン $K_i=24$ nM

【0846】

実施例125

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-11-フルオロ-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化270】



【0847】

実施例124Aで次に溶出する異性体の、N-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-11-フルオロ-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.034g、0.075ミリモル)をHCl(ジオキサン中4.0M)(0.376ml、1.50ミリモル)で処理した。最少量のMeOHを添加し、溶解しやすくした。2時間後、該反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をMeOHに溶かし、NaHCO₃カートリッジ(ストラト・スフェアSPE; 500mg、0.90ミリモルのローディング)に通した。濾液を濃縮し、遊離塩基をとりあえず傍らに置いた。別途、白色の6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(0.023g、0.075ミリモル)(中間体9にて記載されるように調製)のACN(1.120ml)中懸濁液を含有するフラスコに、HATU(0.031g、0.083ミリモル)およびDBU(0.015ml、0.098ミリモル)を添加した。20分後、その遊離塩基/DMF(1ml)を添加し、得られた懸濁液を室温で一夜攪拌した。該反応混合物を逆相クロマトグラフィー(サンファイア C18 5μ 30x100mmカラム、10分間の勾配; 溶媒A: 20% ACN-80% H₂O-0.1% TFA; 溶媒B: 80% ACN-20% H₂O-0.1% TFA)に付して精製した。純粋なフラクションを濃縮して、大部分のACNを除去し、残り音水相を凍結乾燥させて(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-11-フルオロ-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(8.9mg、18.2%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 643 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 8.35(s, 1H)、8.20(s, 1H)、7.88(d, $J=2.5$ Hz, 1H)、7.80(s, 1H)、7.76–7.74(m, 1H)、7.70(s, 1H

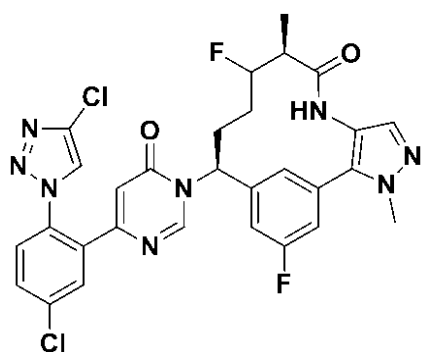
)、7.69–7.60 (m, 3H)、7.57–7.51 (m, 1H)、6.44 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H)、6.11 (dd, $J = 13.1$ 、 2.9 Hz, 1H)、4.55–4.40 (m, 1H)、2.96–2.83 (m, 1H)、2.76–2.69 (m, 1H)、2.47–2.38 (m, 1H)、2.21–2.12 (m, 1H)、2.03–1.92 (m, 1H)、1.26 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); HPLC分析(方法A): 9.41分、純度=99.5%; 第XIa因子 $K_i = 20$ nM、血漿カリクレイン $K_i = 2,400$ nM

【0848】

実施例126

(9S, 13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(4–クロロ–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–10,16–ジフルオロ–3,9–ジメチル–3,4,7–トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化271】



【0849】

126A. N–[(9S, 13S)–10,16–ジフルオロ–3,9–ジメチル–8–オキソ–3,4,7–トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–13–イル]カルバミン酸エステル調製の調製

$\text{Fe}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2.16 g、4.46ミリモル)を H_2O (30 ml)含有のRBFに添加した。懸濁液を水浴(50℃)で加温させて溶解しやすくした。3時間後、透明で黄色の溶液を0℃に冷却し、Arでパージした。20分後、SELECT FLUOR(登録商標)(1.58 g、4.46ミリモル)/ACN(5 ml)を添加し、つづいてN–[(9R, 10E, 13S)–16–フルオロ–3,9–ジメチル–8–オキソ–3,4,7–トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,10,14,16–ヘキサエン–13–イル]カルバミン酸tert–ブチル(0.370 g、0.893ミリモル)(中間体29Dにて記載されるように調製)/ACN(10 ml)を滴下して加えた。5分後、 NaBH_4 (0.270 g、7.14ミリモル)を5分間にわたって2回に分けて添加した。15分後、反応混合物を加温して室温にした。1時間後、該反応混合物を28–30%水性 NH_4OH (15 ml)でクエンチさせた。30分後、反応混合物を濾過し、固体をEtOAcで洗浄し、有機液をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して異性体の粗混合物を得た。該材料をキラルパック(登録商標)IC、21x250 mm、5 μ を用い、10% EtOH/90% CO_2 、45 ml/分、150バール、40℃で溶出して用いるキラル精製に供した。最初に溶出する異性体はN–[(9S, 13S)–10,16–ジフルオロ–3,9–ジメチル–8–オキソ–3,4,7–トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–13–イル]カルバミン酸tert–ブチル(99.5% ee; 68 mg、17.50%)に帰属し、次に溶出する異性体をN–[(9R, 13S)–11,16–ジフルオロ–3,9–ジメチル–8–オキソ–3,4,7–トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–13–イル]カルバミン酸tert–ブチル(99.5% ee; 32 mg、8.3%)に帰属させ

た。435 (M+H)⁺

【0850】

126B. (9S, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 10, 16 - ジフルオロ - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7 - トリアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オンの調製

N - [(9S, 13S) - 10, 16 - ジフルオロ - 3, 9 - ジメチル - 8 - オキソ - 3, 4, 7 - トリアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 13 - イル] カルバミン酸tert - ブチル (0.034 g、0.078 ミリモル) に帰属する最初に溶出した異性体を4M HCl / ジオキサン (0.391 ml、1.570 ミリモル) で処理した。最少量のMeOHを添加し、溶けやすくした。2時間後、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をMeOHに溶かし、NaHCO₃ カートリッジ (ストラト・スフェアSPE; 500mg、0.90 ミリモルのローディング) に通した。濾液を濃縮し、遊離塩基をとりあえず傍らに置いた。別途、6 - (5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - オール (0.024 g、0.078 ミリモル) (中間体9にて記載されるように調製) の白色のACN (1.120 ml) 中懸濁液を含有するフラスコに、HATU (0.033 g、0.086 ミリモル) およびDBU (0.015 ml、0.102 ミリモル) を添加した。20分後、遊離塩基 / DMF (1 ml) を添加し、得られた懸濁液を室温で一夜攪拌した。該反応混合物を逆相クロマトグラフィー (サンファイア C18 5 μ 30 x 100 mm カラム、10 分間の勾配; 溶媒A: 20% ACN - 80% H₂O - 0.1% TFA; 溶媒B: 80% ACN - 20% H₂O - 0.1% TFA) に付して精製した。純粋なフラクションを濃縮して大部分のACNを除去し、残りの水相を凍結乾燥させて (9S, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 10, 16 - ジフルオロ - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7 - トリアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン (18.5 mg、37.5%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z: 643 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) δ 8.81 (s, 1H)、8.39 (s, 1H)、7.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、7.80 - 7.76 (m, 1H)、7.72 - 7.68 (m, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.40 (s, 1H)、7.31 (dt, J = 9.0、1.8 Hz, 1H)、7.06 - 7.02 (m, 1H)、6.44 (s, 1H)、5.91 (dd, J = 13.5、4.4 Hz, 1H)、5.37 - 5.25 (m, 1H)、4.04 (s, 3H)、3.16 (ddd, J = 11.3、7.1、3.9 Hz, 1H)、2.48 - 2.41 (m, 1H)、2.30 - 2.24 (m, 1H)、1.88 - 1.77 (m, 1H)、1.05 (d, J = 6.9 Hz, 3H)、0.99 - 0.86 (m, 1H); HPLC分析 (方法A): RT = 8.84 分、純度 = 99.5%; 第Xia因子 Ki = 0.1 nM、血漿カリクレイン Ki = 12 nM

【0851】

実施例127

(9S, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 10, 16 - ジフルオロ - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7 - トリアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オンの調製

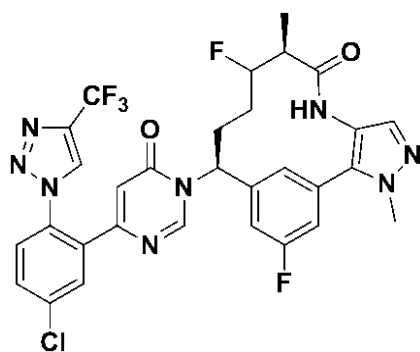
10

20

30

40

【化 2 7 2】



【0 8 5 2】

N-[(9S,13S)-10,16-ジフルオロ-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.034g、0.078ミリモル)(実施例126Aにて記載されるように調製)に帰属する最初に溶出する異性体を、HCl(ジオキサン中4.0M)(0.391ml、1.570ミリモル)で処理した。最少量のMeOHを添加し、溶けやすくした。2時間後、該反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をMeOHに溶かし、NaHCO₃カートリッジ(ストラト・スフェアSPE; 500mg、0.90ミリモルのローディング)に通した。濾液を濃縮し、その遊離塩基をとりあえず傍らに置いた。別途、6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール(0.027g、0.078ミリモル)(中間体15にて記載されるように調製)の白色のACN(1.120ml)中懸濁液を含有するフラスコに、HATU(0.033g、0.086ミリモル)およびDBU(0.015ml、0.102ミリモル)を加えた。20分後、その遊離塩基/DMF(1mL)を添加し、得られた懸濁液を室温で一夜攪拌した。その反応混合物を逆相クロマトグラフィー(サンファイア C18 5μ 30x100mmカラム、勾配を10分間とする; 溶媒A: 20%ACN-80%H₂O-0.1%TFA; 溶媒B: 80%ACN-20%H₂O-0.1%TFA)に付して精製した。純粋なフラクションを有機液から取り出し、残りの水相を凍結乾燥させて(9S,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-10,16-ジフルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(23mg、44.2%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 659.2(M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 8.87(d, J=0.8Hz, 1H)、8.77(s, 1H)、7.95(d, J=2.2Hz, 1H)、7.82-7.78(m, 1H)、7.76-7.71(m, 1H)、7.50(s, 1H)、7.39(s, 1H)、7.33-7.28(m, 1H)、6.99(dt, J=9.3、1.8Hz, 1H)、6.51(d, J=0.8Hz, 1H)、5.91(dd, J=13.3、4.5Hz, 1H)、5.37-5.24(m, 1H)、4.07-4.02(m, 3H)、3.15(ddd, J=11.5、7.2、3.9Hz, 1H)、2.42(tt, J=13.2、4.0Hz, 1H)、2.23(tt, J=13.0、4.0Hz, 1H)、1.85-1.78(m, 1H)、1.05(d, J=6.9Hz, 3H)、0.96-0.87(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=9.26分、純度=99.7%; 第XIa因子 Ki=0.1nM、血漿カリクレイン Ki=10nM

【0 8 5 3】

実施例128

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12

10

20

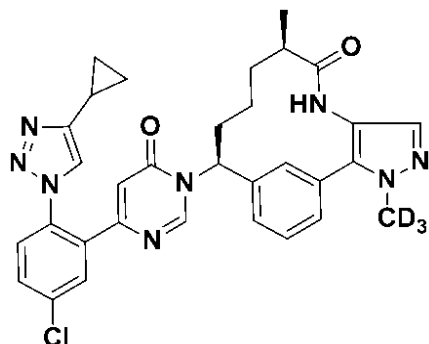
30

40

50

. 3. 1. 0^{2, 6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オンの調製

【化273】



【0854】

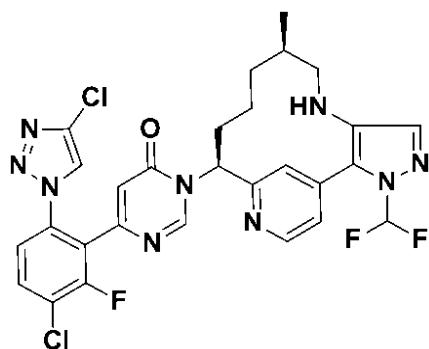
(9R, 13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3 - (²H₃) メチル-9-メチル-3, 4, 7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2, 6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン (1.68 mg、収率15%) は、実施例167に記載の操作と同様の方法にて、(9R, 13S) - 13-アミノ-3 - (²H₃) メチル-9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2, 6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン (5.35 mg、0.018ミリモル) (中間体33にて記載されるように調製) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 598.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.17 (s, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.83 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.68 (dd, J=8.4、2.4 Hz, 1H)、7.59-7.55 (m, 3H)、7.49 (s, 1H)、7.32 (d, J=7.3 Hz, 1H)、6.23 (s, 1H)、5.81 (dd, J=13.1、3.4 Hz, 1H)、2.53-2.26 (m, 2H)、2.13-1.80 (m, 3H)、1.63-1.49 (m, 2H)、1.27-1.09 (m, 4H)、1.01-0.91 (m, 2H)、0.78-0.69 (m, 2H); HPLC分析 (方法A): RT=8.15分、純度=95.3%; 第XIa因子 Ki=2 nM、血漿カリクレイン Ki=280 nM

【0855】

実施例129

6 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 2-フルオロフェニル] - 3 - [(9R, 13S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2, 6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル] - 3, 4-ジヒドロピリミジン-4-オンの調製

【化274】



【0856】

6 - [3-クロロ-6 - (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -

10

20

30

40

50

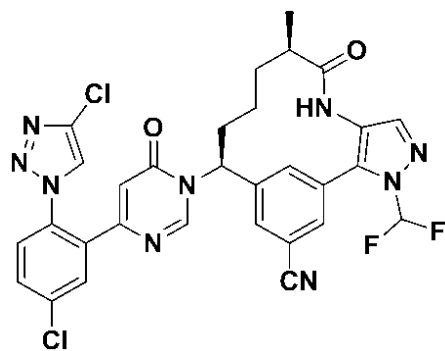
2-フルオロフェニル]-3-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-3,4-ジヒドロピリミジン-4-オンは、実施例123に記載の操作と同様の方法にて、(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(中間体30にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.99(s, 1H)、8.73(d, J=5.3Hz, 1H)、8.32(s, 1H)、8.30(s, 1H)、7.86(dd, J=8.6、7.7Hz, 1H)、7.57(s, 1H)、7.56-7.52(m, 2H)、7.49(d, J=5.1Hz, 1H)、6.61(s, 1H)、6.18(dd, J=12.5、5.1Hz, 1H)、2.67(d, J=11.7Hz, 1H)、2.36-2.22(m, 1H)、2.19-1.99(m, 3H)、1.82(brs, 1H)、1.49(brs, 1H)、1.24(m, 1H)、0.76(d, J=7.3Hz, 3H)、0.45(brs, 1H); MS(ESI) m/z: 630.2(M+H)⁺; HPLC分析(方法A): RT=11.06分、純度=99.3%; 第XIa因子 Ki=0.8nM、血漿カリクレイン Ki=880nM

【0857】

実施例130

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-16-カルボニトリルの調製

【化275】



【0858】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-16-カルボキシアミド(実施例84に記載)、(0.004g、5.98マイクロモル)/ACN(0.3mL)を0℃に冷却し、それに数滴のピリジンを、次にPOCl₃(0.91mg、5.98マイクロモル)を添加した。2時間後、反応物を濃縮し、プレパラティブLCMSに付して精製して(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-16-カルボキシアミド(1.7mg、43%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 650.3(M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.39(s, 1H)、8.71(s, 1H)、8.56(s, 1H)、7.95(d, J=1.4Hz, 2H)、7.89(t, J=2.9Hz

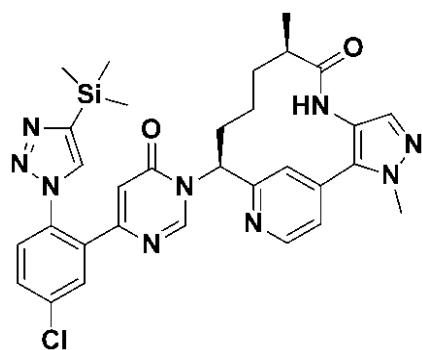
, 3 H)、7.87–7.80 (m, 2 H)、7.77–7.71 (m, 1 H)、6.40 (s, 1 H)、5.55 (d, J=10.5 Hz, 1 H)、1.98–1.79 (m, 2 H)、1.52–1.36 (m, 1 H)、1.12 (br s, 1 H)、1.04–0.98 (m, 1 H)、0.96 (d, J=6.9 Hz, 3 H); HPLC分析(方法C) RT=1.76分、純度=99%;第XIa因子 Ki=0.2 nM、血漿カリクレイン Ki=29 nM

【0859】

実施例131

(9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリメチルシリル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化276】



【0860】

131A. 6–{5–クロロ–2–[4–(トリメチルシリル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}ピリミジン–4–オール・臭化水素酸塩の調製

4–{5–クロロ–2–[4–(トリメチルシリル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–メトキシピリミジン(0.027g、0.075ミリモル)(中間体9にて記載されるように調製)の透明で黄色のAcOH(0.75ml)および48%水性HBr(0.42ml、3.75ミリモル)中溶液を65℃に加温した。1.5時間後、該反応物を濃縮した。MeOHを添加し、反応混合物を濃縮した。この操作を繰り返し(2x)、86:14の6–{5–クロロ–2–[4–(トリメチルシリル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}ピリミジン–4–オール・臭化水素酸塩および6–[5–クロロ–2–(1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]ピリミジン–4–オール・臭化水素酸塩(0.0294g、収率92%)の混合物を灰白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 346.0 (M+H)⁺

【0861】

131B. (9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリメチルシリル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリメチルシリル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩(0.0087g、収率16%)は、実施例128に記載の操作と同様の方法にて、6–{5–クロロ–2–[4–(トリメチルシリル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}ピリミジン–4–オール・臭化水素酸塩、および(9R,13S)–13–アミノ–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシク

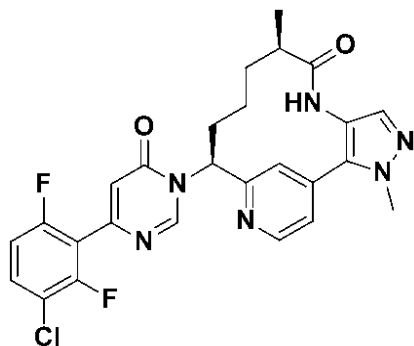
ロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (中間体 32 にて記載されるように調製) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 628.4 (M+H)⁺ および 630.5 (M+2+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.84 (s, 1H)、8.71 (d, J=5.1 Hz, 1H)、8.17 (s, 1H)、7.88 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.72 (dd, J=8.6、2.4 Hz, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.51 (dd, J=5.2、1.4 Hz, 1H)、7.48 (s, 1H)、6.13 (s, 1H)、5.98 (dd, J=12.7、4.3 Hz, 1H)、4.04 (s, 3H)、2.74-2.66 (m, 1H)、2.32-2.21 (m, 1H)、2.12-1.90 (m, 2H)、1.66-1.53 (m, 1H)、1.53-1.39 (m, 1H)、0.99 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.73-0.58 (m, 1H)、0.29 (m, 9H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -77.51 (br s, 1F); HPLC 分析 (方法 X): RT=6.62 分、純度=93.5%; 第 X I a 因子 Ki=29 nM、血漿カリクレイン Ki=760 nM

【0862】

実施例 132

(9R,13S)-13-[4-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 277】



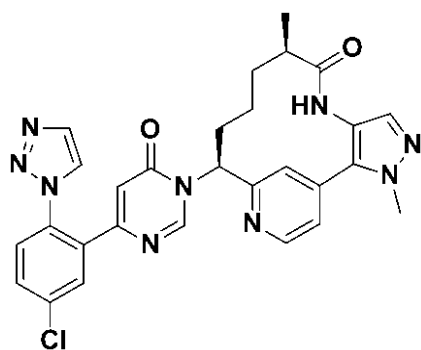
【0863】

6-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-オール (0.013 g、0.054 ミリモル) (中間体 4 にて記載されるように調製)、および HATU (0.027 g、0.070 ミリモル) の白色の ACN (0.54 ml) 中懸濁液を含有する 1 ドラムのバイアルに、DBU (0.012 ml、0.081 ミリモル) を添加した。得られた明黄色溶液を室温で 20 分間攪拌した、時間経過後、この溶液はくすんだ黄橙色になった。次に、透明で褐色の (9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン、2HCl (0.020 g、0.054 ミリモル) (中間体 32 にて記載されるように調製)、および DBU (0.016 ml、0.107 ミリモル) の DMF (0.54 ml) 中溶液を添加した。2.5 時間後、該反応を停止させた。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S)-13-[4-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (0.0152 g、収率 43%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 525.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.04 (s, 1H)、8.75 (d, J=5.0 Hz, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.63 (dddd, J=9.1、8.3、5.5 Hz, 1H)、7.55-7.51 (m, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.14 (td, J=9.1、1.7 Hz, 1H)、6.66 (d, J=0.6 Hz,

1H)、6.10–6.02 (m, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.76–2.68 (m, 1H)、2.37 (tt, J=12.8、4.5 Hz, 1H)、2.15–2.04 (m, 2H)、1.68–1.58 (m, 1H)、1.56–1.45 (m, 1H)、1.02 (d, J=6.9 Hz, 3H)、0.80–0.65 (m, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz、 CD_3OD) δ –77.53 (s)、–114.79 (d, J=4.3 Hz)、–115.50 (d, J=4.3 Hz); HPLC分析(方法A): RT=7.37分、純度=99.7%; 第XIa因子 Ki=33 nM、血漿カリクレイン Ki=290 nM
【0864】

実施例133

(9R,13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩の調製
【化278】



【0865】

(9R,13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩(14 mg、収率38%)は、実施例132に記載の操作と同様の方法にて、6–(3–クロロ–2,6–ジフルオロフェニル)ピリミジン–4–オール(0.015 g、0.054ミリモル)(中間体8にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 558.4 (M+H)⁺; ^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) δ 8.83 (s, 1H)、8.71 (d, J=5.0 Hz, 1H)、8.21 (s, 1H)、7.89 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.84 (br s, 1H)、7.72 (dd, J=8.4、2.3 Hz, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.62 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.51 (dd, J=5.1、1.5 Hz, 1H)、7.48 (s, 1H)、6.18 (s, 1H)、6.00–5.93 (m, 1H)、4.04 (s, 3H)、2.73–2.66 (m, 1H)、2.31–2.23 (m, 1H)、2.11–1.91 (m, 2H)、1.64–1.54 (m, 1H)、1.51–1.40 (m, 1H)、1.00 (d, J=6.9 Hz, 3H)、0.72–0.59 (m, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz、 CD_3OD) δ –77.37 (s); HPLC分析(方法A): RT=6.22分、純度=99.2%; 第XIa因子 Ki=1.8 nM、血漿カリクレイン Ki=110 nM

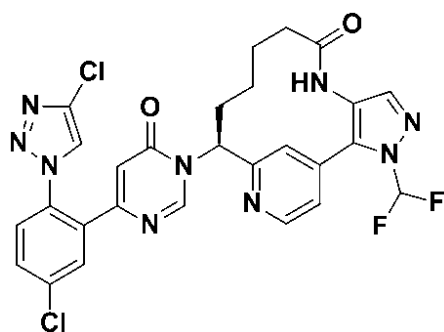
【0866】

実施例134

(13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(4–クロロ–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3–(ジフルオロメチル)–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ

酢酸塩の調製

【化279】



10

【0867】

134A. N-[(1S)-1-{4-[4-(ブター3-エンアミド)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

冷却(-5℃)した、N-[(1S)-1-{4-[4-(ブター3-エンアミド)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.608g、1.60ミリモル)(中間体30Cにて記載されるように調製)の黄色のEtOAc(10.1ml)中溶液に、ブター3-エン酸(0.14ml、1.60ミリモル)およびピリジン(0.26ml、3.21ミリモル)を添加した。次に、T3P(登録商標)(EtOAc中50%、1.43ml、2.40ミリモル)を滴下して加えた。得られた橙色の溶液を加温して室温にした。2時間後、該反応物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して重量が0.702gの黄色泡沫体を得た。順相クロマトグラフィーに付して精製し、N-[(1S)-1-{4-[4-(ブター3-エンアミド)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.374g、収率52%)を白色泡沫体として得た。MS(ESI) m/z: 448.2(M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 8.65(d, J=4.7Hz, 1H)、8.04(s, 1H)、7.44(s, 1H)、7.40(t, J=58.0Hz, 1H)、7.36(d, J=4.4Hz, 1H)、5.92(ddt, J=17.1、10.2、7.0Hz, 1H)、5.80(ddt, J=17.2、10.2、6.9Hz, 1H)、5.19-5.13(m, 2H)、5.12-5.03(m, 2H)、4.81-4.75(m, 1H)、3.08(d, J=6.9Hz, 2H)、2.67-2.59(m, 1H)、2.54-2.46(m, 1H)、1.42(s, 9H); ¹⁹F NMR(471MHz、CD₃OD) δ -93.82(brs)

20

30

【0868】

134B. N-[(10E,13S)-3-(ジフルオロメチル)-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

40

N-[(1S)-1-{4-[4-(ブター3-エンアミド)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン-2-イル}ブター3-エン-1-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.374g、0.836ミリモル)のDCE(20.89ml)中溶液をAr(3x)でパージした。その反応混合物に第2世代グラブス触媒(0.284g、0.334ミリモル)を添加した。マイクロ波バイアルを密封し、該反応物をマイクロ波にて115℃で1時間加熱した。該反応物を室温に冷却して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付して精製し、N-[(10E,13S)-3-(ジフルオロメチル)-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.106g、収率30%)を褐色残渣として得た。MS(ESI)

50

m/z : 420.1 (M+H)⁺

【0869】

134C. N-[(13S)-3-(ジフルオロメチル)-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

N-[(10E,13S)-3-(ジフルオロメチル)-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.105 g、0.250ミリモル)の透明で橙色-褐色のEtOH(5.0ml)中溶液をArで数分間バージした。次に、10%Pd/C(0.027 g、0.025ミリモル)を添加し、その懸濁液をH₂気体で55psiに加圧した。17時間後、セライト(登録商標)を添加した。反応物をナイロンフィルターを通して濾過し、EtOHで溶出して、透明で橙色の溶液を得た。濾液を濃縮し、透明で橙色の残渣を得た。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、そのフラクションを飽和NaHCO₃で中和し、濃縮した後、白色固体を得た。固体をEtOAcと水の間に分配し、層を分離した。水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮し、N-[(13S)-3-(ジフルオロメチル)-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.0518 g、収率49%)を白色固体として得た。

MS(ESI) m/z : 422.1 (M+H)⁺

【0870】

134D. (13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・ビス-塩酸塩の調製

N-[(13S)-3-(ジフルオロメチル)-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.0518 g、0.123ミリモル)の透明で無色のジオキサン中4M HCl(1.54ml、6.15ミリモル)中溶液を室温で攪拌した。5分後、白色沈殿物が形成した。1時間後、反応物を濃縮して、(13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・ビス-塩酸塩(0.0503 g、収率104%)を灰白色固体として得た。MS(ESI) m/z : 322.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 8.82(d, J=5.2Hz, 1H)、7.72(s, 1H)、7.59(dd, J=60.0、57.2Hz, 1H)、7.58(d, J=5.2Hz, 1H)、7.54(s, 1H)、4.61(dd, J=11.1、5.1Hz, 1H)、2.45(ddd, J=12.6、7.4、2.3Hz, 1H)、2.22-2.13(m, 1H)、2.06-1.99(m, 1H)、1.87-1.71(m, 2H)、1.67-1.57(m, 1H)、1.52-1.42(m, 1H)、0.84-0.73(m, 1H); ¹⁹F NMR(471MHz, CD₃OD) δ -89.17(d, J=228.9Hz, 1F)、-98.00(d, J=227.5Hz, 1F)

【0871】

134E. (13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(0.016 g、0.051ミリモル)(中間体9にて記載されるように調製)、およびHATU(0.025 g、0.066ミリモル)の黄色のA

10

20

30

40

50

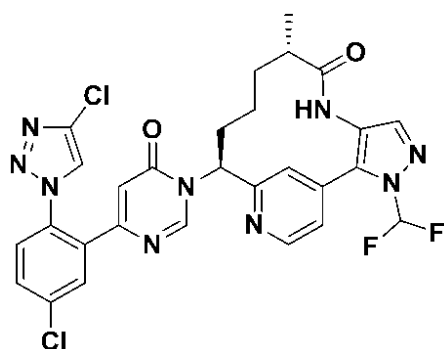
CN (0.51 ml) 中溶液を含有する1ドラムのバイアルに、DBU (0.011 ml、0.076 ミリモル) を添加した。得られた黄橙色溶液を室温で20分間攪拌した。時間経過後、該溶液は光沢のない黄橙色となった。次に、(13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・ビス-塩酸塩 (0.020 g、0.051 ミリモル) およびDBU (0.015 ml、0.101 ミリモル) の透明で黄色のDMF (0.51 ml) 中溶液を添加した。該反応物を室温で攪拌した。3時間後、該反応物を飽和NH₄Clでクエンチさせた。混合物をEtOAcと水の間に分配させ、層を分離した。水層をEtOAc (2x) で抽出した。有機層を合わせ、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して透明で黄色の残渣を0.040 gの重量で得た。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (0.0175 g、収率47%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z: 612.2 (M+H)⁺ および614.1 (M+2+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆、60℃) δ 9.28 (s, 1H)、8.78 (d, J=0.5 Hz, 1H)、8.72 (d, J=5.0 Hz, 1H)、8.64 (s, 1H)、7.91 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.89 (t, J=57.8 Hz, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.81-7.78 (m, 1H)、7.72 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.64 (d, J=0.6 Hz, 1H)、7.42 (dd, J=5.1、1.2 Hz, 1H)、6.32 (d, J=0.8 Hz, 1H)、5.93 (dd, J=12.7、4.4 Hz, 1H)、2.41-2.36 (m, 1H)、2.29-2.20 (m, 1H)、2.00-1.87 (m, 3H)、1.64-1.53 (m, 1H)、1.44-1.33 (m, 1H)、0.76-0.66 (m, 1H); ¹⁹F NMR (471 MHz、DMSO-d₆) δ -73.75 (brs)、-90.34 (d, J=227.4 Hz)、-95.01 (d, J=228.9 Hz); HPLC分析 (方法A): RT=7.78分、純度=99.8%

【0872】

実施例135

(9S,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化280】



【0873】

135A. ((1S)-1-(4-(1-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルブター-3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

N₂をフラッシュした250 mLのRBFに、(S)-(1-(4-(4-アミノ-1

ー（ジフルオロメチル）ー１Ｈーピラゾールー５ーイル）ピリジンー２ーイル）ブター３ーエンー１ーイル）カルバミン酸tertーブチル（１．８ｇ、４．７４ミリモル）（中間体３０℃にて記載されるように調製）、およびEtOAc（２０mL）の溶液を添加した。該溶液をー１０℃に冷却し、（±）ー２ーメチルブター３ーエン酸（０．４７５ｇ、４．７４ミリモル）、ピリジン（０．７６７mL、９．４９ミリモル）、およびT3P（登録商標）（４．２４mL、７．１２ミリモル）を添加した。冷却浴を取り外し、該溶液を室温にまで加温させ、ついで２０時間にわたって攪拌した。水（１５mL）およびEtOAc（１５mL）を添加し、混合物を３０分間攪拌した。有機相を分離し、水層をEtOAc（３０mL）で抽出した。有機抽出液を合わせ、ブライン（５０mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサン／EtOAcの勾配で溶出して精製し、ラセミ体の（（１Ｓ）ー１ー（４ー（１ー（ジフルオロメチル）ー４ー（２ーメチルブター３ーエンアミド）ー１Ｈーピラゾールー５ーイル）ピリジンー２ーイル）ブター３ーエンー１ーイル）カルバミン酸tertーブチル（１．７ｇ、３．５０ミリモル、収率７４％）を得た。MS（ESI） m/z：４６２．４ [M+H]⁺
【０８７４】

１３５Ｂ１． Nー〔（９Ｒ，１０Ｅ，１３Ｓ）ー３ー（ジフルオロメチル）ー９ーメチルー８ーオキソー３，４，７，１５ーテトラアザトリシクロ〔１２．３．１．０^２，６〕オクタデカー１（１８），２（６），４，１０，１４，１６ーヘキサエンー１３ーイル〕カルバミン酸tertーブチル、および

１３５Ｂ２． Nー〔（９Ｓ，１０Ｅ，１３Ｓ）ー３ー（ジフルオロメチル）ー９ーメチルー８ーオキソー３，４，７，１５ーテトラアザトリシクロ〔１２．３．１．０^２，６〕オクタデカー１（１８），２（６），４，１０，１４，１６ーヘキサエンー１３ーイル〕カルバミン酸tertーブチルの調製

N₂をフラッシュした、５００mLの三ツ口RBFに、（（１Ｓ）ー１ー（４ー（１ー（ジフルオロメチル）ー４ー（２ーメチルブター３ーエンアミド）ー１Ｈーピラゾールー５ーイル）ピリジンー２ーイル）ブター３ーエンー１ーイル）カルバミン酸tertーブチル（１．７ｇ、３．６８ミリモル）のEtOAc（１７５mL）中溶液を添加した。該溶液にArを１５分間散布した。第２世代グラブス触媒（０．７８２ｇ、０．９２１ミリモル）を一度に添加した。反応混合物を還流温度で２４時間加熱した。室温に冷却した後、溶媒を除去し、残渣を順相クロマトグラフィーに付し、DCM／MeOHの勾配で溶出して精製し、（ジアステレオマーを分割して）Nー〔（９Ｒ，１０Ｅ，１３Ｓ）ー３ー（ジフルオロメチル）ー９ーメチルー８ーオキソー３，４，７，１５ーテトラアザトリシクロ〔１２．３．１．０^２，６〕オクタデカー１（１８），２（６），４，１０，１４，１６ーヘキサエンー１３ーイル〕カルバミン酸tertーブチル（０．３３ｇ、０．７５ミリモル、収率２０％）およびNー〔（９Ｓ，１０Ｅ，１３Ｓ）ー３ー（ジフルオロメチル）ー９ーメチルー８ーオキソー３，４，７，１５ーテトラアザトリシクロ〔１２．３．１．０^２，６〕オクタデカー１（１８），２（６），４，１０，１４，１６ーヘキサエンー１３ーイル〕カルバミン酸tertーブチル（０．３４ｇ、０．７７ミリモル、収率２１％）を黄褐色固体として得た。両方のジアステレオマー：MS（ESI） m/z：４３４．３ [M+H]⁺

【０８７５】

１３５Ｃ． Nー〔（９Ｓ，１３Ｓ）ー３ー（ジフルオロメチル）ー９ーメチルー８ーオキソー３，４，７，１５ーテトラアザトリシクロ〔１２．３．１．０^２，６〕オクタデカー１（１８），２（６），４，１４，１６ーペンタエンー１３ーイル〕カルバミン酸tertーブチルの調製

Pd/C（０．０８２ｇ、０．０７８ミリモル）を、Nー〔（９Ｓ，１０Ｅ，１３Ｓ）ー３ー（ジフルオロメチル）ー９ーメチルー８ーオキソー３，４，７，１５ーテトラアザトリシクロ〔１２．３．１．０^２，６〕オクタデカー１（１８），２（６），４，１０，１４，１６ーヘキサエンー１３ーイル〕カルバミン酸tertーブチル（０．３３ｇ、０．７７５ミリモル）のEtOH（１５mL）中溶液を含有する１００mLのパール水添フラスコに添加した。該フラスコにN₂をパージし、H₂で５５psiに加圧し、５時間攪拌させた。反応物をセライト（登録商標）を通して濾過し、濃縮してNー〔（９Ｓ，１３Ｓ）ー３ー（ジフルオロメ

10

20

30

40

50

チル) - 9 - メチル - 8 - オキソ - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 13 - イル] カルバミン酸tert - ブチル (0.3 g、0.654ミリモル、収率84%) を黄褐色固体として得た。MS (ESI) m/z : 436.3 [M+H]⁺

【0876】

135D. (9S, 13S) - 13 - アミノ - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オンの調製

ジオキサン中4N HCl (5.00mL、20.0ミリモル) を、N - [(9S, 13S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 8 - オキソ - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 13 - イル] カルバミン酸tert - ブチル (0.300g、0.689ミリモル) のMeOH (5mL) 中溶液に添加した。該反応物を室温で1時間攪拌させた。該反応物を濃縮し、(9S, 13S) - 13 - アミノ - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン ビス - 塩酸塩 (0.24g、0.644ミリモル、収率93%) を褐色固体として得、次にそれをMeOH (1mL) に溶かし、透明で褐色の溶液を得た。該溶液を予め濯いだAGILENT (登録商標) ストラト・スフェアSPE PL-HCO₃ MP樹脂カートリッジに加えた。重力濾過に付し、MeOHで溶出して透明でわずかに黄色の濾液を得た。濃縮して(9S, 13S) - 13 - アミノ - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン (0.18g、94%) を淡黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 336.3 [M+H]⁺

【0877】

135E. (9S, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9S, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩は、実施例56に記載される操作と同様の方法において、6 - (5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - オール (0.221g、0.716ミリモル) (中間体9にて記載されるように調製)、および(9S, 13S) - 13 - アミノ - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン (0.021g、0.062ミリモル) を用いることにより調製され、(9S, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2 . 3 . 1 . 0^{2, 6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩 (0.16g、0.205ミリモル、収率29%) を得た。¹H NMR (400MHz、CD₃OD) δ 8.85 (s, 1H)、8.75 (d, J=5.1Hz, 1H)、8.37 (s, 1H)、7.93 (d, J=2.2Hz, 1H)、7.85-7.75 (m, 3H)、7.72-7.67 (m, 1H)、7.62 (s, 1H)、7.57-7.48 (m, 1H)、6.43 (s, 1H)、6.08 (dd, J=12.9、4.3Hz, 1H)、2.41-2.30 (m, 1H)

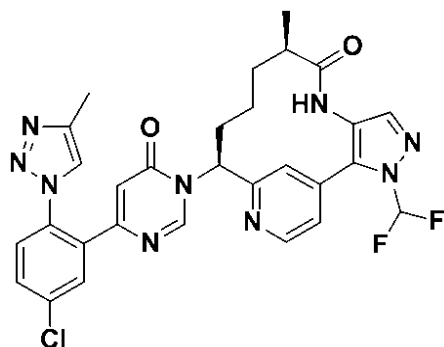
)、2.29–2.17 (m, 1H)、2.09–1.90 (m, 2H)、1.68–1.52 (m, 2H)、1.28 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)、0.93–0.81 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 626.3 $[M+H]^+$; HPLC分析 (方法A): RT=9.03分、純度=>95.0%; 第XIa因子 $K_i=1.7$ nM、血漿カリクレイン $K_i=35$ nM

【0878】

実施例136

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化281】



【0879】

136A. 4-[5-クロロ-2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-メトキシピリミジン・トリフルオロ酢酸塩の調製

冷却(0℃)した、4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン(0.095g、0.403ミリモル)(中間体8Aにて記載されるように調製)の透明で黄色のEtOH(5.0ml)中溶液に、ヒューニツヒ塩基(0.42ml、2.42ミリモル)を添加した。10分後、N'-[(2E)-1,1-ジクロロプロパン-2-イルイデン]-4-メチルベンゼン-1-スルホヒドラジド(0.242g、0.52ミリモル)のACN(3.3ml)中懸濁液を滴下して加えた。得られた橙色溶液を加温して室温にした。23時間後、該反応を停止させ、濃縮して暗褐色の油状物を得た。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、濃縮した後、4-[5-クロロ-2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-メトキシピリミジン・トリフルオロ酢酸塩(0.0499g、収率30%)を透明な黄色油として得た。MS (ESI) m/z : 302.1 $(M+H)^+$; ^1H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.64 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、7.88 (d, $J=0.8$ Hz, 1H)、7.85 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)、7.73 (dd, $J=8.5$ 、2.2 Hz, 1H)、7.62 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、6.59 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、3.97 (s, 3H)、2.33 (d, $J=0.8$ Hz, 3H)

【0880】

136B. 6-[5-クロロ-2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール調製の調製

4-(5-クロロ-2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン、TFA(0.0499g、0.12ミリモル)の透明で黄色のAcOH(1.20ml)および48%水性HBr(0.68ml、6.00ミリモル)中溶液を加温して85℃とした。1時間後、反応物を室温に冷却し、次に濃縮して黄色の固体を得た。その黄色の固体をEtOAcに懸濁させ、飽和NaHCO₃を添加した。層を分離し、水層をEtOAc(2x)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して灰白色の固体を0.032gの重量

で得た。固体をEtOAc (1 mL) に懸濁させ、音波処理に付した。その固体を濾過により集め、EtOAcで濯ぎ、風乾させ、真空下で乾燥させて6-[5-クロロ-2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール (0.0144 g、収率40%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 288.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.07 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.84 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.71 (dd, J=8.5、2.5 Hz, 1H)、7.60 (d, J=8.5 Hz, 1H)、6.22 (s, 1H)、2.36 (s, 3H)

【0881】

136C. (9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (0.0070 g、収率32%) は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-[5-クロロ-2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (中間体30にて調製) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 606.3 (M+H)⁺ および 608.2 (M+2+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.91 (s, 1H)、8.73 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.91 (d, J=0.8 Hz, 1H)、7.88 (d, J=2.5 Hz, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.70 (dd, J=8.5、2.5 Hz, 1H)、7.68-7.67 (m, 1H)、7.65 (t, J=60.0 Hz, 1H)、7.59 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.53-7.51 (m, 1H)、6.18 (d, J=0.8 Hz, 1H)、6.02-5.97 (m, 1H)、2.74-2.66 (m, 1H)、2.35-2.24 (m, 4H)、2.08-1.94 (m, 2H)、1.63-1.53 (m, 1H)、1.53-1.42 (m, 1H)、0.99 (d, J=6.9 Hz, 3H)、0.67-0.52 (m, 1H); ¹⁹F NMR (471 MHz, CD₃OD) δ -74.24 (s)、-75.74 (s)、-77.66 (s); HPLC分析 (方法A): RT=7.55分、純度=99.8%; 第XIa因子 Ki=2.2 nM、血漿カリクレイン Ki=630 nM

【0882】

実施例137

(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-13-(4-{5-メチル-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

Cc1ccc(cc1N2C=NC(=C2C3=CC=CC=C3C(=O)N4C(=CC5=CC=CC=C5N(C(F)(F)F)C(F)(F)F)C4)C6=CC=CC=C6)C7=CC=CC=C7

10

20

30

(9R,13S)-13-[4-(2-プロモ-5-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

Clc1ccc(cc1)-c2cc(=O)n3cnc3n2C[C@H]4CC[C@@H](C)C(=O)N4c5cnc6c5nnc6

40

50

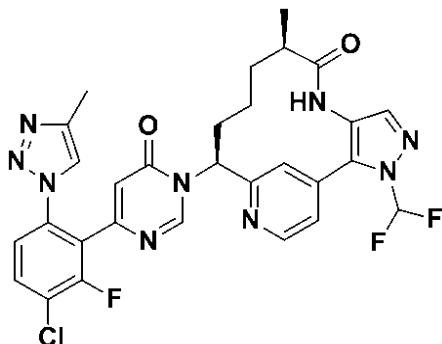
に記載の操作と同様の方法にて、6-〔5-クロロ-2-〔4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル〕ピリミジン-4-オール(22.8mg、0.067ミリモル)(中間体15にて記載されるように調製)の代わりに、6-(2-ブromo-5-クロロフェニル)ピリミジン-4-オール(143mg、0.501ミリモル)(中間体44にて記載されるように調製)を用いて調製された。MS(ESI) m/z : 567.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 9.04(s, 1H)、8.75(d, J=5.3Hz, 1H)、7.76(s, 1H)、7.70(d, J=8.6Hz, 1H)、7.61-7.54(m, 2H)、7.50(s, 1H)、7.38(dd, J=8.6、2.4Hz, 1H)、6.70(s, 1H)、6.05(dd, J=12.5、4.0Hz, 1H)、4.05(s, 3H)、2.78-2.66(m, 1H)、2.44-2.33(m, 1H)、2.16-2.03(m, 2H)、1.70-1.43(m, 2H)、1.02(d, J=6.8Hz, 3H)、0.82-0.66(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=8.45分、99.9%純度; 第XIa因子 Ki=23nM、血漿カリクレイン Ki=420nM

【0886】

実施例139

(9R,13S)-13-〔4-〔3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル〕-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル〕-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化284】



【0887】

(9R,13S)-13-〔4-〔3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル〕-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル〕-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.0174g、収率62%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-〔3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル〕ピリミジン-4-オール(実施例137Bにて調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(中間体30にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z : 624.3 (M+H)⁺および626.2 (M+2+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 9.52(s, 1H)、8.90(s, 1H)、8.75(d, J=5.2Hz, 1H)、7.89(d, J=0.8Hz, 1H)、7.82(dd, J=8.7、7.6Hz, 1H)、7.74(d, J=0.8Hz, 1H)、7.69(b r s, 1H)、7.65(t, J=58.0Hz, 1H)、7.53-7.49(m, 2H)、6.52(s, 1H)、6.05-5.99(m, 1H)、2.77-2.66(m, 1H)、2.34-2.23(m, 4H)、2.09-1.95(m, 2H)、1.64-1.53(m, 1H)、1.53-1.42(m, 1

H)、0.99 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)、0.69–0.53 (m, 1H); ^{19}F NMR (471 MHz, CD_3OD) δ -74.25 (s)、-75.75 (s)、-115.22 (s); HPLC分析(方法A): RT=7.54分、純度=99.8%; 第XIa因子 $K_i=0.63$ nM、血漿カリクレイン $K_i=119$ nM

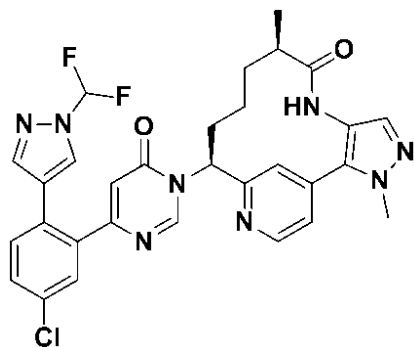
【0888】

実施例140

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}.0^{3,4}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

10

【化285】



20

【0889】

140A. 4-(5-クロロ-2-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジンの調製

密封式バイアルに、4-(2-ブromo-5-クロロフェニル)-6-メトキシピリミジン(0.08g、0.267ミリモル)、1-(ジフルオロメチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.072g、0.294ミリモル)、3M水性 KH_2PO_4 (0.27ml、0.81ミリモル)およびTHF(2.67ml)を添加した。Arを該反応混合物に数分間にわたって吹き込み、(DtBPF)PdCl₂(8.70mg、0.013ミリモル)を添加した。そのバイアルを密封し、90℃で15時間加熱した。該反応物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-(5-クロロ-2-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン(0.05g、収率56%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z : 337.2 (M+H)⁺; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (d, $J=0.9$ Hz, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.54 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)、7.48–7.43 (m, 1H)、7.41–7.35 (m, 2H)、7.17 (t, $J=54.0$ Hz, 1H)、6.61 (d, $J=1.1$ Hz, 1H)、3.99 (s, 3H)

30

【0890】

140B. 6-(5-クロロ-2-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリミジン-4-オールの調製

40

4-(5-クロロ-2-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン(0.05g、0.148ミリモル)の透明なHOAc(0.742ml)および48%水性HBr(0.84ml、7.42ミリモル)中溶液を65℃に加熱した。3時間後、反応物を室温に冷却し、濃縮した。残渣をEtOAcに溶かし、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。Et₂O(3ml)を加え、その混合物を音波処理に付した。固体を濾過で集め、Et₂O(2ml)で濯ぎ、風乾させて、6-(5-クロロ-2-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(0.03g、収率63%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z : 323.2 (M+H)

50

)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.20 (d, J=1.1 Hz, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.61–7.27 (m, 5H)、6.40 (d, J=1.1 Hz, 1H)

【0891】

140C. (9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[1–(ジフルオロメチル)–1H–ピラゾール–4–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

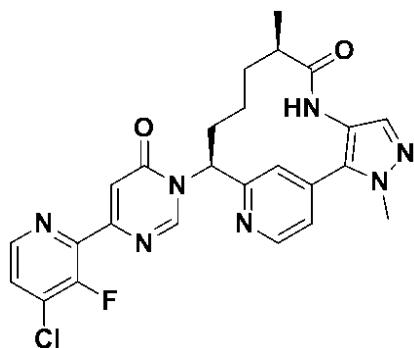
(9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[1–(ジフルオロメチル)–1H–ピラゾール–4–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩(10mg、収率32%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6–(5–クロロ–2–(1–(ジフルオロメチル)–1H–ピラゾール–4–イル)フェニル)ピリミジン–4–オール(14.01mg、0.043ミリモル)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 605.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.95 (s, 1H)、8.74 (d, J=5.3 Hz, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.60–7.25 (m, 7H)、6.42 (s, 1H)、6.02 (dd, J=12.7, 4.3 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.76–2.66 (m, 1H)、2.39–2.27 (m, 1H)、2.14–1.99 (m, 2H)、1.67–1.42 (m, 2H)、1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.81–0.65 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=8.18分、98.5%純度; 第XIa因子 Ki=9nM、血漿カリクレイン Ki=910nM

【0892】

実施例141

(9R,13S)–13–[4–(3–フルオロ–4–メチルピリジン–2–イル)–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル]–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化286】



【0893】

141A. 4–メトキシ–6–(トリブチルスタンニル)ピリミジンの調製

RBFに、4–クロロ–6–メトキシピリミジン(3.15g、21.79ミリモル)、1,1,1,2,2,2–ヘキサブチルジスチタン(10.92mL、21.79ミリモル)、トルエン(50mL)およびPd(PPh₃)₄(1.259g、1.090ミリモル)を添加した。該反応物をArでパージし、次に120℃で一夜攪拌した。次に反応物をEtOAc(30mL)と水(25mL)の間に分配した。有機層を分離し、飽和NaCl(20mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗生成物をISCOシステム(0–30% EtOAc/ヘキサンの勾配)を用いて精製し、4–メトキシ–6–(トリブチルスタンニル)ピリミジン(200mg、0.501ミリモル、収

率 2.3 %) を透明液体として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 8.85 (d, $J=1.1\text{ Hz}$, 1H)、6.94 (d, $J=1.1\text{ Hz}$, 1H)、3.97 (s, 3H)、1.60–1.55 (m, 6H)、1.36–1.32 (m, 6H)、1.20–1.13 (m, 6H)、0.96–0.91 (m, 9H); MS (ESI) m/z : 401.1 (M+H) $^+$

【0894】

141B. 4-(3-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)-6-メトキシピリミジン・トリフルオロ酢酸塩の調製

密封した管に、2-ブロモ-3-フルオロ-4-メチルピリジン (25.7 mg、0.135 mmol)、4-メトキシ-6-(トリブチルスタンニル)ピリミジン (45 mg、0.113 mmol)、トルエン (1.5 mL) および Pd(PPh_3) $_4$ (13.03 mg、0.011 mmol) を添加した。該反応物を Ar でパージし、次に密封して 120 °C で一夜攪拌した。該反応物を EtOAc (25 mL) と水 (20 mL) の間に分配した。有機層を分離し、飽和 NaCl (10 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗生成物をプレパラティブ HPLC を用いて精製し、4-(3-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)-6-メトキシピリミジン・トリフルオロ酢酸塩 (20 mg、0.060 mmol、収率 53.2 %) を紫色塩として得た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3) δ 9.22 (s, 1H)、8.59 (d, $J=4.2\text{ Hz}$, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.51 (brs, 1H)、4.23 (s, 3H)、2.51 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 220.1 (M+H) $^+$

【0895】

141C. 6-(3-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-4-オール の調製

RBF に、4-(3-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)-6-メトキシピリミジン (20 mg、0.060 mmol)、AcOH (0.5 mL)、および HBr (0.34 mL、3.00 mmol) を添加した。該反応物を 85 °C で 45 分間攪拌した。次にトルエン (25 mL) を加え、該反応物を濃縮した。ついで残渣を EtOAc (25 mL) と飽和 NaHCO $_3$ (25 mL) の間に分配した。有機層を分離し、水 (15 mL) および飽和 NaCl (15 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮し、6-(3-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-4-オール (10 mg、0.049 mmol、収率 81 %) を油状物として得た。MS (ESI) m/z : 206.1 (M+H) $^+$

【0896】

141D. (9R,13S)-13-[4-(3-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0 ^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S)-13-[4-(3-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0 ^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (14 mg、22 マイクロモル、収率 41.4 %) は、実施例 56 に記載の操作と同様の方法にて、6-(3-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)ピリミジン-4-オール (15.3 mg、0.053 mmol) および (9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0 ^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (16 mg、0.053 mmol) (中間体 32 にて記載されるように調製) を用いることにより調製された。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD)

δ 9.21 (brs, 1H)、8.76 (d, $J=4.4\text{ Hz}$, 1H)、8.49 (brs, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.66 (brs, 1H)、7.56 (d, $J=3.7\text{ Hz}$, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.15 (brs, 1H)、6.10 (d, $J=9.$

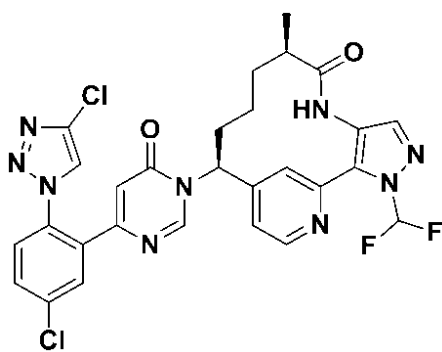
9 Hz, 1H)、4.07 (s, 3H)、2.74 (d, J=12.3 Hz, 1H)、2.51 (brs, 3H)、2.40 (brs, 1H)、2.13 (brs, 2H)、1.66 (brs, 1H)、1.54 (brs, 1H)、1.04 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.75 (brs, 1H); MS (ESI) m/z: 488.2 (M+H)⁺; HPLC分析 (方法A): RT=6.97分、純度=97.0%; 第XIa因子 Ki=110 nM、血漿カリクレイン Ki=2,200 nM

【0897】

実施例142

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化287】



【0898】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (14.2 mg, 24%) は、実施例56と同様の方法にて、6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール (中間体9にて記載されるように調製)、および (9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (中間体37にて記載されるように調製) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z: 626.1 (M+H)⁺ および 628.1 (M+2+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J=5.1 Hz, 1H)、8.35-8.13 (m, 3H)、7.85 (s, 2H)、7.71-7.62 (m, 2H)、7.57-7.53 (m, 1H)、7.09-7.03 (m, 1H)、6.36-6.30 (m, 1H)、5.67-5.63 (m, 1H)、2.59-2.54 (m, 1H)、2.31-2.24 (m, 1H)、2.04-1.94 (m, 2H)、1.59-1.54 (m, 1H)、1.30-1.21 (m, 2H)、1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H); HPLC分析 (方法A): RT=8.54分、純度=99%; 第XIa因子 Ki=0.4 nM、血漿カリクレイン Ki=90 nM

【0899】

実施例143

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

10

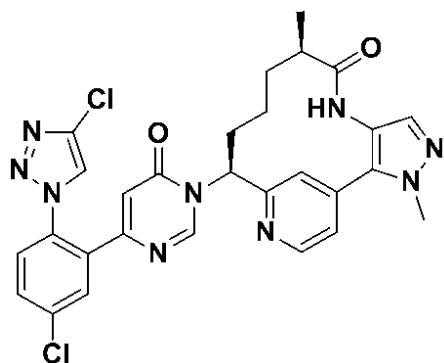
20

30

40

50

【化 2 8 8】



10

【0900】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-
 トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-
 イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}
]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢
 酸塩(9.7mg、収率21%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-{
 5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-
 イル]フェニル}ピリミジン-4-オール(20mg、0.065ミリモル)(中間体9にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 590.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 8.82(s, 1H)、8.72(d, J=5.0Hz, 1H)、8.33(s, 1H)、7.88(d, J=2.5Hz, 1H)、7.73(dd, J=8.5、2.2Hz, 1H)、7.68(s, 1H)、7.64(d, J=8.5Hz, 1H)、7.52-7.49(m, 1H)、7.49(s, 1H)、6.36(s, 1H)、5.98(dd, J=12.5、3.7Hz, 1H)、4.04(s, 3H)、2.70(td, J=6.5、3.0Hz, 1H)、2.33-2.24(m, 1H)、2.12-1.95(m, 2H)、1.65-1.55(m, 1H)、1.52-1.42(m, 1H)、1.00(d, J=6.9Hz, 3H)、0.74-0.61(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=11.54分、純度=99%; 第XIa因子 Ki=0.17nM、血漿カリクレイン Ki=20nM

20

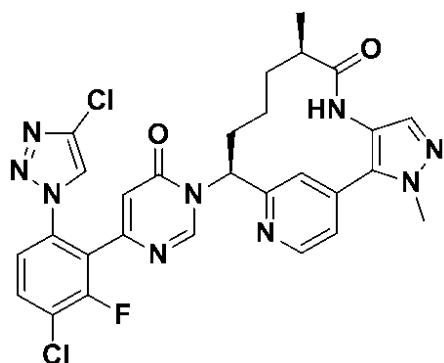
30

【0901】

実施例144

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-
 トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 2 8 9】



40

50

【0902】

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(9.9mg、収率22%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]ピリミジン-4-オール(20mg、0.061ミリモル)(中間体10にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 608.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 8.83(s, 1H)、8.73(d, J=5.2Hz, 1H)、8.32(s, 1H)、7.85(dd, J=8.5、7.7Hz, 1H)、7.68(s, 1H)、7.55(dd, J=8.7、1.5Hz, 1H)、7.51(dd, J=5.2、1.7Hz, 1H)、7.49(s, 1H)、6.60(s, 1H)、6.00(dd, J=12.8、4.0Hz, 1H)、4.05(s, 3H)、2.75-2.64(m, 1H)、2.29(t, J=12.9Hz, 1H)、2.14-1.95(m, 2H)、1.67-1.55(m, 1H)、1.52-1.40(m, 1H)、1.00(d, J=6.9Hz, 3H)、0.67(m, 1H); ¹⁹F NMR(471MHz、CD₃OD) δ -76.98(s)、-115.06(s); HPLC分析(方法A): RT=11.58分、純度=98.5%; 第XIa因子 Ki=0.1nM、血漿カリクレイン Ki=6nM

10

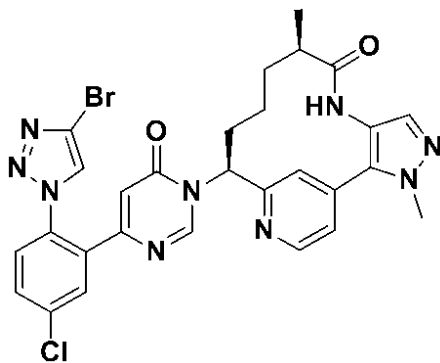
20

【0903】

実施例145

(9R,13S)-13-{4-[2-(4-ブromo-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-クロロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化290】



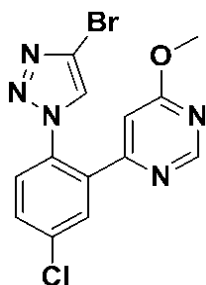
30

【0904】

145A. 4-[5-クロロ-2-(4-ブromo-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-メトキシピリミジンの調製

40

【化291】



50

【0905】

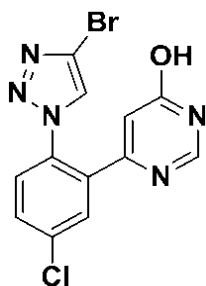
4-[2-(4-ブロモ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-クロロフェニル]-6-メトキシピリミジン(114mg、収率56.0%)は、中間体9Dにて記載されるように、4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-メトキシピリミジンの調製について記載される操作と同様の方法にて、NCSの代わりに、NBS(346mg、1.945ミリモル)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 368.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.69(d, J=0.9Hz, 1H)、7.75(d, J=2.4Hz, 1H)、7.66(s, 1H)、7.61(dd, J=8.5、2.3Hz, 1H)、7.49(d, J=8.4Hz, 1H)、6.52(d, J=1.1Hz, 1H)、3.98(s, 3H)

10

【0906】

145B. 6-[2-(4-ブロモ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-クロロフェニル]ピリミジン-4-オールの調製

【化292】



20

【0907】

6-[2-(4-ブロモ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-クロロフェニル]ピリミジン-4-オール(47mg、収率42.9%)は、中間体9Eに記載の操作と同様の方法にて、4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-メトキシピリミジンの代わりに、4-[2-(4-ブロモ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-クロロフェニル]-6-メトキシピリミジン(114mg、0.311ミリモル)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 354.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.01(s, 1H)、7.76(s, 1H)、7.73(d, J=2.2Hz, 1H)、7.62(dd, J=8.5、2.1Hz, 1H)、7.47(d, J=8.4Hz, 1H)、6.42(s, 1H)

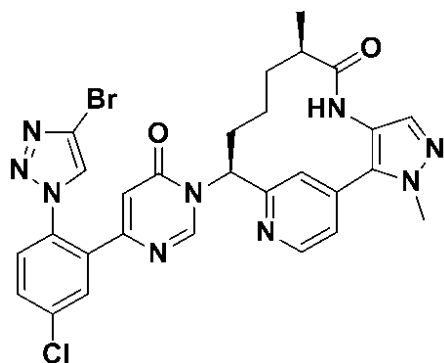
30

【0908】

145C. (9R,13S)-13-{4-[2-(4-ブロモ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-5-クロロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

40

【化 2 9 3】



10

【0909】

(9R,13S)-13-{4-[2-(4-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-chlorophenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-3,9-dimethyl-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on・トリフルオロ酢酸塩 (18.7 mg、収率36.3%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-[2-(4-bromo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-chlorophenyl]ピリミジン-4-オール (23.6 mg、0.067ミリモル)を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z: 636.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.80 (s, 1H)、8.73 (d, J=5.3 Hz, 1H)、8.37 (s, 1H)、7.87 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.75-7.68 (m, 2H)、7.65-7.60 (m, 1H)、7.53 (dd, J=5.1、1.5 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、6.35 (s, 1H)、5.97 (dd, J=12.7、4.3 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.75-2.65 (m, 1H)、2.35-2.22 (m, 1H)、2.12-1.95 (m, 2H)、1.66-1.53 (m, 1H)、1.51-1.38 (m, 1H)、1.00 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.77-0.60 (m, 1H); HPLC分析 (方法A): RT=10.12分、純度=96.9%; 第XIa因子 Ki=0.13 nM、血漿カリクレイン Ki=18 nM

20

【0910】

30

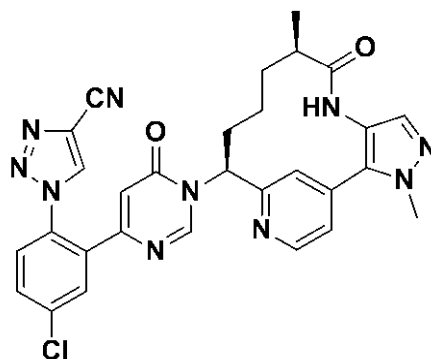
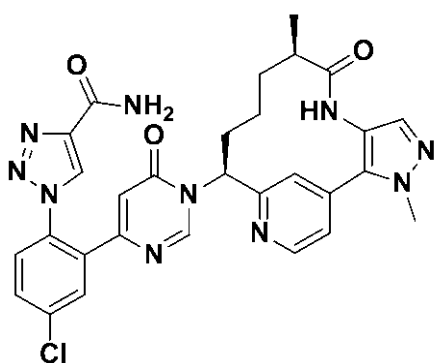
実施例146および147

1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド・トリフルオロ酢酸塩、および

1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩の調製

40

【化 2 9 4】



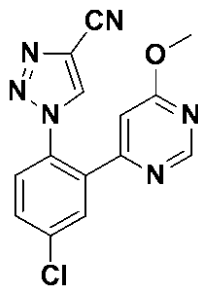
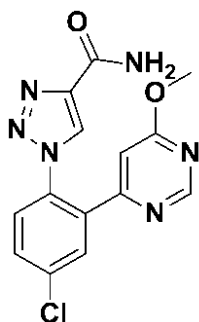
10

【0 9 1 1】

146A. 1- [4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル) フェニル] -1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミドの調製、および

147A. 1- [4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル) フェニル] -1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリルの調製

【化 2 9 5】



20

【0 9 1 2】

1- [4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル) フェニル] -1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド (150 mg, 0.45 mmol) (中間体 18A にて記載されるように調製) の DCM (1 mL) 中懸濁液に、TFAA (0.3 mL, 2.12 mmol) を室温にて添加し、該反応物を 1 時間攪拌した。該反応物を濃縮乾固させ、飽和 NaHCO₃ と EtOAc の間に分配し、層を分離した。水層を EtOAc (2 x) で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、次に順相クロマトグラフィーに付して精製し、1-(4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル) フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド (80 mg, 収率 53.3%) ; MS (ESI) m/z : 331.3 (M+H)⁺ ; および 1-(4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル) フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル (60.5 mg, 収率 21.3%) を得、それを次の工程にそのまま用いた。MS (ESI) m/z : 331.3

30

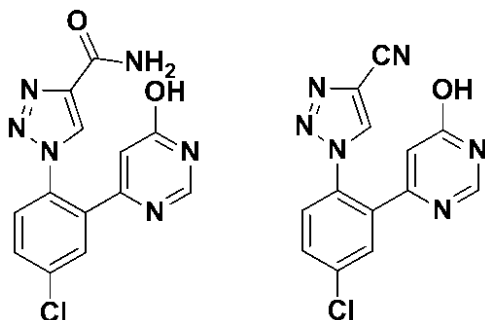
【0 9 1 3】

146B. 1- [4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル) フェニル] -1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミドの調製、および

147B. 1- [4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル) フェニル] -1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリルの調製

40

【化 2 9 6】



10

【0 9 1 4】

1-(4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリルおよび1-(4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド(1:1)の混合物(60.5mg、0.194ミリモル)のACN(1mL)中懸濁液に、TMSI(12μL、0.88ミリモル)を添加し、該溶液を50℃で一夜加熱した。該反応物を10%水性Na₂S₂O₃に注ぎ、EtOAc(3x)で抽出した。有機層を合わせ、濃縮乾固させ、次にDCMに懸濁させた。不溶性黄色固体を濾過して1-[4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミドおよび1-[4-クロロ-2-(6-ヒドロキシ

20

ピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリルの5:3の混合物(15mg)を得、それを次の工程にてそのまま使用した。MS(ESI) m/z: 317.3、299.3(M+H)⁺。濾液を濃縮し、次に順相クロマトグラフィーに付して精製し、1-[4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル(20mg、収率34.6%)を黄色固体として得た。MS(ESI) m/z: 299.3; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.23(s, 1H)、7.93(s, 1H)、7.73(d, J=2.2Hz, 1H)、7.66(dd, J=8.4、2.2Hz, 1H)、7.49(d, J=8.4Hz, 1H)、6.54(s, 1H)

20

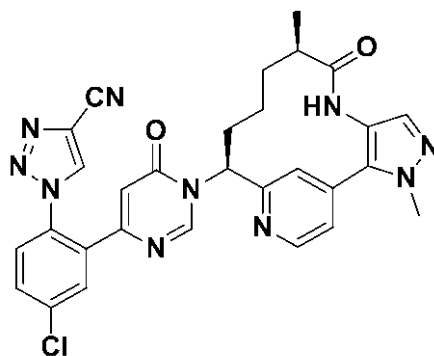
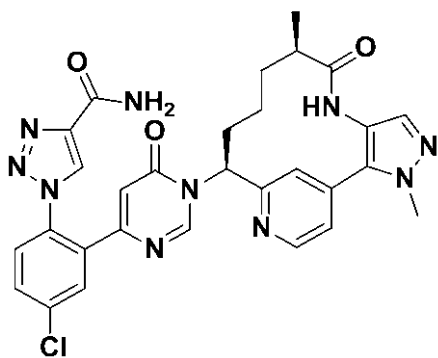
【0 9 1 5】

146C. 1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド・トリフルオロ酢酸塩の調製、および

147C. 1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩の調製

40

【化 2 9 7】



10

【0 9 1 6】

1-((4-クロロ-2-((6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリルおよび1-[[4-クロロ-2-((6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド (15 mg、0.050ミリモル) のACN (1 mL) 中混合物を含有するシンチレーションバイアルに、HATU (24.8 mg、0.065ミリモル) およびDBU (11 μ L、0.075ミリモル) を添加した。20分後、(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (18.4 mg、0.061ミリモル) (中間体32にて記載されるように調製) のACN (0.5 mL) およびDMF (0.1 mL) 中溶液を添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、次に逆相クロマトグラフィーに付して精製し、2種の生成物を得た。1-((4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシアミド・トリフルオロ酢酸塩 (3.8 mg、収率10.5%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 599.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.79 (s, 1H)、8.71 (d, J=5.1 Hz, 1H)、8.56 (s, 1H)、7.88 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.76-7.71 (m, 1H)、7.69-7.64 (m, 2H)、7.51 (dd, J=5.2、1.4 Hz, 1H)、7.48 (s, 1H)、6.35 (s, 1H)、5.96 (dd, J=12.8、4.2 Hz, 1H)、4.04 (s, 3H)、2.75-2.63 (m, 1H)、2.33-2.21 (m, 1H)、2.12-1.92 (m, 2H)、1.66-1.53 (m, 1H)、1.52-1.40 (m, 1H)、1.00 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.74-0.60 (m, 1H); HPLC分析 (方法A): RT=8.06分、純度=98.4%; 第XIa因子 Ki=0.44 nM、血漿カリクレイン Ki=99 nM

20

30

【0 9 1 7】

1-((4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩 (1.7 mg、収率4.9%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 581.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.93 (s, 1H)、8.73 (d, J=4.6 Hz, 2H)、7.90 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.79-7.73 (m, 1H)、7.71-7.67 (m, 2H)、7.51 (dd, J=5.1、1.5 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、6.46 (d, J=0.7 Hz, 1H)、5.97 (dd, J=12.7、4.1 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.70 (m, 1H)、2.34-2.21 (m, 1H)、2.13-1.94 (m, 2H)

40

50

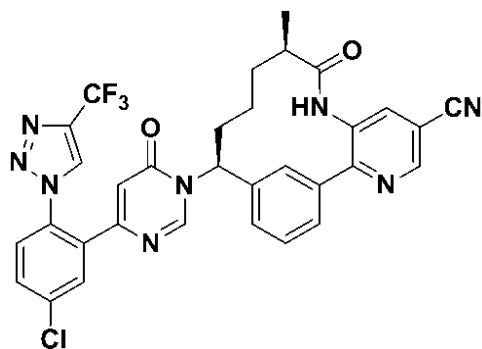
、1.67–1.53 (m, 1H)、1.52–1.39 (m, 1H)、1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.71 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT = 10.08 分、純度 = 99.2% ; 第XIa因子 Ki = 0.11 nM、血漿カリクレイン Ki = 20 nM

【0918】

実施例148

(10R, 14S) – 14 – (4 – {5 – クロロ – 2 – [4 – (トリフルオロメチル) – 1H – 1,2,3 – トリアゾール – 1 – イル] フェニル} – 6 – オキソ – 1,6 – ジヒドロピリミジン – 1 – イル) – 10 – メチル – 9 – オキソ – 3,8 – ジアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ – 1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17 – ヘキサエン – 5 – カルボニトリルの調製

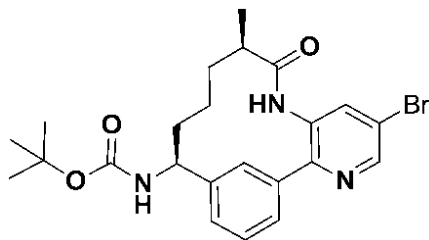
【化298】



【0919】

148A. N – [(10R, 14S) – 5 – ブロモ – 10 – メチル – 9 – オキソ – 3,8 – ジアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ – 1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17 – ヘキサエン – 14 – イル] カルバミン酸tert – ブチルの調製

【化299】



【0920】

N – [(10R, 14S) – 5 – ブロモ – 10 – メチル – 9 – オキソ – 3,8 – ジアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ – 1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17 – ヘキサエン – 14 – イル] カルバミン酸tert – ブチル (0.1 g、収率49%、暗色固体) は、実施例81Cと同様の方法にて、2 – ブロモ – 5 – メトキシピリジン – 3 – アミンの代わりに、2,5 – ジブロモピリジン – 3 – アミンを用いることにより調製された。LCMS (M+H)⁺ 474 – 476.08

【0921】

148B. N – [(10R, 14S) – 5 – シアノ – 10 – メチル – 9 – オキソ – 3,8 – ジアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ – 1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17 – ヘキサエン – 14 – イル] カルバミン酸tert – ブチルの調製

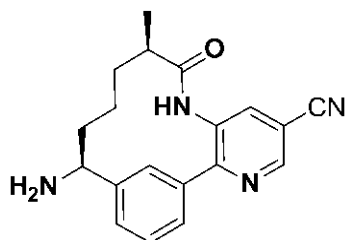
マイクロ波管中のN – [(10R, 14S) – 5 – ブロモ – 10 – メチル – 9 – オキソ – 3,8 – ジアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ – 1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17 – ヘキサエン – 14 – イル] カルバミン酸tert – ブチル (0.1 g、0.211ミリモル) に、Zn (CN)₂ (0.037 g、0.316ミリモル)、Zn (4.13 mg、0.063ミリモル) およびDMF (2.1 ml) を添加した。該混合物をArで数分間パージした。Pd (t – Bu₃P)₂ (10.77 mg、0.021ミリモル) を加えた

。該反応物を密封し、80℃で18時間加熱した。該反応物を水(10ml)とEtOAc(30ml)の間に分配した。水層をEtOAc(2x10ml)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(10ml)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)させ、濾過して濃縮した。残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液として100%DCMないし10%MeOHを用いて精製し、N-[(10R,14S)-5-シアノ-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチル(20mg、収率22.56%)を得た。LCMS(M+H)⁺ 421.3

【0922】

148C. (10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-5-カルボニトリルの調製

【化300】



【0923】

N-[(10R,14S)-5-シアノ-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-14-イル]カルバミン酸tert-ブチル(0.02g、0.048ミリモル)、実施例148Bを脱保護し、その遊離塩基を、実施例81Dと同様の方法にて、生成し、(10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-5-カルボニトリル(13mg、85%)を黄褐色固体として得た。LCMS(M+H)⁺ 321.3

【0924】

148D. (10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-5-カルボニトリルの調製

スモールバイアル中の、中間体15に記載の6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール(0.014g、0.041ミリモル)およびHATU(0.020g、0.053ミリモル)に、DBU(9.17μl、0.061ミリモル)/ACN(0.2mL)を添加した。30分後、(10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-5-カルボニトリル/DMF(0.4ml)を添加した。18時間後、該反応物をDMFで希釈し、濾過して濃縮した。残渣を逆相HPLCに付し、フェノメクス(登録商標)ルナ5U 30x100mm(10:90 ACN/H₂Oないし90:10 ACN/H₂O、0.1%TFA)(20%Bで開始し、勾配を14分間とする)を用いて精製し、(10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-9-オキソ-3,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-5-カルボニトリル(4.9mg、14%)を白色固体として得た。MS(E

S I) m/z : 645.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD)
 δ 8.98–8.94 (m, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.30–8.24 (m, 1H)、8.18–8.13 (m, 1H)、7.96–7.91 (m, 1H)、7.81–7.76 (m, 2H)、7.74–7.68 (m, 1H)、7.60 (t, J=7.7 Hz, 1H)、7.32 (s, 1H)、6.49–6.46 (m, 1H)、5.81 (dd, J=12.7、3.4 Hz, 1H)、2.56 (d, J=7.0 Hz, 1H)、2.31 (d, J=5.1 Hz, 1H)、2.16–2.08 (m, 1H)、1.93 (d, J=7.3 Hz, 1H)、1.58 (d, J=7.3 Hz, 1H)、1.46 (d, J=6.8 Hz, 1H)、1.37 (brs, 1H)、1.26–1.21 (m, 1H)、1.17 (s, 3H); HPLC 分析 (方法A) RT=9.37分、純度=90%; 第XIa因子 Ki=1.8 nM、血漿カリクレイン Ki=120 nM

10

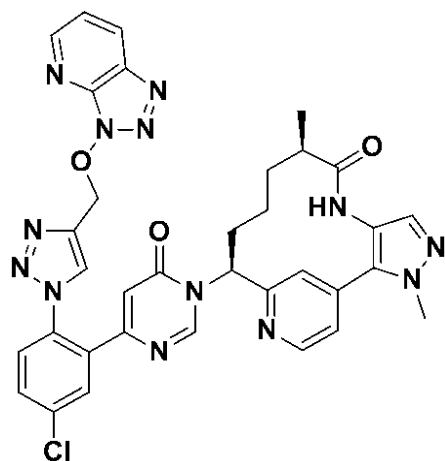
【0925】

実施例149

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(3H-[1,2,3]トリアゾール[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ}メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化301】

20

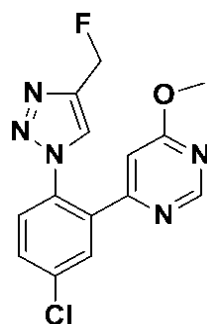


30

【0926】

149A. 4-{5-クロロ-2-[4-(フルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-メトキシピリミジンの調製

【化302】



40

【0927】

{1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}メタノール(95 mg、0.3ミリモル)(中間体16Aにて記載されるように調製)のDCM(6 ml)中溶液に、DAST(0.040 mL、0.300ミリモル)を添加し、該反応物を室温で2時間攪拌した。該反応物を水

50

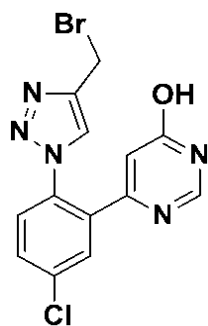
でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を濃縮し、順相クロマトグラフィーに付して精製し、4- {5-クロロ-2- [4- (フルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-メトキシピリミジン (56 mg、0.175ミリモル、収率58.4%) を透明な油として得た。MS (ESI) m/z : 320.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.68 (d, J=1.1 Hz, 1H)、7.77 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.73 (d, J=2.6 Hz, 1H)、7.64-7.57 (m, 1H)、7.53-7.48 (m, 1H)、6.46 (d, J=1.1 Hz, 1H)、5.57 (s, 1H)、5.45 (s, 1H)、3.98-3.87 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz、CDCl₃) δ -208.23 (s)

【0928】

10

149B. 6- {2- [4- (ブロモメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] -5-クロロフェニル} ピリミジン-4-オール

【化303】



20

【0929】

4- {5-クロロ-2- [4- (フルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-メトキシピリミジン (56 mg、0.175ミリモル) のAcOH中33% HBr (0.5 ml、4.14ミリモル) 中溶液を85℃で1時間加熱した。該反応物を半分の容量にまで濃縮し、次に48%水性HBr (0.2 ml) を添加して85℃で1時間加熱した。該反応物を濃縮し、残渣をEtOAcと飽和NaHCO₃の間に分配した。層を分離し、水層をEtOAc (2x) で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、順相クロマトグラフィーに付して精製し、6- {2- [4- (ブロモメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] -5-クロロフェニル} ピリミジン-4-オールを得た。MS (ESI) m/z : 368.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.87 (d, J=0.9 Hz, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.70 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.65-7.57 (m, 1H)、7.55-7.46 (m, 1H)、6.38 (d, J=1.1 Hz, 1H)、4.60 (s, 2H)

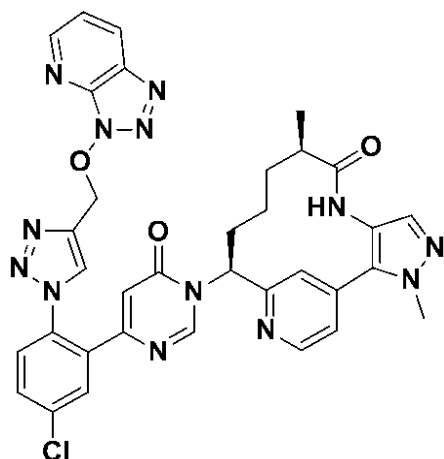
30

【0930】

149C. (9R,13S)-13- (4- {5-クロロ-2- [4- ({3H- [1,2,3] トリアゾロ [4,5-b] ピリジン-3-イルオキシ} メチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) -3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

40

【化 3 0 4】



【0 9 3 1】

(9R,13S)-13-(4-{5-chloro-2-[4-({3H-[1,2,3] triazolo[4,5-b] pyridin-3-yl oxy} methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl] phenyl}-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl)-3,9-dimethyl-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on・トリフルオロ酢酸塩 (12.1mg、収率42.1%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-{2-[4-(ブロモメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-5-クロロフェニル}ピリミジン-4-オール (12.3mg、0.033ミリモル)を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z: 704.24 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 9.23 (s, 1H)、8.82-8.71 (m, 2H)、8.66-8.60 (m, 2H)、8.57 (d, J=8.2Hz, 1H)、7.89 (d, J=2.4Hz, 1H)、7.81 (dd, J=8.5、2.1Hz, 1H)、7.65-7.59 (m, 2H)、7.56 (dd, J=8.4、4.4Hz, 1H)、7.51 (d, J=4.6Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、6.37 (s, 1H)、5.86 (d, J=11.3Hz, 1H)、5.77 (s, 2H)、4.03-3.91 (m, 3H)、3.55 (m, 1H)、2.62 (m, 1H)、2.23 (m, 1H)、2.05 (d, J=10.4Hz, 1H)、1.86-1.73 (m, 1H)、1.41 (m, 1H)、1.29 (m, 1H)、0.85 (d, J=6.7Hz, 3H)、0.39 (m, 1H); HPLC分析 (方法C): RT=1.41分、純度=95%; 第XIa因子 Ki=3.4nM、血漿カリクレイン Ki=310nM

【0 9 3 2】

実施例150

(9R,13S)-13-(4-{5-chloro-2-[4-(ヒドロキシルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

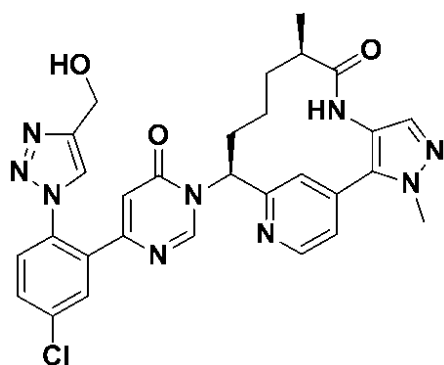
10

20

30

40

【化 3 0 5】

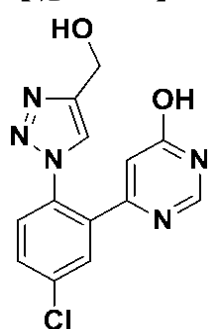


10

【0 9 3 3】

150A. 6- {5-クロロ-2- [4- (ヒドロキシメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オール の調製

【化 3 0 6】



20

【0 9 3 4】

{1- [4-クロロ-2- (6-メトキシピリミジン-4-イル) フェニル] -1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル} メタノール (65 mg, 0.205 mmol) (中間体16Aにて記載されるように調製) の AcOH 中 33% HBr (0.6 ml, 4.97 mmol) 中溶液を 85℃ で 1 時間加熱した。該反応物を半分の容量にまで濃縮し、次に 48% 水性 HBr (0.2 ml) を添加し、85℃ で 1 時間加熱した。該反応物を濃縮し、残渣を EtOAc と飽和 NaHCO₃ の間に分配した。層を分離し、水層を EtOAc (2 x) で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、順相クロマトグラフィーに付して精製し、6- {5-クロロ-2- [4- (ヒドロキシメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オール (13 mg, 収率 20.9%) を得た。MS (ESI) m/z : 304.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.59 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.83-4.76 (m, 2H)

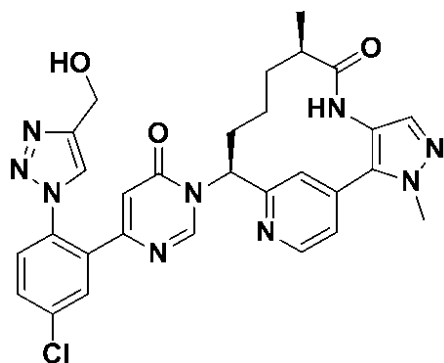
30

【0 9 3 5】

150B. (9R,13S)-13- (4- {5-クロロ-2- [4- (ヒドロキシメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) -3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 の調製

40

【化 3 0 7】



10

【0 9 3 6】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(1.5mg、収率4.7%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-(4-(ヒドロキシメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(13.19mg、0.043ミリモル)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 586.20 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.26(s, 1H)、8.82(s, 1H)、8.68(d, J=4.9Hz, 1H)、8.23(s, 1H)、7.89(d, J=1.8Hz, 1H)、7.78(d, J=6.4Hz, 1H)、7.68-7.61(m, 2H)、7.56(d, J=5.2Hz, 1H)、7.47(s, 1H)、6.15(s, 1H)、5.90-5.82(m, 1H)、4.57(d, J=4.9Hz, 2H)、4.00(s, 3H)、2.68-2.60(m, 1H)、2.32-2.22(m, 1H)、2.07(m, 1H)、1.88-1.78(m, 1H)、1.50-1.43(m, 1H)、1.40-1.29(m, 1H)、0.88(d, J=6.7Hz, 3H)、0.46-0.35(m, 1H); HPLC分析(方法C): RT=1.19分、純度=92%; 第XIa因子 Ki=7.3nM、血漿カリクレイン Ki=1,400nM

20

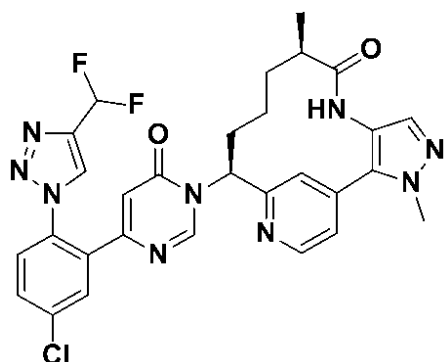
30

【0 9 3 7】

実施例151

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 3 0 8】



40

【0 9 3 8】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメチル)-1

50

H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) -3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (10mg、収率20.4%) は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6- {5-クロロ-2- [4- (ジフルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オール (21.62mg、0.067ミリモル) (中間体16にて記載されるように調製) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z: 606.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz、CD₃OD) δ 8.77 (s, 1H)、8.71 (d, J=5.1Hz, 1H)、8.53 (t, J=1.3Hz, 1H)、7.88 (d, J=2.4Hz, 1H)、7.77-7.72 (m, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.68-7.64 (m, 1H)、7.52 (dd, J=5.1、1.5Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.14-6.84 (m, 1H)、6.35 (s, 1H)、5.97 (dd, J=12.5、4.2Hz, 1H)、4.04 (s, 3H)、2.70 (td, J=6.7、3.1Hz, 1H)、2.27 (qd, J=8.5、4.7Hz, 1H)、2.12-1.92 (m, 2H)、1.65-1.53 (m, 1H)、1.45 (ddd, J=14.6、9.8、5.3Hz, 1H)、1.00 (d, J=6.8Hz, 3H)、0.69 (m, 1H); ¹⁹F NMR (376MHz、CD₃OD) δ -77.76 (s)、-114.46 (s); HPLC分析 (方法A): RT=7.81分、純度=98.7%; 第XIa因子 Ki=0.27nM、血漿カリクレイン Ki=54nM

10

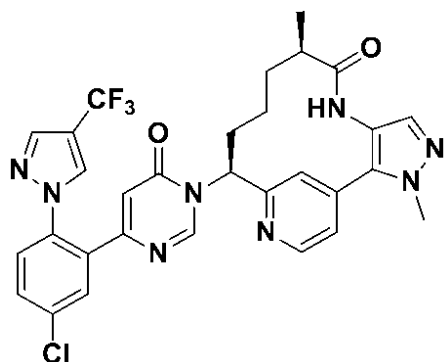
20

【0939】

実施例152

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化309】



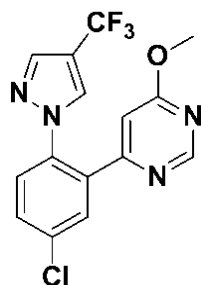
30

【0940】

152A. 4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル] フェニル}-6-メトキシピリミジンの調製

40

【化310】



50

【0941】

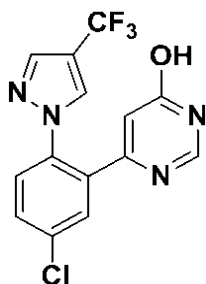
4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール(34.2mg、0.251ミリモル)のDMF(698 μ l)中溶液に、NaH(12.57mg、0.314ミリモル)を2回に分けて添加し、該反応物を室温で30分間攪拌した。4-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン(50mg、0.210ミリモル)(中間体5Aにて記載されるように調製)を加え、該溶液を室温で2時間攪拌し、次に85℃で一夜加熱した。反応混合物を水およびMeOHでクエンチし、ついで濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}-6-メトキシピリミジン(60mg、収率32.3%)を得た。MS(ESI) m/z: 355.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 8.73(d, J=0.9 Hz, 1H)、7.81(s, 1H)、7.77(d, J=2.4 Hz, 1H)、7.70(s, 1H)、7.59-7.53(m, 1H)、7.51-7.47(m, 1H)、6.36(d, J=1.1 Hz, 1H)、3.98-3.94(m, 3H)

10

【0942】

152B. 6-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オールの調製

【化311】



20

【0943】

6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール(23mg、収率25.5%)は、中間体9Eに記載の操作と同様の方法にて、4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}-6-メトキシピリミジン(60mg、0.169ミリモル)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 341.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) δ 7.97(s, 1H)、7.90(d, J=0.7 Hz, 1H)、7.82(s, 1H)、7.70(d, J=2.2 Hz, 1H)、7.63-7.55(m, 1H)、7.53-7.47(m, 1H)、6.27(d, J=0.9 Hz, 1H)

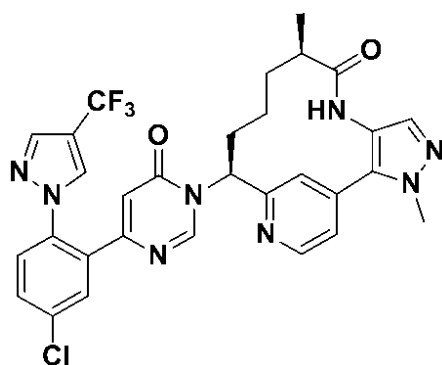
30

【0944】

152C. (9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

40

【化 3 1 2】



10

【 0 9 4 5 】

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩 (20 mg、収率 40.2%) は、実施例 56 に記載の操作と同様の方法にて、6 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル] フェニル} ピリミジン - 4 - オール (22.76 mg、0.067 ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 623.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.85 (s, 1H)、8.71 (d, J=5.1 Hz, 1H)、8.32 (s, 1H)、7.90 - 7.80 (m, 2H)、7.71 - 7.64 (m, 2H)、7.62 - 7.57 (m, 1H)、7.52 (dd, J=5.2、1.7 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、6.20 (d, J=0.7 Hz, 1H)、5.98 (dd, J=12.7、4.3 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.70 (td, J=6.7、3.2 Hz, 1H)、2.30 (tt, J=12.7、4.4 Hz, 1H)、2.13 - 1.94 (m, 2H)、1.68 - 1.53 (m, 1H)、1.47 (ddd, J=14.9、9.8、5.3 Hz, 1H)、1.01 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.70 (m, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz、CD₃OD) δ -57.99 (s)、-77.75 (s); HPLC 分析 (方法 A) : RT=8.98 分、純度=99.1%; 第 XI a 因子 Ki=10 nM、血漿カリクレイン Ki=4,900 nM

20

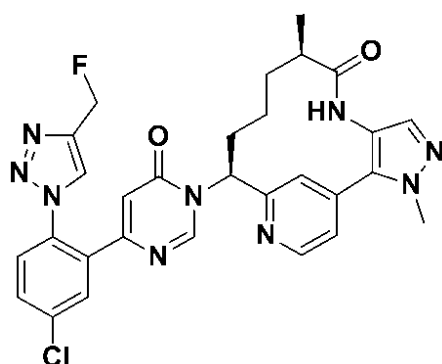
30

【 0 9 4 6 】

实施例 153

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (フルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 3 1 3】



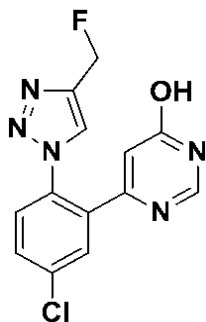
40

【 0 9 4 7 】

50

153A. 6- {5-クロロ-2- [4- (フルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オール の調製

【化314】



10

【0948】

4- {5-クロロ-2- [4- (フルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-メトキシピリミジン (35mg、0.109ミリモル) (実施例149Aにて記載されるように調製) のACN (1mL) 中溶液をTMSI (75μL、0.55ミリモル) で処理し、50℃で6時間加熱した。該反応物を10%水性Na₂S₂O₃中に注いだ。飽和NaHCO₃を添加し、該混合物をEtOAc (2x) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、濃縮して、順相クロマトグラフィーに付して精製し、6- {5-クロロ-2- [4- (フルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オール (14mg、収率41.8%) を得た。MS (ESI) m/z: 306.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H)、7.84 (d, J=2.4Hz, 1H)、7.74 (d, J=2.4Hz, 1H)、7.62 (dd, J=8.5、2.3Hz, 1H)、7.49 (d, J=8.4Hz, 1H)、6.36 (s, 1H)、5.55 (d, J=48.2Hz, 1H); ¹⁹F NMR (376MHz、CDCl₃) δ -208.21 (s)

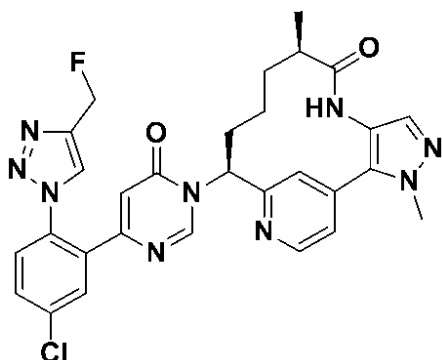
20

【0949】

153B. (9R,13S) -13- (4- {5-クロロ-2- [4- (フルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) -3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

30

【化315】



40

【0950】

(9R,13S) -13- (4- {5-クロロ-2- [4- (フルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) -3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (12mg、収率37%) は、実施例56に記載の操作と同様の方法

50

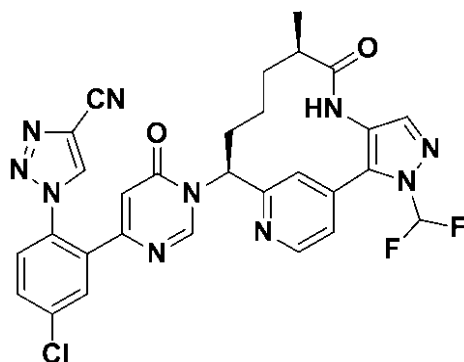
にて、6- {5-クロロ-2- [4- (トリフルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オールに代わり、6- {5-クロロ-2- [4- (フルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オール (14 mg、0.046 mmol) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 588.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.79 (s, 1H)、8.71 (d, J=5.1 Hz, 1H)、8.35 (d, J=3.1 Hz, 1H)、7.88 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.75-7.70 (m, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.66-7.62 (m, 1H)、7.52 (dd, J=5.3、1.5 Hz, 1H)、7.48 (s, 1H)、6.29 (s, 1H)、5.96 (dd, J=12.5、4.2 Hz, 1H)、5.47 (d, J=48.6 Hz, 2H)、4.04 (s, 3H)、2.70 (td, J=6.7、3.3 Hz, 1H)、2.33-2.20 (m, 1H)、2.12-1.92 (m, 2H)、1.66-1.53 (m, 1H)、1.52-1.37 (m, 1H)、1.00 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.69 (m, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz、CD₃OD) δ -77.74 (s)、-207.90 (s); HPLC分析 (方法A): RT=7.01分、純度=98.5%; 第XIa因子 Ki=1.4 nM、血漿カリクレイン Ki=150 nM

【0951】

実施例154

1- (4-クロロ-2- {1- [(9R,13S)-3- (ジフルオロメチル) -9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) -1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化316】



【0952】

1- (4-クロロ-2- {1- [(9R,13S)-3- (ジフルオロメチル) -9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) -1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩 (8 mg、収率18%) は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、1- [4-クロロ-2- (6-ヒドロキシピリミジン-4-イル) フェニル] -1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル (17.81 mg、0.060 mmol) (中間体18にて記載されるように調製) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 617.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.93 (s, 1H)、8.79 (s, 1H)、8.75 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.89 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.81-7.63 (m, 5H)、7.54-7.48 (m, 1H)、6.47 (d, J=0.7 Hz, 1H)、5.99 (dd, J=12.8、4.4 Hz, 1H)、2.76-2.65 (m, 1H)、2.34-2.22 (m, 1H)、2.09-1.94 (m, 2H)、1.65-1.40 (m, 2H)、0.99 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.71-0.54 (m, 1H); HPLC分析

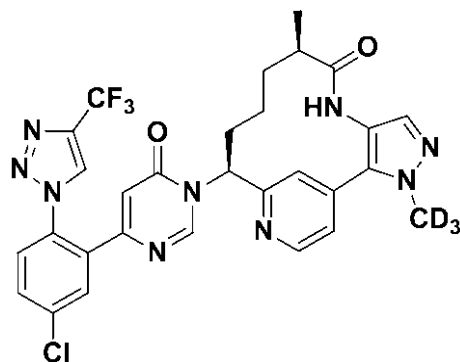
(方法A) : RT = 9.04分、純度 = 99.0% ; 第XIa因子 Ki = 0.1 nM、血漿カリクレイン Ki = 17 nM

【0953】

実施例155

(9R,13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3 - (²H₃) メチル - 9 - メチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化317】



【0954】

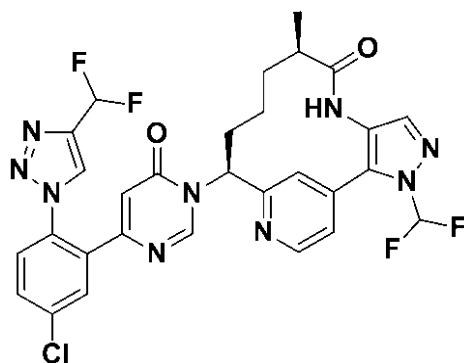
(9R,13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3 - (²H₃) メチル - 9 - メチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩 (11mg、収率30%) は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、(9R,13S) - 13 - アミノ - 3 - (²H₃) メチル - 9 - メチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン (15mg、0.050ミリモル) (中間体33にて記載されるように調製) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 627.3 (M+H) ; ¹H NMR (400MHz、CD₃OD) δ 8.81 (s, 1H)、8.77 - 8.66 (m, 2H)、7.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.79 - 7.64 (m, 3H)、7.59 - 7.51 (m, 1H)、7.49 (s, 1H)、6.44 (s, 1H)、5.97 (dd, J = 12.4、3.9 Hz, 1H)、2.76 - 2.62 (m, J = 6.5、3.4、3.4 Hz, 1H)、2.34 - 2.21 (m, 1H)、2.12 - 1.94 (m, 2H)、1.68 - 1.53 (m, 1H)、1.51 - 1.39 (m, 1H)、1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.78 - 0.63 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT = 8.64分、純度 = 99.4% ; 第XIa因子 Ki = 0.14 nM、血漿カリクレイン Ki = 33 nM

【0955】

実施例156

(9R,13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (ジフルオロメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 3 1 8】



10

【0 9 5 6】

(9R,13S)-13-(4-{5-chloro-2-[4-(difluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-3-yl)-9-methyl-3,4,7,15-tetraazatriphenoxy]octadecan-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-yl trifluoroacetate salt (22 mg, 57% yield) is, in accordance with the operation and the same method as described in Example 56, 6-{5-chloro-2-[4-(difluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}pyrimidin-4-ol (16.4 mg, 0.051 mmol) (intermediate 16 as described) and (9R,13S)-13-amino-3-(difluoromethyl)-9-methyl-3,4,7,15-tetraazatriphenoxy]octadecan-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-yl trifluoroacetate salt (17 mg, 0.051 mmol) (intermediate 30 as described) are used to synthesize the compound. MS (ESI) m/z : 642.3 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.72 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.53 (t, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.81-7.62 (m, 5H), 7.54-7.48 (m, 1H), 6.99 (t, $J=54.4$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 6.00 (dd, $J=12.9, 4.7$ Hz, 1H), 2.70 (td, $J=6.7, 3.0$ Hz, 1H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.51-1.39 (m, 1H), 0.99 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.68-0.52 (m, 1H); HPLC analysis (method A): RT=10.94 min, purity=99.0%; X I a factor $\text{Ki}=0.22$ nM, plasma calyculin $\text{Ki}=50$ nM.

20

30

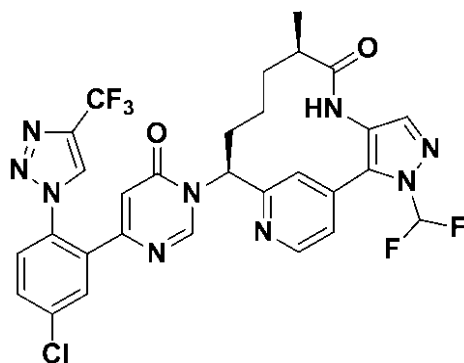
【0 9 5 7】

実施例 157

(9R,13S)-13-(4-{5-chloro-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-3-yl)-9-methyl-3,4,7,15-tetraazatriphenoxy]octadecan-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-yl trifluoroacetate salt synthesis.

40

【化 3 1 9】



10

【0 9 5 8】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(20mg、収率50%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(17mg、0.051ミリモル)(中間体30にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 660.3 (M+H); ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.81(d, J=3.7Hz, 2H)、8.71(d, J=5.1Hz, 1H)、7.89(d, J=2.2Hz, 1H)、7.81-7.62(m, 5H)、7.56-7.46(m, 1H)、6.44(s, 1H)、6.00(dd, J=12.7、4.5Hz, 1H)、2.70(td, J=6.5、3.0Hz, 1H)、2.32-2.20(m, 1H)、2.10-1.91(m, 2H)、1.65-1.51(m, 1H)、1.51-1.39(m, 1H)、0.99(d, J=6.8Hz, 3H)、0.70-0.51(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=9.74分、純度=97.8%; 第XIa因子 Ki=0.1nM、血漿カリクレイン Ki=34nM

20

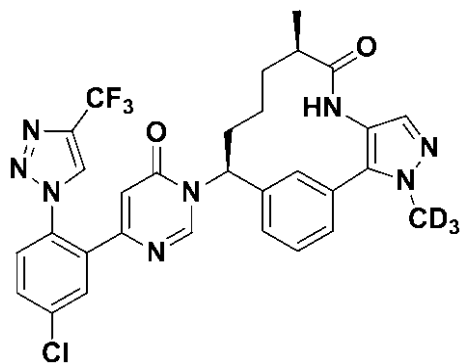
30

【0 9 5 9】

実施例158

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 3 2 0】



40

【0 9 6 0】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-

50

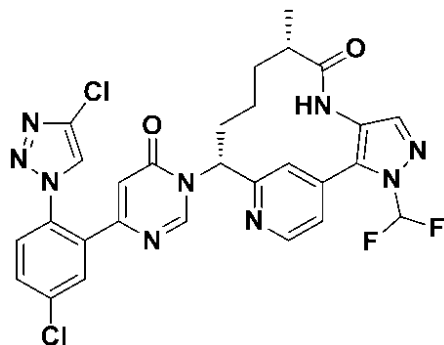
1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロ
 ピリミジン-1-イル)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7-トリアザトリ
 シクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン
 -8-オン・トリフルオロ酢酸塩(12mg、収率36%)は、実施例56に記載の操作
 と同様の方法にて、(9R,13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチ
 ル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6)
),4,14,16-ペンタエン-8-オン(16mg、0.053ミリモル)(中間体36
 にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 6
 26.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.76(d,
 J=0.7Hz, 1H)、8.10(s, 1H)、7.86(d, J=2.2Hz, 1H)、
 7.76-7.71(m, 2H)、7.69-7.63(m, 1H)、7.60-7.50(m,
 2H)、7.49(s, 1H)、7.31-7.24(m, 1H)、6.47(d, J=0
 .4Hz, 1H)、5.81(dd, J=12.8、3.3Hz, 1H)、2.46(ddd
 , J=10.3、6.8、3.6Hz, 1H)、2.38-2.23(m, 1H)、2.13-
 1.98(m, 1H)、1.91-1.78(m, 1H)、1.63-1.47(m, 2H)
 、1.27-1.15(m, 1H)、1.13(d, J=6.8Hz, 3H); HPLC分析
 (方法A): RT=9.06分、純度=99.2%; 第XIa因子 Ki=0.1nM、血
 漿カリクレイン Ki=8nM

【0961】

実施例159

(9S,13R)-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾ
 ール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-
 3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.
 3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの
 調製

【化321】



【0962】

159A. (R)-N-(4-クロロピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチル
 プロパン-2-スルフィアミドの調製

RBFに、4-クロロピコリンアルデヒド(5.0g、35.3ミリモル)、CH₂Cl
 2(100mL)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィアミド(5.14g、
 42.4ミリモル)およびCs₂CO₃(34.5g、106ミリモル)を添加した。該反
 応物を室温で一夜攪拌した。反応物をセライト(登録商標)を通して濾過した。濾液を濃
 縮し、残渣をISCOシステム(0-50%EtOAc/ヘプタン勾配)を用いて精製し
 、(R)-N-(4-クロロピリジン-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-
 2-スルフィアミド(6.36g、26.0ミリモル、収率73.6%)を透明な油とし
 て得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.71(s, 1H)、8.6
 7(dd, J=5.3、0.4Hz, 1H)、8.05(dd, J=2.0、0.4Hz, 1
 H)、7.44(dd, J=5.3、2.0Hz, 1H)、1.33(s, 9H); MS(ESI) m/z: 245.1 (M+H)⁺

【0963】

159B. (R)-N-((R)-1-(4-クロロピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムドの調製

RBFに、(R)-N-((4-クロロピリジン-2-イル) メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (6.39 g、26.1ミリモル)、THF (40 mL)、3-ブロモプロパー-1-エン (3.39 mL、39.2ミリモル) および In (4.50 g、39.2ミリモル) を添加した。該反応物を60℃で一夜攪拌した。次に反応物を EtOAc (100 mL) と水 (50 mL) の間に分配した。有機層を分離し、飽和 NaCl (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をISCOシステム (0-100% EtOAc / ヘプタンの勾配) を用いて精製し、(R)-N-((R)-1-(4-クロロピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (5.67 g、19.8ミリモル、収率76%) を透明な油として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 8.50-8.41 (m, 1H)、7.36-7.30 (m, 1H)、7.26-7.18 (m, 1H)、5.71 (ddt, J=17.1、10.3、6.9 Hz, 1H)、5.12-4.99 (m, 2H)、4.77 (d, J=7.4 Hz, 1H)、4.48 (q, J=6.8 Hz, 1H)、2.66-2.51 (m, 2H)、1.30-1.27 (m, 9H); MS (ESI) m/z: 287.1 (M+H)⁺

【0964】

159C. (R)-(1-(4-クロロピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル) カルバミン酸tert-ブチルの調製

RBFに、(R)-N-((R)-1-(4-クロロピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (5.67 g、19.77ミリモル)、MeOH (100 mL) およびジオキサン中4N HCl (24.71 mL、99ミリモル) を添加した。該反応物を室温で30分間攪拌した。次に反応物を濃縮して白色固体を得た。この固体に、CH₂Cl₂ (100 mL)、Et₃N (5.51 mL、39.5ミリモル) および (Boc)₂O (5.51 mL、23.72ミリモル) を添加した。該反応物を室温で一夜攪拌した。該反応物をCH₂Cl₂ (100 mL) で希釈し、水 (100 mL) および飽和 NaCl (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をISCOシステム (0-50% EtOAc / ヘキサンの勾配) を用いて精製し、(R)-(1-(4-クロロピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル) カルバミン酸tert-ブチル (4.92 g、17.40ミリモル、収率88%) を透明な油として得た。¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 8.47 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.27 (d, J=1.7 Hz, 1H)、7.21 (dd, J=5.2、1.9 Hz, 1H)、5.80-5.60 (m, 1H)、5.49 (d, J=5.8 Hz, 1H)、5.15-5.00 (m, 2H)、4.81 (d, J=6.1 Hz, 1H)、2.67-2.50 (m, 2H)、1.50-1.39 (m, 9H); MS (ESI) m/z: 283.1 (M+H)⁺

【0965】

159D. (R)-(1-(4-(1-(ジフルオロメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル) カルバミン酸tert-ブチルの調製

RBFに、(R)-(1-(4-クロロピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル) カルバミン酸tert-ブチル (2.54 g、15.56ミリモル)、ジ (アダマンタン-1-イル) (ブチル) ホスフィン (0.507 g、1.415ミリモル)、K₂CO₃ (5.87 g、42.4ミリモル)、ピバリン酸 (0.433 g、4.24ミリモル) およびジオキサン (50 mL) を添加した。反応混合物をArで5分間パージした。この混合物に、Pd(OAc)₂ (0.159 g、0.707ミリモル) を添加し、該反応物を100℃で4時間加熱した。次に反応物を水 (200 mL) と EtOAc (200 mL) の間に分配した。有機層を分離し、水 (200 mL) および飽和 NaCl (200 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得、次にそれをISCOシステム

10

20

30

40

50

(0-60% EtOAc/ヘキサンの勾配)を用いて精製し、(R)-(1-(4-(1-(ジフルオロメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(4.12g、10.06ミリモル、収率71.1%)を黄色油として得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 8.82-8.78(m, 1H)、8.36(s, 1H)、7.34(s, 1H)、7.32-7.30(m, 1H)、7.23-6.96(m, 1H)、5.76-5.65(m, 1H)、5.59(d, J=5.8Hz, 1H)、5.14-5.04(m, 2H)、4.93(d, J=5.8Hz, 1H)、2.67(t, J=6.1Hz, 2H)、1.46(brs, 9H); MS(ESI) m/z: 410.1(M+H)⁺

【0966】

159E. (R)-(1-(4-(4-アミノ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

丸底フラスコに、(R)-(1-(4-(1-(ジフルオロメチル)-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(4.12g、10.06ミリモル)、Zn(2.63g、40.3ミリモル)、MeOH(40mL)およびAcOH(4mL)を添加した。該反応物を40℃で10分間加熱した。次に反応物を室温に冷却し、EtOAc(100mL)と飽和NaHCO₃(100mL)の間に分配した。有機層を分離し、水(100mL)および飽和NaCl(100mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をISCOシステム(0-30%MeOH/CH₂Cl₂の勾配)を用いて精製し、(R)-(1-(4-(4-アミノ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(3.37g、8.88ミリモル、収率88%)を黄色油として得た。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 8.73-8.68(m, 1H)、7.43(s, 1H)、7.36(s, 1H)、7.33(d, J=5.0Hz, 1H)、7.26-7.00(m, 1H)、5.80-5.67(m, 1H)、5.59(brs, 1H)、5.10(s, 1H)、5.07(d, J=4.4Hz, 1H)、4.88(d, J=6.1Hz, 1H)、2.66(t, J=6.2Hz, 2H)、1.50-1.40(m, 9H); MS(ESI) m/z: 380.1(M+H)⁺

【0967】

159F. ((1R)-1-(4-(1-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルブター-3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

RBFに、(R)-(1-(4-(4-アミノ-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(3.37g、8.88ミリモル)、EtOAc(20mL)、2-メチルブター-3-エン酸(0.889g、8.88ミリモル)およびピリジン(1.44mL、17.76ミリモル)を添加した。該溶液を氷浴中で冷却し、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド(7.93mL、13.32ミリモル)を添加した。該反応物を0℃で2時間攪拌した。次に反応物をEtOAc(100mL)と飽和NaHCO₃(100mL)の間に分配した。有機層を分離し、水(100mL)およびブライン(100mL)で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をISCOシステム(0-80%EtOAc/ヘキサンの勾配)を用いて精製し、((1R)-1-(4-(1-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルブター-3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(3.33g、7.22ミリモル、収率81%)を黄色油として得た。それは2つのジアステレオマーの混合物であった。¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 8.74(d, J=5.0Hz, 1H)、8.36(d, J=2.2Hz, 1H)、7.34-7.30(m, 1H)、7.28-7.24(m

10

20

30

40

50

, 1H)、7.22–7.06 (m, 2H)、5.98–5.83 (m, 1H)、5.76–5.65 (m, 1H)、5.51 (brs, 1H)、5.28–5.18 (m, 2H)、5.15–5.03 (m, 2H)、4.86 (brs, 1H)、3.22–3.04 (m, 1H)、2.66 (brs, 2H)、1.50–1.42 (m, 9H)、1.33 (dd, J=7.0、4.5 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 462.2 (M+H)⁺

【0968】

159Gおよび159H. N-[(9S, 13R) -3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチル、およびN-[(9R, 13R) -3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチルの調製

RBFに、((1R) -1-(4-(1-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルブタ-3-エンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) ブタ-3-エン-1-イル) カルバミン酸tert-ブチル (3.33 g、7.22ミリモル) および EtOAc を添加した。第2世代グラブス触媒 (1.531 g、1.804ミリモル) を該反応物に加えた。該反応物をAr下で2日間還流させた。該反応物を濃縮した。その残渣をISCOシステム (0–100% EtOAc/ヘキサンの勾配、次に100% EtOAc) を用いて精製した。2つのジアステレオマーを分離した。カラムを最初に出た化合物が159Gの、N-[(9S, 13R) -3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチル (490 mg、1.13ミリモル、収率15.7%) であった。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.72 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.27 (m, 1H)、7.20 (brs, 1H)、6.87 (s, 1H)、6.41 (d, J=7.5 Hz, 1H)、5.77 (ddd, J=15.2、11.0、4.0 Hz, 1H)、4.89–4.70 (m, 2H)、3.19–3.08 (m, 1H)、3.03 (d, J=12.5 Hz, 1H)、2.03–1.92 (m, 1H)、1.50 (s, 9H)、1.20 (d, J=6.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 434.1 (M+H)⁺。カラムを次に出た化合物が159Hの、N-[(9R, 13R) -3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチル (460 mg、1.06ミリモル、収率14.7%) であった。¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.71 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.83 (s, 1H)、7.37 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.26 (d, J=2.6 Hz, 1H)、6.89 (s, 1H)、6.68 (brs, 1H)、6.28 (brs, 1H)、5.84–5.69 (m, 1H)、5.47–5.32 (m, 1H)、4.82 (brs, 1H)、3.11–2.90 (m, 2H)、2.15–1.98 (m, 1H)、1.52–1.44 (m, 9H)、1.37 (d, J=6.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 434.1 (M+H)⁺

【0969】

159I. N-[(9S, 13R) -3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチルの調製

三ツ口RBFに、N-[(9S, 13R) -3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル] カルバミン酸tert-ブチル (485 mg、1.119ミリモル)、EtOH (35 mL) および PtO₂ (127 mg、0.559ミリモル) を加えた。該反応物をH₂ バルーン下で1時間攪拌した

10

20

30

40

50

。反応物をセライト（登録商標）を通して注意して濾過し、濾液を濃縮した。残渣を I S C O システム（0-10% MeOH/CH₂Cl₂の勾配）を用いて精製し、N-[(9S,13R)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル（370mg、0.850ミリモル、収率76%）をベージュ色固体として得た。¹H NMR（400MHz、CDCl₃） δ 8.75（d, J=5.1Hz, 1H）、7.63（s, 1H）、7.46（s, 1H）、7.35（s, 1H）、7.31（m, J=3.5Hz, 1H）、6.81（br s, 1H）、5.81（d, J=7.9Hz, 1H）、4.88（br s, 1H）、2.62（td, J=6.5、2.6Hz, 1H）、2.13-1.99（m, 1H）、1.90-1.77（m, 1H）、1.69-1.62（m, 1H）、1.56-1.51（m, 1H）、1.49-1.41（m, 9H）、1.31-1.17（m, 1H）、1.03（d, J=6.8Hz, 3H）、0.41（d, J=12.1Hz, 1H）；MS（ESI） m/z：436.1（M+H）⁺

【0970】

159J. (9S,13R)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

RBFに、N-[(9S,13R)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル（370mg、0.850ミリモル）、ジオキサン（1mL）、MeOH（1mL）および4N

HCl（6.37mL、25.5ミリモル）を加えた。該反応物を室温で1時間攪拌した。該反応物を濃縮して生成物をHCl塩として得た。このHCl塩をMeOHに溶かし、それを予め溜いだAGILENT（登録商標）ストラト・スフェアSPE PL-HCO₃ MP樹脂カートリッジに添加した。重力濾過に付し、MeOHで溶出して、透明で褐色がかった濾液を得た。濃縮して（9S,13R)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン（285mg、0.850ミリモル、収率100%）を明褐色固体として得た。MS（ESI） m/z：336.1（M+H）⁺

【0971】

159K. (9S,13R)-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

(9S,13R)-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン（230mg、360マイクロモル、収率42.3%）は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール（331mg、0.850ミリモル）（中間体9にて記載されるように調製）、および（9S,13R)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン（285mg、0.850ミリモル）を用いることにより調製された。¹H NMR（400MHz、CD₃OD） δ 8.90（s, 1H）、8.76（d, J=5.1Hz, 1H）、8.35（s, 1H）、7.90（d, J=2.4Hz, 1H）、7.78-7.73（m, 2H

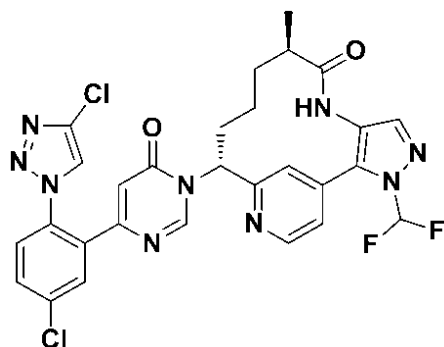
)、7.71 (d, $J=0.7\text{ Hz}$, 1H)、7.68 (t, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.55–7.53 (m, 1H)、6.39 (d, $J=0.9\text{ Hz}$, 1H)、6.03 (dd, $J=12.8$ 、 4.4 Hz , 1H)、2.73 (td, $J=6.5$ 、 3.0 Hz , 1H)、2.31 (tt, $J=12.8$ 、 4.3 Hz , 1H)、2.11–1.97 (m, 2H)、1.67–1.44 (m, 2H)、1.01 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H)、0.64 (brs, 1H); MS (ESI) m/z : 626.1 ($M+H$)⁺; HPLC分析 (方法A): RT=7.96分、純度=95.0%; 第XIa因子 $K_i=14\text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $K_i=880\text{ nM}$

【0972】

実施例160

(9R,13R)–{4–[5–クロロ–2–(4–クロロ–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化322】



【0973】

160A. N–[(9R,13R)–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–8–オキソ–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–13–イル]カルバミン酸tert–ブチルの調製

三口RBFに、N–[(9R,13R)–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–8–オキソ–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,10,14,16–ヘキサエン–13–イル]カルバミン酸tert–ブチル(450mg、1.038ミリモル)、EtOH(35mL)およびPtO₂(118mg、0.519ミリモル)を添加した。該反応物をH₂バルーン下で1時間攪拌した。反応物をセライト(登録商標)を通して注意して濾過し、濾液を濃縮した。その残渣をISCOシステム(0–10%MeOH/CH₂Cl₂の勾配)を用いて精製し、N–[(9R,13R)–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–8–オキソ–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–13–イル]カルバミン酸tert–ブチル(300mg、0.689ミリモル、収率66.4%)をベージュ色固体として得た。¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.73 (d, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.40 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)、7.30 (m, $J=4.2\text{ Hz}$, 1H)、6.49 (brs, 1H)、5.90 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H)、4.88 (brs, 1H)、2.25–2.14 (m, 1H)、2.07 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H)、1.91–1.77 (m, 1H)、1.47 (s, 1H)、1.27 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H)、0.74 (d, $J=11.2\text{ Hz}$, 1H); MS (ESI) m/z : 436.1 ($M+H$)⁺

【0974】

160B. (9R,13R)–13–アミノ–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

RBFに、N-[(9R,13R)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(300mg、0.689ミリモル)、ジオキサン(1mL)、MeOH(1mL)および4NHCl(6.37mL、25.5ミリモル)を添加した。該反応物を室温で1時間攪拌した。該反応物を濃縮して生成物をHCl塩として得た。このHCl塩をMeOHに溶かし、予め濯いだAGILENT(登録商標)ストラト・スフェアSPE PL-HCO₃MP樹脂カートリッジに添加した。重力濾過に付し、MeOHで溶出して、透明で褐色がかった濾液を得た。濃縮し、(9R,13R)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(220mg、0.656ミリモル、収率95%)を明褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 336.1 (M+H)⁺

10

【0975】

160C. (9R,13R)-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

(9R,13R)-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(140mg、219マイクロモル、収率33.4%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(255mg、0.656ミリモル)(中間体9にて記載されるように調製)、および(9R,13R)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(225mg、0.656ミリモル)を用いることにより調製された。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.83(s, 1H)、8.74(d, J=5.1Hz, 1H)、8.36(s, 1H)、7.91(d, J=2.2Hz, 1H)、7.79(s, 1H)、7.78-7.74(m, 1H)、7.69(t, 1H)、7.68-7.66(m, 1H)、7.60(s, 1H)、7.51(d, J=4.8Hz, 1H)、6.42(d, J=0.7Hz, 1H)、6.07(dd, J=12.7、4.3Hz, 1H)、2.38-2.28(m, 1H)、2.25-2.15(m, 1H)、2.05-1.90(m, 2H)、1.64-1.50(m, 2H)、1.27(d, J=6.8Hz, 3H)、0.83(d, J=13.6Hz, 1H); MS(ESI) m/z: 626.1 (M+H)⁺; HPLC分析(方法A): RT=10.37分、純度=97.0%; 第XIa因子 Ki=18nM、血漿カリクレイン Ki=3,200nM

20

30

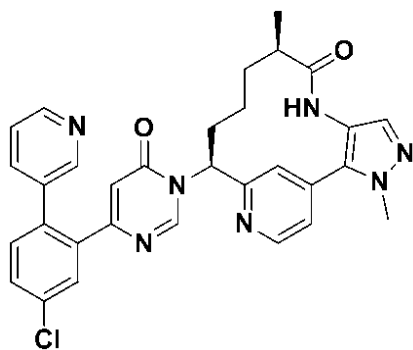
40

【0976】

実施例161

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 3 2 3】



【0977】

マイクロ波バイアルにおいて、(9R,13S)-13-[4-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.02g、0.035ミリモル)(実施例138において調製)、ピリジン-3-イルボロン酸(4.76mg、0.039ミリモル)、3M水性K₃PO₄(0.035ml、0.106ミリモル)およびTHF(1ml)を添加した。Arを該反応物に数分間にわたって吹き込み、次に(DtBPF)PdCl₂(1.15mg、1.761マイクロモル)を添加した。反応混合物をマイクロ波にて150℃で1時間処理し、室温に冷却し、濃縮した。逆相クロマトグラフィーに付して

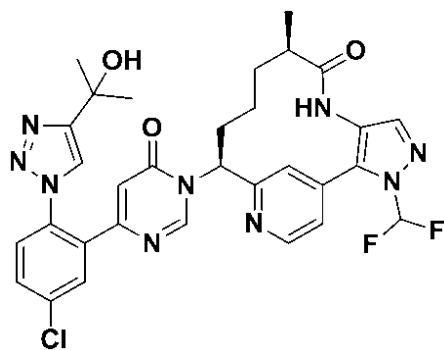
精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(ピリジン-3-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(3.21mg、収率12%)を黄色固体として得た。MS(ESI) m/z: 566.2(M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 8.79-8.68(m, 4H)、8.34(d t, J=8.2、1.7Hz, 1H)、7.90(dd, J=8.0、5.8Hz, 1H)、7.81(d, J=2.2Hz, 1H)、7.71-7.66(m, 2H)、7.57(d, J=8.3Hz, 1H)、7.53-7.47(m, 2H)、6.52(d, J=0.5Hz, 1H)、5.98-5.90(m, 1H)、4.04(s, 3H)、2.74-2.64(m, 1H)、2.30-2.19(m, 1H)、2.10-1.93(m, 2H)、1.63-1.53(m, 1H)、1.50-1.40(m, 1H)、1.00(d, J=6.9Hz, 3H)、0.77-0.61(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=4.22分、99.8%純度; 第XIa因子 Ki=100nM、血漿カリクレイン Ki=5,700nM

【0978】

実施例162

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

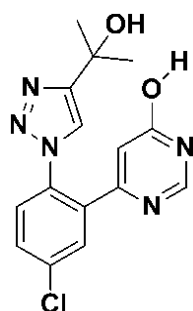
【化 3 2 4】



【0979】

162A. 6- {5-クロロ-2- [4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オールの調製

【化 3 2 5】



【0980】

6- {5-クロロ-2- [4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オールは、6- (2-アジド-5-クロロフェニル) ピリミジン-4-オール (0.9 g、3.44ミリモル) と、2-メチルブタ-3-イン-2-オール (0.289 g、3.44ミリモル) とからなるACN (5ml) 溶液をCu₂O (0.05 g) の存在下で縮合させることにより調製された。生成物は、溶出液としてヘキサン: EtOAcを用いるISCOシリカゲルクロマトグラフィーに付した後、油状物 (0.5 g) として得られた。¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 8.60-8.57 (m, 1H)、7.65-7.59 (m, 1H)、7.56-7.53 (m, 1H)、7.37-7.32 (m, 1H)、6.76-6.72 (m, 1H)、3.95 (s, 3H)、3.43-3.30 (m, 1H)、1.52 (s, 6H)。次に該油状物をAcOH (1ml) に溶かし、これに48%水性HBr (0.5ml) を添加し、該反応物を密封した。反応混合物を80℃で2時間加熱し、次に濃縮してガム状の固体とし、水 (10ml) を添加した。溶液をデカントすることにより沈殿した固体を集めた。その固体を水で数回洗浄し、残渣をMeOHに溶かし、その溶液を濃縮して6- {5-クロロ-2- [4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オール (0.15 g、13%) を泡沫体として得た。LCMS m/z = 332.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 11.51-11.06 (m, 1H)、8.33-8.09 (m, 1H)、7.90-7.78 (m, 1H)、7.71 (t, J = 7.9 Hz, 1H)、7.39-7.29 (m, 1H)、6.87-6.68 (m, 1H)、5.80-5.66 (m, 1H)、5.27-5.17 (m, 1H)、2.12 (s, 6H)

【0981】

162B. (9R,13S) -13- (4- {5-クロロ-2- [4- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) -3- (ジフルオロメチル) -9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

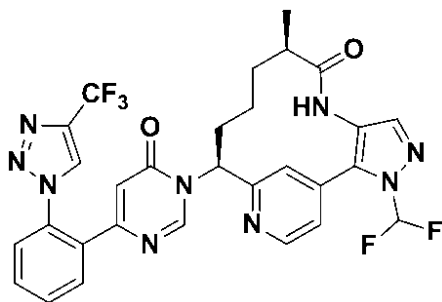
(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オンは、実施例 56 にて記載されるように、HATU、DBU のカップリング技法を用いて、6 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} ピリミジン - 4 - オール (0.01 g、0.030 ミリモル) および (9R, 13S) - 13 - アミノ - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン (0.010 g、0.030 ミリモル) とのカップリングを介して固体 (4.2 mg、収率 21%) として調製された。MS $m/z = 651.1$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) δ 9.46 - 9.40 (m, 1H)、8.88 - 8.82 (m, 1H)、8.72 - 8.65 (m, 1H)、8.40 - 8.36 (m, 1H)、8.01 - 7.93 (m, 2H)、7.89 (s, 1H)、7.72 - 7.68 (m, 1H)、7.68 - 7.61 (m, 1H)、7.46 - 7.40 (m, 1H)、6.63 - 6.57 (m, 1H)、5.94 - 5.85 (m, 1H)、5.70 - 5.64 (m, 1H)、5.15 - 5.08 (m, 1H)、2.71 - 2.61 (m, 1H)、2.56 (s, 3H)、2.35 - 2.16 (m, 1H)、2.08 - 2.04 (m, 4H)、2.07 - 1.79 (m, 1H)、1.56 - 1.26 (m, 1H)、0.93 - 0.79 (d, 3H)、0.44 - 0.24 (m, 1H); HPLC 分析 (方法 B): RT = 1.75 分、純度 = 97%; 第 XI a 因子 Ki = 1 nM、血漿カリクレイン Ki = 230 nM

【0982】

実施例 163

(9R, 13S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 13 - (6 - オキソ - 4 - {2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オンの調製

【化 326】



【0983】

(9R, 13S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 13 - (6 - オキソ - 4 - {2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オンは、実施例 56 にて記載されるように、HATU、DBU のカップリング技法を用いて、6 - {2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} ピリミジン - 4 - オール (0.012 g、0.04 ミリモル) および (9R, 13S) - 13 - アミノ - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン (0.013 g、0.04 ミリモル) とのカップリングを介して固体 (1.6 mg、収率 6.2%) として調製された。LCMS $m/z = 626.2$

(M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46–9.42 (m, 1H)、9.20–9.15 (m, 1H)、8.76–8.67 (m, 2H)、7.89–7.83 (m, 2H)、7.80–7.73 (m, 3H)、7.70–7.64 (m, 1H)、7.46–7.39 (m, 1H)、6.42–6.36 (m, 1H)、5.94–5.86 (m, 1H)、2.70–2.60 (m, 1H)、2.31–2.18 (m, 1H)、2.10–1.94 (m, 1H)、1.88–1.77 (m, 1H)、1.52–1.28 (m, 2H)、0.91–0.82 (d, 3H)、0.49–0.19 (m, 1H); HPLC分析 (方法B) RT=1.65分、純度=96%; 第XIa因子 Ki=10 nM、血漿カリクレイン Ki=5,900 nM

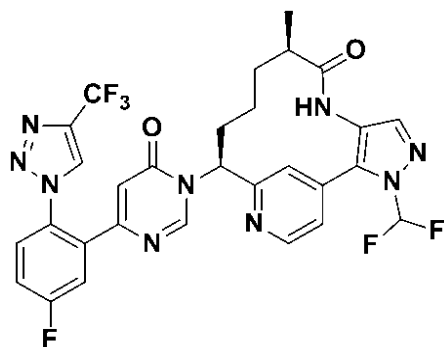
【0984】

10

実施例164

(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-13-(4-{5-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化327】



20

【0985】

(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-13-(4-{5-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンは、実施例56にて記載されるように、HATU、DBUのカップリング技法を用いて、6-{5-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール(0.015 g、0.05ミリモル)および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.015 g、0.05ミリモル)とのカップリングを介して固体(8 mg、収率26%)として調製された。LCMS m/z=644.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.80–8.72 (m, 3H)、7.82–7.78 (m, 1H)、7.75–7.70 (m, 2H)、7.66–7.60 (m, 2H)、7.52–7.43 (m, 1H)、6.44–6.41 (m, 1H)、6.01–5.95 (m, 1H)、2.75–2.66 (m, 1H)、2.38–2.25 (m, 1H)、2.08–1.92 (m, 2H)、1.64–1.39 (m, 2H)、1.07–0.95 (d, 3H)、0.79–0.54 (m, 1H); HPLC分析 (方法A) RT=8.22分、純度=99%; 第XIa因子 Ki=5 nM、血漿カリクレイン Ki=1,100 nM

30

40

【0986】

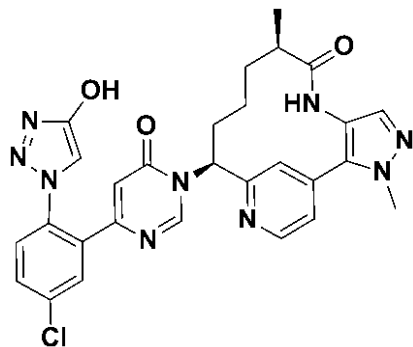
実施例165

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-ヒドロキシ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1

50

－イル}－3,9－ジメチル－3,4,7,15－テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6},⁶]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化328】



【0987】

165A. 6-(5-クロロ-2-(4-ヒドロキシ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オールの調製

6-(5-クロロ-2-(4-エトキシ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール・臭化水素酸塩(0.027g、0.068ミリモル)のDCM(1ml)中溶液に、AlCl₃(0.090g、0.68ミリモル)を添加した。該反応物をマイクロ波にて100℃で10分間処理し、室温に冷却した。次に、該反応物をドライアイス/アセトン浴にて冷却し、MeOH(1ml)をゆっくりと添加した。該反応物を加温して室温にし、溶液となるまで該反応物を攪拌した。1N HCl(1ml)を添加し、得られた混合物を濃縮乾固させた。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、6-(5-クロロ-2-(4-ヒドロキシ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(0.012g、収率61.2%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 290.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.11(s, 1H)、7.82(d, J=2.4Hz, 1H)、7.72-7.67(m, 1H)、7.62-7.57(m, 1H)、7.44(s, 1H)、6.27(d, J=0.7Hz, 1H)

【0988】

165B. (9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-ヒドロキシ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6},⁶]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-ヒドロキシ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6},⁶]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オン・トリフルオロ酢酸塩(1.42mg、収率4.9%)は、実施例162に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-(4-ヒドロキシ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(0.012g、0.041ミリモル)および(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6},⁶]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オン(0.012g、0.041ミリモル)(中間体32にて記載されるように調製)を用いて調製された。MS(ESI) m/z: 572.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz, CD₃OD) δ 8.88(s, 1H)、8.72(d, J=5.2Hz, 1H)、7.87(d, J=2.2Hz, 1H)、7.71-7.68(m, 2H)、7.59(d, J=8.5Hz, 1H)、7.52(dd, J=5.2、1.7Hz, 1H)、7.49(s, 1H)、7.43(s, 1H)、6.22(d, J=0.8Hz, 1H)、5.9

10

20

30

40

50

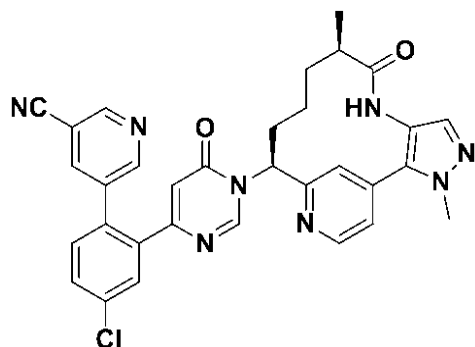
8 (dd, $J = 12.7, 4.1$ Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.75–2.66 (m, 1H)、2.36–2.25 (m, 1H)、2.11–1.96 (m, 2H)、1.65–1.55 (m, 1H)、1.52–1.41 (m, 1H)、1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)、0.75–0.61 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT=6.12分、97.7%純度 ; 第XIa因子 $K_i = 13$ nM、血漿カリクレイン $K_i = 750$ nM

【0989】

実施例166

5-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)ピリジン-3-カルボニトリルの調製

【化329】



【0990】

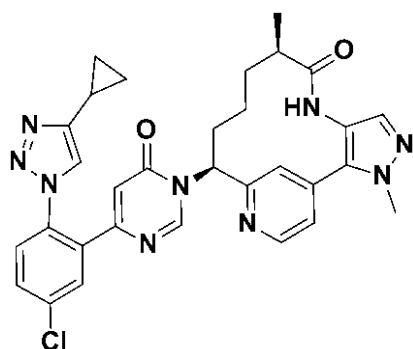
5-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)ピリジン-3-カルボニトリル・2トリフルオロ酢酸塩 (1.5mg、収率5%)は、実施例161に記載の操作と同様の方法にて、ピリジン-3-イルボロン酸 (4.76mg、0.039ミリモル)の代わりに(5-シアノピリジン-3-イル)ボロン酸 (5.73mg、0.039ミリモル)を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 591.2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 8.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H)、8.79 (s, 1H)、8.72 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、8.64 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、8.08 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H)、7.75 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、7.67–7.62 (m, 2H)、7.54–7.47 (m, 3H)、6.43 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H)、6.00–5.94 (m, 1H)、4.04 (s, 3H)、2.74–2.66 (m, 1H)、2.31–2.23 (m, 1H)、2.11–1.94 (m, 2H)、1.64–1.54 (m, 1H)、1.51–1.42 (m, 1H)、1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)、0.75–0.60 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT=6.86分、99.5%純度 ; 第XIa因子 $K_i = 58$ nM、血漿カリクレイン $K_i = 6,500$ nM

【0991】

実施例167

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 3 3 0】



【0992】

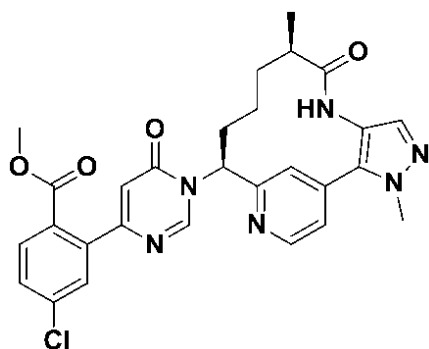
(9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(4-cyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-3,9-dimethyl-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on・トリフルオロ酢酸塩 (3.96 mg、収率9.6%)は、実施例162に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-chloro-2-(4-cyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)pyrimidin-4-ol・臭化水素酸塩 (0.022 g、0.057ミリモル) (中間体13にて記載されるように調製)、および (9R,13S)-13-アミノ-3,9-dimethyl-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on (0.017 g、0.057ミリモル) (中間体32にて記載されるように調製) を用いて調製された。M S (E S I) m/z: 596.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.85 (s, 1H)、8.72 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.88-7.86 (m, 2H)、7.72-7.67 (m, 2H)、7.59 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.51 (dd, J=5.1、1.5 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、6.17 (d, J=0.9 Hz, 1H)、5.98 (dd, J=12.7、4.3 Hz, 1H)、4.04 (s, 3H)、2.75-2.66 (m, 1H)、2.34-2.24 (m, 1H)、2.12-1.93 (m, 3H)、1.66-1.40 (m, 2H)、1.03-0.94 (m, 5H)、0.81-0.58 (m, 3H); HPLC分析 (方法A): RT=7.43分、98.0%純度; 第XIa因子 Ki=3.2 nM、血漿カリクレイン Ki=210 nM

【0993】

実施例168

4-chloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-dimethyl-8-oxo-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-4-yl}安息香酸メチルの調製

【化 3 3 1】



【0994】

168A. 4-chloro-2-(6-methoxypyrimidin-4-yl)安息香酸メチルの調製、および

168B. 4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)安息香酸の調製
 4-クロロ-6-メトキシピリミジン (0.067 g、0.466ミリモル) および (5-クロロ-2-(メトキシカルボニル)フェニル) ボロン酸 (0.1 g、0.466ミリモル) の ACN (1.8 ml) 中懸濁液を Ar で数分間パージし、次に 2M Na₂CO₃ 水性 (0.47 ml、0.94ミリモル) を、つづいて Pd (Ph₃P)₄ (0.027 g、0.023ミリモル) を添加した。バイアルに栓をし、マイクロ波にて 130℃ で 0.5 時間処理し、ついで室温に冷却した。該反応物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)安息香酸メチル (0.086 g、収率 66%) を無色油として得た。MS (ESI) m/z: 279.0 (M+H)⁺。水層を後処理に付し、1N HCl で中和して白色の混濁した懸濁液を得た。混合物を濾過し、その固体を水で濯ぎ、風乾させて 4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)安息香酸 (0.026 g、収率 21%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z: 265.0 (M+H)⁺

10

【0995】

168C. 4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)安息香酸メチルの調製

4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)安息香酸メチル (0.046 g、収率 56%) は、実施例 140B に記載の操作と同様の方法にて、4-(5-クロロ-2-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジンの代わりに、4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)安息香酸メチル (0.086 g、0.309ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z: 265.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) δ 8.19 (d, J=1.1 Hz, 1H)、7.83 (d, J=8.3 Hz, 1H)、7.62-7.57 (m, 2H)、6.57 (d, J=0.8 Hz, 1H)、3.76 (s, 3H)

20

【0996】

168D. 4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}安息香酸メチル・トリフルオロ酢酸塩の調製

30

4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}安息香酸メチル・トリフルオロ酢酸塩 (0.067 g、収率 58%) は、実施例 56 に記載の操作と同様の方法にて、4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)安息香酸メチル (0.046 g、0.174ミリモル) (実施例 168C にて記載されるように調製) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z: 547.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) δ 8.99 (s, 1H)、8.74 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.83 (d, J=8.3 Hz, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.62 (d, J=1.9 Hz, 1H)、7.59 (dd, J=8.3、2.2 Hz, 1H)、7.55 (dd, J=5.2、1.7 Hz, 1H)、7.50 (s, 1H)、6.62 (s, 1H)、6.07 (dd, J=12.7、4.1 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、3.75 (s, 3H)、2.76-2.68 (m, 1H)、2.41-2.33 (m, 1H)、2.14-2.03 (m, 2H)、1.67-1.58 (m, 1H)、1.55-1.45 (m, 1H)、1.02 (d, J=6.9 Hz, 3H)、0.79-0.66 (m, 1H); HPLC 分析 (方法 A): RT=6.69 分、99.9% 純度; 第 X I a 因子 Ki=27 nM、血漿カリクレイン Ki=650 nM

40

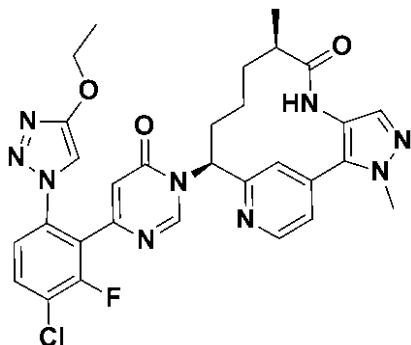
【0997】

実施例 169

50

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-エトキシ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化332】



【0998】

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-エトキシ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(22mg、収率41.7%)は、実施例162に記載の操作と同様の方法にて、6-(3-クロロ-6-(4-エトキシ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール・臭化水素酸塩(0.030g、0.072ミリモル)および(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.025g、0.072ミリモル)(中間体32にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z : 618.4 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.87(s, 1H)、8.73(d, J=5.1Hz, 1H)、7.82(t, J=8.1Hz, 1H)、7.71(s, 1H)、7.66(s, 1H)、7.56-7.47(m, 3H)、6.54(s, 1H)、6.00(dd, J=12.5、4.0Hz, 1H)、4.13(q, J=7.0Hz, 2H)、4.05(s, 3H)、2.76-2.65(m, 1H)、2.36-2.24(m, 1H)、2.14-1.95(m, 2H)、1.67-1.54(m, 1H)、1.53-1.41(m, 1H)、1.35(t, J=7.0Hz, 3H)、1.00(d, J=6.8Hz, 3H)、0.77-0.59(m, 1H); ¹⁹F NMR(376MHz、CD₃OD) δ -77.75(s)、-115.15(s); HPLC分析(方法A): RT=7.32分、99.7%純度; 第XIa因子 Ki=0.88nM、血漿カリクレイン Ki=95nM

【0999】

実施例170

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

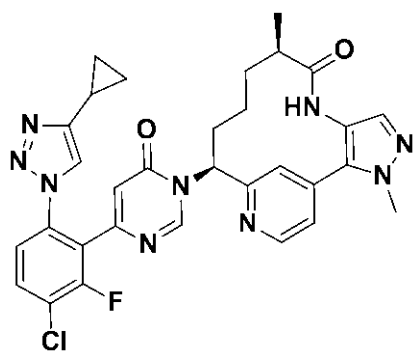
10

20

30

40

【化 3 3 3】



【1 0 0 0】

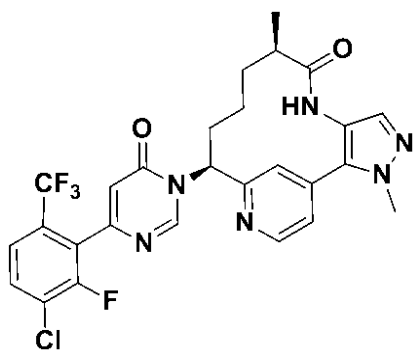
(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.02g、収率42.8%)は、実施例160に記載の操作と同様の方法にて、6-(3-クロロ-6-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール(0.021g、0.063ミリモル)(中間体14にて記載されるように調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.022g、0.063ミリモル)(中間体32にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 614.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz、CD₃OD) δ 8.85 (s, 1H)、8.74 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.88-7.78 (m, 2H)、7.71 (s, 1H)、7.57-7.47 (m, 3H)、6.51 (s, 1H)、6.00 (dd, J=12.7、4.1 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.76-2.65 (m, 1H)、2.37-2.24 (m, 1H)、2.14-1.89 (m, 3H)、1.67-1.39 (m, 2H)、1.05-0.90 (m, 5H)、0.77-0.60 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376MHz、CD₃OD) δ -77.75 (s)、-115.19 (s); HPLC分析(方法A): RT = 7.35分、99.2%純度; 第XIa因子 Ki = 0.93 nM、血漿カリクレイン Ki = 95 nM

【1 0 0 1】

実施例171

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化 3 3 4】



【1 0 0 2】

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(トリフルオロメ

10

20

30

40

50

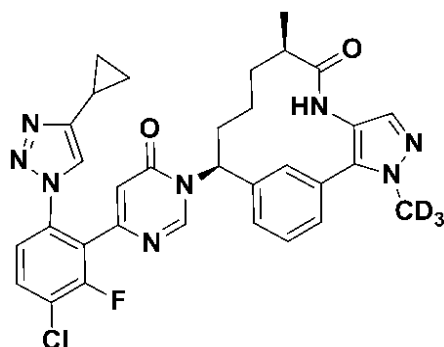
チル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩 (0.016 g、収率 40.1%) は、実施例 162 に記載の操作と同様の方法にて、6 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリミジン - 4 - オール・臭化水素酸塩 (0.021 g、0.057 ミリモル) および (9R, 13S) - 13 - アミノ - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン (0.02 g、0.057 ミリモル) (中間体 32 にて記載されるように調製) を用いて調製された。MS (ESI) m/z : 575.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 9.05 (s, 1H)、8.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.85 - 7.79 (m, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.55 (dd, J = 5.3、1.5 Hz, 1H)、7.50 (s, 1H)、6.60 (s, 1H)、6.08 (dd, J = 12.7、4.3 Hz, 1H)、4.06 (s, 3H)、2.77 - 2.67 (m, 1H)、2.45 - 2.34 (m, 1H)、2.16 - 2.04 (m, 2H)、1.70 - 1.44 (m, 2H)、1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H)、0.81 - 0.64 (m, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz、CD₃OD) δ -59.04 (s)、-77.76 (s)、-115.37 (s); HPLC 分析 (方法 A): RT = 8.30 分、99.3% 純度; 第 XI a 因子 Ki = 12 nM、血漿カリクレイン Ki = 190 nM

【1003】

実施例 172

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3 - クロロ - 6 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロフェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (2H₃) メチル - 9 - メチル - 3, 4, 7 - トリアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オンの調製

【化 335】



【1004】

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3 - クロロ - 6 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロフェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (2H₃) メチル - 9 - メチル - 3, 4, 7 - トリアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン (5.4 mg、収率 22.0%) は、実施例 160 に記載の操作と同様の方法にて、6 - (3 - クロロ - 6 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 2 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - オール (0.013 g、0.040 ミリモル) (中間体 14 にて記載されるように調製)、および (9R, 13S) - 13 - アミノ - 3 - (2H₃) メチル - 9 - メチル - 3, 4, 7 - トリアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン (0.012 g、0.040 ミリモル) (中間体 36 にて記載されるように調製) を用いて調製された。MS (ESI) m/z : 616.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.17 (s, 1H)、7.84 - 7.73 (m, 3H)、7.62

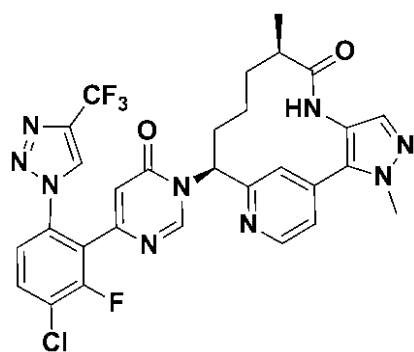
−7.54 (m, 2H)、7.50−7.46 (m, 2H)、7.32 (d, $J=7.5$ Hz, 1H)、6.55 (s, 1H)、5.82 (dd, $J=12.8$ 、 3.1 Hz, 1H)、2.52−2.42 (m, 1H)、2.38−2.27 (m, 1H)、2.15−2.03 (m, 1H)、1.97−1.81 (m, 2H)、1.62−1.49 (m, 2H)、1.26−1.10 (m, 4H)、1.00−0.90 (m, 2H)、0.73−0.63 (m, 2H); HPLC分析(方法A): RT=8.18分、100%純度; 第X I a因子 $K_i=0.36$ nM、血漿カリクレイン $K_i=45$ nM

【1005】

実施例173

(9R,13S)−13−(4−{3−クロロ−2−フルオロ−6−[4−(トリフルオロメチル)−1H−1,2,3−トリアゾール−1−イル]フェニル}−6−オキソ−1,6−ジヒドロピリミジン−1−イル)−3,9−ジメチル−3,4,7,15−テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ−1(18),2(6),4,14,16−ペンタエン−8−オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化336】



【1006】

(9R,13S)−13−(4−{3−クロロ−2−フルオロ−6−[4−(トリフルオロメチル)−1H−1,2,3−トリアゾール−1−イル]フェニル}−6−オキソ−1,6−ジヒドロピリミジン−1−イル)−3,9−ジメチル−3,4,7,15−テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ−1(18),2(6),4,14,16−ペンタエン−8−オン・トリフルオロ酢酸塩(0.0215g、収率56.3%)は、実施例160に記載の操作と同様の方法にて、6−(3−クロロ−2−フルオロ−6−(4−(トリフルオロメチル)−1H−1,2,3−トリアゾール−1−イル)フェニル)ピリミジン−4−オール(0.018g、0.050ミリモル)(中間体11にて記載されるように調製)、および(9R,13S)−13−アミノ−3,9−ジメチル−3,4,7,15−テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ−1(18),2(6),4,14,16−ペンタエン−8−オン(0.015g、0.050ミリモル)(中間体32にて記載されるように調製)を用いて調製された。MS(ESI) m/z : 642.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.82 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.70 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)、7.91−7.83 (m, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.59 (dd, $J=8.6$ 、 1.3 Hz, 1H)、7.53 (dd, $J=5.2$ 、 1.4 Hz, 1H)、7.48 (s, 1H)、6.65 (s, 1H)、6.00 (dd, $J=12.7$ 、 4.1 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.74−2.64 (m, 1H)、2.33−2.22 (m, 1H)、2.12−1.93 (m, 2H)、1.66−1.39 (m, 2H)、1.00 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)、0.75−0.58 (m, 1H); ¹⁹F NMR(376MHz、CD₃OD) δ −62.57 (s)、−77.74 (s)、−114.95 (s); HPLC分析(方法A): RT=8.64分、99.6%純度; 第X I a因子 $K_i=0.11$ nM、血漿カリクレイン $K_i=13$ nM

【1007】

実施例174

1−(4−クロロ−2−{1−[(9R,13S)−3,9−ジメチル−8−オキソ−3,

10

20

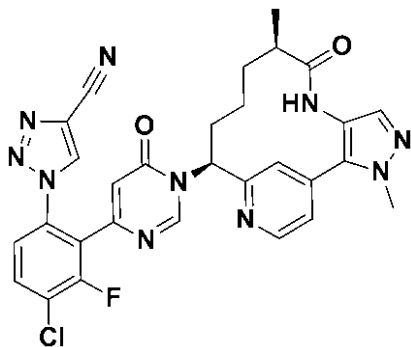
30

40

50

4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカー1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} -3-フルオロフェニル) -1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化337】



【1008】

1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S) -3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカー1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} -3-フルオロフェニル) -1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩 (0.0105 g、0.015ミリモル、収率23.13%) は、実施例160に記載の操作と同様の方法にて、1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル) フェニル) -1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル (0.02 g、0.063ミリモル) (中間体12にて記載されるように調製)、および (9R,13S) -13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカー1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (0.019 g、0.063ミリモル) (中間体32にて記載されるように調製) を用いて調製された。MS (ESI) m/z: 599.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.93 (s, 1H)、8.78-8.74 (m, 2H)、7.93-7.86 (m, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.60 (dd, J=8.7、1.4 Hz, 1H)、7.53 (dd, J=5.1、1.5 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、6.65 (s, 1H)、5.99 (dd, J=12.4、3.6 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.75-2.65 (m, 1H)、2.35-2.23 (m, 1H)、2.13-1.95 (m, 2H)、1.67-1.41 (m, 2H)、1.01 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.78-0.60 (m, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz、CD₃OD) δ -77.72 (s)、-114.94 (s); HPLC 分析 (方法A): RT=7.85分、99.2%純度; 第XIa因子 Ki=0.1 nM、血漿カリクレイン Ki=6 nM

【1009】

実施例175

(9R,13S) -13-(4-{3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメチル) -1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) -3-(²H₃) メチル-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカー1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

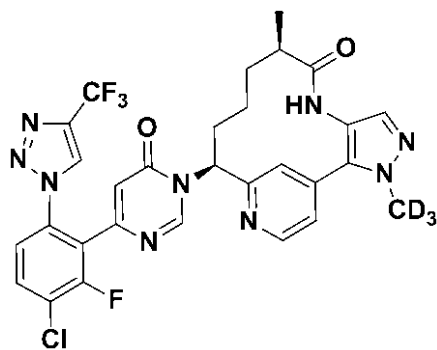
10

20

30

40

【化 3 3 8】



【1010】

(9R,13S)-13-(4-{3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフル
 オロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1
 ,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,
 15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,
 14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.018g、収率44.8%)
)は、実施例160に記載の操作と同様の方法にて、6-(3-クロロ-2-フルオロ-
 6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)
 ピリミジン-4-オール(0.019g、0.053ミリモル)(中間体11にて記載
 されるように調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-
 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-
 1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.016g、0.053ミリ
 モル)(中間体33にて記載されるように調製)を用いて調製された。MS(ESI)
 m/z: 645.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.
 81(d, J=0.7Hz, 1H)、8.78(s, 1H)、8.71(d, J=5.1Hz,
 1H)、7.87(dd, J=8.6、7.7Hz, 1H)、7.70(s, 1H)、7.
 59(dd, J=8.7、1.4Hz, 1H)、7.53(dd, J=5.1、1.5Hz,
 1H)、7.49(s, 1H)、6.64(s, 1H)、6.00(dd, J=12.7、4.
 3Hz, 1H)、2.75-2.65(m, 1H)、2.33-2.22(m, 1H)、2.
 12-1.92(m, 2H)、1.66-1.40(m, 2H)、1.00(d, J=6.8
 Hz, 3H)、0.78-0.60(m, 1H); ¹⁹F NMR(376MHz、CD₃
 OD) δ -62.59(s)、-77.76(s)、-114.95(s); HPLC
 分析(方法A): RT=8.44分、100%純度; 第XIa因子 Ki=0.11nM、
 血漿カリクレイン Ki=12nM

【1011】

実施例176

1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メ
 チル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オク
 タデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,
 6-ジヒドロピリミジン-4-イル}-3-フルオロフェニル)-1H-1,2,3-トリ
 アゾール-4-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩の調製

N#Cc1nn[nH]1-c2cc(F)c(Cl)cc2-c3cc4nnc(=O)n4cc3-c5cc6c(cc5)ncn6C(=O)N[C@H](C)CC7=CC=CC=C7N=C8C=CC=CC=C8N=C9C=CC=CC=C9N=C

10

20

30

实施例 177

40

C1CC1c2ncn(C3=CC=C(C=C3)c4cc(F)c(Cl)cc4)n2-c5cc6c(cc5)ncn6C(=O)N[C@@H](c7cccnc7)[C@H](c8cc9c(cc8)ncn9F)CC[C@H](C)C(=O)N8

50

【1014】

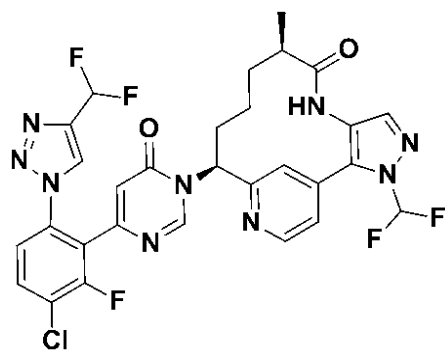
(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(7.07mg、収率20.6%)は、実施例160に記載の操作と同様の方法にて、6-(3-クロロ-6-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール(0.015g、0.045ミリモル)(中間体14にて記載されるように調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.015g、0.045ミリモル)(中間体30にて記載されるように調製)を用いて調製された。MS(ESI) m/z: 650.5 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.92(s, 1H)、8.76(d, J=5.1Hz, 1H)、7.86-7.47(m, 7H)、6.50(s, 1H)、6.04(dd, J=12.5、4.4Hz, 1H)、2.77-2.66(m, 1H)、2.35-2.24(m, 1H)、2.10-1.87(m, 3H)、1.66-1.41(m, 2H)、1.02-0.89(m, 5H)、0.73-0.50(m, 3H); ¹⁹F NMR(376MHz、CD₃OD) δ -77.68(s)、-90.26 - -91.77(m)、-95.81 - -97.73(m)、-115.24(s); HPLC分析(方法A): RT=8.74分、99.8%純度; 第XIa因子 Ki=0.50nM、血漿カリクレイン Ki=120nM

【1015】

実施例178

(9R,13S)-13-(4-{3-クロロ-6-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-2-フルオロフェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化341】



【1016】

(9R,13S)-13-(4-{3-クロロ-6-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-2-フルオロフェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.016g、収率46.0%)は、実施例160に記載の操作と同様の方法にて、6-(3-クロロ-6-(4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール(0.015g、0.045ミリモル)(中間体21にて記載されるように調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタ

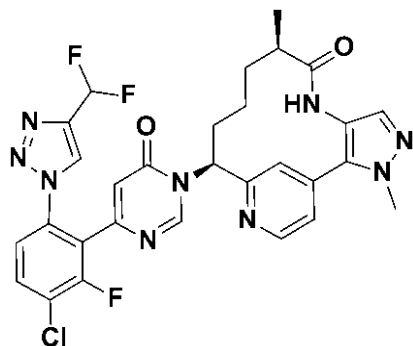
デカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(15mg、0.045ミリモル)(中間体30にて記載されるように調製)を用いて調製された。MS(ESI) m/z : 660.5 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.86(s, 1H)、8.73(d, J=5.1Hz, 1H)、8.52(t, J=1.4Hz, 1H)、7.86(dd, J=8.6、7.5Hz, 1H)、7.80-7.48(m, 5H)、6.96(t, J=54.0Hz, 1H)、6.60(s, 1H)、6.02(dd, J=12.5、4.4Hz, 1H)、2.76-2.66(m, 1H)、2.32-2.20(m, 1H)、2.09-1.92(m, 2H)、1.65-1.40(m, 2H)、0.99(d, J=7.0Hz, 3H)、0.69-0.52(m, 1H); ¹⁹F NMR(376MHz、CD₃OD) δ -77.73(s)、-90.24 - -92.35(m)、-95.39 - -97.64(m)、-114.57(d, J=10.3Hz)、-115.06(s); HPLC分析(方法A): RT=8.91分、99.6%純度; 第XIa因子 Ki=0.1nM、血漿カリクレイン Ki=16nM

【1017】

実施例179

(9R,13S)-13-(4-{3-クロロ-6-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-2-フルオロフェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化342】



【1018】

(9R,13S)-13-(4-{3-クロロ-6-[4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]-2-フルオロフェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.015g、収率43.3%)は、実施例160に記載の操作と同様の方法にて、6-(3-クロロ-6-(4-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール(0.016g、0.047ミリモル)(中間体21にて記載されるように調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.014g、0.047ミリモル)(中間体32にて記載されるように調製)を用いて調製された。MS(ESI) m/z : 624.5 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.79(s, 1H)、8.72(d, J=5.1Hz, 1H)、8.52(t, J=1.3Hz, 1H)、7.86(dd, J=8.6、7.7Hz, 1H)、7.70(s, 1H)、7.59-7.51(m, 2H)、7.48(s, 1H)、6.97(t, J=54.0Hz, 1H)、6.60(s, 1H)、5.99(dd, J=12.7、4.3Hz, 1H)、4.05(s, 3H)、2.75-2.64(m, 1H)、2.34-2.21(m, 1H)、2.12-1.93(m, 2H)、1.66-1.39(m, 2H)、1.00(d, J=6.8Hz, 3H)、0.78-0.59(m, 1H

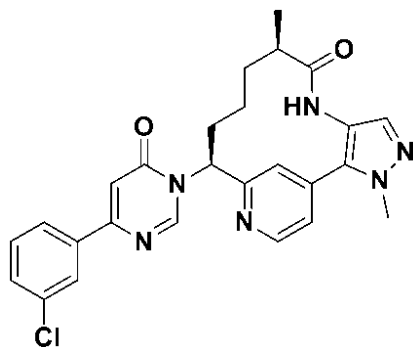
) ; ^{19}F NMR (376 MHz、 CD_3OD) δ -77.74 (s)、-114.52 (d, $J=8.0\text{ Hz}$)、-115.03 (s) ; HPLC分析 (方法A) : RT=7.79分、99.6%純度 ; 第XIa因子 $K_i=0.14\text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $K_i=16\text{ nM}$

【1019】

実施例180

(9R,13S)-13-[4-(3-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化343】



【1020】

(9R,13S)-13-[4-(3-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (3.35 mg、収率15%) は、実施例161に記載の操作と同様の方法にて、ピリジン-3-イルボロン酸 (4.76 mg、0.039ミリモル) の代わりに、リチウム4-メチル-1-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2,6,7-トリオキサ-1-ボラビシクロ[2.2.2]オクタン-1-ウイデ (8.41 mg、0.039ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 489.3 ($M+H$)⁺ ; ^1H NMR (500 MHz、 CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H)、8.73 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H)、8.08 (t, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H)、7.94 (dt, $J=7.5$ 、 1.6 Hz , 1H)、7.73 (s, 1H)、7.54-7.44 (m, 4H)、6.93 (d, $J=0.5\text{ Hz}$, 1H)、6.04 (dd, $J=12.5$ 、 4.0 Hz , 1H)、4.05 (s, 3H)、2.76-2.68 (m, 1H)、2.42-2.32 (m, 1H)、2.15-2.02 (m, 2H)、1.67-1.57 (m, 1H)、1.55-1.45 (m, 1H)、1.02 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H)、0.81-0.65 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT=7.33分、99.0%純度 ; 第XIa因子 $K_i=360\text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $K_i=6,800\text{ nM}$

【1021】

実施例181

4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}安息香酸の調製

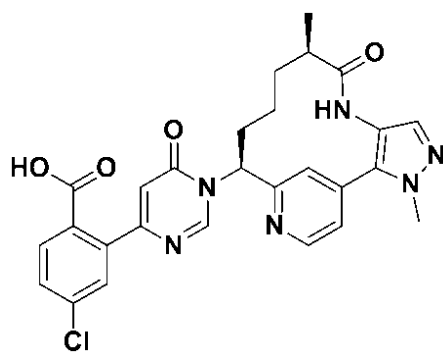
10

20

30

40

【化 3 4 4】



【1 0 2 2】

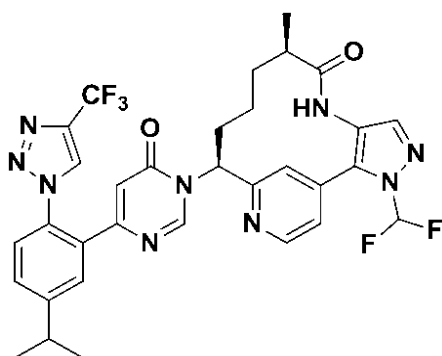
4-クロロ-2- {1- [(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} 安息香酸メチル・トリフルオロ酢酸塩 (0.02 g、0.030ミリモル) (中間体 168 にて記載されるように調製) の 0℃での DCM (0.5 ml) 中溶液に、BBr₃ (0.029 ml、0.30ミリモル) を添加した。反応物は黄色の懸濁液になった。10分後、冷却浴を取り外し、該反応物を室温で攪拌した。18時間後、該反応物を 0℃に冷却し、MeOH で注意してクエンチした。該反応物を加温して室温にし、次に濃縮した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、4-クロロ-2- {1- [(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} 安息香酸・トリフルオロ酢酸塩 (0.011 g、収率 56%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z: 533.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 9.00 (s, 1H)、8.74 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.90 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.61-7.56 (m, 2H)、7.53 (dd, J=5.3、1.5 Hz, 1H)、7.50 (s, 1H)、6.58 (s, 1H)、6.07 (dd, J=12.8、4.2 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.77-2.67 (m, 1H)、2.41-2.30 (m, 1H)、2.16-2.00 (m, 2H)、1.68-1.57 (m, 1H)、1.55-1.43 (m, 1H)、1.01 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.79-0.62 (m, 1H); HPLC 分析 (方法 A): RT=5.54 分、99.9% 純度; 第 XI a 因子 Ki=500 nM

【1 0 2 3】

実施例 182

(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-13-{6-オキソ-4-[5-(プロパン-2-イル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル]-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 3 4 5】



10

【1024】

182A. 4-イソプロピル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンの調製

4-イソプロピル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (1.21 g, 99%) は、実施例 119A と同様の方法にて、2-ブロモ-4-イソプロピルアニリンより出発して調製された。MS (ESI) m/z : 180 ($M-C_6H_{10}+H$)⁺

【1025】

182B. 4-イソプロピル-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリンの調製

20

4-イソプロピル-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン (511 mg, 46%) は、実施例 119B と同様の方法にて、4-イソプロピル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンを用いて調製された。MS (ESI) m/z : 244.1 ($M+H$)⁺

【1026】

182C. 4-(5-イソプロピル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジンの調製

4-(5-イソプロピル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン (522 mg, 68%) は、実施例 119C と同様の方法にて、4-イソプロピル-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリンを用いて調製された。MS (ESI) m/z : 364.1 ($M+H$)⁺

30

【1027】

182D. 6-(5-イソプロピル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール調製の調製

6-(5-イソプロピル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール (459 mg, 91%) は、実施例 119D と同様の方法にて、4-(5-イソプロピル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジンを用いて調製された。MS (ESI) m/z : 350.1 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.53 (brs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.15-3.03 (m, 1H), 1.38-1.30 (m, 6H)

40

【1028】

182E. (9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-13-{6-オキソ-4-[5-(プロパン-2-イル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル]-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(

50

18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

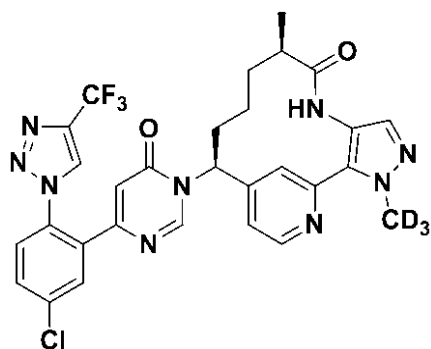
(9R, 13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-13-{6-オキソ-4-[5-(プロパン-2-イル)-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル]-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (1.6 mg, 3.4%) は、実施例56と同様の方法にて、6-(5-イソプロピル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール (21 mg, 0.060ミリモル) および (9R, 13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン (20 mg, 0.060ミリモル) (中間体30にて記載されるように調製) を用いて調製された。MS (ESI) m/z: 668.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H)、9.17 (s, 1H)、8.76 (s, 1H)、8.70 (d, J=5.2 Hz, 1H)、8.09-7.94 (m, 1H)、7.91-7.80 (m, 1H)、7.73-7.60 (m, 3H)、7.43 (d, J=4.7 Hz, 1H)、6.39 (s, 1H)、5.90 (d, J=10.2 Hz, 1H)、3.09 (dt, J=13.9, 6.8 Hz, 1H)、2.64 (d, J=3.3 Hz, 1H)、2.29 (t, J=12.7 Hz, 1H)、2.09-2.01 (m, 1H)、1.87-1.80 (m, 1H)、1.52-1.43 (m, 1H)、1.30 (d, J=6.9 Hz, 5H)、0.87 (d, J=6.9 Hz, 2H)、0.37 (br s, 1H); HPLC分析 (方法C): RT=2.00分、100%純度; 第XIa因子 Ki=500 nM

【1029】

実施例183

(9R, 13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オンの調製

【化346】



【1030】

(9R, 13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン (0.068 g, 18.7%) は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール (0.188 g, 0.549ミリモル) (中間体15の記載に従って調製)、および (9R, 13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン (0.16

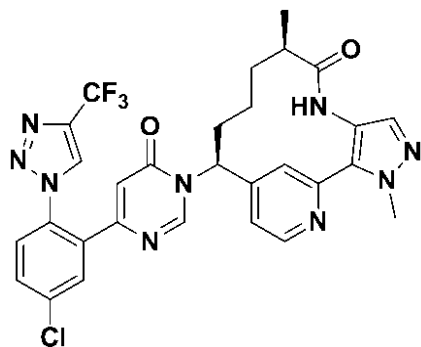
, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H)、1.20 (brs, 1H)、1.13 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H); HPLC分析(方法A) RT=9.31分、純度=98%; 第XIa因子 $K_i = 0.10 \text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $K_i = 15 \text{ nM}$

【1033】

実施例185

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化348】



【1034】

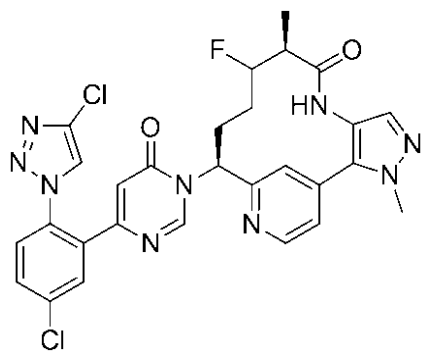
(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.16g、27%)は、実施例56と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(0.308g、0.902ミリモル)(中間体15の記載に従って調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.27g、0.902ミリモル)(中間体42の記載に従って調製)を用いて白色固体として調製された。LCMS(ESI) m/z : 624.5 ($M+H$)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.84 (d, $J = 0.9 \text{ Hz}$, 1H)、8.71 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H)、8.29 (s, 1H)、7.91 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.80-7.75 (m, 1H)、7.73-7.70 (m, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.16 (dd, $J = 5.2$ 、1.7 Hz, 1H)、6.53 (d, $J = 0.7 \text{ Hz}$, 1H)、5.78 (dd, $J = 12.5$ 、3.1 Hz, 1H)、4.18 (s, 3H)、2.69-2.55 (m, 1H)、2.40 (d, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 1H)、2.11 (dd, $J = 13.3$ 、3.6 Hz, 1H)、2.00 (dd, $J = 14.0$ 、3.6 Hz, 1H)、1.64 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H)、1.50-1.29 (m, 2H)、1.15 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H); HPLC分析(方法A) RT=8.07分、純度=95%; 第XIa因子 $K_i = 0.14 \text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $K_i = 18 \text{ nM}$

【1035】

実施例186

(9S,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-10-フルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

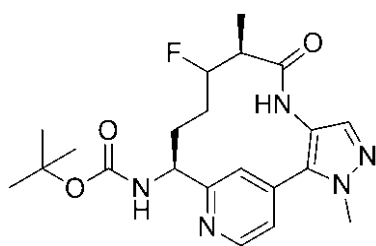
【化 3 4 9】



【1036】

186A. N-[(9S,13S)-10-フルオロ-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

【化 3 5 0】



【1037】

Fe₂(C₂O₄)₃・6H₂O(1.910g、3.95ミリモル)を水(75mL)に溶かし、Ar(3x)でパージした。SELECTFLUOR(登録商標)(1398mg、3.95ミリモル)を添加し、つづいてN-[(9R,10E,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(中間体32Eにて記載されるように調製)(523mg、1.32ミリモル)/ACN(75mL)を加えた。NaBH₄(398mg、10.53ミリモル)を少しずつ加え、該溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を30%水性NH₄OH(40ml)でクエンチし、500mlの10%MeOH/DCMで抽出した。該有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。その残渣を逆相クロマトグラフィーに付して生成し、N-[(9S,13S)-10-フルオロ-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル、およびN-[(9R,13S)-11-フルオロ-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(130mg)の混合物を固体として得た。キラル逆相クロマトグラフィーを用いてさらに精製し、N-[(9S,13S)-10-フルオロ-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(59mg、収率10%)を単一異性体の白色固体として得た。

【1038】

186B. (9S,13S)-13-アミノ-10-フルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

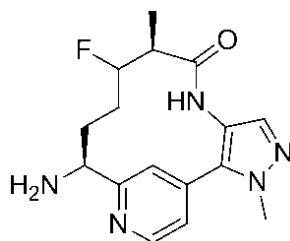
10

20

30

40

【化 3 5 1】



【1039】

N-[(9S,13S)-10-フルオロ-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(96mg、0.230ミリモル)のDCM(2mL)中溶液に、TFA(0.709mL、9.20ミリモル)を添加した。その反応混合物を室温で2時間攪拌し、次に濃縮して(9S,13S)-13-アミノ-10-フルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩を淡黄色固体として得、次にそれをMeOHに溶かし、PL-HCO₃ MP SPE 500mg/6ml管に通し、MeOHで濯いだ。濾液を濃縮し、(9S,13S)-13-アミノ-10-フルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(72mg、収率99%)を得た。MS(ESI) m/z: 318.08 (M+H)⁺

【1040】

186C. (9S,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-10-フルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

((9S,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-10-フルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン)・トリフルオロ酢酸塩(7.7mg、収率39%)は、実施例184に記載の操作と同様の方法にて、(10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-9-オキソ-8,16-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-4-カルボン酸メチルの代わりに、(9S,13S)-13-アミノ-10-フルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンを用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 608.08 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 9.10(s, 1H)、8.77(d, J=5.3Hz, 1H)、8.36(s, 1H)、7.91(d, J=2.4Hz, 1H)、7.78-7.73(m, 1H)、7.69-7.64(m, 1H)、7.56(d, J=0.9Hz, 1H)、7.53-7.46(m, 2H)、6.39(d, J=0.7Hz, 1H)、6.25(dd, J=12.1、5.9Hz, 1H)、5.46-5.23(m, 1H)、4.05(s, 3H)、3.22-3.11(m, 1H)、2.36-2.19(m, 2H)、1.86-1.68(m, 1H)、1.00(d, J=6.8Hz, 3H)、0.75-0.51(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=8.33分、純度=>97%; 第XIa因子 Ki=0.37nM、血漿カリクレイン Ki=30nM

【1041】

実施例187

10

20

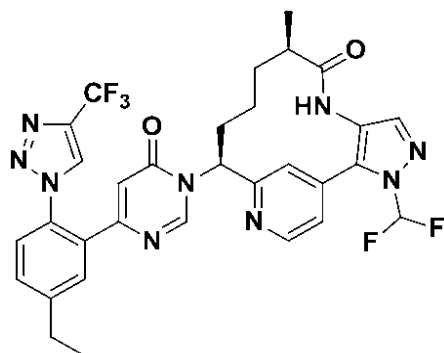
30

40

50

(9R, 13S) - 3 - (ジフルオロメチル) - 13 - (4 - {5 - エチル - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 9 - メチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オンの調製

【化352】



10

【1042】

187A. 4 - エチル - 2 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリンの調製

4 - エチル - 2 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (0.638 g、52%) は、実施例119Aと同様の方法にて、2 - ブロモ - 4 - エチルアニリンから出発して調製された。MS (ESI) m/z : 166.0 ($M - C_6H_{10} + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) δ 7.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、7.08 (dd, $J = 8.3$ 、2.3 Hz, 1H)、6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)、4.60 (br s, 2H)、1.38 - 1.33 (m, 12H)、1.27 (s, 2H)、1.21 - 1.16 (m, 3H)

20

【1043】

187B. 4 - エチル - 2 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アニリンの調製

4 - エチル - 2 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アニリン (611 mg、60%) は、実施例119Bと同様の方法にて、4 - エチル - 2 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリンを用いて調製された。MS (ESI) m/z : 230.1 ($M + H$)⁺

30

【1044】

187C. 4 - (5 - エチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 6 - メトキシピリミジンの調製

4 - (5 - エチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 6 - メトキシピリミジン (430 mg、46%) は、実施例119Cと同様の方法にて、4 - エチル - 2 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アニリンを用いて調製された。MS (ESI) m/z : 350.1 ($M + H$)⁺

【1045】

187D. 6 - (5 - イソプロピル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - オールの調製

6 - (5 - エチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) ピリミジン - 4 - オール (345 mg、84%) は、実施例119Dと同様の方法にて、4 - (5 - エチル - 2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル) - 6 - メトキシピリミジンを用いて調製された。MS (ESI) m/z : 336.1 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 12.80 (br s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.59 - 7.41 (m, 3H)、6.53 (s, 1H)、2.83 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H)、1.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)

40

50

【1046】

187E. (9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-13-(4-{5-エチル-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

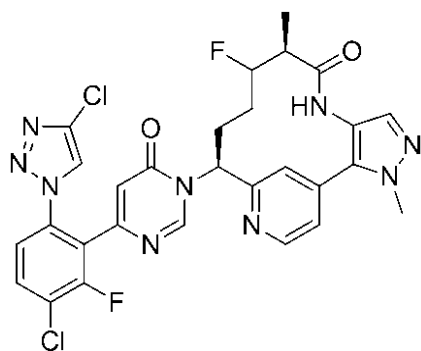
(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-13-(4-{5-エチル-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.9mg、2.0%)は、実施例56と同様の方法にて、6-(5-エチル-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(21mg、0.060ミリモル)および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(20mg、0.060ミリモル)(中間体30にて記載されるように調製)を用いて調製された。MS(ESI) m/z: 654.2(M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.40(s, 1H)、9.18(s, 1H)、8.78-8.65(m, 2H)、8.09-7.93(m, 1H)、7.90-7.83(m, 1H)、7.72-7.65(m, 3H)、7.59(dd, J=8.2、1.5Hz, 1H)、7.43(d, J=4.9Hz, 1H)、6.38(s, 1H)、5.90(d, J=9.5Hz, 1H)、2.79(q, J=7.4Hz, 2H)、2.69-2.61(m, 1H)、2.28(t, J=12.5Hz, 1H)、2.09-2.00(m, 1H)、1.89-1.79(m, 1H)、1.47(d t, J=12.2、6.4Hz, 1H)、1.38-1.23(m, 4H)、0.88(d, J=6.7Hz, 3H)、0.36(b r s, 1H); HPLC分析(方法C): RT=1.896分、100%純度; 第XIa因子 Ki=110nM

【1047】

実施例188

(9S,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-10-フルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化353】



【1048】

(9S,13S)-13-{4-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-10-フルオロ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(9.33mg、収率32%)は、実施例186に記載の操作と同様の方

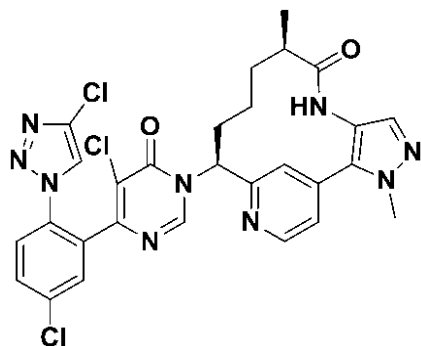
法にて、6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オールに代わって、6-[3-クロロ-6-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2-フルオロフェニル]ピリミジン-4-オール(中間体10にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z : 626.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 9.10(s, 1H)、8.78(d, J=5.1Hz, 1H)、8.34(s, 1H)、7.88(dd, J=8.7、7.6Hz, 1H)、7.60-7.54(m, 2H)、7.53-7.48(m, 2H)、6.63(s, 1H)、6.27(dd, J=11.8、6.3Hz, 1H)、5.44-5.25(m, 1H)、4.05(s, 3H)、3.23-3.12(m, 1H)、2.35-2.21(m, 2H)、1.85-1.69(m, 1H)、1.00(d, J=6.8Hz, 3H)、0.75-0.52(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=8.41分、純度=>99%; 第XIa因子 Ki=0.15nM、血漿カリクレイン Ki=19nM

【1049】

実施例189

(9R,13S)-13-{5-クロロ-4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化354】



【1050】

189A. 5-クロロ-6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オールの調製

6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(100mg、0.325ミリモル)(中間体9にて記載されるように調製)のACN(3.24mL)中溶液に、パラウクロール(Palau'chlor)(82mg、0.389ミリモル)を添加した。該反応物を60℃で4時間攪拌し、次に反応物を室温に冷却して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付し、EtOAc/ヘキサンを用いて精製し、白色固体を0.135gの重量で得た。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、白色固体を得た。その固体を飽和NaHCO₃とEtOAcの間に分配し、層を分離した。水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮し、5-クロロ-6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール(63mg、57%)をベージュ色固体として得た。MS(ESI) m/z : 342 (M+H)⁺、344.1 (M+2+H)⁺、および346.0 (M+4+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.09(s, 1H)、7.75(s, 1H)、7.66-7.61(m, 2H)、7.55-7.50(m, 1H)

【1051】

189B. (9R,13S)-13-{5-クロロ-4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジ

ヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

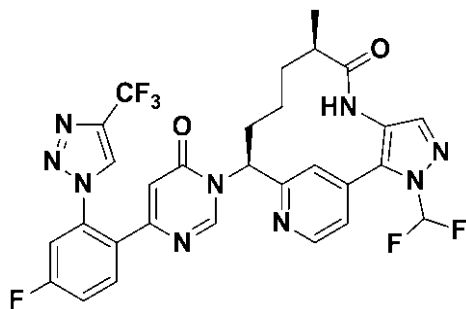
(9R,13S)-13-{5-クロロ-4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (0.0071 g、23%) は、実施例 56 に記載の操作と同様の方法にて、6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール (0.0071 g、23%) の代わりに、5-クロロ-6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オールを用いることにより調製された。MS (ESI) m/z: 624 (M+H)⁺、626.3 (M+2+H)⁺、および 628.2 (M+4+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H)、8.83 (s, 1H)、8.75 (s, 1H)、8.63 (d, J=5.0 Hz, 1H)、7.83-7.73 (m, 3H)、7.62 (s, 1H)、7.53 (dd, J=5.1、1.5 Hz, 1H)、7.40 (s, 1H)、5.88-5.78 (m, 1H)、3.95 (s, 3H)、2.62-2.52 (m, 1H)、2.32-2.21 (m, 1H)、2.08-1.98 (m, 1H)、1.87-1.78 (m, 1H)、1.47-1.36 (m, 1H)、1.33-1.21 (m, 1H)、0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H)、0.45-0.29 (m, 1H); HPLC 分析 (方法 A): RT=8.03 分、純度=99.5%; 第 XI a 因子 Ki=0.46 nM、血漿カリクレイン Ki=29 nM

【1052】

実施例 190

(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-13-(4-{4-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 355】



【1053】

(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-13-(4-{4-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンは、実施例 56 にて記載されるように、HATU、DBU のカップリング技法を用いて、6-{4-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール (0.006 g、0.018 ミリモル) および (9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (0.006 g、0.018 ミリモル) のカップリングを通して固体 (0.72 mg、収率 6%) として調製され

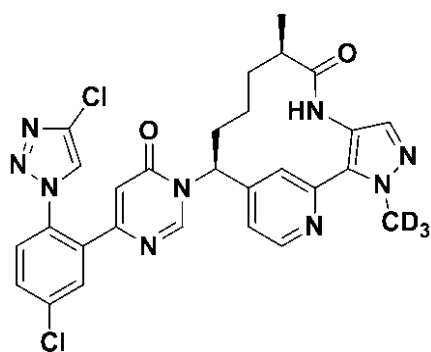
た。LCMS $m/z = 644.2$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.83–8.77 (m, 2H)、8.73–8.69 (m, 1H)、7.91–7.86 (m, 1H)、7.75–7.72 (m, 2H)、7.68–7.49 (m, 4H)、6.05–5.96 (m, 1H)、2.75–2.62 (m, 1H)、2.30–2.18 (m, 1H)、2.05–1.94 (m, 2H)、1.64–1.36 (d, 3H)、1.02–0.94 (m, 1H); HPLC分析(方法A) RT=8.75分、純度=98%; 第XIa因子 Ki=110 nM

【1054】

実施例191

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化356】



【1055】

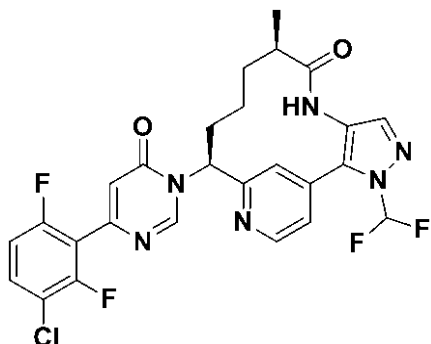
(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(10.8 mg、18.4%)は、実施例56と同様の方法にて、6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール(0.024 g、0.079ミリモル)(中間体9の記載に従って調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.024 g、0.079ミリモル)(中間体34の記載に従って調製)を用いて白色固体として調製された。LCMS(ESI) m/z : 593.3 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78–8.69 (m, 1H)、8.42–8.33 (m, 2H)、7.92–7.86 (m, 2H)、7.80–7.74 (m, 1H)、7.69–7.64 (m, 1H)、7.52 (s, 1H)、7.21 (dd, J=5.3、1.5 Hz, 1H)、6.51–6.43 (m, 1H)、5.77 (dd, J=12.5、3.3 Hz, 1H)、2.62 (ddd, J=9.5、6.7、3.4 Hz, 1H)、2.48–2.38 (m, 1H)、2.22–2.11 (m, 1H)、2.06–1.97 (m, 1H)、1.69–1.59 (m, 1H)、1.42–1.33 (m, 2H)、1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H); HPLC分析(方法A) RT=7.77分、純度=96%; 第XIa因子 Ki=0.19 nM、血漿カリクレイン Ki=22 nM

【1056】

実施例192

(9R,13S)-13-[4-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル

－3,4,7,15－テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカー1(18),
2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オンの調製
【化357】



【1057】

192A. 6－(3－クロロ－2,6－ジフルオロフェニル)ピリミジン－4－オール
の調製

6－(3－クロロ－2,6－ジフルオロフェニル)ピリミジン－4－オール・臭化水素
酸塩(中間体4にて記載されるように調製)をEtOAcおよび飽和NaHCO₃の間に
分配した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し
、濃縮して白色固体を得た。その固体をEt₂Oに懸濁させ、音波処理に付した。固体を
濾過で集め、Et₂Oで濯ぎ、真空下で乾燥させて6－(3－クロロ－2,6－ジフルオ
ロフェニル)ピリミジン－4－オールを白色固体として得た。MS(ESI) m/z:
243.0(M+H)⁺および245.0(M+2+H)⁺

【1058】

192B. (9R,13S)－13－[4－(3－クロロ－2,6－ジフルオロフェニル)
－6－オキソ－1,6－ジヒドロピリミジン－1－イル]－3－(ジフルオロメチル)
－9－メチル－3,4,7,15－テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデ
カー1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オンの調製

(9R,13S)－13－[4－(3－クロロ－2,6－ジフルオロフェニル)－6－オ
キソ－1,6－ジヒドロピリミジン－1－イル]－3－(ジフルオロメチル)－9－メチ
ル－3,4,7,15－テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカー1(18)
,2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オン・トリフルオロ酢酸塩(0.0092g、
30%)は、実施例56に記載される操作と同様の方法において、6－(3－クロロ－2
,6－ジフルオロフェニル)ピリミジン－4－オール(10.8mg、0.045ミリモル)
および(9R,13S)－13－アミノ－3－(ジフルオロメチル)－9－メチル－3,
4,7,15－テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカー1(18),2(6)
,4,14,16－ペンタエン－8－オン(0.015g、0.045ミリモル)(中間体3
0にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z:
561.1(M+H)⁺および563.1(M+2+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ
9.09(s, 1H)、8.77(d, J=5.0Hz, 1H)、7.79－7.72(m, 2.25H)、7.67－7.60(m, 1.5H)、7.56－7.
52(m, 1.25H)、7.14(dt, J=9.1、1.9Hz, 1H)、6.67(s, 1H)、6.11－6.04(m, 1H)、2.76－2.69(m, 1H)、2.42－
2.33(m, 1H)、2.13－2.02(m, 2H)、1.66－1.56(m, 1H)、1.56－1.46(m, 1H)、1.01(d, J=6.9Hz, 3H)、0.73－0.
60(m, 1H); ¹⁹F NMR(471MHz、CD₃OD) δ -114.75(d, J=4.3Hz)、-115.47(d, J=4.3Hz)、-77.66(s); H
PLC分析(方法A): RT=8.38分、純度=99.7%; 第Xia因子 Ki=30
nM、血漿カリクレイン Ki=670nM

【1059】

実施例193

10

20

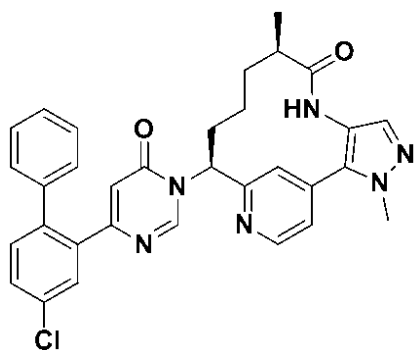
30

40

50

(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-2-フェニルフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化358】



【1060】

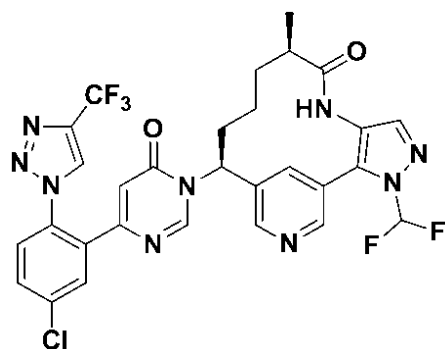
(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-2-フェニルフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(5mg、収率21%)は、実施例161に記載の操作と同様の方法にて、ピリジン-3-イルボロン酸(4.76mg、0.039ミリモル)の代わりに、フェニルボロン酸(4.72mg、0.039ミリモル)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 565.4 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 8.92(s, 1H)、8.72(d, J=5.0Hz, 1H)、7.71(d, J=2.2Hz, 1H)、7.66(s, 1H)、7.55-7.50(m, 2H)、7.48(s, 1H)、7.41(d, J=8.3Hz, 1H)、7.34-7.26(m, 3H)、7.24-7.20(m, 2H)、6.08(d, J=0.8Hz, 1H)、5.94(dd, J=12.5、4.0Hz, 1H)、4.04(s, 3H)、2.73-2.65(m, 1H)、2.34-2.24(m, 1H)、2.10-1.94(m, 2H)、1.63-1.54(m, 1H)、1.52-1.41(m, 1H)、1.00(d, J=6.9Hz, 3H)、0.74-0.59(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=12.43分、98.2%純度; 第XIa因子 Ki=160nM、血漿カリクレイン Ki=4,700nM

【1061】

実施例194

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化359】



【1062】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(5mg、4.9%)は、実施例56と同様の方法にて、6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール(中間体15にて記載されるように調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,16-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(中間体43にて記載されるように調製)を用いて調製された。MS(ESI) m/z: 660.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 8.84(d, J=0.7Hz, 1H)、8.78(s, 1H)、8.65(d, J=2.0Hz, 1H)、8.34(s, 1H)、8.27(t, J=1.9Hz, 1H)、7.92(d, J=2.2Hz, 1H)、7.82-7.77(m, 2H)、7.73-7.70(m, 1H)、6.50(d, J=0.7Hz, 1H)、5.79(dd, J=12.9、3.4Hz, 1H)、2.58-2.48(m, 2H)、2.22-2.14(m, 1H)、1.92-1.87(m, 1H)、1.64-1.57(m, 2H)、1.17(d, J=6.8Hz, 3H)、1.12-1.03(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=8.10分、純度=90%; 第XIa因子 Ki=0.13nM、血漿カリクレイン Ki=66nM

10

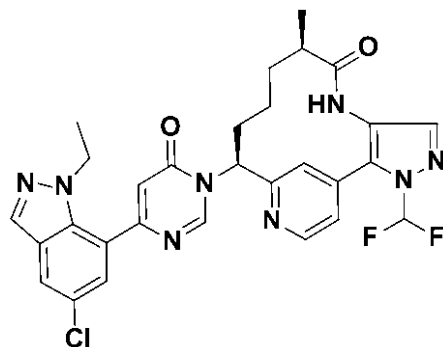
20

【1063】

実施例195

(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-1-エチル-1H-インダゾール-7-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化360】



30

【1064】

195A. 6-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)ピリミジン-4-オールの調製

6-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)ピリミジン-4-オールは、中間体22と同様の方法にて、MeIの代わりに、EtIを用いて調製された。MS(ESI) m/z: 275.1 (M+H)⁺および277.1 (M+2+H)⁺

40

【1065】

195B. (9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-1-エチル-1H-インダゾール-7-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-1-エチル-1H-インダゾール-7-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメ

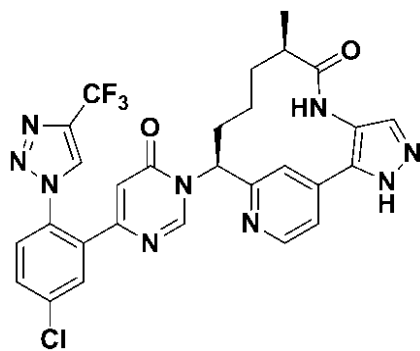
50

チル) - 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (10.8 mg、25%) は、実施例 56 と同様の方法にて、6-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル) ピリミジン-4-オール、および (9R,13S) - 13-アミノ-3-(ジフルオロメチル) - 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (中間体 30 にて記載されるように調製) を用いて調製された。MS (ESI) m/z : 593.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 9.12 (s, 1H)、8.76 (d, J=5.1 Hz, 1H)、8.10 (s, 1H)、7.89 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.83-7.73 (m, 2H)、7.69-7.50 (m, 2H)、7.45-7.41 (m, 1H)、6.73 (s, 1H)、6.12 (dd, J=12.9、4.3 Hz, 1H)、4.39-4.26 (m, 2H)、2.77-2.72 (m, 1H)、2.44-2.35 (m, 1H)、2.14-2.05 (m, 2H)、1.65-1.50 (m, 2H)、1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H)、1.01 (d, J=7.0 Hz, 2H)、0.67 (brs, 1H); HPLC 分析 (方法 A): RT = 8.69 分、純度 > 99%; 第 XI a 因子 Ki = 110 nM、血漿カリクレイン Ki = 8,400 nM

【1066】

実施例 196

(9R,13S) - 13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製【化 361】



【1067】

196A. (9R,13S) - 13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

(9R,13S) - 13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (760 mg、0.975 ミリモル、収率 74%) は、実施例 56 に記載される操作と同様の方法において、6-(5-クロロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル) ピリミジン-4-オール (0.452 g、1.323 ミリモル) (中間体 15 にて記載されるように調製)、および (9R,13S) - 9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メチル} - 3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (0.550

g、1.323ミリモル) (中間体19にて記載されるように調製) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 740.6 [M+H]⁺

【1068】

196B. (9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロ
ピリミジン-1-イル)-9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メ
チル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (760mg、1.027ミリモル)
のDCM(4.0mL)中溶液に、TFA(1.0mL、12.98ミリモル)を添加し、
得られた溶液を室温で30分間攪拌した。次に反応混合物を濃縮し、その残渣をプレパ
ラティブHPLCに付して精製し、(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロ
ピリミジン-1-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テ
トラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16
-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(480mg、収率92%)を得た。¹H

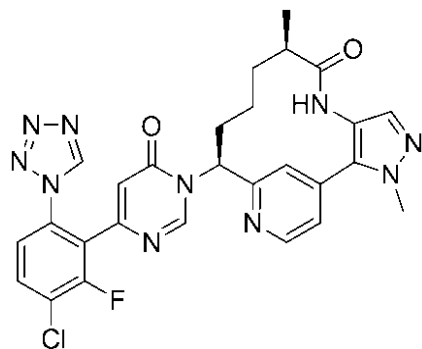
NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.26(s, 1H)、9.21(s, 1H)、8.63(brs, 1H)、8.49(brs, 1H)、7.96(d, J=1.5 Hz, 1H)、7.87-7.78(m, 2H)、7.47(brs, 1H)、7.24-6.98(m, 1H)、6.48(s, 1H)、5.97(brs, 1H)、3.45-3.36(m, 2H)、2.72(brs, 1H)、2.32-2.15(m, 2H)、1.80(brs, 1H)、1.52(brs, 1H)、1.38(brs, 1H)、0.92(d, J=6.7 Hz, 3H)、0.59(brs, 1H); MS (ESI) m/z : 610.1 [M+H]⁺; HPLC分析(方法B): RT=1.57分、純度=97.0%; 第XIa因子 Ki=1.9nM、血漿カリクレイン Ki=205nM

【1069】

実施例197

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化362】



【1070】

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0

^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフル
 オロ酢酸塩 (6.9 mg、収率16%) は、実施例196に記載の操作と同様の方法にて
 、(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリ
 シクロ[12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン
 -8-オン (中間体32にて記載されるように調製) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z: 575.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃
 OD) δ 9.46 (brs, 1H)、8.76 (d, J=8.1 Hz, 2H)、7.91
 (d, J=6.8 Hz, 1H)、7.80 (brs, 1H)、7.62 (d, J=7.0 Hz
 , 2H)、7.53 (brs, 1H)、6.70 (brs, 1H)、5.95 (brs, 1
 H)、4.09 (brs, 3H)、2.71 (brs, 1H)、2.32 (brs, 1H)
 、2.05 (brs, 2H)、1.62 (brs, 1H)、1.46 (brs, 1H)、1.
 03 (brs, 3H)、0.77 (brs, 1H); HPLC分析 (方法A): RT=6.
 71分、純度=>99%; 第XIa因子 Ki=0.1 nM、血漿カリクレイン Ki=
 8 nM

10

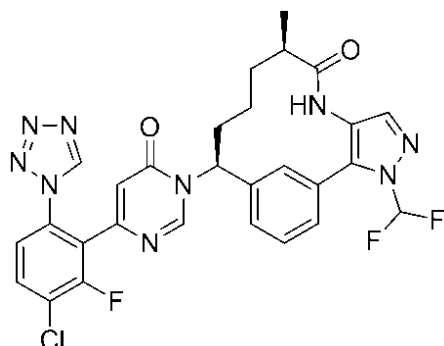
【1071】

実施例198

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3,4
 -テトラゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1
 -イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1
 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン
 ・トリフルオロ酢酸塩の調製

20

【化363】



30

【1072】

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3,
 4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-
 1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[
 12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オ
 ン・トリフルオロ酢酸塩 (9.7 mg、収率33%) は、実施例196に記載の操作と同
 様の方法にて、(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチ
 ル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6
),4,14,16-ペンタエン-8-オン (中間体35にて記載されるように調製) を用い
 ることにより調製された。MS (ESI) m/z: 610.3 (M+H)⁺; ¹H N
 MR (400 MHz、CD₃OD) δ 9.42 (s, 1H)、8.17 (s, 1H)、
 7.89 (dd, J=8.7、7.6 Hz, 1H)、7.81-7.75 (m, 2H)、7.6
 5-7.46 (m, 4H)、7.38 (d, J=7.7 Hz, 1H)、6.71 (d, J=0
 .9 Hz, 1H)、5.81 (dd, J=12.9、3.4 Hz, 1H)、2.56-2.44
 (m, 1H)、2.40-2.25 (m, 1H)、2.17-2.05 (m, 1H)、1.9
 4-1.82 (m, 1H)、1.63-1.47 (m, 2H)、1.27-1.17 (m, 1
 H)、1.15 (d, J=6.8 Hz, 3H); HPLC分析 (方法A): RT=8.62
 分、純度=>99%; 第XIa因子 Ki=0.1 nM、血漿カリクレイン Ki=4 n
 M

40

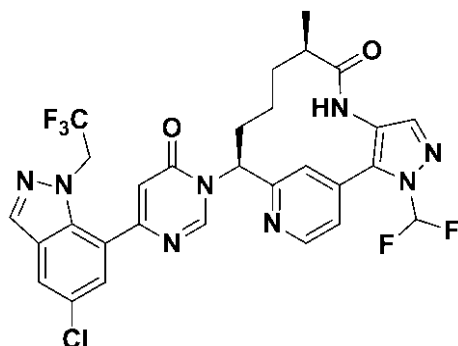
50

【1073】

実施例199

(9R,13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 1 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1H - インダゾール - 7 - イル] - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 8 - オンの調製

【化364】



【1074】

199A. 6 - (5 - クロロ - 1 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1H - インダゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - オールの調製

6 - (5 - クロロ - 1 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1H - インダゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - オール (25 mg、62%) は、中間体22と同様の方法にて、MeIの代わりに、2 - ブロモ - 1,1,1 - トリフルオロエタンを用いて調製された。MS (ESI) m/z: 329 (M+H)⁺ および 331 (M+2+H)⁺

【1075】

199B. (9R,13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 1 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1H - インダゾール - 7 - イル] - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 1 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1H - インダゾール - 7 - イル] - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩 (14.5 mg、25%) は、実施例56と同様の方法にて、6 - (5 - クロロ - 1 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) - 1H - インダゾール - 7 - イル) ピリミジン - 4 - オール、および (9R,13S) - 13 - アミノ - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン (中間体30にて記載されるように調製) を用いて調製された。MS (ESI) m/z: 647.2

(M+H)⁺ および 649.2 (M+2+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 9.17 (s, 1H)、8.74 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、8.27 - 8.19 (m, 1H)、7.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.84 - 7.72 (m, 2H)、7.68 - 7.57 (m, 2H)、7.56 - 7.51 (m, 1H)、6.77 (s, 1H)、6.14 (dd, J = 12.9、4.3 Hz, 1H)、5.51 - 5.37 (m, 2H)、2.77 - 2.70 (m, 1H)、2.45 - 2.35 (m, 1H)、2.08 (t, J = 12.4 Hz, 2H)、1.64 - 1.51 (m, 2H)、1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.68 (brs, 1H); HPLC分析 (方法A): RT = 9.21分、純度 > 99%; 第XIa因子 Ki = 57 nM、血漿カリクレイン Ki = 1,500 nM

10

20

30

40

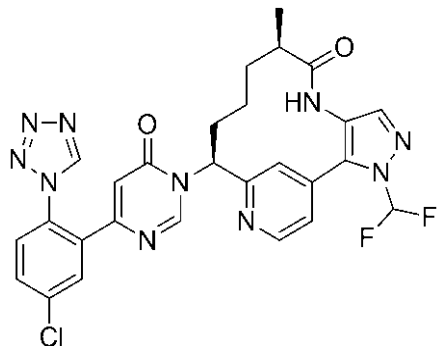
50

【1076】

実施例200

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化365】



【1077】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(22.1mg、収率44%)は、実施例198に記載の操作と同様の方法にて、6-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール(中間体20に記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 593.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 9.38(s, 1H)、8.73-8.65(m, 2H)、7.84(d, J=2.2Hz, 1H)、7.79-7.42(m, 6H)、6.46(s, 1H)、5.88(dd, J=12.5、4.2Hz, 1H)、2.71-2.58(m, 1H)、2.32-2.19(m, 1H)、2.04-1.89(m, 2H)、1.60-1.47(m, 1H)、1.45-1.30(m, 1H)、0.94(d, J=6.8Hz, 3H)、0.60(brs, 1H); HPLC分析(方法A): RT=7.93分、純度=>99%; 第XIa因子 Ki=0.1nM、血漿カリクレイン Ki=10nM

【1078】

実施例201

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

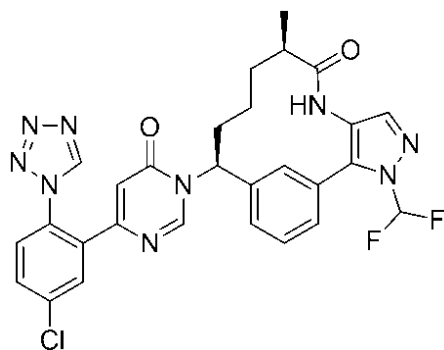
10

20

30

40

【化 3 6 6】



【1079】

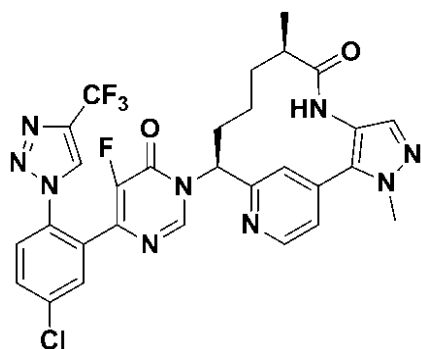
(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (10.5 mg、収率40%)は、実施例200に記載の操作と同様の方法にて、(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの代わりに、(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (中間体35に記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 592.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 9.39 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.86 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.78-7.42 (m, 7H)、7.34 (d, J=7.5 Hz, 1H)、6.51 (s, 1H)、5.76 (dd, J=12.8、3.1 Hz, 1H)、2.51-2.38 (m, 1H)、2.36-2.21 (m, 1H)、2.11-1.99 (m, 1H)、1.90-1.77 (m, 1H)、1.58-1.41 (m, 2H)、1.21-1.03 (m, 4H); HPLC分析 (方法A): RT=8.50分、純度=>99%; 第XIa因子 Ki=0.1 nM、血漿カリクレイン Ki=6 nM

【1080】

実施例202

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-5-フルオロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 3 6 7】



【1081】

202A. 6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-5-フルオロピリミジン-4-オールの調製

6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(100mg、0.325ミリモル)のCH₃CN(2mL)中溶液に、SELECTFLUOR(登録商標)(115mg、0.325ミリモル)を添加した。該混合物を室温で1.5時間攪拌し、ついでDMF(0.5mL)を添加して該混合物を可溶化させた。該反応物を85℃で一夜加熱した。反応混合物を逆相クロマトグラフィーを用いて精製した。その純粋なフラクションを濃縮し、残渣をEtOAcと飽和NaHCO₃の間に分配し、層を分離した。水層をEtOAc(2x)で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-5-フルオロピリミジン-4-オール(13mg、収率12.3%)を灰白色泡沫体として得た。MS(E

10

【1082】

202B. (9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-5-フルオロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

20

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-5-フルオロ-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(3mg、収率10%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-5-フルオロピリミジン-4-オールを用いて調製された。MS(ESI)m/z:608.1(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.78-8.68(m, 1H)、8.41(s, 1H)、7.86(d, J=2.4Hz, 1H)、7.81-7.74(m, 1H)、7.71(d, J=8.6Hz, 2H)、7.52(dd, J=5.1、1.5Hz, 1H)、7.49(s, 1H)、6.00(dd, J=12.4、3.9Hz, 1H)、4.05(s, 3H)、2.70(m, 1H)、2.36-2.23(m, 1H)、2.14-1.96(m, 2H)、1.67-1.54(m, 1H)、1.53-1.41(m, 1H)、1.01(d, J=7.0Hz, 3H)、0.68(m, 1H); ¹⁹F NMR(376MHz、CD₃OD) δ -77.46(s)、-147.07(s); HPLC分析(方法A): RT=9.43分、純度=93%; 第XIa因子 Ki=0.12nM、血漿カリクレイン Ki=13nM

30

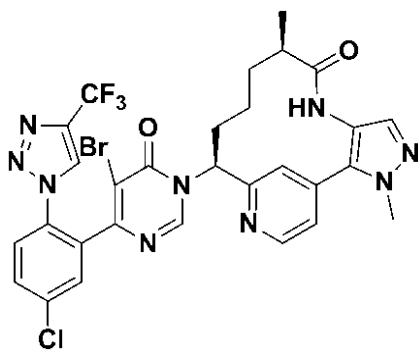
【1083】

実施例203

(9R,13S)-13-{5-ブromo-4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

40

【化 3 6 8】



【1084】

203A. 6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-5-フルオロピリミジン-4-オール調製の調製

6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(100mg、0.325ミリモル)のCH₃CN(2mL)中溶液に、NBS(63.5mg、0.357ミリモル)を添加した。該混合物を室温で1.5時間攪拌した。該反応物をDCMと水の間に分配し、層を分離した。水層をDCM(2x)で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、ついで順相クロマトグラフィーに付して精製し、5-ブロモ-6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(117mg、収率93%)を白色泡沫体として得た。MS(ESI) m/z: 388.0 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.11(s, 1H)、7.71(s, 1H)、7.66-7.63(m, 1H)、7.63-7.62(m, 1H)、7.53(d, J=8.4 Hz, 1H)

【1085】

203B. (9R,13S)-13-{5-ブロモ-4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S)-13-{5-ブロモ-4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(4mg、収率13%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、5-ブロモ-6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(実施例203Aにて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 670.0 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.87(s, 1H)、8.73(d, J=5.1 Hz, 1H)、8.35(s, 1H)、7.80-7.64(m, 4H)、7.57-7.45(m, 2H)、5.99(dd, J=12.8、3.7 Hz, 1H)、4.05(s, 3H)、2.72(m, 1H)、2.40-2.22(m, 1H)、2.14-2.00(m, 2H)、1.69-1.55(m, 1H)、1.49(t, J=10.0 Hz, 1H)、1.01(d, J=6.8 Hz, 3H)、0.69(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=11.12分、純度=99%; 第XIa因子 Ki=4.6 nM、血漿カリクレイン Ki=220 nM

【1086】

実施例204

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-3-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,

10

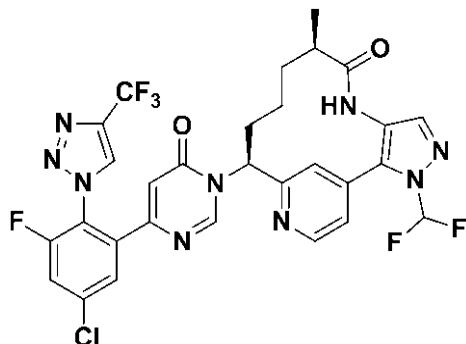
20

30

40

50

6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製
【化369】



10

【1087】

204A. 6-(5-クロロ-3-フルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール

6-(5-クロロ-3-フルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オールは、中間体15と同様の方法にて、2-ブロモ-4-クロロアニリンの代わりに、2-ブロモ-4-クロロ-6-フルオロアニリンから出発して調製された。MS (ESI) m/z: 360.0 (M + H)⁺

20

【1088】

204B. (9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-3-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-3-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(25mg、23.4%)は、実施例56と同様の方法にて、6-(5-クロロ-3-フルオロ-2-(4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(中間体30にて記載されるように調製)を用いて調製された。MS (ESI) m/z: 575.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.83 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.60 (d, J=5.3Hz, 1H)、7.72-7.53 (m, 5H)、7.43-7.38 (m, 1H)、6.36 (d, J=0.7Hz, 1H)、5.89 (dd, J=12.7、4.5Hz, 1H)、2.60 (td, J=6.7、3.0Hz, 1H)、2.14 (tt, J=12.8、4.2Hz, 1H)、1.98-1.82 (m, 2H)、1.53-1.30 (m, 2H)、0.88 (d, J=7.0Hz, 3H)、0.51 (brs, 1H); HPLC分析(方法A): RT=9.04分、純度=99.5%; 第XIa因子 Ki=6.8nM、血漿カリクレイン Ki=2,700nM

30

40

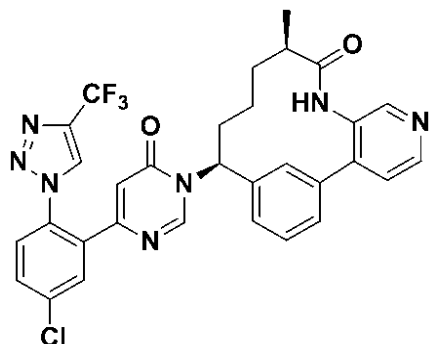
【1089】

実施例205

(10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロ

50

ピリミジン-1-イル)-10-メチル-5,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製
【化370】



10

【1090】

(10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-5,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.0076g、36%)は、実施例46に記載の操作に従って、6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール(実施例15Bにて記載されるように調製)、(10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-5,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン(中間体38にて記載されるように調製)、および4-ブロモピリジン-3-アミン(中間体38Bにおける)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 620.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.81(d, J=0.7Hz, 1H)、8.77(s, 2H)、8.29(s, 1H)、8.08(d, J=5.7Hz, 1H)、7.91-7.84(m, 2H)、7.82-7.60(m, 4H)、7.42-7.34(m, 1H)、6.49(d, J=0.4Hz, 1H)、5.80(dd, J=13.0、3.5Hz, 1H)、2.64-2.51(m, 1H)、2.39-2.26(m, 1H)、2.18-2.06(m, 1H)、1.99-1.88(m, 1H)、1.63-1.30(m, 3H)、1.16(d, J=6.8Hz, 3H); HPLC分析(方法A): RT=6.87分、純度=90%; 第XIa因子 Ki=0.11nM、血漿カリクレイン Ki=11nM

20

30

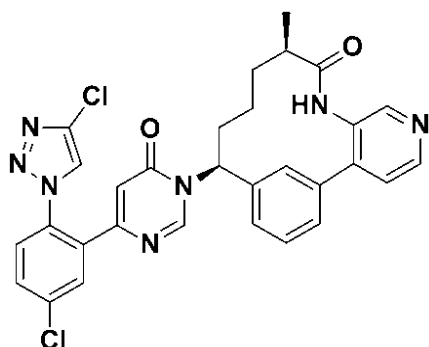
【1091】

実施例206

(10R,14S)-14-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-10-メチル-5,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

【化371】

40



【1092】

50

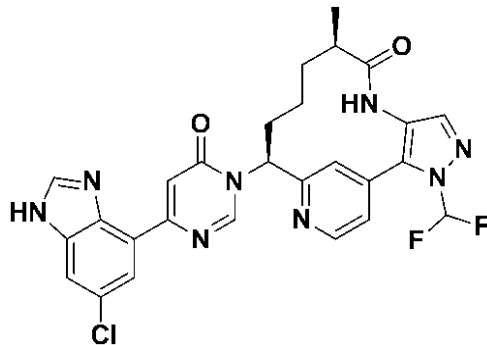
(10R,14S)-14-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-10-メチル-5,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.0062g、31%)は、実施例205に記載の操作に従って、6-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール(中間体9Eにて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(E SI) m/z: 586.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.70(d, J=5.3Hz, 1H)、8.64(s, 1H)、8.37-8.28(m, 2H)、7.93-7.84(m, 3H)、7.75(dd, J=8.6、2.2Hz, 1H)、7.68-7.61(m, 3H)、7.43-7.35(m, 1H)、6.42(s, 1H)、5.82(dd, J=13.0、3.5Hz, 1H)、2.63-2.52(m, 1H)、2.41-2.28(m, 1H)、2.20-2.08(m, 1H)、1.98-1.87(m, 1H)、1.65-1.45(m, 2H)、1.41-1.29(m, 1H)、1.17(d, J=7.0Hz, 3H); HPLC分析(方法A): RT=6.26分、純度=90%; 第XIa因子 Ki=0.2nM、血漿カリクレイン Ki=17nM

【1093】

実施例207

(9R,13S)-13-[4-(6-クロロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-4-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化372】



【1094】

207A. 6-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの調製

4-ブロモ-6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(0.600g、2.59ミリモル)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(0.790g、3.11ミリモル)、KOAc(0.763g、7.78ミリモル)をジオキサン(10.9mL)に添加した。Arを該溶液に2分間吹き込んだ後、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂複合体(0.106g、0.130ミリモル)を添加し、その混合物を110℃で一夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、EtOAcと水の間に分配した。有機相を分離し、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して暗色の粗固体生成物を得、それを次工程に持ち込んだ。MS(E SI) m/z: 197.0 (M-C₆H₁₀+H)⁺

【1095】

207B. 6-クロロ-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの調製

4-クロロ-6-メトキシピリミジン(0.562g、3.89ミリモル)、6-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(0.722g、2.59ミリモル)および2M水性Na₂C

O₃ (0.549 g、5.18ミリモル) / DME (20.74 mL) および EtOH (2.59 mL) を Ar で数分間バージした。次に PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ アダクト (0.212 g、0.259ミリモル) を添加し、90℃で加熱した。2時間後、該反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色油を得た。その粗材料を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液として EtOAc および MeOH を用いて精製し、6-クロロ-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (148 mg、22%) を得た。MS (ESI) m/z: 261.1 (M+H)⁺ および 263.1 (M+2+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.93 (d, J=1.1 Hz, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.36 (br s, 1H)、8.20 (d, J=1.9 Hz, 1H)、7.84 (s, 1H)、4.02 (s, 3H)

10

【1096】

207C. 6-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)ピリミジン-4-オール の調製

6-クロロ-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (0.148 g、0.568ミリモル) の透明な AcOH (2.88 mL) 中溶液に、63%水性 HBr (0.548 mL、4.54ミリモル) を加え、該反応混合物を 80℃ に添加した。1時間後、該溶液を室温に冷却し、EtOAc (10 mL) で希釈し、ついで飽和水性 NaHCO₃ (20 mL) でクエンチした。水層を EtOAc (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗生成物を石油エーテルでトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥させて 6-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)ピリミジン-4-オール をベージュ色固体として得た。MS (ESI) m/z: 247 (M+H)⁺ および 249 (M+2+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H)、8.35-8.28 (m, 1H)、8.03 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.78 (d, J=2.2 Hz, 2H)

20

【1097】

207D. (9R,13S)-13-[4-(6-クロロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-4-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 の調製

30

(9R,13S)-13-[4-(6-クロロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-4-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (0.7 mg、0.77%) は、実施例 56 と同様の方法にて、6-(6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)ピリミジン-4-オール、および (9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (中間体 30 にて記載されるように調製) を用いて調製された。MS (ESI) m/z: 565 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.43 (s, 1H)、9.07 (br s, 1H)、8.76 (d, J=4.6 Hz, 1H)、8.43 (br s, 1H)、8.10 (d, J=17.7 Hz, 1H)、7.99-7.90 (m, 2H)、7.82-7.73 (m, 2H)、7.44 (d, J=4.6 Hz, 1H)、5.99 (d, J=11.0 Hz, 1H)、2.09 (d, J=8.9 Hz, 1H)、1.98 (br s, 1H)、1.55 (br s, 4H)、1.40 (br s, 1H)、0.90 (d, J=6.7 Hz, 3H); HPLC 分析 (方法 C): RT=1.20 分、純度=100%; 第 X I a 因子 Ki=120 nM

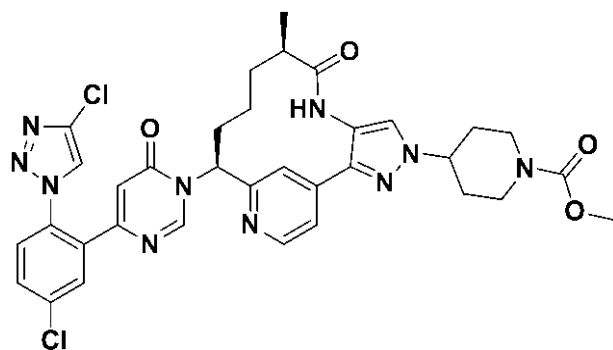
40

【1098】

50

実施例 208

4-[(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-4-イル]ピペリジン-1-カルボン酸メチルの調製
【化373】



【1099】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン(実施例328にて記載されるように調製)(0.015g、0.023ミリモル)、クロロギ酸メチル(2.2mg、0.023ミリモル)、およびEt₃N(0.016mL、0.114ミリモル)をTHF(1mL)に溶かし、室温で3時間攪拌し、次に濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、4-[(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-4-イル]ピペリジン-1-カルボン酸メチル(10mg、61%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 717.2(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.69-8.64(m, 1H)、8.63-8.57(m, 1H)、8.36(s, 1H)、7.91(d, J=2.4Hz, 2H)、7.83(s, 1H)、7.79-7.72(m, 1H)、7.68(s, 1H)、7.67-7.65(m, 1H)、7.65-7.61(m, 1H)、6.40(d, J=0.4Hz, 1H)、6.11-5.99(m, 1H)、4.52-4.41(m, 1H)、4.34-4.22(m, 2H)、3.74(s, 3H)、3.17-2.97(m, 2H)、2.86-2.75(m, 1H)、2.36-2.13(m, 4H)、2.13-1.97(m, 3H)、1.81-1.63(m, 1H)、1.61-1.48(m, 1H)、1.09(d, J=7.0Hz, 3H); HPLC分析(方法A): RT=7.40分、純度=99%; 第XIa因子 Ki=7nM、血漿カリクレイン Ki=460nM

【1100】

実施例 209

(9R,13S)-13-(4-{4-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

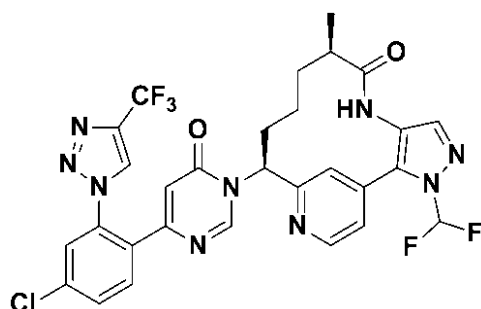
10

20

30

40

【化 3 7 4】



【1101】

10

(9R,13S)-13-(4-{4-chloro-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl)-3-(difluoromethyl)-9-methyl-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-one (4mg, 収率20%)は、実施例56にて記載されるように、HATU、DBUのカップリング技法を用いて、6-{4-chloro-2-[4-(trifluoromethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]phenyl}pyrimidin-4-ol (0.01g, 0.028ミリモル)と、(9R,13S)-13-amino-3-(difluoromethyl)-9-methyl-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-one (0.01g, 0.028ミリモル)とのカップリングを介して固体として調製された。LCMS $m/z = 660.2$ (M+H). ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.87-8.80 (m, 2H), 8.76-8.71 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.82-7.80 (m, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 6.49-6.46 (s, 1H), 6.08-5.99 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 3H), 1.69-1.41 (m, 4H), 1.05-0.96 (d, 3H), 0.74-0.54 (m, 1H); HPLC分析 (方法A) $R_T = 8.77$ 分、純度=95%; 第XIa因子 $K_i = 48$ nM

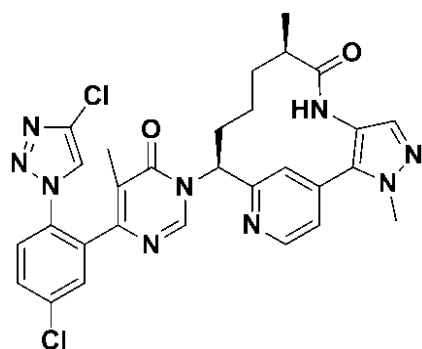
20

【1102】

30

実施例210

(9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]-5-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-3,9-dimethyl-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-oneの調製
【化 3 7 5】



【1103】

40

210A. 4-chloro-2-(6-methoxy-5-methylpyrimidin-4-yl)anilineの調製

4-chloro-2-(6-methoxy-5-methylpyrimidin-4-yl)aniline (230mg, 収率73%)は、中間体9Bに記載の操作と同様の方法にて、4-chloro-6-

50

メトキシピリミジンの代わりに、4-クロロ-6-メトキシ-5-メチルピリミジン (200 mg、1.261ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 250.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H)、7.15 (dd, J=8.6、2.6 Hz, 1H)、7.09 (d, J=2.6 Hz, 1H)、6.72 (d, J=8.6 Hz, 1H)、4.25 (br s, 2H)、4.06 (s, 3H)、2.14 (s, 3H)、1.33–1.20 (m, 12H)

【1104】

210B. 4-(5-クロロ-2-(4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシ-5-メチルピリミジンの調製

4-(5-クロロ-2-(4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシ-5-メチルピリミジン (70 mg、収率20%) は、中間体9Cに記載の操作と同様の方法にて、4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリンの代わりに、4-クロロ-2-(6-メトキシ-5-メチルピリミジン-4-イル)アニリン (230 mg、0.921ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 374.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H)、7.44–7.29 (m, 2H)、7.25 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.12 (s, 1H)、3.76–3.70 (m, 3H)、0.04–0.05 (m, 9H)

【1105】

210C. 4-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシ-5-メチルピリミジンの調製

4-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシ-5-メチルピリミジン (29 mg、収率46%) は、中間体9Dに記載の操作と同様の方法にて、4-{5-クロロ-2-[4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-メトキシピリミジンの代わりに、4-(5-クロロ-2-(4-(トリメチルシリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシ-5-メチルピリミジン (70 mg、0.187ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 336.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H)、7.61–7.58 (m, 2H)、7.50 (s, 1H)、7.47 (d, J=2.0 Hz, 1H)、4.02 (s, 3H)、1.83 (s, 3H)

【1106】

210D. 6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-オールの調製

6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-オール (10 mg、収率36%) は、中間体9Eに記載の操作と同様の方法にて、4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-メトキシピリミジンの代わりに、4-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシ-5-メチルピリミジン (29 mg、0.086ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 322.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.25 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.72 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.71 (d, J=0.4 Hz, 1H)、7.66 (dd, J=2.1、0.6 Hz, 1H)、1.79 (s, 3H)

【1107】

210E. (9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

10

20

30

40

50

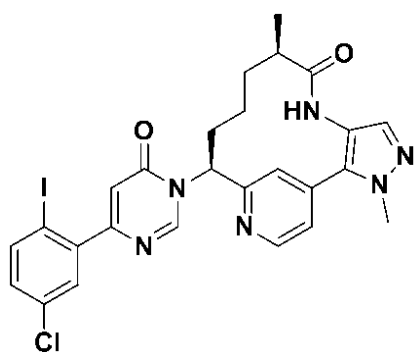
(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(8.8mg、収率37%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)-5-メチルピリミジン-4-オール(0.010g、0.031ミリモル)を用いることにより調製された。MS(E SI) m/z: 604.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.79-8.70(m, 2H)、8.27(s, 1H)、7.78(s, 1H)、7.77-7.69(m, 2H)、7.68(d, J=2.0Hz, 1H)、7.60(dd, J=5.3、1.5Hz, 1H)、7.50(s, 1H)、5.95(dd, J=12.5、4.2Hz, 1H)、4.06(s, 3H)、2.70(m, 1H)、2.40-2.29(m, 1H)、2.13-1.99(m, 2H)、1.77(s, 3H)、1.67-1.55(m, 1H)、1.47(m, 1H)、1.02(d, J=6.8Hz, 3H)、0.77(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=7.79分、純度=93%; 第XIa因子 Ki=3.5nM、血漿カリクレイン Ki=240nM

【1108】

実施例211

(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-2-ヨードフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化376】



【1109】

211A. 4-(5-クロロ-2-ヨードフェニル)-6-メトキシピリミジンの調製
4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン(2g、8.49ミリモル)(中間体8Aにて記載されるように調製)のACN(56.6ml)中溶液を0℃に冷却し、次にp-TsOH・H₂O(4.04g、21.22ミリモル)を添加した。NaNO₂(1.171g、16.97ミリモル)およびNaI(3.18g、21.22ミリモル)の水(28.3ml)中溶液をゆっくりと添加し、その反応物を暗褐色溶液に変色させた。数分後、該反応物は混濁するようになった。該反応物を0℃で1時間攪拌し、ついで該反応物を加温して室温にした。18時間後、該反応物を飽和NaHCO₃でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を飽和水性Na₂S₂O₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して固体を得た。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-(5-クロロ-2-ヨードフェニル)-6-メトキシピリミジン(2.13g、収率72%)を白色固体として得た。MS(E SI) m/z: 347.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CDCl₃) δ 8.87(d, J=1.1Hz, 1H)、7.88(d, J=8.3Hz, 1H)、7.44(d, J=2.8Hz, 1H)、7.11(dd, J=8.5、2.8Hz, 1H)、6.93(d, J=1.4Hz, 1H)、4.06(s, 3H)

【1110】

211B. 6-(5-クロロ-2-ヨードフェニル)ピリミジン-4-オール¹⁰の調製
 6-(5-クロロ-2-ヨードフェニル)ピリミジン-4-オール(0.24g、収率100%)は、実施例140Bに記載の操作と同様の方法にて、4-(5-クロロ-2-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジンの代わりに、4-(5-クロロ-2-ヨードフェニル)-6-メトキシピリミジン(0.25g、0.721ミリモル)を用いることにより調製された。その反応時間は85℃で1時間であった。MS(ESI) m/z: 333.0(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.27(d, J=0.9Hz, 1H)、7.95(d, J=8.6Hz, 1H)、7.47(d, J=2.6Hz, 1H)、7.21(dd, J=8.6、2.6Hz, 1H)、6.54(d, J=0.9Hz, 1H)

【1111】

211C. (9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-2-ヨードフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

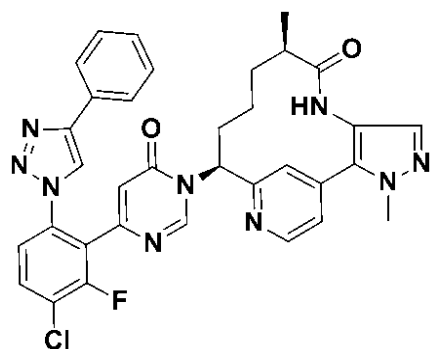
(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-2-ヨードフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(125mg、収率68%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-ヨードフェニル)ピリミジン-4-オール(100mg、0.301ミリモル)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 615.4(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 9.05(s, 1H)、8.75(d, J=5.3Hz, 1H)、7.95(d, J=8.4Hz, 1H)、7.74(s, 1H)、7.54(dd, J=5.1、1.5Hz, 1H)、7.51-7.49(m, 2H)、7.21(dd, J=8.5、2.5Hz, 1H)、6.60(s, 1H)、6.07(dd, J=12.8、4.4Hz, 1H)、4.05(s, 3H)、2.77-2.68(m, 1H)、2.38(tt, J=12.7、4.3Hz, 1H)、2.16-2.02(m, 2H)、1.68-1.44(m, 2H)、1.02(d, J=6.8Hz, 3H)、0.79-0.64(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=8.71分、99.6%純度; 第XIa因子 Ki=12nM、血漿カリクレイン Ki=140nM

【1112】

実施例212

(9R,13S)-13-{4-[3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-フェニル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化377】



【1113】

10

20

30

40

50

(9R, 13S) - 13 - {4 - [3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - (4 - フェニル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン (3mg、収率19%) は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6 - [3 - クロロ - 2 - フルオロ - 6 - (4 - フェニル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] ピリミジン - 4 - オール (9mg、0.024ミリモル) (中間体9にて記載されるように調製)、および (9R, 13S) - 13 - アミノ - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン (7.3mg、0.024ミリモル) を用いることにより調製された。LCMS m/z 650.3 (M+H); ¹H NMR (400MHz、CD₃OD) δ 8.81 - 8.77 (m, 1H)、8.62 - 8.57 (m, 1H)、8.56 - 8.54 (m, 1H)、7.93 - 7.87 (m, 1H)、7.84 - 7.78 (m, 3H)、7.66 - 7.62 (dd, 1H)、7.61 - 7.57 (m, 1H)、7.52 (bs, 1H)、7.49 - 7.44 (m, 2H)、7.43 - 7.38 (m, 1H)、6.68 - 6.64 (m, 1H)、5.98 - 5.94 (m, 1H)、4.07 (s, 3H)、2.75 - 2.61 (m, 1H)、2.39 - 2.22 (m, 1H)、2.10 - 1.99 (m, 2H)、1.65 - 1.53 (m, 1H)、1.49 - 1.33 (m, 1H)、1.07 - 1.00 (d, 3H)、0.86 - 0.67 (m, 1H); 第XIa因子 Ki = 0.81 nM、血漿カリクレイン Ki = 28 nM

10

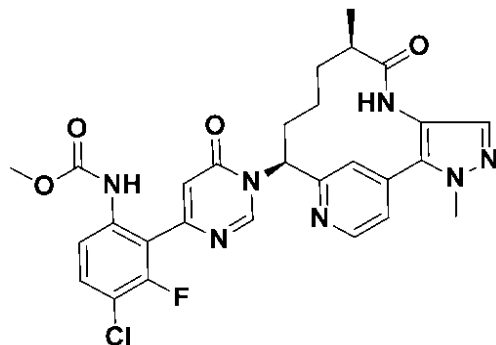
20

【1114】

実施例213

N - (4 - クロロ - 2 - {1 - [(9R, 13S) - 3, 9 - ジメチル - 8 - オキソ - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 13 - イル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル} - 3 - フルオロフェニル) カルバミン酸エステル・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化378】



30

【1115】

213A. N - [4 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) フェニル] カルバミン酸エステルの調製

40

4 - クロロ - 3 - フルオロ - 2 - (6 - メトキシピリミジン - 4 - イル) アニリン (0.024g、0.095ミリモル) をDCM (5mL) に溶かした。この溶液に、TEA (1mL) w、つづいてクロロギ酸メチル (8.94mg、0.095ミリモル) を連続して添加し、その溶液を室温で攪拌した。2時間後、該反応物を真空下で濃縮して油状物とし、それを希HCl (5mL) でクエンチした。有機層をEtOAc (2 x 25mL) で抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、蒸発させて油状物とした。LCMS m/z 312.1 (M+H). ¹H NMR (400MHz、CDCl₃) δ 10.30 - 10.24 (m, 1H)、8.84 - 8.81 (m, 1H)、8.00 - 7.92 (m, 1H)、7.40 - 7.32 (m, 1H)、7.05 - 7.01 (m, 1H)、3.98 (s, 3H)、3.67 (s, 3H)。その粗生成物をスモールバイアルに取り、AcOH (1mL) に溶か

50

し、これに48% HBr (0.1 mL) を添加し、反応が終わるまで80℃で加熱した。該反応混合物を濃縮し、水(25 mL)でクエンチし、EtOAc (2 x 25 mL) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥させ、蒸発させてN-[4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]カルバミン酸エステルを白色フィルム(13 mg)として得た。LCMS m/z 299.1 (M+H)

【1116】

213 B. N-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}-3-フルオロフェニル)カルバミン酸エステルの調製

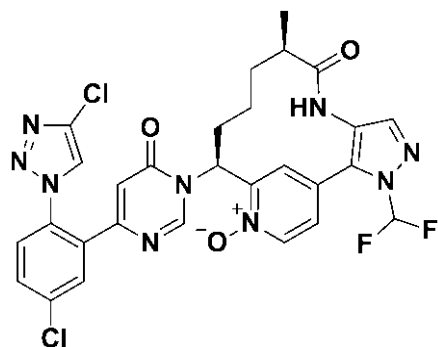
N-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}-3-フルオロフェニル)カルバミン酸エステル(1.1 mg、収率4.21%)は、実施例56に記載の操作に従って、N-[4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル]カルバミン酸エステル(13 mg、0.044ミリモル)、(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(15 mg、0.044ミリモル)を用いることにより調製された。LCMS m/z 580.1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz、DM SO-d₆) δ 9.39-9.34 (m, 1H)、9.24-9.21 (m, 1H)、9.05-9.02 (m, 1H)、8.74-8.70 (m, 1H)、7.74-7.57 (m, 3H)、7.49 (s, 1H)、6.61-6.55 (m, 1H)、5.99-5.87 (m, 1H)、4.04-3.98 (m, 3H)、3.65-3.59 (m, 3H)、2.70-2.62 (m, 1H)、2.40-2.32 (m, 1H)、2.18-2.09 (m, 1H)、1.96-1.85 (m, 1H)、1.53-1.30 (m, 2H)、0.94-0.87 (m, 3H)、0.56-0.36 (m, 1H); オルトゴナル (Ortho) RT: 1.605分、純度97%; 第XIa因子 Ki = 110 nM

【1117】

実施例214

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-15-イウム-15-オラートの調製

【化379】



【1118】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8

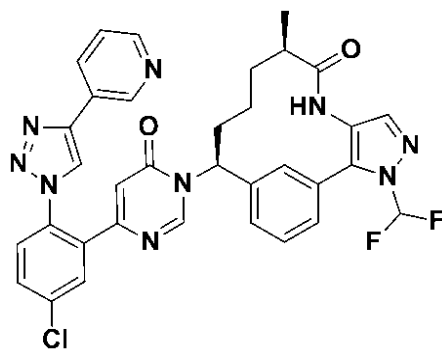
ーオン（実施例 88 にて記載されるように調製）を EtOAc（2 mL）に溶かし、m-CPBA（0.021 g、0.120 ミリモル）を室温で添加した。一夜攪拌した後、反応物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-15-イウム-15-オラート（11 mg、15%）を白色固体として得た。MS (ESI) m/z: 642.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.54 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、8.40 (d, J=6.7 Hz, 2H)、7.98-7.86 (m, 3H)、7.85-7.76 (m, 2H)、7.72 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.55 (d, J=5.2 Hz, 1H)、6.32 (s, 1H)、5.49-5.31 (m, 1H)、2.48-2.34 (m, 1H)、2.03-1.92 (m, 1H)、1.82-1.70 (m, 1H)、1.48-1.36 (m, 1H)、1.06 (d, J=6.1 Hz, 3H)、1.01-0.85 (m, 1H); HPLC 分析（方法 C）: RT=1.45 分、純度=100%; 第 XI a 因子 Ki=0.35 nM、血漿カリクレイン Ki=74 nM

【1119】

実施例 215

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

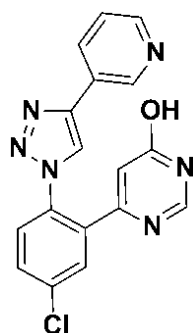
【化 380】



【1120】

215A. 6-{5-クロロ-2-[4-(ピリジン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール調製

【化 381】



【1121】

4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン（0.1 g、0.424 ミリモル）を ACN（5 mL）に溶かし、0℃に冷却した。この溶液に、亜硝酸イソペ

ンチル（（0.075 g、0.636ミリモル）を加え、つづいてTMSN₃（0.073 g、0.636ミリモル）を添加した。反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、ついで加温して室温にし、一夜攪拌した。該溶液にCu₂O（6.1 mg、0.042ミリモル）を、つづいて3-エチニルピリジン（0.044 g、0.424ミリモル）を添加し、室温で攪拌した。反応物は約2分で乳白色の灰色から透明に変化した。1時間後、反応物を濃縮し、12 g シリカゲルISCOカラムを介し、溶出液としてヘキサン/EtOAcを用いて直ちに精製し、6-〔5-クロロ-2-〔4-（ピリジン-3-イル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル〕ピリミジン-4-オール（0.069 g）を黄色がかった橙色液体として得た。LCMS m/z 355.1 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.89-8.86 (m, 1H)、7.91-7.88 (m, 1H)、7.49-7.45 (m, 1H)、7.29 (s, 5H)、7.27-7.20 (m, 2H)、4.10-4.04 (m, 3H)。生成物をAcOH（1 mL）に溶かし、48%水性HBr（0.2 mL）を添加し、密封して80℃で2時間加熱した。反応物を濃縮し、飽和NaHCO₃（25 mL）でクエンチし、EtOAc（2 x 25 mL）で抽出した。有機抽出液を合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して6-〔5-クロロ-2-〔4-（ピリジン-3-イル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル〕ピリミジン-4-オールを油状物（0.011 g、収率7%）として得た。LCMS m/z 351.1 (M+H)

【1122】

215B. (9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-〔4-（ピリジン-3-イル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-〔4-（ピリジン-3-イル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩（3.5 mg、14.1%）は、実施例56にて記載の操作に従って、6-〔5-クロロ-2-〔4-（ピリジン-3-イル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル〕ピリミジン-4-オール（12 mg、0.034ミリモル）、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7-トリアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン（11 mg、0.034ミリモル）を用いることにより調製された。LCMS m/z 668.1 (M+H); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.45-9.41 (m, 1H)、9.13-9.09 (m, 1H)、9.02-8.97 (m, 1H)、8.69-8.62 (m, 1H)、8.53-8.47 (m, 1H)、8.35-8.29 (m, 1H)、7.99-7.95 (m, 2H)、7.93-7.83 (m, 4H)、7.75-7.70 (m, 1H)、7.64-7.59 (m, 1H)、7.55-7.50 (m, 1H)、7.49-7.42 (m, 1H)、7.41-7.32 (m, 1H)、7.29-7.23 (m, 1H)、6.50-6.46 (m, 1H)、5.71-5.59 (m, 1H)、2.55-2.29 (m, 2H)、1.99-1.81 (m, 2H)、1.54-1.39 (m, 1H)、1.28-1.06 (m, 2H)、1.05-0.98 (d, 3H)、0.50-0.31 (m, 1H); オルトゴナル (Orthogonal) RT 1.652、純度>92%; 第XIa因子 Ki=0.48 nM、血漿カリクレイン Ki=75 nM

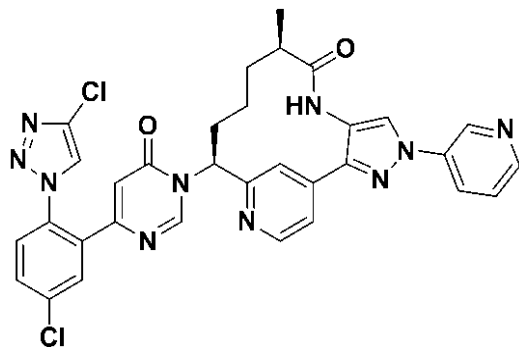
【1123】

実施例216

(9R,13S)-13-{4-〔5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イ

ル} - 9-メチル-4-(ピリジン-3-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化382】



【1124】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (中間体101にて記載されるように調製) (0.09 g、0.156ミリモル)、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.022 g、0.156ミリモル)、Cs₂CO₃ (0.102 g、0.312ミリモル)、および3-ヨードピリジン (0.032 g、0.156ミリモル) を5 mLのマイクロ波バイアルに添加した。DMF (2 mL) を加え、該バイアルをAr (3x) でパージした。CuI (2 mg、10.50マイクロモル) を添加し、そのバイアルをマイクロ波バイアル用の栓で密封し、該反応物をマイクロ波反応器にて120℃で30分間加熱した。次に反応物を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-4-(ピリジン-3-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (52 mg、収率42%) を黄褐色固体として得た。MS (ESI) m/z: 653.6 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 9.34-9.21 (m, 1H)、8.81-8.73 (m, 1H)、8.72-8.64 (m, 2H)、8.60 (s, 2H)、8.37 (s, 1H)、8.02-7.96 (m, 1H)、7.96-7.89 (m, 1H)、7.87-7.80 (m, 1H)、7.80-7.73 (m, 2H)、7.72-7.63 (m, 1H)、6.47-6.35 (m, 1H)、6.20-6.03 (m, 1H)、2.96-2.82 (m, 1H)、2.42-2.22 (m, 2H)、2.17-2.01 (m, 1H)、1.83-1.70 (m, 1H)、1.70-1.52 (m, 1H)、1.42-1.26 (m, 1H)、1.11 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.97-0.85 (m, 2H); HPLC分析 (方法A): RT=6.69分、純度=97.5%; 第XIa因子 Ki=0.57 nM、血漿カリクレイン Ki=10 nM

【1125】

実施例217

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3-(ピリジン-3-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

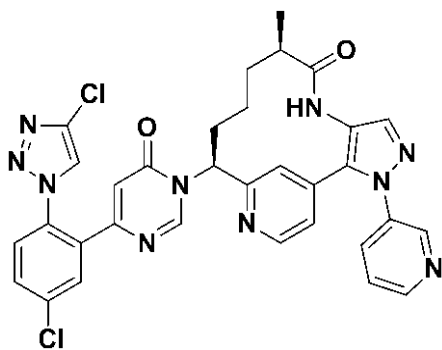
10

20

30

40

【化 3 8 3】



【1126】

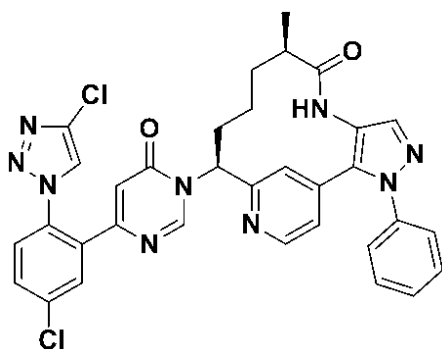
(9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-9-methyl-3-(pyridin-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-one·trifluoroacetate is, (9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-9-methyl-4-(pyridin-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-one, Example 216 for the purpose of the reaction of the side product (24 mg, yield 19%) and was synthesized. MS (ESI) m/z: 653.6 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.27-9.27 (m, 1H), 9.30-9.21 (m, 1H), 8.63 (s, 6H), 8.39 (s, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.82-7.73 (m, 3H), 7.71-7.65 (m, 1H), 6.50-6.37 (m, 1H), 5.95-5.80 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 1H), 2.55-2.39 (m, 1H), 2.15-1.98 (m, 2H), 1.83-1.65 (m, 1H), 1.61-1.44 (m, 2H), 1.32 (d, J=7.0 Hz, 5H); HPLC analysis (method A): RT=6.45 min, purity=95%; X_ia factor Ki=74 nM, plasma kallikrein Ki=600 nM

【1127】

実施例 218

(9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-9-methyl-3-phenyl-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-one synthesis

【化 3 8 4】



【1128】

218A. 4-nitro-1-phenyl-1H-pyrazole synthesis

In a three-necked flask, 4-nitro-1H-pyrazole (3.0 g, 26.5 mmol), phenylboronic acid (5.18 g, 42.4 mmol), NaOH (1.061 g, 26.5 mmol)

モル)、 CuCl_2 (0.357 g、2.65ミリモル) および MeOH (25 mL) を添加した。次に上記の反応混合物に空気を吹き込みながら、該反応物を一夜還流した。次に溶媒を真空下で除去し、その粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーに付して精製し、4-ニトロ-1-フェニル-1H-ピラゾール (3.5 g、17.58ミリモル、収率66%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 190.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【1129】

218B. (S) - (1 - (4 - (4-ニトロ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル) カルバミン酸tert-ブチルの調製

N_2 をフラッシュした、500 mLのRBFに、(S) - (1 - (4-クロロピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル) カルバミン酸tert-ブチル (中間体23にて記載されるように調製)、(2.5 g、8.84ミリモル)、4-ニトロ-1-フェニル-1H-ピラゾール (1.67 g、8.84ミリモル) およびジオキサン (50 mL) を添加した。該溶液に N_2 を5分間吹き込み、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1 g、0.442ミリモル)、ジ(アダマンタン-1-イル) (ブチル) ホスフィン (0.317 g、0.884ミリモル)、 K_2CO_3 (3.67 g、26.5ミリモル) および PvOH (0.271 g、0.265ミリモル) を添加した。反応混合物に N_2 を5分間吹き込み、次に100℃で3時間加熱した。水 (200 mL) を加えた。反応混合物を EtOAc (2 x 200 mL) で抽出した。有機抽出液を合わせ、水 (200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサン/ EtOAc の勾配で溶出して精製し、(S) - (1 - (4 - (4-ニトロ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル) カルバミン酸tert-ブチル (3.0 g、6.54ミリモル、収率74%) を黄色がかった油状物として得た。MS (ESI) m/z : 436.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【1130】

218C. (9R,13S) - 13-アミノ-9-メチル-3-フェニル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

(9R,13S) - 13-アミノ-9-メチル-3-フェニル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (0.11 g、0.34ミリモル、収率90%) は、中間体30にて記載される方法と同様の方法にて、(S) - (1 - (4 - (4-ニトロ-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル) ブター-3-エン-1-イル) カルバミン酸tert-ブチルを用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 362.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【1131】

218D. (9R,13S) - 13- {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 9-メチル-3-フェニル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩

(9R,13S) - 13- {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 9-メチル-3-フェニル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (0.024 g、0.030ミリモル、収率33%) は、実施例56に記載される操作と同様の方法において、6 - (5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル) ピリミジン-4-オール (0.028 g、0.091ミリモル) (中間体9にて記載されるように調製)、および (9R,13S) - 13-アミノ-9-メチル-3-フェニル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3

10

20

30

40

50

.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (0.033 g、0.091ミリモル) を用いることにより調製された。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.81 (s, 1H)、8.39 (d, J=5.3 Hz, 1H)、8.32 (s, 1H)、7.87 (d, J=2.4 Hz, 2H)、7.76-7.68 (m, 2H)、7.65-7.60 (m, 1H)、7.51-7.38 (m, 5H)、6.66 (dd, J=5.1、1.5 Hz, 1H)、6.37 (s, 1H)、6.02 (dd, J=12.7、4.3 Hz, 1H)、3.34 (s, 1H)、2.76 (td, J=6.5、3.1 Hz, 1H)、2.36-2.23 (m, 1H)、2.18-2.08 (m, 1H)、2.06-1.91 (m, 1H)、1.74-1.56 (m, 1H)、1.55-1.39 (m, 1H)、1.02 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.65 (br s, 1H); MS (ESI) m/z: 652.6 [M+H]⁺; HPLC分析 (方法A): RT=9.41分、純度=>95.0%; 第XIa因子 Ki=83 nM、血漿カリクレイン Ki=2,700 nM

10

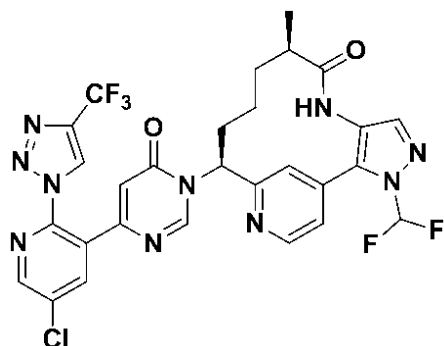
【1132】

実施例219

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]ピリジン-3-イル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化385】

20



【1133】

30

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]ピリジン-3-イル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (4 mg、収率3%) は、実施例56にて記載されるように、HATU、DBUのカップリング技法を用いて、6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-オール (0.014 g、0.04ミリモル)、および (9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (0.014 g、0.04ミリモル) とのカップリングを通して固体として調製された。MS m/z=661.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 9.30-9.27 (m, 1H)、9.08-9.03 (m, 1H)、8.79 (s, 2H)、8.37-8.33 (m, 1H)、7.78-7.74 (m, 2H)、7.70-7.67 (m, 1H)、7.59-7.51 (m, 1H)、6.14-6.00 (m, 1H)、2.81-2.68 (m, 1H)、2.47-2.29 (m, 1H)、2.16-2.01 (m, 2H)、1.70-1.46 (m, 2H)、1.07-0.96 (d, 3H)、0.75-0.55 (m, 1H); HPLC分析 (方法A) RT=11.3分、純度=98%; 第XIa因子 Ki=35 nM、血漿カリクレイン Ki=7,200 nM

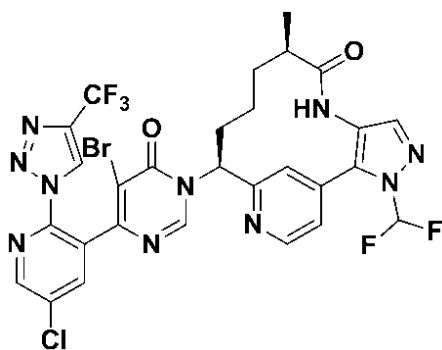
40

【1134】

50

実施例 2 2 0

(9R,13S)-13-(5-ブロモ-4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]ピリジン-3-イル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製
【化386】



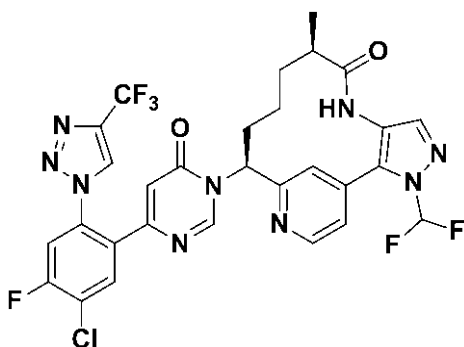
【1135】

(9R,13S)-13-(5-ブロモ-4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]ピリジン-3-イル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンは、実施例56にて記載されるように、HATU、DBUのカップリング技法を用いて、6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-オール(5-ブロモ-6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]ピリジン-3-イル}ピリミジン-4-オールを含有する)(0.014g、0.04ミリモル)、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.014g、0.04ミリモル)のカップリングを介して、固体である、実施例219(3mg、収率9%)の副生成物として単離された。MS m/z=740.4(M+H)⁺; HPLC分析(方法A) RT=12.2分、純度=93%;第XIa因子 Ki=250nM、血漿カリクレイン Ki=7,000nM

【1136】

実施例 2 2 1

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-4-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製
【化387】



10

20

30

40

50

【1137】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-4-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(4mg、収率15%)は、上記されるHATU、DBUのカップリング技法を用いて、6-{5-クロロ-4-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール(0.013g、0.036ミリモル)、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.012g、0.036ミリモル)のカップリングを介して固体として調製された。MS m/z=678.1(M+H); ¹H NMR(400MHz、CD₃OD)

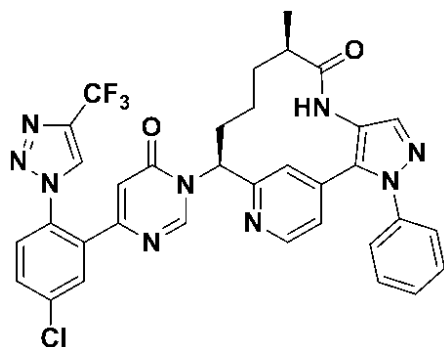
δ 8.88-8.82(m, 2H)、8.75-8.72(m, 1H)、8.10-8.04(m, 1H)、7.76(s, 2H)、7.72-7.65(m, 1H)、7.56-7.51(m, 1H)、6.46(s, 1H)、6.09-5.96(m, 1H)、4.07-3.99(m, 1H)、3.53-3.44(m, 1H)、2.81-2.64(m, 1H)、2.37-2.21(m, 1H)、2.09-1.96(m, 2H)、1.68-1.42(m, 2H)、1.02(d, J=7.0Hz, 3H);第XIa因子 Ki=4.7nM、血漿カリクレイン Ki=1,300nM

【1138】

実施例222

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3-フェニル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化388】



【1139】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3-フェニル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(4.5mg、0.005ミリモル、収率6%)は、実施例56に記載される操作と同様の方法において、6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール(0.031g、0.091ミリモル)(中間体15にて記載されるように調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-9-メチル-3-フェニル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.033g、0.091ミリモル)(実施例218Cにて記載されるように調製)を用いることにより調製された。¹H NMR(400MHz、C

D₃O D) δ 8.80 (d, J=0.9 Hz, 1H)、8.77 (s, 1H)、8.37 (d, J=5.3 Hz, 1H)、7.89 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.78–7.72 (m, 2H)、7.71–7.66 (m, 1H)、7.50–7.39 (m, 5H)、6.66 (dd, J=5.1、1.5 Hz, 1H)、6.45 (d, J=0.7 Hz, 1H)、6.03 (dd, J=12.7、4.3 Hz, 1H)、3.35 (s, 1H)、2.76 (td, J=6.6、3.1 Hz, 1H)、2.27 (tt, J=12.7、4.5 Hz, 1H)、2.18–2.06 (m, 1H)、2.05–1.92 (m, 1H)、1.70–1.55 (m, 1H)、1.54–1.41 (m, 1H)、1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.66 (brs, 1H); MS (ESI) m/z: 686.6 [M+H]⁺; HPLC分析 (方法A): RT=10.03分、純度=>95.0%; 第XIa因子 Ki=48 nM、血漿カリクレイン Ki=3,700 nM

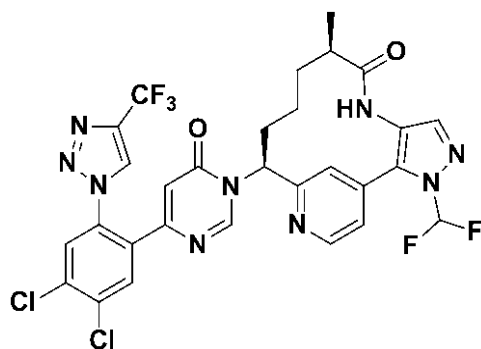
10

【1140】

実施例223

(9R,13S)-13-(4-{4,5-ジクロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化389】



20

【1141】

(9R,13S)-13-(4-{4,5-ジクロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (5mg、収率22%) は、固体として、実施例56にて記載されるように、HATU、DBUのカップリング技法を用いて、6-{4,5-ジクロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール (0.012g、0.03ミリモル) および (9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (0.011g、0.03ミリモル) のカップリングを介して調製された。MS m/z=694.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz、CD₃OD) δ 8.88–8.83 (m, 2H)、8.75–8.71 (m, 1H)、8.10–8.08 (m, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.72–7.69 (m, 1H)、7.56–7.51 (m, 1H)、6.47 (d, J=0.7 Hz, 1H)、6.08–6.00 (m, 1H)、2.80–2.63 (m, 1H)、2.36–2.16 (m, 1H)、2.11–1.96 (m, 2H)、1.67–1.42 (m, 2H)、1.06–0.95 (d, 3H)、0.71–0.53 (m, 1H); HPLC分析 (方法A) RT=13.3分、純度=98%; 第XIa因子 Ki=11 nM、血漿カリクレイン Ki=4,500 nM

30

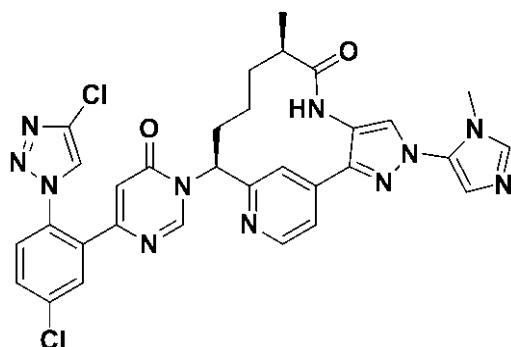
40

【1142】

50

実施例 224

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製
【化390】



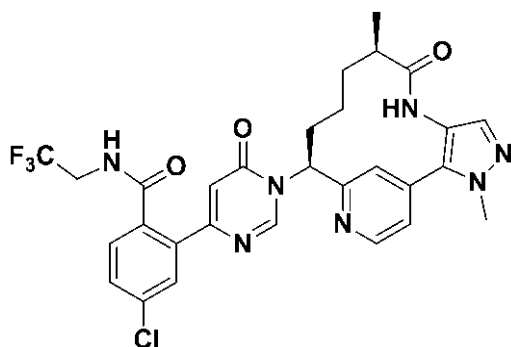
【1143】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン (21 mg, 18%) は、桃色固体として、実施例 216 に記載の操作と同様の方法にて、5-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾールを用いることにより調製された。MS (ESI) m/z: 656.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.06-9.01 (m, 1H)、8.82-8.77 (m, 1H)、8.70-8.65 (m, 1H)、8.37 (s, 1H)、8.22-8.20 (m, 1H)、7.99-7.97 (m, 1H)、7.97-7.94 (m, 1H)、7.93-7.90 (m, 1H)、7.79-7.74 (m, 1H)、7.70-7.66 (m, 1H)、7.66-7.62 (m, 1H)、6.42-6.38 (m, 1H)、6.17-6.06 (m, 1H)、3.98 (s, 3H)、2.94-2.83 (m, 1H)、2.39-2.22 (m, 2H)、2.12-2.00 (m, 1H)、1.81-1.69 (m, 1H)、1.68-1.54 (m, 1H)、1.13-1.05 (m, 3H)、0.87-0.74 (m, 1H); HPLC 分析 (方法 A): RT=5.81 分、純度=91%; 第 X I a 因子 Ki=4.5 nM、血漿カリクレイン Ki=220 nM

【1144】

実施例 225

4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミドの調製
【化391】



10

20

30

40

50

【1145】

225A. 4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミドの調製

RBFに、4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)安息香酸(0.374g、1.413ミリモル)(実施例168Bにて記載されるように調製)、EtOAc(7.07ml)、2,2,2- $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$ (0.14g、1.413ミリモル)、およびピリジン(0.229ml、2.83ミリモル)を添加した。該溶液をMeOH/氷浴にて冷却し、50%w/wの2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリホスホリナン-2,4,6-トリオキシド/EtOAc(1.26ml、2.120ミリモル)を添加した。反応物を加温して室温にした。18時間後、該反応物をEtOAcで希釈し、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。DCM(約10ml)を添加し、2、3滴のMeOHを加えて黄色の懸濁液を得た。固体を濾去し、濾液を順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド(0.155g、収率32%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 346.4(M+H)⁺

10

【1146】

225B. 4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミドの調製

4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド(0.05g、0.145ミリモル)のACN(0.96ml)中溶液に、TMSI(0.118ml、0.868ミリモル)を添加した。該反応物を50℃に加熱した。6時間後、該反応物を室温に冷却し、10%水性 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ に注ぎ、EtOAc(3x)で抽出した。有機層を合わせ、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド(0.02g、収率42%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 332.3(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.14(d, J=0.9Hz, 1H)、7.69(d, J=2.0Hz, 1H)、7.59-7.55(m, 1H)、7.54-7.49(m, 1H)、6.63(d, J=0.9Hz, 1H)、3.98(q, J=9.5Hz, 2H); ¹⁹F NMR(376MHz, CD_3OD) δ -73.22(s)

20

30

【1147】

225C. 4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩の調製

4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩(4.8mg、収率11%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オールに代わって、4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンズアミド(0.02g、0.060ミリモル)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 614.5(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.95(s, 1H)、8.73(d, J=5.3Hz, 1H)、7.72-7.71(m, 2H)、7.59-7.55(m, 1H)、7.54-7.48(m, 3H)、6.66(s, 1H)、6.05

40

50

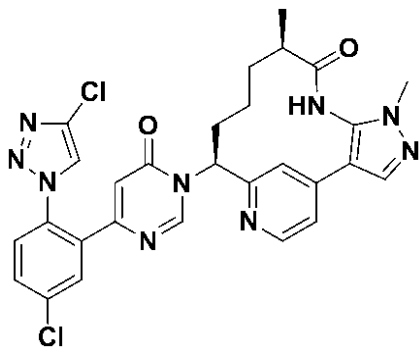
(dd, $J = 12.5, 4.2 \text{ Hz}$, 1H)、 $4.08 - 3.90$ (m, 5H)、 $2.76 - 2.67$ (m, 1H)、 $2.39 - 2.28$ (m, 1H)、 $2.15 - 1.98$ (m, 2H)、 $1.68 - 1.42$ (m, 2H)、 1.01 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)、 $0.79 - 0.62$ (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz , CD_3OD) δ -73.10 (s)、 -77.67 (s); HPLC分析 (方法A): RT = 6.78 分、 98.2% 純度; 第XIa因子 $K_i = 23 \text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $K_i = 3,400 \text{ nM}$

【1148】

実施例226

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 5,9 - ジメチル - 4,5,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 3,14,16 - ペンタエン - 8 - オンの調製

【化392】



【1149】

226A. N - [(1S) - 1 - [4 - (5 - アミノ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] ブター - 3 - エン - 1 - イル] カルバミン酸エステルの調製

マイクロ波バイアルにおいて、(S) - (2 - (1 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブター - 3 - エン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) ボロン酸 (500 mg 、 1.712 mmol)、4 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (301 mg 、 1.712 mmol)、(DtBPF) PdCl_2 (55.8 mg 、 0.086 mmol)、 $3 \text{ M K}_3\text{PO}_4$ (1.712 mL 、 5.13 mmol)、およびTHF (18 mL) を添加した。反応混合物をAr (3x) でパージし、次にマイクロ波にて 130°C で30分間加熱した。次に該反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、ブライン ($2 \times 15 \text{ mL}$) で洗浄した。次にその粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーに供してN - [(1S) - 1 - [4 - (5 - アミノ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] ブター - 3 - エン - 1 - イル] カルバミン酸エステル (0.5 g 、 1.383 mmol 、収率 81%) を得た。MS (ESI) m/z : 344.5 (M+H)⁺

【1150】

226B. (9R, 13S) - 13 - アミノ - 5,9 - ジメチル - 4,5,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 3,14,16 - ペンタエン - 8 - オンの調製

(9R, 13S) - 13 - アミノ - 5,9 - ジメチル - 4,5,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 3,14,16 - ペンタエン - 8 - オン (83 mg 、 0.263 mmol 、収率 88%) は、中間体32に記載の操作と同様の方法にて、中間体32Cの代わりにN - [(1S) - 1 - [4 - (5 - アミノ - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル] ブター - 3 - エン - 1 - イル] カルバミン酸エステルを用い、中間体32の調製において記載されるように、残りの反応工程を続けることにより調製された。

【1151】

226C. (9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H -

1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 5,9-ジメチル-4,5,7,15-テトラアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),3,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

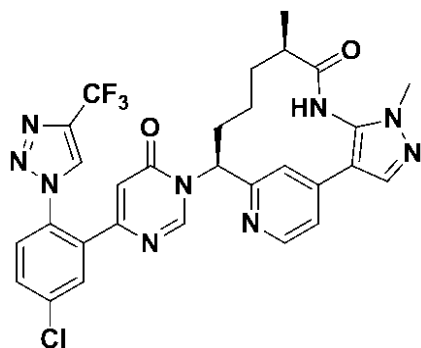
(9R,13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 5,9-ジメチル-4,5,7,15-テトラアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),3,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (24 mg、0.032 ミリモル、収率 34%) は、実施例 56 に記載の操作と同様の方法にて、6 - (5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル) ピリミジン-4-オール (28.8 mg、0.094 ミリモル) (中間体 9 にて記載されるように調製)、および (9R,13S) - 13-アミノ-5,9-ジメチル-4,5,7,15-テトラアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),3,14,16-ペンタエン-8-オン (28.0 mg、0.094 ミリモル) を用いることにより調製された。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H)、8.37 (s, 1H)、8.05 (br s, 1H)、7.95 (br s, 1H)、7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.78-7.71 (m, 1H)、7.69-7.61 (m, 2H)、6.40 (s, 1H)、5.94 (br s, 1H)、3.82 (s, 3H)、2.88 (d, J = 18.3 Hz, 1H)、2.36 (br s, 1H)、2.29-2.07 (m, 2H)、1.76 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、1.55 (br s, 1H)、1.15 (br s, 3H)、1.00 (br s, 1H); MS (ESI) m/z: 590.5 [M+H]⁺; HPLC 分析 (方法 A): RT = 7.04 分、純度 = > 95.0%; 第 X I a 因子 Ki = 106 nM

【1152】

実施例 227

(9R,13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 5,9-ジメチル-4,5,7,15-テトラアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),3,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 393】



【1153】

(9R,13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 5,9-ジメチル-4,5,7,15-テトラアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),3,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (21 mg、0.027 ミリモル、収率 29%) は、実施例 226 に記載の操作と同様の方法にて、6 - (5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル) ピリミジン-4-オールの代わりに、6 - (5-クロロ-2 - (4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル) ピリミジン-4-オール (32.0 mg、0.094 ミリモル) (中間体 15

にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H)、8.55–8.42 (m, 2H)、8.02 (brs, 1H)、7.97–7.86 (m, 2H)、7.78–7.71 (m, 1H)、7.70–7.59 (m, 2H)、6.44 (s, 1H)、5.93 (brs, 1H)、3.79 (s, 3H)、2.99–2.81 (m, 1H)、2.32 (brs, 1H)、2.26–2.04 (m, 2H)、1.73 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H)、1.52 (brs, 1H)、1.26–1.07 (m, 3H)、0.99 (brs, 1H); MS (ESI) m/z : 624.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC分析(方法A): RT=7.83分、純度=>95.0%; 第XIa因子 $\text{Ki}=97\text{ nM}$

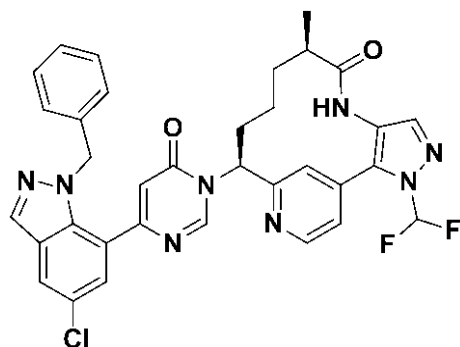
【1154】

10

実施例228

(9R,13S)–13–[4–(1–ベンジル–5–クロロ–1H–インダゾール–7–イル)–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル]–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化394】



20

【1155】

228A. 6–(1–ベンジル–5–クロロ–1H–インダゾール–7–イル)ピリミジン–4–オールの調製

6–(1–ベンジル–5–クロロ–1H–インダゾール–7–イル)ピリミジン–4–オール(32mg、32%)は、中間体22と同様の方法にて、Me Iの代わりにBn Brを用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 337 $(\text{M}+\text{H})^+$ および339 $(\text{M}+2+\text{H})^+$

30

【1156】

228B. (9R,13S)–13–[4–(1–ベンジル–5–クロロ–1H–インダゾール–7–イル)–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル]–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S)–13–[4–(1–ベンジル–5–クロロ–1H–インダゾール–7–イル)–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル]–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩(4mg、9.7%)は、実施例56と同様の方法にて、6–(1–ベンジル–5–クロロ–1H–インダゾール–7–イル)ピリミジン–4–オール、および(9R,13S)–13–アミノ–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン(中間体30にて記載されるように調製)を用いて調製された。MS (ESI) m/z : 655 $(\text{M}+\text{H})^+$ および657 $(\text{M}+2+\text{H})^+$; ^1H NMR (400 MHz, メタノール– d_4) δ 8.99 (s, 1H)、8.69 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)、8.47–8.39 (m, 1H)、8.28 (d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H)

40

50

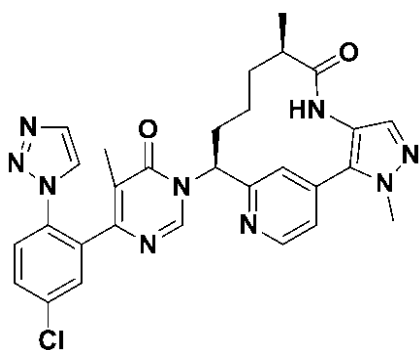
、8.11 (s, 1H)、7.89–7.82 (m, 1H)、7.72 (d, J=13.6 Hz, 2H)、7.41 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.35–7.21 (m, 4H)、6.05–5.94 (m, 1H)、5.65 (s, 2H)、2.65 (d, J=6.2 Hz, 1H)、2.40–2.30 (m, 1H)、2.07–1.92 (m, 2H)、1.56–1.33 (m, 3H)、0.90 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.53 (br s, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT=10.76分、純度=>95% ; 第XIa因子 Ki=110 nM

【1157】

実施例229

(9R,13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–5–メチル–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製
【化395】

10



20

【1158】

229A. 6–(5–クロロ–2–(4–(トリメチルシリル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル)–5–メチルピリミジン–4–オール

の調製
6–(5–クロロ–2–(4–(トリメチルシリル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル)–5–メチルピリミジン–4–オール (53 mg、収率50%) は、中間体18Cに記載の操作と同様の方法にて、1–[4–クロロ–2–(6–メトキシピリミジン–4–イル)フェニル]–1H–1,2,3–トリアゾール–4–カルボニルの代わりに、4–(5–クロロ–2–(4–(トリメチルシリル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル)–6–メトキシ–5–メチルピリミジン (0.110 g、0.294 mmol) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 560.4 (M+H)⁺

30

【1159】

229B. 6–(5–クロロ–2–(1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル)–5–メチルピリミジン–4–オール

の調製
6–(5–クロロ–2–(4–(トリメチルシリル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル)–5–メチルピリミジン–4–オール (53 mg、0.147 mmol) の THF (5 mL) 中溶液に、1M TBAF/THF (0.162 mL、0.162 mmol) を室温で添加した。3時間後、該溶液を濃縮し、EtOAcと水の間に分配し、層を分離した。水層をEtOAc (2x) で抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、ついで順相クロマトグラフィーに付して精製し、6–(5–クロロ–2–(1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル)–5–メチルピリミジン–4–オール (14 mg、収率33%) を橙色ガラス体として得た。MS (ESI) m/z : 288.4 (M+H)⁺ ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H)、7.71 (d, J=0.9 Hz, 1H)、7.64–7.58 (m, 3H)、7.51 (t, J=1.3 Hz, 1H)、1.76 (s, 3H)

40

【1160】

229C. (9R,13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(1H–1,2,3–ト

50

リアゾール-1-イル) フェニル] - 5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

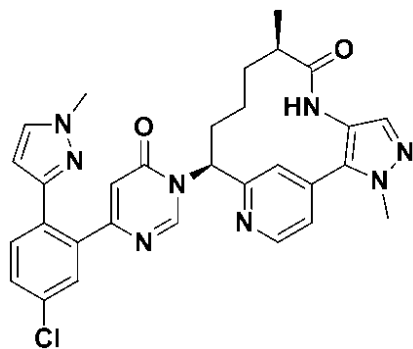
(9R,13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 5-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (13 mg、収率 37%) は、実施例 56 に記載の操作と同様の方法にて、6 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オールの代わりに、6 - (5-クロロ-2 - (1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル) - 5-メチルピリミジン-4-オール (0.014 g、0.049 ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 570.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.89 (s, 1H)、8.76 (d, J = 5.5 Hz, 1H)、8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.80-7.71 (m, 3H)、7.70-7.64 (m, 2H)、7.51 (s, 1H)、5.93 (dd, J = 12.5、4.2 Hz, 1H)、4.07 (s, 3H)、2.70 (td, J = 6.8、3.3 Hz, 1H)、2.36 (ddt, J = 12.6、8.4、4.3 Hz, 1H)、2.14-2.00 (m, 2H)、1.69 (s, 3H)、1.66-1.55 (m, 1H)、1.53-1.39 (m, 1H)、1.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H)、0.79 (m, 1H); HPLC 分析 (方法 A) : RT = 6.51 分、純度 = 99%; 第 XI a 因子 Ki = 63 nM、血漿カリクレイン Ki = 2,200 nM

【1161】

実施例 230

(9R,13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 396】



【1162】

(9R,13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (1.14 mg、収率 7%) は、実施例 49 に記載の操作と同様の方法にて、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-ピラゾールの代わりに、1-メチル-3 - (4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) - 1H-ピラゾール (7.61 mg、0.037 ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 569.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.91 (s, 1H)、8.71 (d, J = 5.1

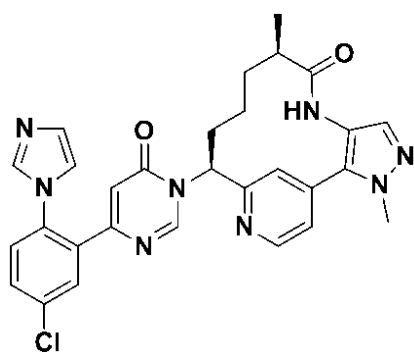
H z, 1 H)、7.87 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H)、7.67 (s, 1 H)、7.61 (dd, $J=8.3$ 、2.3 Hz, 1 H)、7.52–7.47 (m, 2 H)、7.46–7.42 (m, 2 H)、6.26 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)、6.13 (s, 1 H)、6.00–5.92 (m, 1 H)、4.04 (s, 3 H)、3.50 (s, 3 H)、2.75–2.66 (m, 1 H)、2.35–2.24 (m, 1 H)、2.13–1.94 (m, 2 H)、1.65–1.42 (m, 2 H)、1.00 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H)、0.76–0.60 (m, 1 H); HPLC分析(方法A): RT=7.34分、98.4%純度;第XIa因子 Ki=800 nM

【1163】

実施例231

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化397】



【1164】

1H-イミダゾール(8.86mg、0.130ミリモル)および(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-2-ヨードフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.02g、0.033ミリモル)(実施例211にて記載されるように調製)のDMSO(1ml)中溶液に、CuI(0.62mg、3.25マイクロモル)、L-プロリン(0.75mg、6.51マイクロモル)、およびK₂CO₃(0.013g、0.098ミリモル)を添加した。該反応物を80℃で3時間加熱し、室温に冷却した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(11mg、収率43%)を黄色固体として得た。MS(ESI)

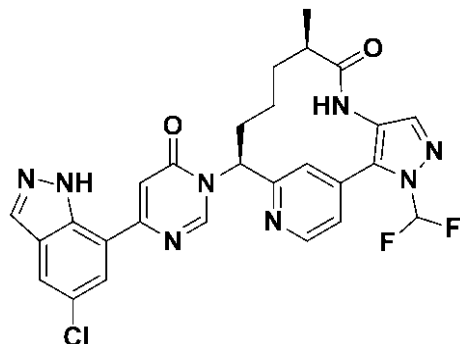
m/z: 555.5 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD) δ 9.19 (s, 1 H)、8.77–8.67 (m, 2 H)、7.92 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H)、7.81–7.75 (m, 1 H)、7.73–7.64 (m, 4 H)、7.54–7.48 (m, 2 H)、6.62 (s, 1 H)、6.00–5.91 (m, 1 H)、4.04 (s, 3 H)、2.74–2.64 (m, 1 H)、2.32–2.21 (m, 1 H)、2.11–1.92 (m, 2 H)、1.64–1.39 (m, 2 H)、1.01 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H)、0.79–0.63 (m, 1 H); HPLC分析(方法A): RT=4.41分、99.9%純度;第XIa因子 Ki=23 nM、血漿カリクレイン Ki=1,100 nM

【1165】

実施例232

(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-1H-インダゾール-7-イル)-6-

オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製
【化398】



10

【1166】

232A. 6-(5-クロロ-1H-インダゾール-7-イル)ピリミジン-4-オールの調製

6-(5-クロロ-1H-インダゾール-7-イル)ピリミジン-4-オール(13.8mg、17%)は、実施例207Aと同様の方法にて、4-ブロモ-6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの代わりに、7-ブロモ-5-クロロ-1H-インダゾールより出発して調製された。MS(ESI) m/z: 247(M+H)⁺、および249(M+2+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CDCl₃) δ 8.41(d, J=0.9Hz, 1H)、8.15(s, 1H)、8.02(d, J=1.8Hz, 1H)、7.99(d, J=1.8Hz, 1H)、7.14(d, J=0.7Hz, 1H)

20

【1167】

232B. (9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-1H-インダゾール-7-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-1H-インダゾール-7-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(5mg、13%)は、実施例56と同様の方法にて、6-(5-クロロ-1H-インダゾール-7-イル)ピリミジン-4-オール、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(中間体30にて記載されるように調製)を用いて調製された。MS(ESI) m/z: 565(M+H)⁺および567(M+2+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)

30

δ 13.40(b r s, 1H)、9.37(s, 1H)、9.00(s, 1H)、8.70(d, J=5.1Hz, 1H)、8.14(b r s, 1H)、8.07-8.02(m, 1H)、7.98(d, J=1.5Hz, 1H)、7.93-7.74(m, 2H)、7.69(s, 1H)、7.38(d, J=5.1Hz, 1H)、7.19(b r s, 1H)、5.93(d, J=9.5Hz, 1H)、2.65-2.60(m, 1H)、2.26(d, J=1.8Hz, 1H)、2.06-1.91(m, 2H)、1.49-1.30(m, 2H)、0.83(d, J=6.8Hz, 3H)、0.35(b r s, 1H); HPLC分析(方法A): RT=11.43分、純度=>95%; 第XIa因子 Ki=110nM、血漿カリクレイン Ki=4,300nM

40

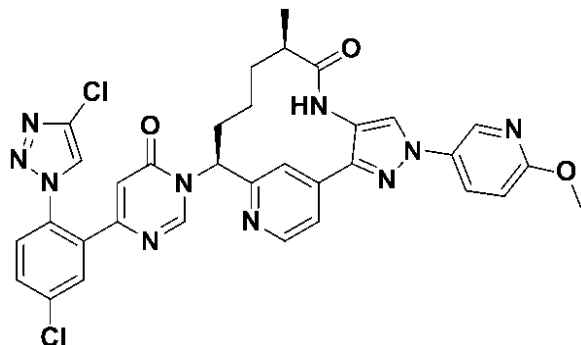
【1168】

実施例233

50

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化399】



【1169】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンは、実施例216に記載の操作と同様の方法にて、5-ヨード-2-メトキシピリジンを用いることにより調製され、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩を褐色固体(12mg、23%)として得た。MS(ESI) m/z: 683.5 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.74-8.69(m, 1H)、8.68-8.62(m, 2H)、8.36(d, J=7.4Hz, 2H)、8.21-8.14(m, 1H)、8.02-7.97(m, 1H)、7.92(d, J=2.2Hz, 1H)、7.75(d, J=2.5Hz, 2H)、7.67(d, J=8.5Hz, 1H)、7.01-6.94(m, 1H)、6.41(d, J=0.8Hz, 1H)、6.13-6.03(m, 1H)、4.00(s, 3H)、2.90-2.81(m, 1H)、2.38-2.22(m, 2H)、2.05(s, 1H)、1.81-1.69(m, 1H)、1.64-1.52(m, 1H)、1.40-1.28(m, 1H)、1.11(d, J=6.9Hz, 3H); HPLC分析(方法A): RT=9.08分、純度=95%; 第XIa因子 Ki=1.1nM、血漿カリクレイン Ki=16nM

【1170】

実施例234

(10R,14S)-3-クロロ-14-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-10-メチル-5,8-ジアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

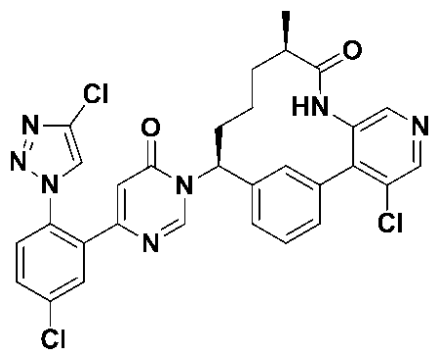
10

20

30

40

【化 4 0 0】



【1171】

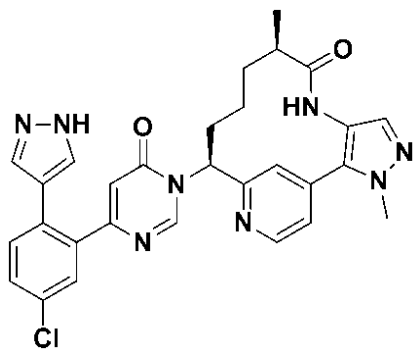
(10R,14S)-3-クロロ-14-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-10-メチル-5,8-ジアザトリシクロ[1.3.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.0069g、44%)は、実施例206に記載の操作に従って、(10R,14S)-14-アミノ-3-クロロ-10-メチル-5,8-ジアザトリシクロ[1.3.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン(中間体38にて記載されるように、中間体38Bにおいて2-ブロモピリジン-3-アミンの代わりに4-ブロモ-5-クロロピリジン-3-アミンを用いることにより調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 620.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、CD₃OD、60℃) δ 9.00(s, 1H)、8.75(s, 1H)、8.71-8.60(m, 1H)、8.56(s, 1H)、8.16(d, J=2.5Hz, 1H)、8.03(dd, J=8.4、2.3Hz, 1H)、7.97-7.82(m, 4H)、7.73(brs, 1H)、6.70(s, 1H)、6.04(dd, J=12.8、3.2Hz, 1H)、2.73-2.55(m, 2H)、2.52-2.41(m, 1H)、2.00(d, J=9.1Hz, 2H)、1.85-1.58(m, 1H)、1.47(d, J=6.6Hz, 3H)、1.45-1.23(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=9.14分、純度>99%; 第XIa因子 Ki=0.29nM、血漿カリクレイン Ki=80nM

【1172】

実施例235

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 4 0 1】



【1173】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2

10

20

30

40

50

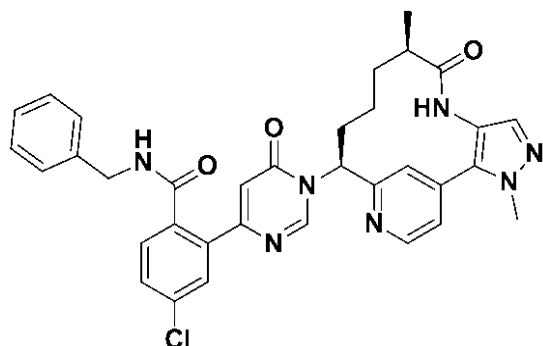
(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (2.97 mg、収率 14%) は、実施例 49 に記載の操作と同様の方法にて、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル (14.35 mg、0.049 mmol) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 555.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.97 (s, 1H)、8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.57-7.47 (m, 7H)、6.37 (s, 1H)、6.02 (dd, J = 12.5、4.4 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.76-2.67 (m, 1H)、2.39-2.28 (m, 1H)、2.15-1.98 (m, 2H)、1.67-1.43 (m, 2H)、1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H)、0.80-0.63 (m, 1H); HPLC 分析 (方法 A): RT = 6.50 分、99.7% 純度; 第 XI a 因子 Ki = 14 nM、血漿カリクレイン Ki = 550 nM

【1174】

実施例 236

N-ベンジル-4-クロロ-2-{1-[(9R, 13S) -3, 9-ジメチル-8-オキソ-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} ベンズアミドの調製

【化 402】



【1175】

冷却 (0°C) した、フェニルメタナミン (0.081 ml、0.741 mmol) の DCE (1.48 ml) 中溶液に、2.0 M Al (Me)₃/ヘキサン (0.36 ml、0.72 mmol) を滴下して加えた。白色ブルームが上記の反応混合物を形成した。気体の発生がその溶液において観察された。得られた透明な溶液を 0°C で 15 分間攪拌し、ついで室温で 2 時間加温した。次に 4-クロロ-2-{1-[(9R, 13S) -3, 9-ジメチル-8-オキソ-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル}安息香酸メチル (0.049 g、0.074 mmol) (実施例 168 にて記載されるように調製) の DCE (1 ml) 中溶液を添加し、得られた透明で黄色の反応物を 40°C に加熱した。5 時間後、反応物を室温に冷却し、該反応物を DCM/飽和ロッシェル塩の冷却 (0°C) し、激しく攪拌した懸濁液に添加した。その二相混合物を 10-15 分間攪拌し、ついで層を分離した。水層を DCM で抽出した。有機層を合わせ、1.0 N HCl、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、N-ベンジル-4-クロロ-2-{1-[(9R, 13S) -3, 9-ジメチル-8-オキソ-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩 (6 mg、収率 11%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 622.6 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.80 (s, 1H)、8.71 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.72 (s, 1H)、

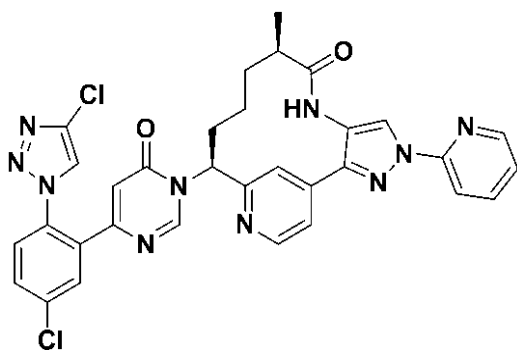
7.69 (s, 1H)、7.55–7.49 (m, 4H)、7.34–7.15 (m, 5H)、6.66 (s, 1H)、6.02 (dd, $J=12.5$ 、 4.2 Hz, 1H)、4.51–4.39 (m, 2H)、4.05 (s, 3H)、2.78–2.67 (m, 1H)、2.34–2.21 (m, 1H)、2.16–2.05 (m, 1H)、2.03–1.92 (m, 1H)、1.69–1.42 (m, 2H)、1.02 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)、0.77–0.59 (m, 1H)；HPLC分析(方法A)：RT=7.27分、97.9%純度；第XIa因子 $K_i=23$ nM、血漿カリクレイン $K_i=1,600$ nM

【1176】

実施例237

(9R,13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(4–クロロ–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–9–メチル–4–(ピリジン–2–イル)–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2,5,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化403】



【1177】

(9R,13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(4–クロロ–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–9–メチル–4–(ピリジン–2–イル)–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2,5,14,16–ペンタエン–8–オンは、実施例216に記載の操作と同様の方法にて、2–ヨードピリジンを用いることにより調製され、(9R,13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(4–クロロ–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–9–メチル–4–(ピリジン–2–イル)–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2,5,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩(44mg、47%)を得た。MS(ESI)

m/z ：653.5 (M+H)⁺；¹H NMR(500MHz、DMSO–d₆)

δ 9.56–9.54 (m, 1H)、9.54 (s, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.73–8.73 (m, 1H)、8.75 (s, 1H)、8.68 (s, 1H)、8.64 (d, $J=5.2$ Hz, 1H)、8.53 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)、8.12–8.02 (m, 2H)、8.00–7.90 (m, 2H)、7.88–7.81 (m, 1H)、7.81–7.72 (m, 1H)、7.63 (dd, $J=5.0$ 、 1.1 Hz, 1H)、7.49–7.39 (m, 1H)、6.39 (s, 1H)、6.12–5.95 (m, 1H)、2.88–2.73 (m, 1H)、2.40–2.22 (m, 2H)、1.92–1.78 (m, 1H)、1.64–1.51 (m, 1H)、1.50–1.37 (m, 1H)、0.95 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)、0.65–0.40 (m, 1H)；HPLC分析(方法C)：RT=1.75分、純度=100%；第XIa因子 $K_i=8$ nM、血漿カリクレイン $K_i=150$ nM

【1178】

実施例238

1–(4–クロロ–3–フルオロ–2–{1–[(9R,13S)–3–(2H₃)メチ

10

20

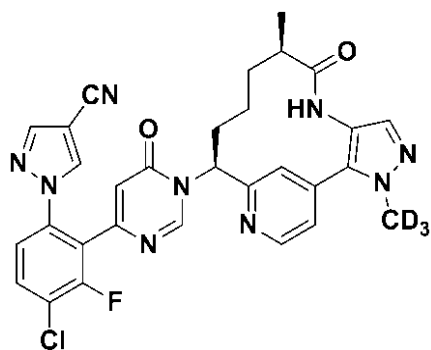
30

40

50

ルー 9-メチルー 8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}.0^{3,4}.0^{5,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルの調製

【化404】



【1179】

238A. 4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-6-メトキシピリミジンの調製

4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン (2 g、7.88ミリモル) の0℃でのCH₃CN (90ml) 中懸濁液に、pTsOH・H₂O (3.75 g、19.71ミリモル) を添加し、つづいてNaNO₂ (1.088 g、15.77ミリモル) およびNaI (2.95 g、19.71ミリモル) の水 (22.5ml) 中溶液を滴下して加えた。該反応物を加温して室温にし、一夜攪拌した。該反応物を飽和NaHCO₃でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を飽和Na₂S₂O₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-6-メトキシピリミジン (2.18 g、収率76%) を粘性の黄色油として得た。MS (ESI) m/z: 365.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.92 (d, J=0.9 Hz, 1H)、7.68 (dd, J=8.4、1.5 Hz, 1H)、7.20 (dd, J=8.5、7.4 Hz, 1H)、6.78 (s, 1H)、4.07 (s, 3H)

【1180】

238B. 6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)ピリミジン-4-オール調製

4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)-6-メトキシピリミジン (0.22 g、0.603ミリモル) のACN (6.03ml) 中懸濁液に、TMSI (0.411ml、3.02ミリモル) を添加した。得られた透明で黄色の溶液を50℃で15時間加熱した。さらにTMSI (0.4ml) を添加し、該反応物を50℃で7時間加熱した。該反応物を10% Na₂S₂O₃ および飽和NaHCO₃に注ぎ、EtOAc (2x) およびDCMとMeOHの混合液で抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-ヨードフェニル)ピリミジン-4-オール (190mg、収率90%) を黄色ガラス体として得た。MS (ESI) m/z: 351.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.33 (d, J=1.1 Hz, 1H)、7.77 (dd, J=8.6、1.5 Hz, 1H)、7.34 (dd, J=8.6、7.5 Hz, 1H)、6.51 (d, J=0.9 Hz, 1H)、4.85 (brs, 1H)

【1181】

238C. 1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルの調製

1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (50.5mg、0.542ミリモル)、K₃PO₄ (233mg、1.084ミリモル) および6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-

10

20

30

40

50

ヨードフェニル) ピリミジン-4-オール (190 mg、0.542ミリモル) のジオキサン (0.24 mL) 中懸濁液に、(1R, 2R)-N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン (38.6 mg、0.271ミリモル) を添加した。次にバイアルをArでパージし、CuI (5.16 mg、0.027ミリモル) を加え、そのバイアルを密封した。反応混合物を80℃で加熱した。16時間後、該反応物を室温に冷却し、濾過し、その濾液を濃縮した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル) フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (74 mg、収率43%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z: 316.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (s, 1H)、8.09 (d, J=0.9 Hz, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.80 (dd, J=8.7、7.8 Hz, 1H)、7.50 (dd, J=8.7、1.7 Hz, 1H)、6.51 (t, J=1.1 Hz, 1H)

10

【1182】

238D. 1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-{1-[(9R, 13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩の調製

1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-{1-[(9R, 13S)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-8-オキソ-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩 (9.5 mg、収率41%) は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル) フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (10 mg、0.032ミリモル)、および(9R, 13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン (9.58 mg、0.032ミリモル) (中間体33にて記載されるように調製) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z: 601.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.81 (s, 1H)、8.76 (d, J=5.1 Hz, 1H)、8.46 (s, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.80 (dd, J=8.6、7.7 Hz, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.55-7.48 (m, 3H)、6.54 (s, 1H)、6.00 (dd, J=13.0、4.2 Hz, 1H)、2.70 (dt, J=6.7、3.2 Hz, 1H)、2.36-2.25 (m, 1H)、2.15-1.95 (m, 2H)、1.67-1.55 (m, 1H)、1.55-1.41 (m, 1H)、1.01 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.72 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=7.58分、純度=98.5%; 第Xia因子 Ki=2.4 nM、血漿カリクレイン Ki=1,500 nM

20

30

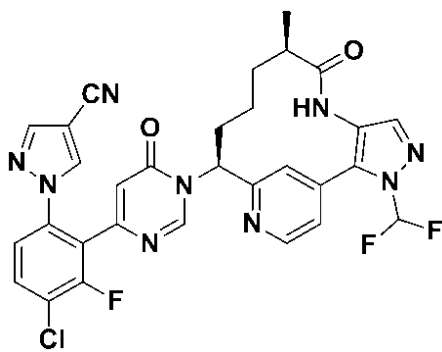
【1183】

実施例239

1-(4-クロロ-2-{1-[(9R, 13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル}-3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルの調製

40

【化 4 0 5】



【1184】

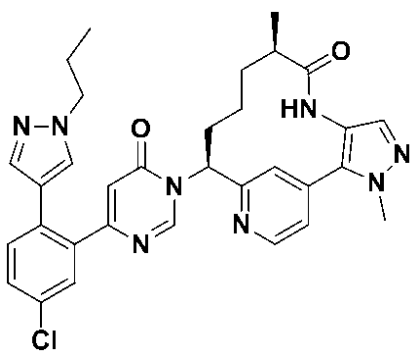
1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}-3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルは、実施例238に記載の操作と同様の方法にて、(9R,13S)-13-アミノ-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(中間体33にて記載されるように調製)の代わりに、(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(10.62mg、0.032ミリモル)(実施例30Gにて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 634.0(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.86(s, 1H)、8.78(d, J=5.1Hz, 1H)、8.47(s, 1H)、7.94(s, 1H)、7.83-7.77(m, 1H)、7.74(s, 1H)、7.70(s, 1H)、7.65(s, 1H)、7.52(dd, J=8.7、1.4Hz, 2H)、6.55(s, 1H)、6.01(dd, J=12.7、4.1Hz, 1H)、2.76-2.65(m, 1H)、2.31(t, J=13.0Hz, 1H)、2.10-1.95(m, 2H)、1.65-1.42(m, 2H)、1.00(d, J=7.0Hz, 3H)、0.67(m, 1H); HPLC分析(方法A): サンファイア(SunFire)、RT=8.75分、98.8%純度; 第XIa因子 Ki=1.0nM、血漿カリクレイン Ki=1,100nM

【1185】

実施例240

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 4 0 6】



【1186】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1-プロピル-1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

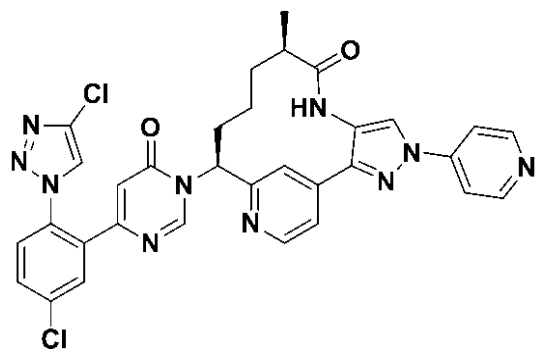
ル-4-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (14.3 mg、収率62%) は、実施例49に記載の操作と同様の方法にて、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾールの代わりに、1-プロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール (11.52 mg、0.049ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 597.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 9.01 (s, 1H)、8.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.58-7.52 (m, 3H)、7.50-7.47 (m, 3H)、7.42 (s, 1H)、6.40 (d, J = 0.4 Hz, 1H)、6.02 (dd, J = 12.7、4.3 Hz, 1H)、4.07-4.01 (m, 5H)、2.76-2.67 (m, 1H)、2.40-2.29 (m, 1H)、2.13-2.00 (m, 2H)、1.77 (sxt, J = 7.2 Hz, 2H)、1.67-1.43 (m, 2H)、1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H)、0.75-0.66 (m, 1H); HPLC分析 (方法A): RT = 8.12分、100%純度; 第XI a因子 Ki = 35 nM、血漿カリクレイン Ki = 3,800 nM

【1187】

実施例241

(9R,13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 9-メチル-4 - (ピリジン-4-イル) - 3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化407】



【1188】

(9R,13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 9-メチル-4 - (ピリジン-4-イル) - 3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンは、実施例216に記載の操作と同様の方法にて、4-ヨードピリジンを用いることにより調製され、(9R,13S) - 13 - {4 - [5-クロロ-2 - (4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル} - 9-メチル-4 - (ピリジン-4-イル) - 3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (29 mg、収率30%) を得た。MS (ESI) m/z : 653.6 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H)、8.86 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H)、8.04 (brs, 2H)、7.91-7.82 (m, 2H)、7.80-7.73 (m, 1H)、7.73-7.65 (m, 1H)、7.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、6.31 (s, 1H)、6.01-5.87 (

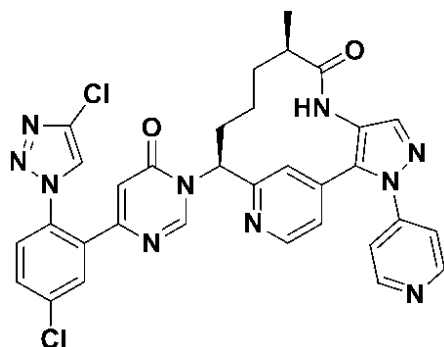
m, 1H)、2.80–2.67 (m, 1H)、2.22 (d, J=7.3 Hz, 2H)、1.80 (brs, 1H)、1.59–1.45 (m, 1H)、1.44–1.29 (m, 1H)、0.87 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.59–0.36 (m, 1H); HPLC分析(方法C): RT=1.42分、純度=98%; 第XIa因子 Ki=0.58 nM、血漿カリクレイン Ki=20 nM

【1189】

実施例242

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3-(ピリジン-4-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化408】



【1190】

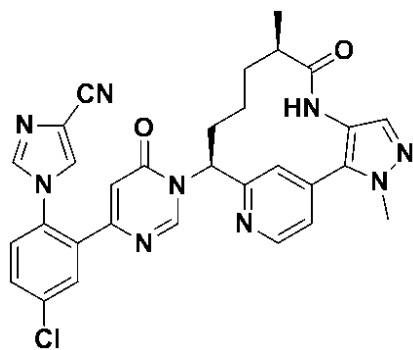
(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3-(ピリジン-4-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンは、実施例241の(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-4-(ピリジン-4-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンを生成する反応から由来の副生成物(2mg、2.4%)として合成された。MS(ESI) m/z: 653.6 (M+H)⁺; ¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) δ 8.98 (brs, 1H)、8.74 (brs, 2H)、8.65 (brs, 3H)、8.03–7.91 (m, 3H)、7.88–7.66 (m, 5H)、6.41 (brs, 1H)、5.91–5.79 (m, 1H)、3.90 (brs, 1H)、3.45 (brs, 2H)、2.41–2.30 (m, 2H)、2.10–2.04 (m, 1H)、2.03–1.95 (m, 1H)、1.94–1.81 (m, 2H)、1.67 (brs, 2H)、1.54 (brs, 3H)、1.30 (brs, 4H)、1.21 (brs, 4H); HPLC分析(方法C): RT=1.37分、純度=100%; 第XIa因子 Ki=22 nM、血漿カリクレイン Ki=470 nM

【1191】

実施例243

1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリルの調製

【化 4 0 9】



【1192】

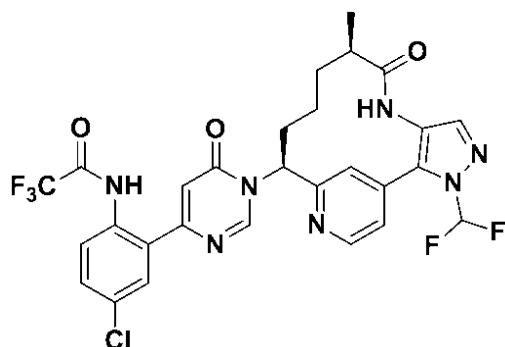
1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩(9.7mg、収率37%)は、実施例231に記載の操作と同様の方法にて、1H-イミダゾールの代わりに1H-イミダゾール-4-カルボニトリル(0.012g、0.130ミリモル)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 580.20 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.22(s, 1H)、8.82(s, 1H)、8.69(d, J=5.2Hz, 1H)、8.29(s, 1H)、8.04(s, 1H)、7.88(d, J=2.4Hz, 1H)、7.78(dd, J=8.5、2.1Hz, 1H)、7.70-7.66(m, 2H)、7.59(d, J=4.9Hz, 1H)、7.48(s, 1H)、6.37(s, 1H)、5.89(d, J=10.7Hz, 1H)、4.01(s, 3H)、2.69-2.61(m, 1H)、2.39-2.27(m, 1H)、2.11(t, J=12.5Hz, 1H)、1.89-1.80(m, 1H)、1.53-1.42(m, 1H)、1.39-1.29(m, 1H)、0.89(d, J=7.0Hz, 3H)、0.50-0.34(m, 1H); HPLC分析(方法B): RT=8.12分、100%純度; 第XIa因子 Ki=53nM、血漿カリクレイン Ki=3,400nM

【1193】

実施例244

N-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

【化 4 1 0】



【1194】

N-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,

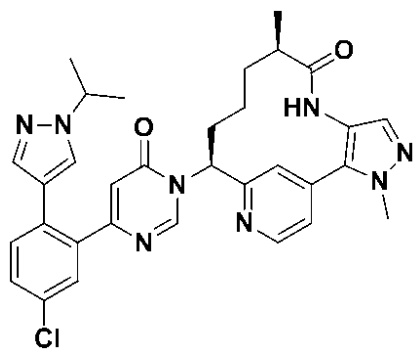
6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドは、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、N-(4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(0.19g、0.60ミリモル)(中間体1にて記載されるように調製)、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.20g、0.60ミリモル)(中間体30にて記載されるように調製)を用いて調製され、N-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(222mg、58%)を白色粉末として得た。MS(ESI) m/z: 636.5 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 9.23(s, 1H)、8.89(s, 1H)、8.56(d, J=5.1Hz, 1H)、7.74-7.69(m, 3H)、7.55(s, 1H)、7.46-7.39(m, 1H)、7.24(d, J=5.1Hz, 1H)、6.74(s, 1H)、5.83-5.70(m, 1H)、2.55-2.40(m, 1H)、2.27-2.12(m, 1H)、1.89(s, 1H)、1.81-1.66(m, 1H)、1.38-1.24(m, 1H)、1.24-1.11(m, 1H)、0.70(d, J=7.0Hz, 3H); HPLC分析(方法A): RT=10.89分、純度=99%; 第XIa因子 Ki=3.9nM、血漿カリクレイン Ki=260nM

【1195】

実施例245

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化411】



【1196】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(15.5mg、収率67%)は、実施例49に記載の操作と同様の方法にて、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-ピラゾールの代わりに、1-イソプロピル-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(11.52mg、0.049ミリモル)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 597.4 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 9.02(s, 1H)、8.75(d, J=5.1Hz, 1H)、7.74(s, 1H)、7.62(s, 1H)、7.56(dd, J=5.2、1.7Hz, 1H)、7.54-7.52(m, 1H)、

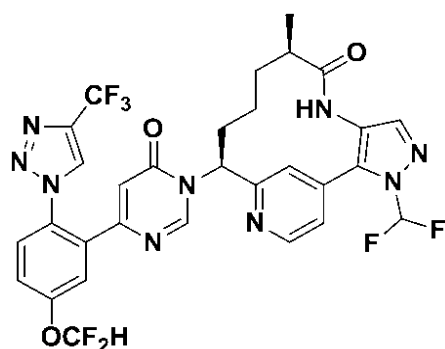
7.50–7.47 (m, 3H)、7.39 (s, 1H)、6.40 (d, $J=0.4$ Hz, 1H)、6.02 (dd, $J=12.7$ 、 4.3 Hz, 1H)、4.46 (spt, $J=6.7$ Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.76–2.66 (m, 1H)、2.41–2.30 (m, 1H)、2.14–2.00 (m, 2H)、1.67–1.37 (m, 8H)、1.02 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)、0.80–0.64 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT=8.07分、100%純度 ; 第XIa因子 $K_i=44$ nM、血漿カリクレイン $K_i=5,600$ nM

【1197】

実施例246

(9R,13S)–13–{4–[5–(ジフルオロメトキシ)–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化412】



【1198】

(9R,13S)–13–{4–[5–(ジフルオロメトキシ)–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン (13mg、収率60%)は、固体として、実施例56にて記載されるように、HATU、DBUのカップリング技法を用いて、6–[5–(ジフルオロメトキシ)–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル]ピリミジン–4–オール (0.012g、0.03ミリモル)、および (9R,13S)–13–アミノ–3–(ジフルオロメチル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン (0.011g、0.03ミリモル) のカップリングを介して調製された。MS $m/z=692.1$ ($M+H$)⁺ ; ¹H NMR (500MHz、DMSO–d₆) δ 9.39 (s, 1H)、9.22 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.70 (d, $J=5.2$ Hz, 1H)、7.97–7.81 (m, 1H)、7.71–7.64 (m, 2H)、7.59–7.53 (m, 2H)、7.50–7.46 (m, 1H)、7.45–7.41 (m, 1H)、6.47–6.41 (m, 1H)、5.95–5.85 (m, 1H)、2.71–2.59 (m, 1H)、2.35–2.23 (m, 1H)、2.07–1.98 (m, 1H)、1.90–1.74 (m, 1H)、1.52–1.24 (m, 2H)、0.88 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)、0.46–0.19 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法B) RT=1.8分、純度=100% ; 第XIa因子 $K_i=110$ nM

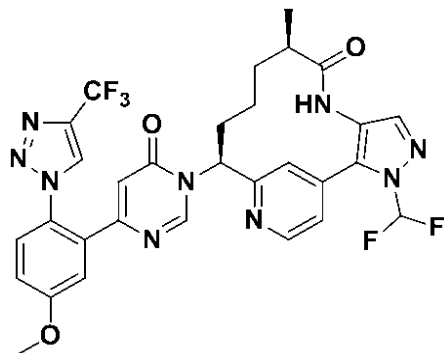
【1199】

実施例247

(9R,13S)–3–(ジフルオロメチル)–13–(4–{5–メトキシ–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6

ーオキソ－1,6－ジヒドロピリミジン－1－イル）－9－メチル－3,4,7,15－テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オンの調製

【化413】



10

【1200】

(9R,13S)－3－(ジフルオロメチル)－13－(4－{5－メトキシ－2－[4－(トリフルオロメチル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル]フェニル}－6－オキソ－1,6－ジヒドロピリミジン－1－イル)－9－メチル－3,4,7,15－テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オン(12mg、収率50%)は、固体として、実施例56にて記載されるように、HATU、DBUのカップリング技法を用いて、6－{5－メトキシ－2－[4－(トリフルオロメチル)－1H－1,2,3－トリアゾール－1－イル]フェニル}ピリミジン－4－オール(0.012g、0.03ミリモル)、および(9R,13S)－13－アミノ－3－(ジフルオロメチル)－9－メチル－3,4,7,15－テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オン(0.012g、0.03ミリモル)のカップリングを介して調製された。MS m/z=656.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.16－9.12(m, 1H)、8.91－8.88(m, 1H)、8.52－8.48(m, 1H)、8.47－8.43(m, 1H)、7.66－7.63(m, 2H)、7.60－7.55(m, 1H)、7.46－7.42(m, 1H)、7.20－7.16(m, 1H)、7.14－7.10(m, 1H)、7.05－7.00(m, 1H)、6.21－6.12(m, 1H)、5.72－5.54(m, 1H)、2.46－2.38(m, 1H)、2.09－1.98(m, 1H)、1.86－1.69(m, 1H)、1.63－1.47(m, 1H)、1.29－1.00(m, 2H)、0.65－0.58(d, 3H)、0.20－0.04(m, 1H); HPLC分析(方法B) RT=1.72分、純度=100%; 第XIa因子 Ki=7.7nM、血漿カリクレイン Ki=2,400nM

20

30

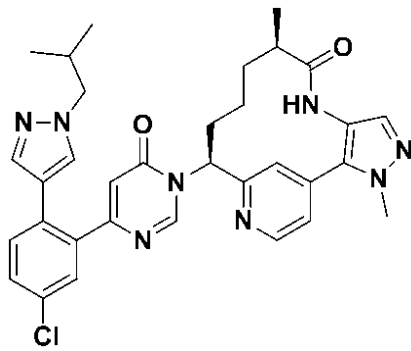
【1201】

実施例248

(9R,13S)－13－(4－{5－クロロ－2－[1－(2－メチルプロピル)－1H－ピラゾール－4－イル]フェニル}－6－オキソ－1,6－ジヒドロピリミジン－1－イル)－3,9－ジメチル－3,4,7,15－テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オンの調製

40

【化 4 1 4】



【1 2 0 2】

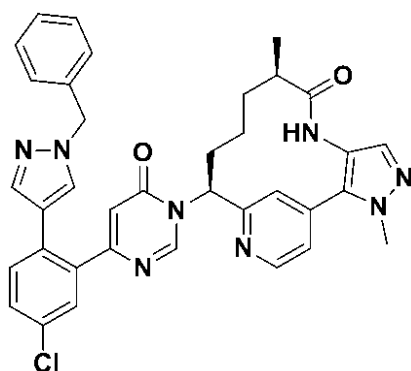
(9R,13S)-13-(4-{5-chloro-2-[1-(2-methylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl)-3,9-dimethyl-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-on・トリフルオロ酢酸塩 (7.6 mg、収率32%)は、実施例49に記載の操作と同様の方法にて、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに、1-イソブチル-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 (12.20 mg、0.049 mmol)を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z: 611.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 9.00 (s, 1H)、8.75 (d, J=5.3 Hz, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.57-7.47 (m, 6H)、7.42 (s, 1H)、6.37 (d, J=0.4 Hz, 1H)、6.02 (dd, J=12.8、4.2 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、3.91-3.81 (m, 2H)、2.76-2.67 (m, 1H)、2.34 (tt, J=12.7、4.3 Hz, 1H)、2.14-1.98 (m, 3H)、1.67-1.43 (m, 2H)、1.01 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.83-0.63 (m, 7H); HPLC分析 (方法A): RT=8.63分、100%純度; 第XIa因子 Ki=73 nM、血漿カリクレイン Ki=8,900 nM

【1 2 0 3】

実施例 2 4 9

(9R,13S)-13-{4-[2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-クロロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 4 1 5】



【1 2 0 4】

(9R,13S)-13-{4-[2-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-クロロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデ

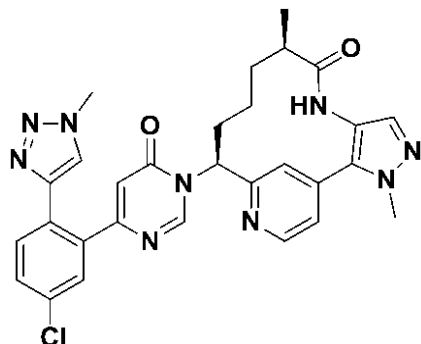
カー 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (2.68 mg、収率 11%) は、実施例 49 に記載の操作と同様の方法にて、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに、1-ベンジル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (13.86 mg、0.049 ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 645.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.95 (s, 1H)、8.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.54-7.45 (m, 6H)、7.29-7.19 (m, 3H)、7.09-7.05 (m, 2H)、6.36 (d, J = 0.7 Hz, 1H)、6.00 (dd, J = 12.7、4.1 Hz, 1H)、5.27 (s, 2H)、4.02 (s, 3H)、2.77-2.68 (m, 1H)、2.34-2.23 (m, 1H)、2.15-2.05 (m, 1H)、2.01-1.90 (m, 1H)、1.67-1.42 (m, 2H)、1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H)、0.76-0.60 (m, 1H); HPLC 分析 (方法 A): RT = 8.90 分、100% 純度; 第 X I a 因子 $K_i = 100$ nM

【1205】

実施例 250

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}.0^{3,8}.0^{4,11}.0^{5,10}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 416】



【1206】

250A. 4-(5-クロロ-2-エチニルフェニル)-6-メトキシピリミジンの調製

4-(5-クロロ-2-エチニルフェニル)-6-メトキシピリミジン (0.520 g、1.50 ミリモル) (実施例 211 にて記載されるように調製)、および Pd(PPh₃)₄ (0.087 g、0.075 ミリモル) を含有するフレイム乾燥したフラスコを Ar で数分間パージした。次に、脱気処理に付した THF (7.50 ml) およびトリブチルスズニルアセチレン (0.651 ml、2.25 ミリモル) を添加した。得られた透明で赤紫色の溶液を室温で攪拌した。15 時間後、その暗紫色反応物を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して紫色の固体を得た。順相クロマトグラフィーに付し、0-10% EtOAc/ヘキサンを用いて調製し、4-(5-クロロ-2-エチニルフェニル)-6-メトキシピリミジン (0.176 g、48%) を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 244.9 (M+H)⁺

【1207】

250B. 4-(5-クロロ-2-{1-[(トリメチルシリル)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル}フェニル)-6-メトキシピリミジンの調製

TMSN₃ (0.091 ml、0.61 ミリモル)、4-(5-クロロ-2-エチニルフェニル)-6-メトキシピリミジン (0.050 g、0.20 ミリモル)、アスコルビン酸ナトリウム (8.10 mg、0.041 ミリモル)、および CuSO₄ (3.26 mg、0.

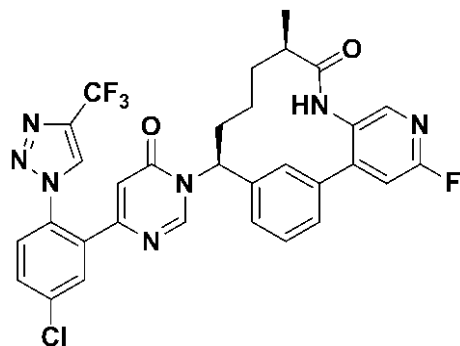
イル} フェニル} ピリミジン-4-オールに代わって、6-[5-クロロ-2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) フェニル] ピリミジン-4-オールを用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 570.1 (M+H)⁺ および 572.0 (M+2+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.94 (s, 1H)、8.75 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.70 (d, J=8.3 Hz, 1H)、7.63 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.59-7.54 (m, 2H)、7.50 (s, 1H)、6.40 (d, J=0.6 Hz, 1H)、6.04-5.99 (m, 1H)、4.08 (s, 3H)、4.05 (s, 3H)、2.76-2.67 (m, 1H)、2.40-2.29 (m, 1H)、2.15-2.01 (m, 2H)、1.68-1.56 (m, 1H)、1.55-1.43 (m, 1H)、1.02 (d, J=7.2 Hz, 3H)、0.79-0.64 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=6.30分、純度=100%; 第XIa因子 Ki=11 nM、血漿カリクレイン Ki=2,000 nM

【1211】

実施例251

(10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-フルオロ-10-メチル-5,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

【化417】



【1212】

251A. N-(6-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

BuLi (11.31 ml、28.3ミリモル)を、攪拌し、冷却(-78℃)した、(6-フルオロピリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(2 g、9.42ミリモル)およびTMEDA(4.27 ml、28.3ミリモル)のEt₂O(47.1 ml)中溶液に滴下して加えた。該混合物を加温して-10℃とし、2時間攪拌した。混合物を再び-78℃に冷却し、冷却(-10℃)したI₂(4.90 g、19.32ミリモル)のEt₂O(25 mL)中溶液を滴下して加えた。その混合物を加温して室温にし、2日間攪拌した。飽和水性NH₄Clを添加し、混合物をEt₂OおよびEtOAcで抽出した。有機フラクションを合わせ、Na₂S₂O₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色がかった油状物を得、それを順相クロマトグラフィーに付して精製し、N-(6-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.859 g、収率27%)を得た。MS (ESI) m/z : 338.9 (M+H)⁺

【1213】

251B. 6-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-アミンの調製

N-(6-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル)カルバミン酸エステル(400 mg、1.183ミリモル)のDCM(15 mL)中溶液に、TFA(4.56 mL、59.2ミリモル)を添加した。該反応物を室温で1時間攪拌した。濃縮して6-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-アミン・トリフルオロ酢酸塩(551 mg、100%)を淡黄

色固体として得た。MS (ESI) m/z : 238.9 (M+H)⁺

【1214】

251C. (10R, 14S) - 14-アミノ-4-フルオロ-10-メチル-5, 8, 16-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19), 2, 4, 6, 15, 17-ヘキサエン-9-オンの調製

(10R, 14S) - 14-アミノ-4-フルオロ-10-メチル-5, 8, 16-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19), 2, 4, 6, 15, 17-ヘキサエン-9-オンは、中間体39に記載の操作と同様の方法にて、2-ブロモピリジン-3-アミンの代わりに、6-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-アミンを用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 315.4 (M+H)⁺

10

【1215】

251D. (10R, 14S) - 14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-フルオロ-10-メチル-5, 8, 16-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-ヘキサエン-9-オンの調製

(10R, 14S) - 14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-フルオロ-10-メチル-5, 8, 16-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-ヘキサエン-9-オン・トリフルオロ酢酸塩 (7.3 mg、収率33.7%) は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、(10R, 14S) - 14-アミノ-4-フルオロ-10-メチル-5, 8, 16-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19), 2, 4, 6, 15, 17-ヘキサエン-9-オン (8.8 mg、0.028ミリモル) を用いることにより調製された。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.91 (s, 1H)、8.83-8.79 (m, 1H)、8.71 (d, J=5.1 Hz, 1H)、8.13-8.09 (m, 1H)、7.89 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.78-7.65 (m, 3H)、7.48 (dd, J=5.1、1.8 Hz, 1H)、7.37 (d, J=2.2 Hz, 1H)、6.42 (d, J=0.7 Hz, 1H)、6.04 (dd, J=12.5、4.8 Hz, 1H)、2.79-2.65 (m, 1H)、2.27-2.14 (m, 1H)、2.07-1.92 (m, 2H)、1.60-1.37 (m, 2H)、0.95 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.57 (brs, 1H); MS (ESI) m/z : 639.0 (M+H)⁺; HPLC分析 (方法A): RT=9.64分、純度=100%; 第XIa因子 Ki=0.53 nM、血漿カリクレイン Ki=71 nM

20

30

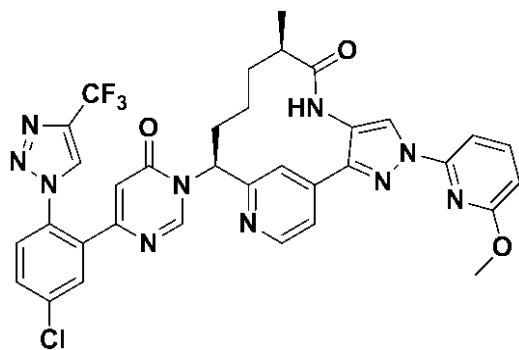
【1216】

実施例252

(9R, 13S) - 13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-9-メチル-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2, 5, 14, 16-ペンタエン-8-オンの調製

40

【化 4 1 8】



【1 2 1 7】

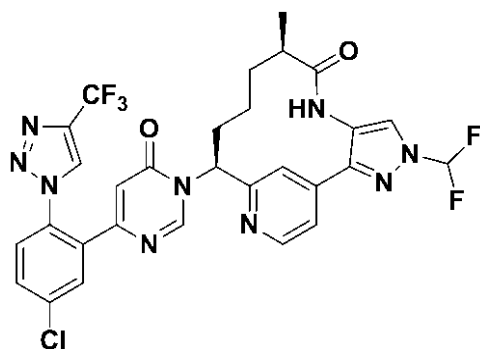
(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-(6-メトキシピリジン-2-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン (9.5 mg、17%) は、実施例 216 に記載の操作と同様の方法にて、2-ヨード-6-メトキシピリジン (31 mg、0.131 ミリモル)、および実施例 196 に記載される (9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (0.04 g、0.066 ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z: 717.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H)、9.21 (s, 1H)、8.71 (d, J=15.6 Hz, 2H)、8.59 (d, J=5.2 Hz, 1H)、8.03-7.90 (m, 3H)、7.90-7.74 (m, 2H)、7.68-7.49 (m, 2H)、6.83 (d, J=7.9 Hz, 1H)、6.50 (s, 1H)、6.01 (brs, 1H)、3.98 (s, 3H)、2.79 (brs, 1H)、2.38-2.15 (m, 2H)、1.85 (brs, 1H)、1.58 (brs, 1H)、1.42 (brs, 1H)、0.95 (d, J=6.7 Hz, 3H)、0.57 (brs, 1H); HPLC 分析 (方法 C): R_T = 2.07 分、純度 = 100%; 第 XI a 因子 K_i = 23 nM、血漿カリクレイン K_i = 1,100 nM

【1 2 1 8】

実施例 253

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 4 1 9】



【1 2 1 9】

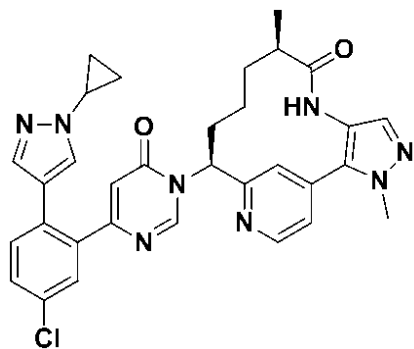
(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(実施例196にて記載されるように調製)(0.02g、0.033ミリモル)、2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム(50mg、0.33ミリモル)、Cs₂CO₃(0.021g、0.066ミリモル)およびDMF(2mL)を5mLのマイクロ波バイアルに加えた。反応物をマイクロ波バイアル中130℃で30分間加熱した。その混合物を濃縮乾固させ、残渣を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン(2mg、8%)を得た。MS(ESI) m/z: 660.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.54(s, 1H)、9.21(s, 1H)、8.70(s, 1H)、8.58(d, J=4.9Hz, 1H)、8.41(s, 1H)、7.96(brs, 1H)、7.92-7.68(m, 4H)、7.53(d, J=4.9Hz, 1H)、6.49(s, 1H)、6.12-5.90(m, 1H)、2.85-2.69(m, 1H)、2.24(d, J=11.9Hz, 2H)、1.89-1.76(m, 1H)、1.63-1.49(m, 1H)、1.47-1.35(m, 1H)、0.92(d, J=6.7Hz, 3H)、0.61-0.38(m, 1H); HPLC分析(方法C): RT=1.82分、純度=100%; 第XIa因子 Ki=8nM、血漿カリクレイン Ki=360nM

【1220】

実施例254

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化420】



【1221】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(10mg、収率43%)は、実施例49に記載の操作と同様の方法にて、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-ピラゾールの代わりに、1-シクロプロピル-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(11.42mg、0.049ミリモル)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 595.4 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.99(s, 1H)、8.76

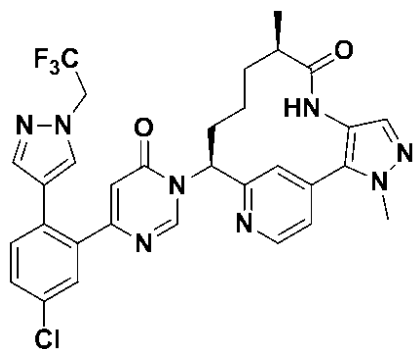
(d, J = 5.3 Hz, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.57–7.52 (m, 2H)、7.50 (s, 1H)、7.47–7.46 (m, J = 1.1 Hz, 2H)、7.33 (d, J = 0.7 Hz, 1H)、6.39 (s, 1H)、6.03 (dd, J = 12.5、4.2 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、3.63–3.56 (m, 1H)、2.76–2.67 (m, 1H)、2.35 (tt, J = 12.7、4.3 Hz, 1H)、2.14–2.01 (m, 2H)、1.67–1.44 (m, 2H)、1.04–0.97 (m, 7H)、0.79–0.64 (m, 1H)；HPLC分析(方法A)：RT = 7.82分、99.9%純度；第XIa因子 Ki = 8 nM、血漿カリクレイン Ki = 1,700 nM

【 1 2 2 2 】

实施例 255

(9 R, 13 S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オンの調製

【化 4 2 1】



【 1 2 2 3 】

255A. 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)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾールの調製

攪拌した、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(100mg、0.515ミリモル)のDMF(1ml)中溶液に、Cs₂CO₃(252mg、0.773ミリモル)およびトリフルオロスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチル(0.144ml、1.031ミリモル)を室温で添加した。100℃で2時間攪拌した後、反応混合物を蒸発乾固させ、EtOAcと水の間に分配し、層を分離した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して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)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール(0.111g、収率78%)を得た。MS(E SI) m/z: 277.4 (M+H)⁺

【 1 2 2 4 】

255B. (9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R, 13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩 (10.6 mg、収率 43%) は、実施例 49 に記載の操作と同様の方法にて、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

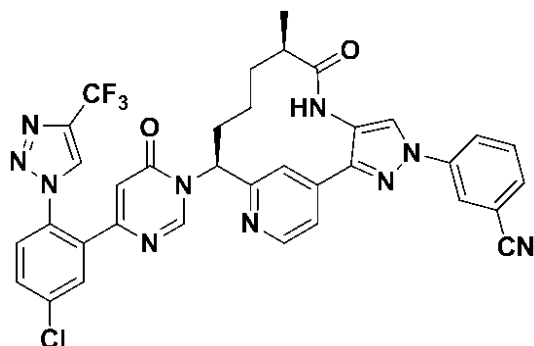
ン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール(13.47mg、0.049ミリモル)(実施例255Aにて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z : 637.5 ($M+H$)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.97(s, 1H)、8.74(d, $J=5.3$ Hz, 1H)、7.74-7.67(m, 2H)、7.56-7.49(m, 6H)、6.40(s, 1H)、6.03(dd, $J=12.7$ 、4.3Hz, 1H)、4.92-4.82(m, 2H)、4.05(s, 3H)、2.76-2.67(m, 1H)、2.39-2.28(m, 1H)、2.14-1.99(m, 2H)、1.67-1.43(m, 2H)、1.02(d, $J=7.0$ Hz, 3H)、0.79-0.64(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=8.26分、99.5%純度; 第XIa因子 $K_i=52$ nM、血漿カリクレイン $K_i=5,500$ nM

【1225】

実施例256

3-[(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-4-イル]ベンゾニトリルの調製

【化422】



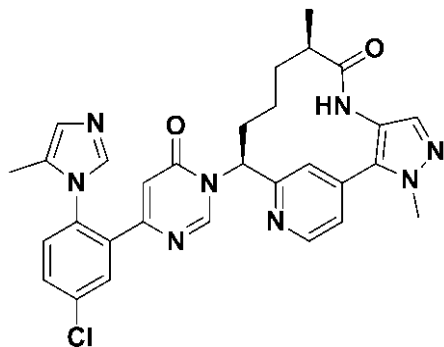
【1226】

3-[(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-4-イル]ベンゾニトリル・トリフルオロ酢酸塩は、実施例216に記載の操作と同様の方法にて、3-ヨードベンゾニトリル(3.97mg、0.017ミリモル)を用いることにより調製され、3-[(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-4-イル]ベンゾニトリル・トリフルオロ酢酸塩(4.5mg、収率33%)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.60(s, 1H)、8.76-8.65(m, 2H)、8.60(d, $J=5.2$ Hz, 1H)、8.36(s, 1H)、8.25(d, $J=8.2$ Hz, 1H)、7.93-7.86(m, 2H)、7.84-7.69(m, 4H)、7.63(d, $J=4.3$ Hz, 1H)、6.34(s, 1H)、5.98(b r s, 1H)、2.78(b r s, 1H)、2.54(s, 1H)、2.24(d, $J=7.3$ Hz, 2H)、1.85(b r s, 1H)、1.56(b r s, 1H)、1.41(b r s, 1H)、0.93(d, $J=6.7$ Hz, 3H)、0.55(b r s, 1H); MS(ESI) m/z : 677.1 [$M+H$]⁺; HPLC分析(方法B): RT=1.91分、純度=100.0%; 第XIa因子 $K_i=2.0$ nM、血漿カリクレイン $K_i=30$ nM

【1227】

実施例257

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製
【化423】



【1228】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデ
カ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(2.3mg、収率9%)は、実施例231に記載の操作と同様の方法にて、1H-イミダゾールの代わりに、4-メチル-1H-イミダゾール(10.68mg、0.130ミリモル)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 569.20(M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.22(s, 1H)、8.89(b r s, 1H)、8.78(s, 1H)、8.67(d, J=4.9Hz, 1H)、8.01(d, J=2.4Hz, 1H)、7.86(dd, J=8.5、2.1Hz, 1H)、7.75(d, J=8.5Hz, 1H)、7.66(s, 1H)、7.59(d, J=4.9Hz, 1H)、7.50-7.40(m, 2H)、6.41(b r s, 1H)、5.86(d, J=10.4Hz, 1H)、4.01(s, 3H)、2.68-2.60(m, 1H)、2.32-2.22(m, 1H)、2.16-2.05(m, 1H)、2.01(s, 3H)、1.88-1.76(m, 1H)、1.52-1.27(m, 2H)、0.88(d, J=6.7Hz, 3H)、0.50-0.37(m, 1H); HPLC分析(方法B): RT=1.49分、100%純度; 第X I a 因子 K i = 7,500 nM

【1229】

実施例258

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-4-(1H-ピラゾール-3-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

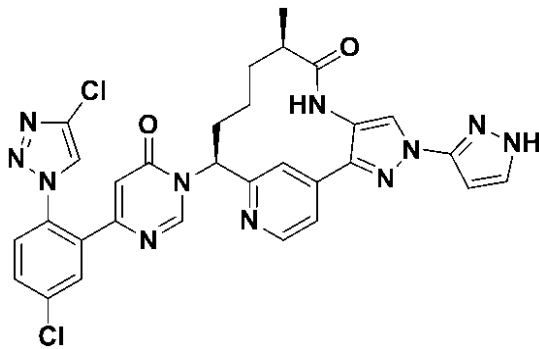
10

20

30

40

【化 4 2 4】



【1 2 3 0】

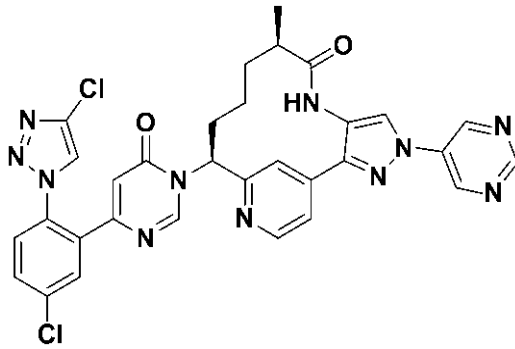
(9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-9-methyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaeen-8-on・トリフルオロ酢酸塩は、実施例216に記載の操作と同様の方法にて、3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾール(18.9mg、0.043ミリモル)を用いて調製され、つづいてDCM中50%TFAおよびスカベンジャーとしてEt₃SiHを用いて脱保護し、(9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-9-methyl-4-(1H-pyrazol-3-yl)-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaeen-8-on・トリフルオロ酢酸塩(4.8mg、3.2マイクロモル、収率6%)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.45(s, 1H)、8.76-8.69(m, 1H)、8.57(d, J=4.9Hz, 1H)、8.31(s, 1H)、8.10(brs, 1H)、7.93(d, J=2.1Hz, 1H)、7.88(s, 1H)、7.82(dd, J=8.5、2.1Hz, 1H)、7.77-7.70(m, 1H)、7.52(d, J=4.9Hz, 1H)、7.30-7.02(m, 3H)、6.37(s, 1H)、5.97(brs, 1H)、2.76(brs, 1H)、2.27(d, J=10.7Hz, 2H)、1.84(brs, 1H)、1.55(brs, 1H)、1.41(brs, 1H)、0.93(d, J=6.7Hz, 3H)、0.56(brs, 1H); MS(ESI) m/z: 642.3 [M+H]⁺; HPLC分析(方法B): RT=1.51分、純度=100.0%; 第XIa因子 Ki=0.29nM、血漿カリクレイン Ki=18nM

【1 2 3 1】

実施例259

(9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-9-methyl-4-(pyrimidin-5-yl)-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaeen-8-onの調製

【化 4 2 5】



【1 2 3 2】

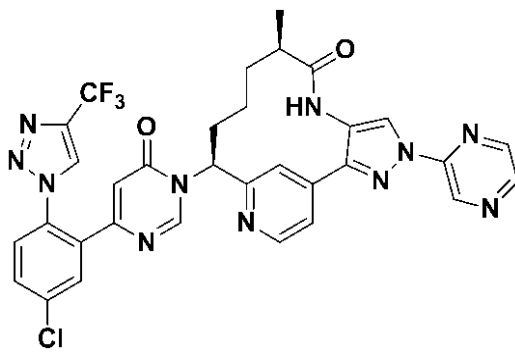
(9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-9-methyl-4-(pyrimidin-5-yl)-3,4,7,15-tetraazatriphenoxy [12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on・トリフルオロ酢酸塩は、実施例216に記載の操作と同様の方法にて、5-ヨードピリミジン (21.4mg、0.104ミリモル) を用いることにより調製され、(9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-9-methyl-4-(pyrimidin-5-yl)-3,4,7,15-tetraazatriphenoxy [12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2,5,14,16-pentaen-8-on・トリフルオロ酢酸塩 (15mg、36%) を得た。¹H NMR (400MHz、CD₃OD) δ 9.58 (s, 1H)、9.40 (s, 2H)、9.20 (s, 1H)、8.85-8.72 (m, 3H)、8.64 (d, J=5.3Hz, 1H)、7.98-7.91 (m, 2H)、7.87-7.80 (m, 1H)、7.79-7.73 (m, 1H)、7.65 (dd, J=5.1、1.3Hz, 1H)、6.39 (s, 1H)、6.02 (d, J=9.5Hz, 1H)、2.82 (brs, 1H)、2.37-2.23 (m, 2H)、1.94-1.80 (m, 1H)、1.58 (brs, 1H)、1.43 (brs, 1H)、0.99-0.91 (d, J=7.0Hz, 3H)、0.56 (brs, 1H); MS (ESI) m/z: 654.6 [M+H]⁺; HPLC分析 (方法A): RT=7.96分、純度=>95.0%; 第XIa因子 Ki=0.63nM、血漿カリクレイン Ki=17nM

【1 2 3 3】

実施例260

(9R,13S)-13-(4-{5-chloro-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl)-9-methyl-4-(ピラジン-2-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 4 2 6】



【1 2 3 4】

(9R,13S)-13-(4-{5-chloro-2-[4-(トリフルオロメチル)-

10

20

30

40

50

1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロ
 ピリミジン-1-イル)-9-メチル-4-(ピラジン-2-イル)-3,4,7,15-
 テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-
 ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(9.0mg、34%)は、実施例216に
 記載の操作と同様の方法にて、2-ヨードピラジン(6.75mg、0.033ミリモル)
 、および実施例196に記載されるような(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ
 -2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェ
 ニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3,4,7,
 15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,
 14,16-ペンタエン-8-オン(20.0mg、0.033ミリモル)を用いることにより調製された。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.60(s, 1H)、9.33(s, 1H)、9.22(s, 1H)、8.76-8.65(m, 2H)、8.63-8.56(m, 2H)、7.95(d, J=16.5Hz, 2H)、7.88-7.78(m, 2H)、7.66(d, J=4.9Hz, 1H)、7.27-6.98(m, 1H)、6.49(s, 1H)、6.03(d, J=9.5Hz, 1H)、2.79(brs, 1H)、2.37-2.18(m, 2H)、1.83(brs, 1H)、1.56(brs, 1H)、1.42(brs, 1H)、0.93(d, J=6.7Hz, 3H)、0.52(brs, 1H); MS(ESI) m/z: 688.0 [M+H]⁺; HPLC分析(方法B): RT=1.923分、純度=>100.0%; 第XIa因子 Ki=2.6nM、血漿
 カリクレイン Ki=54nM

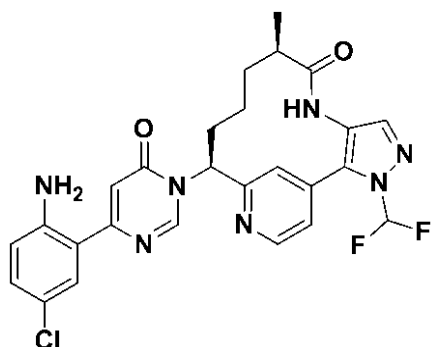
10

20

【1235】

実施例261

(9R,13S)-13-[4-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製
 【化427】



30

【1236】

N-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(実施例244にて記載されるように調製)(0.2g、0.31ミリモル)をMeOH中1.25M HCl(5ml、6.25ミリモル)に溶かした。反応物を75℃で1時間加熱し、次に室温に冷却して濃縮乾固させた。生成物をCH₃CN-H₂Oから再結晶させることで精製し、(9R,13S)-13-[4-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(160mg、89%)を黄色固体として得た。MS(ESI) m/z: 540.5 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.40(s, 1H)、9.00(s, 1H)、8

40

50

.75 (d, $J=5.09\text{ Hz}$, 1H)、7.96 (t, $J=57.75\text{ Hz}$, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.46 (d, $J=2.49\text{ Hz}$, 1H)、7.43 (dd, $J=4.92$ 、 0.85 Hz , 1H)、7.14 (dd, $J=8.80$ 、 2.51 Hz , 1H)、6.76 (d, $J=8.73\text{ Hz}$, 1H)、6.70 (s, 1H)、6.43 (s, 2H)、5.95 (dd, 12.17 、 3.13 Hz , 1H)、2.67 (m, 1H)、2.34 (tm, $J=12.83\text{ Hz}$, 1H)、2.08 (tm, $J=13.09\text{ Hz}$, 1H)、1.93 (m, 1H)、1.48 (m, 1H)、1.37 (m, 1H)、0.89 (d, $J=6.87\text{ Hz}$, 3H)、0.39 (brs, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT=7.75分、純度=94% ; 第XIa因子 $K_i=170\text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $K_i=5,700\text{ nM}$

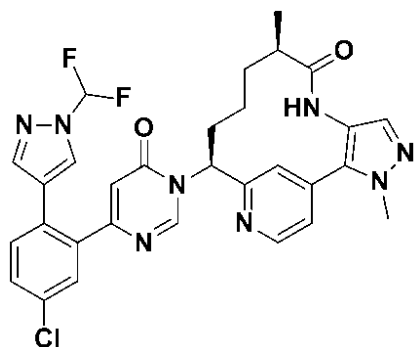
10

【1237】

実施例262

(9R,13S)-13-(4-{3-クロロ-6-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-フルオロフェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化428】



20

【1238】

262A. 6-(3-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール

30

6-(3-クロロ-6-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル)ピリミジン-4-オール (0.032 g、収率85%) は、実施例140Aおよび140Bに記載される操作と同様の方法において、4-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-6-メトキシピリミジン (0.08 g、0.267ミリモル) の代わりに、4-(6-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシピリミジン (0.1 g、0.315ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 341.4 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.35 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、7.67-7.60 (m, 2H)、7.45 (t, $J=59.4\text{ Hz}$, 1H)、7.40 (dd, $J=8.3$ 、 1.4 Hz , 1H)、6.52 (s, 1H)

40

【1239】

262B. (9R,13S)-13-(4-{3-クロロ-6-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-フルオロフェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S)-13-(4-{3-クロロ-6-[1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-フルオロフェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン

50

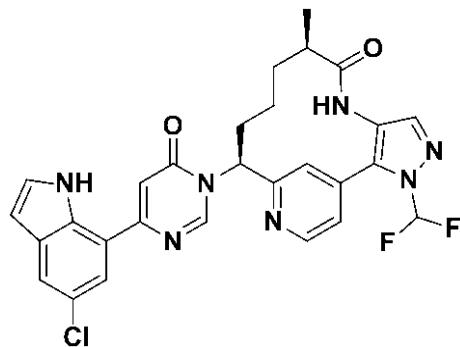
・トリフルオロ酢酸塩（11.7mg、収率36%）は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-〔5-クロロ-2-〔4-（トリフルオロメチル）-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル〕フェニル〕ピリミジン-4-オール（22.8mg、0.067ミリモル）の代わりに、6-（3-クロロ-6-（1-（ジフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-2-フルオロフェニル）ピリミジン-4-オール（14.79mg、0.043ミリモル）を用いることにより調製された。MS（ESI） m/z：623.6（M+H）⁺；¹H NMR（500MHz、CD₃OD） δ 8.99（s, 1H）、8.75（d, J=5.2Hz, 1H）、8.00（s, 1H）、7.73（s, 1H）、7.64-7.58（m, 2H）、7.55-7.28（m, 4H）、6.51（s, 1H）、6.04（dd, J=12.7、3.9Hz, 1H）、4.05（s, 3H）、2.75-2.67（m, 1H）、2.36（tt, J=12.7、4.3Hz, 1H）、2.13-2.02（m, 2H）、1.66-1.45（m, 2H）、1.02（d, J=7.2Hz, 3H）、0.83-0.66（m, 1H）；¹⁹F NMR（471MHz、CD₃OD） δ -77.75（s）、-96.25（s）、-117.96（s）；HPLC分析（方法A）：RT=8.18分、98.0%純度；第XIa因子 Ki=4.5nM、血漿カリクレイン Ki=340nM

【1240】

実施例263

（9R,13S）-13-〔4-（5-クロロ-1H-インドール-7-イル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル〕-3-（ジフルオロメチル）-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ〔12.3.1.0^{2,6}〕オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化429】



【1241】

263A. 6-（5-クロロ-1H-インドール-7-イル）ピリミジン-4-オールの調製

6-（5-クロロ-1H-インドール-7-イル）ピリミジン-4-オールは、実施例207Cについて記載される操作と同様の方法にて、4-ブロモ-6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの代わりに7-ブロモ-5-クロロ-1H-インドールを用いることにより調製された。MS（ESI） m/z：246（M+H）⁺

【1242】

263B. （9R,13S）-13-〔4-（5-クロロ-1H-インドール-7-イル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル〕-3-（ジフルオロメチル）-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ〔12.3.1.0^{2,6}〕オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩

（9R,13S）-13-〔4-（5-クロロ-1H-インドール-7-イル）-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル〕-3-（ジフルオロメチル）-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ〔12.3.1.0^{2,6}〕オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩（0.61mg、1.3%）は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-（5-クロロ-1H-インドール-7-イル）ピリミジン-4-オールおよび（9R,13S）-13-アミノ-

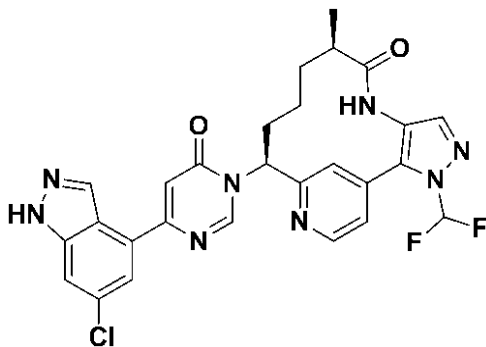
3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(中間体30にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z : 564 (M+H)⁺ および 566 (M+2+H)⁺; HPLC分析(方法A): RT=9.71分、純度=>90%; 第XIIa因子 $K_i=4,600$ nM

【1243】

実施例264

(9R,13S)-13-[4-(6-クロロ-1H-インダゾール-4-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化430】



【1244】

264A. 6-(6-クロロ-1H-インダゾール-4-イル)ピリミジン-4-オールの調製

6-(6-クロロ-1H-インダゾール-4-イル)ピリミジン-4-オールは、実施例207Cについて記載される操作と同様の方法にて、4-ブロモ-6-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの代わりに、4-ブロモ-6-クロロ-1H-インダゾールを用いることにより調製された。MS(ESI) m/z : 247 (M+H)⁺

【1245】

264B. (9R,13S)-13-[4-(6-クロロ-1H-インダゾール-4-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S)-13-[4-(6-クロロ-1H-インダゾール-4-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(4mg、9.4%)は、実施例56と同様の方法にて、6-(6-クロロ-1H-インダゾール-4-イル)ピリミジン-4-オール、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(中間体30にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z : 565 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 9.35(s, 1H)、9.05(s, 1H)、8.69(d, J=5.3Hz, 1H)、8.53(s, 1H)、7.90-7.84(m, 2H)、7.75-7.68(m, 4H)、7.40-7.35(m, 2H)、7.02(s, 1H)、2.62-2.58(m, 1H)、2.36-2.30(m, 1H)、2.06-2.01(m, 1H)、1.93-1.87(m, 1H)、1.47-1.42(m, 1H)、1.34-1.29(m, 1H)、0.83(d, J=6.8Hz, 3H); HPLC分析(方法A): RT=7.32分、純度=95%; 第XIIa

10

20

30

40

50

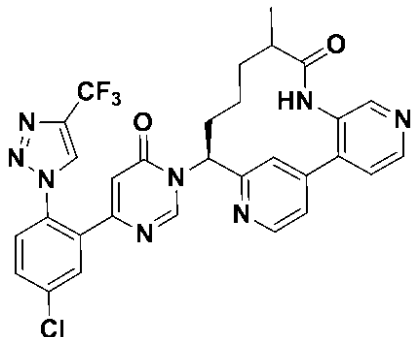
因子 $K_i = 260 \text{ nM}$

【1246】

実施例265

(14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-5,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

【化431】



【1247】

265A. (S)-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブター3-エン-1-イル)ピリジン-4-イル)ボロン酸・トリフルオロ酢酸塩の調製

5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボリナン)(1.198g、5.30ミリモル)および(S)-(1-(4-クロロピリジン-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.0g、3.54ミリモル)(中間体23にて記載されるように調製)のDMSO(10mL)中溶液に、KOAc(1.041g、10.61ミリモル)およびPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂アダクト(0.289g、0.354ミリモル)をAr下で添加し、その混合物をArでさらに10分間パージし、次に85℃で攪拌した。12時間後、反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。水層をEtOAcで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。その暗色油を逆相クロマトグラフィーに付して、濃縮および凍結乾燥に付した後、(S)-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブター3-エン-1-イル)ピリジン-4-イル)ボロン酸・トリフルオロ酢酸塩(1.05g、2.59ミリモル、収率73.1%)を白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 293.2 (M+H)⁺

【1248】

265B. (S)-(1-(3'-アミノ-[4,4'-ビピリジン]-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

(S)-(2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブター3-エン-1-イル)ピリジン-4-イル)ボロン酸・トリフルオロ酢酸塩(1.0g、2.462ミリモル)および4-ブロモピリジン-3-アミン(0.511g、2.95ミリモル)のジオキサン(17mL)中溶液に、2M水性Na₂CO₃(4.92mL、9.85ミリモル)を添加した。該混合物にAr流を5分間パージした。Pd(PPh₃)₄(0.285g、0.246ミリモル)を加え、該反応物を120℃で1時間照射して処理した。該反応物を水(40mL)でクエンチし、EtOAc(2x)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料を順相カラムクロマトグラフィーに付し、DCM/MeOHの勾配で溶出して精製し、(S)-(1-(3'-アミノ-[4,4'-ビピリジン]-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.736g、収率88%)を褐色油として得た。MS(ESI) m/z: 341.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.68(d, J=4.7Hz, 1H)、8.19(s, 1H)、8.10(d, J=5. 50

10

20

30

40

50

0 Hz, 1H)、7.35 (s, 1H)、7.29 (dd, J=5.1、1.5 Hz, 1H)、7.02 (d, J=5.0 Hz, 1H)、5.79–5.68 (m, 1H)、5.62–5.52 (m, 1H)、5.11–5.04 (m, 2H)、4.90–4.80 (m, 1H)、3.83 (brs, 2H)、2.64 (t, J=6.7 Hz, 2H)、1.45 (s, 9H)

【1249】

265C. ((S)-1-(3'-(R)-2-メチルブター3-エンアミド)-[4,4'-ビピリジン]-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

(S)-(1-(3'-アミノ-[4,4'-ビピリジン]-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(736 mg、2.16ミリモル)のEtOAc (21.6 mL)中溶液に、(R)-2-メチルブター3-エン酸(303 mg、3.03ミリモル)を添加した。0℃に冷却した後、ピリジン(0.525 mL、6.49ミリモル)を添加し、つづいてT3P(登録商標)/50% EtOAc (2.57 mL、4.32ミリモル)を滴下して加えた。該反応物をゆっくりと加温して一夜にわたって室温にした。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (2x)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。その粗材料を順相カラムクロマトグラフィーに付し、DCM/MeOHの勾配で溶出して精製し、((S)-1-(3'-(R)-2-メチルブター3-エンアミド)-[4,4'-ビピリジン]-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(815 mg、89%)を得た。MS (ESI) m/z: 423.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H)、8.70 (d, J=5.0 Hz, 1H)、8.49 (d, J=5.0 Hz, 1H)、7.24 (brs, 1H)、7.21 (s, 1H)、7.18–7.14 (m, 2H)、5.80 (ddd, J=17.1、10.1、8.3 Hz, 1H)、5.74–5.66 (m, 1H)、5.54–5.48 (m, 1H)、5.15–5.05 (m, 4H)、4.92–4.85 (m, 1H)、3.08 (q, J=7.2 Hz, 1H)、2.69–2.61 (m, 2H)、1.45 (s, 9H)、1.31–1.28 (m, 3H)

【1250】

265D. N-[(11E,14S)-10-メチル-9-オキソ-5,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル)カルバミン酸tert-ブチル

新たに開封した((S)-1-(3'-(R)-2-メチルブター3-エンアミド)-[4,4'-ビピリジン]-2-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(400 mg、0.947ミリモル)および脱気処理に付したDCM (500 mL)の溶液に、p-TsOH・H₂O (378 mg、1.988ミリモル)を添加した。その溶液を窒素雰囲気下で40℃で加熱する前に、N₂流を10分間吹き込んだ。1時間後、第2世代グラブス触媒(201 mg、0.237ミリモル)を脱気処理に付したDCM (20 mL)に溶かし、その反応混合物に滴下して加え、加熱を40℃で一夜続けた。反応混合物を1.5M K₂HPO₃ (30 mL)でクエンチし、つづいて有機相を分離して濃縮した。その粗残渣を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、生成物のフラクションを濃縮した。残渣をMeOHに溶かし、NaHCO₃樹脂のカートリッジ(2x)を通すことで中和し、濾液を濃縮してN-[(11E,14S)-10-メチル-9-オキソ-5,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル)カルバミン酸tert-ブチル(24.6 mg、収率6.59%)を褐色フィルムとして得た。MS (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺

【1251】

265E. N-[(14S)-10-メチル-9-オキソ-5,8,16-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-14-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

PtO₂ (0.018 g、0.079ミリモル)をN-[(11E,14S)-10-メ

10

20

30

40

50

チルー9-オキソ-5,8,16-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.031g、0.079ミリモル) のEtOH (3mL) 中攪拌溶液に添加し、H₂ 雰囲気 (55psi) に3時間供した。触媒をセライト (登録商標) パッドを通して濾去し、濾液を濃縮してN- [(14S)-10-メチル-9-オキソ-5,8,16-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-14-イル] カルバミン酸tert-ブチルを褐色フィルム (定量的収率) として得た。MS (ESI) m/z: 397 (M+H)⁺

【1252】

265F. (14S)-14-アミノ-10-メチル-5,8,16-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

10

TFA (0.18mL、2.35ミリモル) をN- [(14S)-10-メチル-9-オキソ-5,8,16-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-14-イル] カルバミン酸tert-ブチル (31mg、0.078ミリモル) の攪拌溶液に添加した。6時間後、該反応混合物を濃縮し、残渣を真空下に一夜置いた。残渣をMeOHに溶かし、NaHCO₃ 樹脂のカートリッジに通し、濃縮して(14S)-14-アミノ-10-メチル-5,8,16-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンを褐色フィルムとして得た。その材料をさらに精製することなく次工程に持ち越した。MS (ESI) m/z: 297.3 (M+H)⁺

20

【1253】

265G. (14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-5,8,16-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-5,8,16-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン・トリフルオロ酢酸塩 (10.4mg、16.5%) は、実施例56と同様の方法にて、(14S)-14-アミノ-10-メチル-5,8,16-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン、および6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オール (中間体15にて記載されるように調製) を用いて調製された。化合物はNMRデータによれば見かけ上はジアステレオマー混合物として存在する。MS (ESI) m/z: 621.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz、CD₃OD) δ 8.88-8.81 (m, 4H)、8.75-8.69 (m, 3H)、8.07 (brs, 1H)、8.03 (brs, 1H)、7.96 (d, J=2.2Hz, 1H)、7.95-7.93 (m, 1H)、7.84-7.82 (m, 1H)、7.80-7.79 (m, 1H)、7.76-7.73 (m, 2H)、7.59 (dd, J=5.0、1.7Hz, 1H)、7.47 (dd, J=5.1、1.8Hz, 1H)、7.27 (s, 1H)、6.49-6.45 (m, 2H)、6.09 (dd, J=12.4、4.7Hz, 1H)、5.94-5.83 (m, 2H)、4.61 (dd, J=15.2、9.7Hz, 1H)、2.94-2.86 (m, 1H)、2.79-2.70 (m, 1H)、2.26 (s, 1H)、2.03 (d, J=13.0Hz, 1H)、1.35-1.28 (m, 1H)、1.15 (d, J=6.6Hz, 3H)、1.00 (d, J=6.8Hz, 2H); HPLC分析 (方法A): RT=5.22分、純度=98%

30

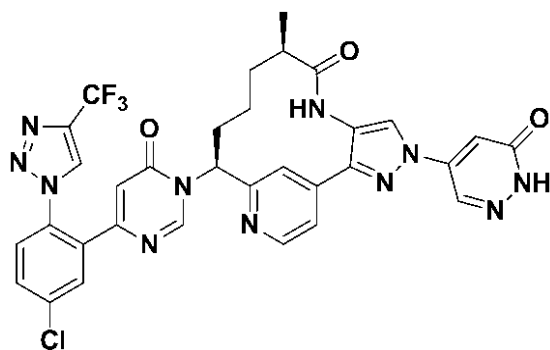
40

【1254】

50

実施例 267

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製
【化432】



【1255】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-4-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-4-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(2.8mg、収率10%)は、実施例216に記載の操作と同様の方法にて、5-ヨードピリダジン-3(2H)-オン(7.28mg、0.033ミリモル)、および(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(20.0mg、0.033ミリモル)(実施例196にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。
¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.64(s, 1H)、9.21(s, 1H)、8.80(s, 1H)、8.70(s, 1H)、8.65(d, J=2.4Hz, 1H)、8.59(d, J=4.9Hz, 1H)、7.96(d, J=1.8Hz, 1H)、7.89(s, 1H)、7.86-7.76(m, 2H)、7.63(d, J=5.2Hz, 1H)、7.30-7.00(m, 1H)、6.48(s, 1H)、6.00(brs, 1H)、2.78(brs, 1H)、2.24(d, J=16.2Hz, 2H)、1.91-1.76(m, 1H)、1.55(brs, 1H)、1.40(brs, 1H)、0.92(d, J=6.7Hz, 3H)、0.48(brs, 1H); MS(ESI) m/z: 704.0 [M+H]⁺; HPLC分析(方法B): RT=1.735分、純度=98.0%; 第XIa因子 Ki=0.21nM、血漿カリクレイン Ki=9nM

【1256】

実施例 268

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-(6-メトキシピラジン-2-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

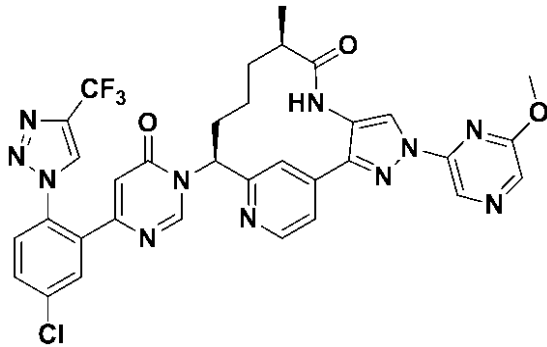
10

20

30

40

【化 4 3 3】



【1 2 5 7】

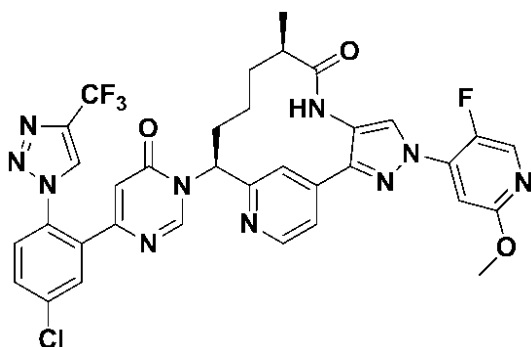
(9R,13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 4 - (6 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 9 - メチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2,5,14,16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩 (10.9 mg、収率 16%) は、実施例 216 に記載の操作と同様の方法にて、2 - ヨード - 6 - メトキシピラジン (19.35 mg、0.082 ミリモル) および (9R,13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 9 - メチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2(6),4,14,16 - ペンタエン - 8 - オン (50.0 mg、0.082 ミリモル) (実施例 196 にて記載されるように調製) を用いることにより調製された。¹H NMR (500 MHz、DMSO - d₆) δ 9.54 (s, 1H)、9.19 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.73 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H)、8.28 (s, 1H)、7.96 - 7.88 (m, 1H)、7.84 - 7.75 (m, 2H)、7.61 (d, J = 4.6 Hz, 1H)、7.21 - 6.93 (m, 1H)、6.46 (s, 1H)、6.00 (brs, 1H)、4.01 (s, 3H)、2.75 (brs, 1H)、2.31 - 2.14 (m, 2H)、1.85 - 1.73 (m, 1H)、1.53 (brs, 1H)、1.37 (brs, 1H)、0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H)、0.52 (brs, 1H); MS (ESI) m/z : 718.0 [M+H]⁺; HPLC 分析 (方法 B) : RT = 2.06 分、純度 = 100.0%; 第 XI a 因子 Ki = 9 nM、血漿カリクレイン Ki = 260 nM

【1 2 5 8】

実施例 269

(9R,13S) - 13 - (4 - {5 - クロロ - 2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1,2,3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル) - 4 - (5 - フルオロ - 2 - メトキシピラジン - 4 - イル) - 9 - メチル - 3,4,7,15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18),2,5,14,16 - ペンタエン - 8 - オンの調製

【化 4 3 4】



10

20

30

40

50

【1259】

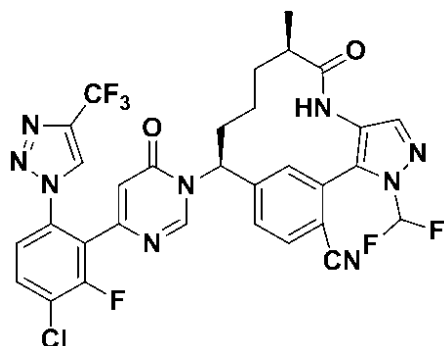
(9R,13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 4 - (5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル) - 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン (6.6 mg、19%) は、実施例 216 に記載の操作と同様の方法にて、5-フルオロ-4-ヨード-2-メトキシピリジン (21 mg、0.082 ミリモル) および (9R,13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (0.025 g、0.041 ミリモル) (実施例 196 にて記載されるように調製) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 735.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H)、9.23 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.60 (d, J=5.2 Hz, 1H)、8.49 (d, J=1.8 Hz, 1H)、8.43 (d, J=3.1 Hz, 1H)、7.98 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.90-7.80 (m, 2H)、7.64 (d, J=4.9 Hz, 1H)、7.39 (d, J=5.5 Hz, 1H)、6.51 (s, 1H)、6.12-5.90 (m, 1H)、3.93 (s, 3H)、2.79 (brs, 1H)、2.27 (d, J=17.7 Hz, 2H)、1.84 (brs, 1H)、1.57 (brs, 1H)、1.49-1.34 (m, 1H)、0.94 (d, J=6.7 Hz, 3H)、0.68-0.41 (m, 1H); HPLC 分析 (方法 C): RT=2.09 分、純度=100%; 第 X I a 因子 K_i=7.4 nM、血漿カリクレイン K_i=280 nM

【1260】

実施例 270

(9R,13S) - 13 - (4 - {5-クロロ-2 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} - 6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) - 3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-17-カルボニトリルの調製

【化 435】



【1261】

270A. N - [(9R,10E,13S) - 17-シアノ-3 - (ジフルオロメチル) - 9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,10,14,16-ヘキサエン-13-イル] カルバミン酸 tert-ブチルの調製

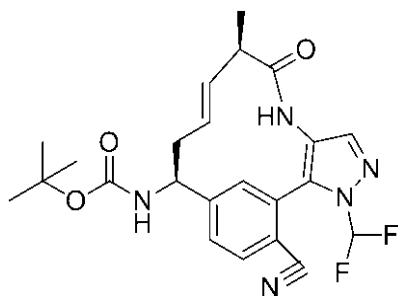
10

20

30

40

【化 4 3 6】



【1 2 6 2】

N-[(9R,10E,13S)-17-cyano-3-(difluoromethyl)-9-methyl-8-oxo-3,4,7-triazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl] carbamic acid tert-butyl (0.02 g, 45%) は、暗色フィルムとして、中間体 35D について記載される操作と同様の方法にて、3-ブロモベンズアルデヒドの代わりに 2-ブロモ-4-ホルミルベンズニトリルを用いて調製された。LCMS (ESI) m/z: 458.6 (M+H)⁺

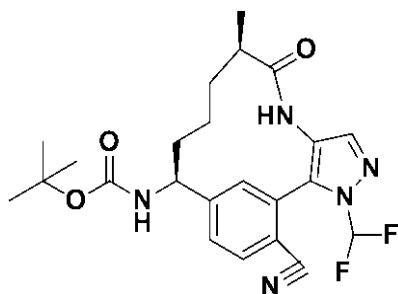
10

【1 2 6 3】

270B. N-[(9R,13S)-17-cyano-3-(difluoromethyl)-9-methyl-8-oxo-3,4,7-triazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl] carbamic acid tert-butyl の調製

20

【化 4 3 7】



30

【1 2 6 4】

N-[(9R,10E,13S)-17-cyano-3-(difluoromethyl)-9-methyl-8-oxo-3,4,7-triazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,10,14,16-hexaen-13-yl] carbamic acid tert-butyl (20 mg, 0.044 ミリモル) / EtOH (10 ml) に、PtO₂ (0.005 g, 0.022 ミリモル) を添加し、その反応物を 55 psi で 5 時間水素添加に付した。反応混合物をセライト (登録商標) プラグを通して濾過し、濾液を濃縮した。該生成物に DCM (2 ml)、TEA (6.09 μl, 0.044 ミリモル) およびデスーマーティン・ペルヨージナン (74.2 mg, 0.175 ミリモル) を添加した。室温で 1 時間経過した後、反応物を Na₂S₂O₃ 飽和水溶液でクエンチさせ、EtOAc (2 x 15 ml) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) させ、濾過し、濃縮して N-[(9R,13S)-17-cyano-3-(difluoromethyl)-9-methyl-8-oxo-3,4,7-triazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-13-yl] carbamic acid tert-butyl (20 mg, 100%) を得た。MS (ESI) m/z: 460.5 (M+H)⁺

40

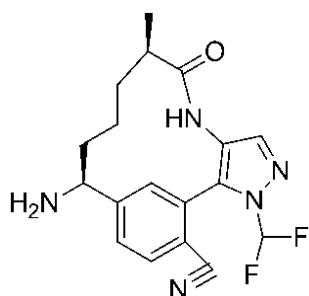
【1 2 6 5】

270C. (9R,13S)-13-amino-3-(difluoromethyl)-9-methyl-8-oxo-3,4,7-triazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(

50

18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-17-カルボニトリルの調製

【化438】



10

【1266】

N-[(9R, 13S)-17-シアノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル]カルバミン酸tert-ブチル(20mg、0.044ミリモル)に、ジオキサン(1ml)を、つづいて1mlのジオキサン中4N HClを添加した。3時間後、反応混合物を濃縮し、残渣をDCM/MeOHに溶かし、塩基性カートリッジに通して濾過した。濾液を濃縮し、(9R, 13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-17-カルボニトリル(12mg、80%)を褐色固体として得た。MS (ESI) m/z: 360.4 (M+H)⁺

20

【1267】

270D. (9R, 13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-17-カルボニトリルの調製

(9R, 13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-17-カルボニトリル(2.2mg、9.6%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、(9R, 13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-8-オキソ-3,4,7-トリアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-17-カルボニトリルを用いることにより調製された。MS (ESI) m/z: 683.9 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz、CD₃OD) δ 8.71 (s, 1H)、8.13 (s, 1H)、7.87 (d, J=8.0Hz, 1H)、7.80 (m, 2H)、7.68-7.61 (m, 3H)、7.58-7.51 (m, 2H)、6.34 (s, 1H)、5.62 (d, J=12.9Hz, 1H)、2.45-2.34 (m, 1H)、2.22 (brs, 1H)、2.00 (d, J=16.2Hz, 1H)、1.64 (d, J=10.2Hz, 2H)、1.44 (d, J=7.2Hz, 1H)、1.06 (d, J=6.6Hz, 3H)、0.62 (brs, 1H); HPLC分析(方法C) RT=1.93分、純度=100%(ジアステレオマーの混合物として); 第XIa因子 Ki=0.35nM、血漿カリクレイン Ki=84nM

30

40

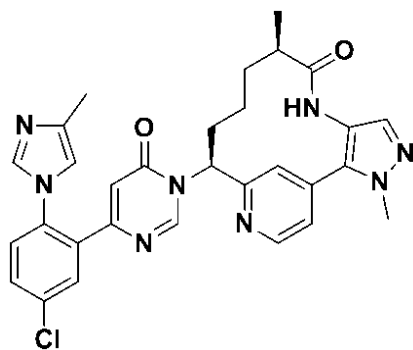
【1268】

実施例271

(9R, 13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オンの調製

50

【化 4 3 9】



【1 2 6 9】

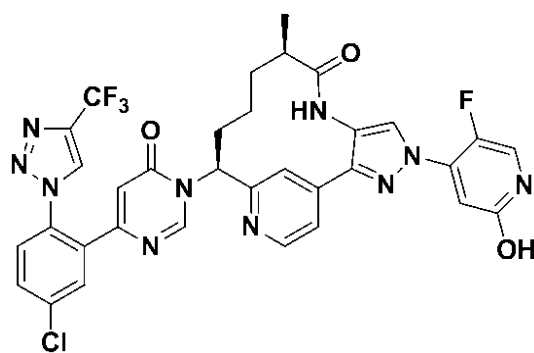
(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(11.7mg、収率45%)は、実施例257の(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製の際に単離される主生成物であった。MS (ESI) m/z: 569.20 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 9.23 (s, 1H)、9.14 (brs, 1H)、8.77 (s, 1H)、8.68 (d, J=4.9Hz, 1H)、7.94 (d, J=2.1Hz, 1H)、7.85 (dd, J=8.4、2.3Hz, 1H)、7.76 (d, J=8.5Hz, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.59 (d, J=5.2Hz, 1H)、7.52-7.47 (m, 2H)、6.60 (s, 1H)、5.90 (d, J=9.8Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、2.69-2.61 (m, 1H)、2.35-2.24 (m, 4H)、2.16-2.06 (m, 1H)、1.88-1.78 (m, 1H)、1.52-1.42 (m, 1H)、1.38-1.28 (m, 1H)、0.89 (d, J=7.0Hz, 3H)、0.53-0.38 (m, 1H); HPLC分析(方法C): RT=1.14分、100%純度; 第XIa因子 Ki = 90nM、血漿カリクレイン Ki = 4,600nM

【1 2 7 0】

実施例272

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 4 4 0】



【1 2 7 1】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-

10

20

30

40

50

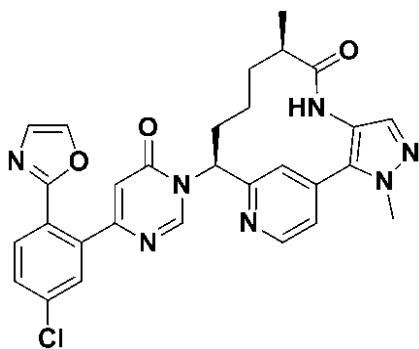
1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロ
 ピリミジン-1-イル)-4-(5-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-9-
 -メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-
 1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン(実施例269にて記載されるように
 調製)(0.02g、0.027ミリモル)をTHF(2mL)に溶かし、濃HCl(50
 0μl、6.00ミリモル)を加え、反応混合物を70℃で16時間加熱した。この時間
 の経過後、溶媒を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13
 S)-13-{4-[5-クロロ-2-{4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-
 トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-
 -イル)-4-(5-フルオロ-2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-9-メチル-3
 ,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,
 5,14,16-ペンタエン-8-オン(5.3mg、26%)を得た。MS(ESI)
 m/z: 721.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ
 9.59(s, 1H)、9.24(s, 1H)、8.73(s, 1H)、8.60(d, J
 =4.9Hz, 1H)、8.43(s, 1H)、8.05(brs, 1H)、7.98(d,
 J=1.8Hz, 1H)、7.92(s, 1H)、7.90-7.79(m, 2H)、7.6
 3(d, J=4.0Hz, 1H)、6.96(brs, 1H)、6.51(s, 1H)、6.
 14-5.94(m, 1H)、2.79(brs, 1H)、2.27(d, J=17.1Hz
 , 2H)、1.91-1.77(m, 1H)、1.64-1.50(m, 1H)、1.49-
 1.34(m, 1H)、0.94(d, J=6.7Hz, 3H)、0.64-0.42(m,
 1H); HPLC分析(方法C): RT=1.68分、純度=100%; 第XIa因子
 Ki=0.73nM、血漿カリクレイン Ki=130nM

【1272】

実施例274

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1,3-オキサゾール-2-イル)
 フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-
 3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2
 (6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化441】



【1273】

脱気処理に付した、(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-2-ヨードフェニ
 ル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,
 7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),
 4,14,16-ペンタエン-8-オン(20mg、0.033ミリモル)(実施例211
 にて記載されるように調製)のジオキサン(1ml)溶液に、2-(トリブチルスタンニ
 ル)オキサゾール(11.65mg、0.033ミリモル)を、つづいてPd(Ph₃P)
 4(3.76mg、3.25マイクロモル)を添加した。該反応物を90℃で2時間攪拌し
 、次に室温に冷却して濃縮した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13
 S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1,3-オキサゾール-2-イル)フェニル]
 -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,
 15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,

14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (2.38 mg、収率 11%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 556.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.89 (s, 1H)、8.74 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.92 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.87 (s, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.69 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.65 (dd, J=8.4、2.2 Hz, 1H)、7.52 (dd, J=5.1、1.5 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.23 (s, 1H)、6.50 (s, 1H)、6.05 (dd, J=12.7、4.1 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.77–2.67 (m, 1H)、2.38–2.27 (m, 1H)、2.15–1.98 (m, 2H)、1.68–1.42 (m, 2H)、1.01 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.77–0.62 (m, 1H); HPLC分析 (方法A) : RT=7.13分、99.0%純度; 第XIa因子 K_i = 100 nM、血漿カリクレイン K_i = 4,500 nM

10

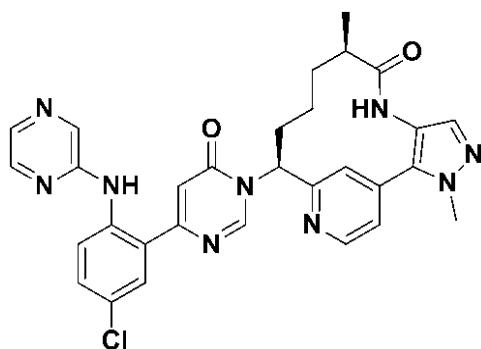
【1274】

実施例275

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[(ピラジン-2-イル)アミノ]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化442】

20



【1275】

(9R,13S)-13-[4-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・塩酸塩 (0.01 g、0.017ミリモル) (実施例313にて記載されるように調製)、2-ブロモピラジン (5.51 mg、0.035ミリモル) および EtOH (1 ml) を含有する密封したマイクロ波バイアルをマイクロ波にて150℃で30分間加熱し、室温に冷却して濃縮した。該残渣に、Cs₂CO₃ (0.030 g、0.093ミリモル)、Pd(OAc)₂ (1.05 mg、4.66マイクロモル)、Xantphos (5.39 mg、9.31マイクロモル)、および2-ブロモピラジン (5.51 mg、0.035ミリモル) を、つづいてジオキサン (0.931 ml) を添加した。反応混合物をArで10分間脱気処理に付した。そのバイアルを密封し、85℃で加熱した。4時間後、反応物を室温に冷却し、濃縮した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[(ピラジン-2-イル)アミノ]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (2.95 mg、収率 20%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 582.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 9.09 (s, 1H)、8.73 (d, J=5.1 Hz, 1H)、8.23–8.19 (m, 2H)、8.08 (dd, J=2.8、1.4 Hz, 1H)、7.89 (d, J=2.6 Hz, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.67 (d, J=2.6 Hz, 1H)、7.53 (dd, J=5.1、1.5 Hz, 1H)、7.50 (

30

40

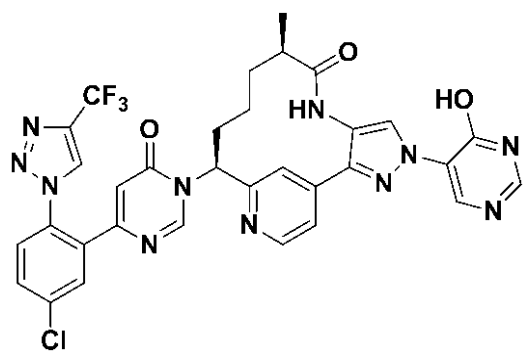
50

s, 1H)、7.43 (dd, J=8.9、2.5 Hz, 1H)、6.77 (s, 1H)、6.02 (dd, J=12.7、4.3 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.76–2.67 (m, 1H)、2.43–2.32 (m, 1H)、2.15–2.01 (m, 2H)、1.68–1.44 (m, 2H)、1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.81–0.65 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=7.06分、94.0%純度;第XIa因子 Ki=560 nM

【1276】

実施例276

(9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–4–(4–ヒドロキシピリミジン–5–イル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2,5,14,16–ペンタエン–8–オンの調製
【化443】



【1277】

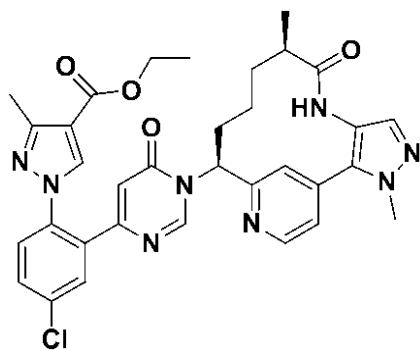
(9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–4–(4–ヒドロキシピリミジン–5–イル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2,5,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩は、実施例296に記載の操作と同様の方法にて調製され、(9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–4–(4–ヒドロキシピリミジン–5–イル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2,5,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩(3.82 mg、4.44マイクロモル、収率42%)を得た。¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) δ 8.85 (s, 1H)、8.75 (s, 2H)、8.71 (s, 1H)、8.67–8.62 (m, 1H)、8.27 (s, 1H)、8.00–7.93 (m, 2H)、7.82–7.69 (m, 3H)、6.49 (s, 1H)、6.13 (d, J=9.2 Hz, 1H)、2.87 (brs, 1H)、2.29 (brs, 2H)、2.13–2.01 (m, 1H)、1.76 (d, J=10.3 Hz, 1H)、1.59 (brs, 1H)、1.29 (s, 1H)、1.11 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.91 (brs, 1H); MS(ESI) m/z: 704.5 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=7.04分、純度=>95.0%;第XIa因子 Ki=2.4 nM、血漿カリクレイン Ki=70 nM

【1278】

実施例277

1–(4–クロロ–2–{1–[(9R,13S)–3,9–ジメチル–8–オキソ–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–13–イル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–4–イル}フェニル)–3–メチル–1H–ピラゾール–4–カルボン酸エチルの調製

【化 4 4 4】



【1 2 7 9】

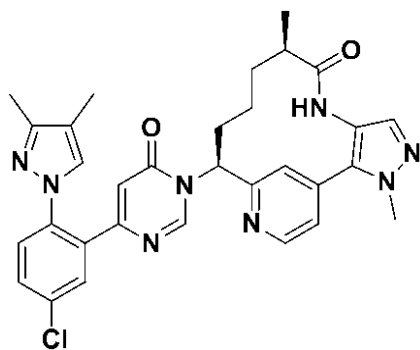
3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (3.51 mg、0.023 ミリモル)、 K_3PO_4 (9.79 mg、0.046 ミリモル) および (9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-2-ヨードフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (14 mg、0.023 ミリモル) のジオキサン (0.24 mL) 中懸濁液に、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (1.619 mg、0.011 ミリモル) を添加した。該混合物を Ar でパージし、CuI (0.434 mg、2.277 マイクロモル) を加え、そのバイアルを密封した。該反応物を 80℃ で加熱し、一夜攪拌した。その溶液を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル・トリフルオロ酢酸塩 (3.21 mg、収率 17%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 641.2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.86 (s, 1H)、8.71 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.84 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.67-7.61 (m, 1H)、7.60-7.54 (m, 1H)、7.53-7.47 (m, 2H)、6.20 (s, 1H)、6.02-5.95 (m, 1H)、4.30-4.21 (m, 2H)、4.07-4.01 (m, 3H)、2.70 (td, $J=6.7, 3.2$ Hz, 1H)、2.36 (s, 3H)、2.33-2.24 (m, 1H)、2.13-1.95 (m, 2H)、1.65-1.53 (m, 1H)、1.51-1.40 (m, 1H)、1.34-1.26 (m, 3H)、1.00 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)、0.69 (m, 1H); HPLC 分析 (方法 A): RT = 7.46 分、94% 純度; 第 XI a 因子 $K_i = 170$ nM、血漿カリクレイン $K_i = 2,700$ nM

【1 2 8 0】

実施例 278

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 4 4 5】



【1281】

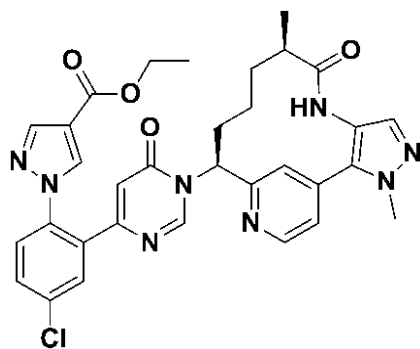
(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.85mg、収率5%)は、実施例277に記載の操作と同様の方法にて、3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの代わりに、3,4-ジメチル-1H-ピラゾール(2.189mg、0.023ミリモル)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 583.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.91(s, 1H)、8.72(d, J=5.1Hz, 1H)、7.86(d, J=2.4Hz, 1H)、7.68(s, 1H)、7.60(dd, J=8.6、2.4Hz, 1H)、7.51(dd, J=5.1、1.5Hz, 1H)、7.49-7.46(m, 2H)、7.39(s, 1H)、6.02-5.94(m, 2H)、4.04(s, 3H)、2.71(d, J=3.1Hz, 1H)、2.37-2.24(m, 1H)、2.14(s, 3H)、2.00(s, 3H)、1.93(s, 1H)、1.66-1.54(m, 1H)、1.48(m, 1H)、1.01(d, J=6.8Hz, 3H)、0.68(m, 1H); HPLC 分析(方法A): RT=6.78分、92%純度; 第XIa因子 Ki=540nM

【1282】

実施例279

1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの調製

【化 4 4 6】



【1283】

1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル・トリフルオロ酢酸塩(9.9mg、収率56%)は、実施例277に記載の操作と同様の方法にて、3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチルの代わりに、1H-ピラゾール-4-

10

20

30

40

50

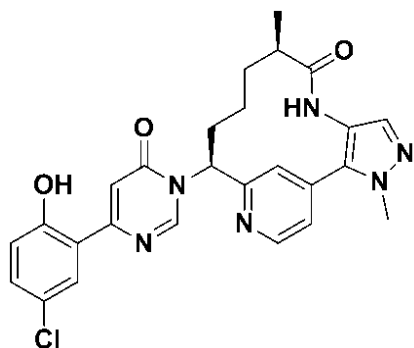
カルボン酸エチル (3.19 mg、0.023 ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 627.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、メタノール- d_4) δ 8.86 (s, 1H)、8.72 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)、8.34 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.85 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.68–7.64 (m, 1H)、7.61–7.57 (m, 1H)、7.53 (dd, $J=5.2$ 、1.7 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、6.18 (s, 1H)、5.98 (dd, $J=12.7$ 、4.3 Hz, 1H)、4.28 (q, $J=7.1$ Hz, 2H)、4.04 (s, 3H)、2.70 (td, $J=6.7$ 、3.3 Hz, 1H)、2.30 (tt, $J=12.7$ 、4.4 Hz, 1H)、2.12–1.94 (m, 2H)、1.66–1.53 (m, 1H)、1.46 (ddd, $J=15.0$ 、9.8、5.5 Hz, 1H)、1.32 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)、1.00 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)、0.69 (m, 1H); HPLC 分析 (方法 A): RT=7.06 分、99% 純度; 第 XI a 因子 Ki=2.2 nM、血漿カリクレイン Ki=960 nM

【1284】

実施例 280

(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 447】



【1285】

1H-イミダゾール (2.21 mg、0.033 ミリモル)、Pd(OAc)₂ (0.73 mg、3.25 マイクロモル) および CuI (0.012 g、0.065 ミリモル) の DMF (1.63 ml) 中混合物を Ar (3x) でパージし、ついで (9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-2-ヨードフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (0.02 g、0.033 ミリモル) (実施例 211 にて記載されるように調製) を添加した。該反応物を密封し、140℃で加熱した。5時間後、該反応物を室温に冷却した。溶液を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (1.76 mg、収率 9%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 505.6 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 9.11 (s, 1H)、8.74 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)、7.84 (d, $J=2.6$ Hz, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.52 (dd, $J=5.1$ 、1.5 Hz, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.30 (dd, $J=8.8$ 、2.6 Hz, 1H)、7.07 (s, 1H)、6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、6.06 (dd, $J=12.9$ 、4.5 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.78–2.68 (m, 1H)、2.35 (tt, $J=12.8$ 、4.3 Hz, 1H)、2.16–2.01 (m, 2H)、1.68–1.45 (m, 2H)

、1.01 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H)、0.76–0.61 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT=8.47分、100%純度 ; 第XIa因子 $Ki=57\text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $Ki=180\text{ nM}$

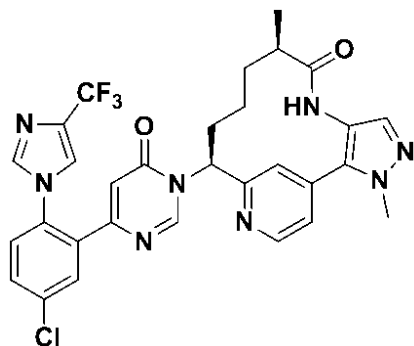
【1286】

実施例281

(9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–イミダゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化448】

10



【1287】

20

(9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–イミダゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩 (4mg、収率15%)は、実施例231に記載の操作と同様の方法にて、1H–イミダゾールの代わりに4–(トリフルオロメチル)–1H–イミダゾール (0.018g、0.130ミリモル)を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 623.25 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (500MHz、CD₃OD) δ 8.84 (s, 1H)、8.70 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.83 (d, $J=2.5\text{ Hz}$, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.71–7.66 (m, 2H)、7.58 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H)、7.52–7.47 (m, 2H)、6.40 (s, 1H)、5.99 (dd, $J=12.5$ 、 3.4 Hz , 1H)、4.04 (s, 3H)、2.70 (dt, $J=6.6$ 、 3.3 Hz , 1H)、2.33–2.23 (m, 1H)、2.12–1.92 (m, 2H)、1.65–1.55 (m, 1H)、1.52–1.41 (m, 1H)、1.01 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H)、0.76–0.60 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法C) : RT=1.58分、100%純度 ; 第XIa因子 $Ki=73\text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $Ki=4,700\text{ nM}$

30

【1288】

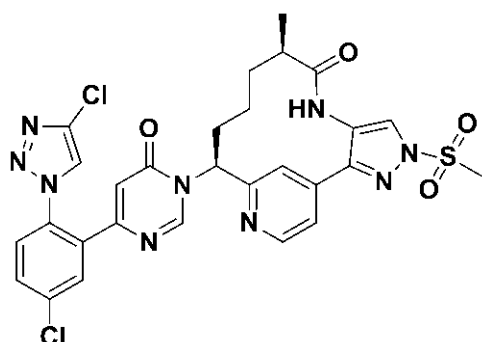
実施例282

(9R,13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(4–クロロ–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–4–メタンスルホニル–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2,5,14,16–ペンタエン–8–オンの調製、および

40

(9R,13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(4–クロロ–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3–メタンスルホニル–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化 4 4 9】



【1 2 8 9】

冷却 (0℃) した、透明で淡桃色の (9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩 (0.010 g、0.014 ミリモル) (実施例 101 にて記載されるように調製) およびピリジン (0.012 ml、0.145 ミリモル) の溶液に、MsCl (1.1 μl、0.014 ミリモル) を添加した。該反応物を 0℃ で 30 分間攪拌し、次に該反応物を加温して室温にした。室温で 1 時間経過した後、TEA (0.020 ml、0.145 ミリモル) を加え、つづいて MsCl (1.1 μl、0.014 ミリモル) を添加した。3 時間後、さらに TEA (0.020 ml、0.145 ミリモル) を加え、つづいて MsCl (5.5 μL、0.070 ミリモル) を添加した。1 時間後、該反応を敵視させ、EtOAc で希釈し、1.5 M K₂HPO₄、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色残渣を得た。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、濃縮および凍結乾燥に付した後、(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 4 - メタンスルホニル - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩および (9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (4 - クロロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3 - メタンスルホニル - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オン・トリフルオロ酢酸塩の 1 : 1 混合物 (0.0020 g、18%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 654.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) δ 8.87 (s, 1H)、8.79 (s, 1H)、8.67 (d, J = 5.2 Hz, 2H)、8.34 - 8.32 (m, 2H)、8.28 (s, 1H)、7.90 - 7.87 (m, 4H)、7.75 - 7.71 (m, 2H)、7.66 - 7.63 (m, 3H)、7.62 - 7.60 (m, 1H)、7.55 (dd, J = 5.2、1.7 Hz, 1H)、6.38 - 6.36 (m, 2H)、6.13 - 6.06 (m, 1H)、5.99 - 5.93 (m, 1H)、3.52 (s, 3H)、3.49 (s, 3H)、2.86 - 2.79 (m, 1H)、2.68 - 2.61 (m, 1H)、2.32 - 2.20 (m, 3H)、2.07 - 1.90 (m, 3H)、1.76 - 1.64 (m, 1H)、1.62 - 1.38 (m, 3H)、1.04 (d, J = 6.9 Hz, 3H)、0.98 (d, J = 6.9 Hz, 3H)、0.80 - 0.61 (m, 2H); HPLC 分析 (方法 A) : RT = 7.98 および 8.11 分、純度 = 96.9%; 第 XI a 因子 Ki = 1.2 nM、血漿カリクレイン Ki = 290 nM

【1 2 9 0】

実施例 283

(9R, 13S) - 13 - (4 - {2, 3 - ジフルオロ - 6 - [4 - (トリフルオロメチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル] フェニル} - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒ

10

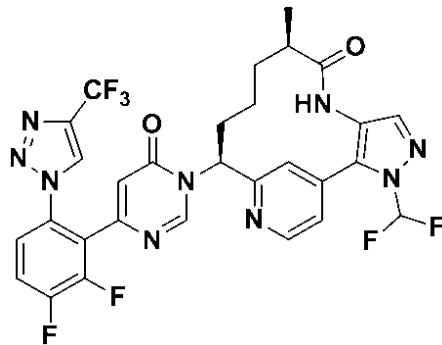
20

30

40

50

ドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製
【化450】



【1291】

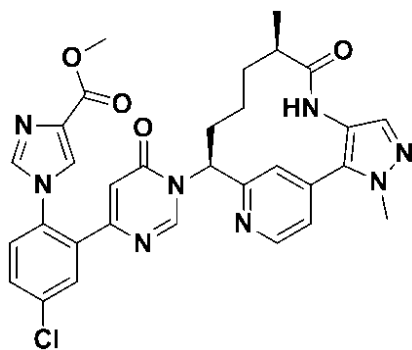
(9R,13S)-13-(4-{2,3-ジフルオロ-6-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(12mg、収率100%)は、固体として、実施例56にて記載されるように、HATU、DBUのカップリング技法を用いて、6-{2,3-ジフルオロ-6-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール(0.007g、0.02ミリモル)および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.07g、0.02ミリモル)のカップリングを介して調製された。MS m/z=662.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.34-9.30(m, 1H)、9.15-9.11(m, 1H)、8.74-8.71(m, 1H)、8.63-8.59(m, 1H)、7.85-7.79(m, 2H)、7.72-7.67(m, 1H)、7.64-7.61(m, 1H)、7.38-7.35(m, 1H)、6.62-6.58(m, 1H)、5.88-5.73(m, 1H)、2.63-2.50(m, 1H)、2.24-2.10(m, 1H)、2.02-1.92(m, 1H)、1.83-1.69(m, 1H)、1.46-1.16(m, 2H)、0.84-0.70(d, 3H)、0.37-0.17(m, 1H); HPLC分析(方法B) R_T=1.73分、純度=99%; 第XIa因子 K_i=2nM、血漿カリクレイン K_i=570nM

【1292】

実施例284

1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチルの調製

【化 4 5 1】



【1293】

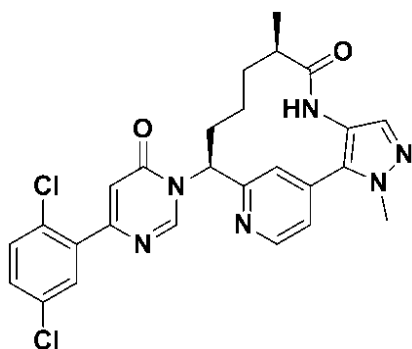
1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル・トリフルオロ酢酸塩(10mg、収率24%)は、実施例231に記載の操作と同様の方法にて、1H-イミダゾールの代わりに1H-イミダゾール-4-カルボン酸・塩酸塩(0.025g、0.195ミリモル)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 613.5 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.80(s, 1H)、8.68(d, J=5.3Hz, 1H)、8.29(s, 1H)、8.06(s, 1H)、7.87(d, J=2.2Hz, 1H)、7.72(dd, J=8.6、2.4Hz, 1H)、7.68(s, 1H)、7.62(d, J=8.4Hz, 1H)、7.51(dd, J=5.1、1.5Hz, 1H)、7.49(s, 1H)、6.47(s, 1H)、5.96(dd, J=12.4、3.9Hz, 1H)、4.04(s, 3H)、3.87(s, 3H)、2.75-2.65(m, 1H)、2.33-2.22(m, 1H)、2.11-1.92(m, 2H)、1.64-1.39(m, 2H)、1.00(d, J=6.8Hz, 3H)、0.67(brs, 1H); HPLC分析(方法A): RT=6.10分、99.9%純度; 第XIa因子 Ki=16nM、血漿カリクレイン Ki=1,800nM

【1294】

実施例285

(9R,13S)-13-[4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 4 5 2】



【1295】

(9R,13S)-13-[4-(2,5-ジクロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(4.3mg、収率13%)は、1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザ

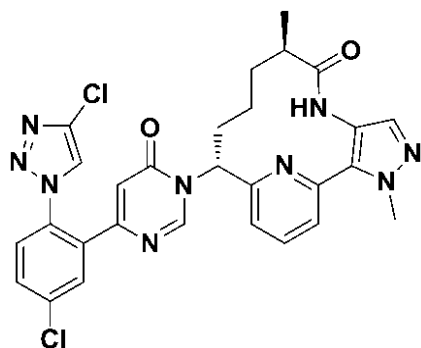
トリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-13-イル] -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) -1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル (実施例284) の調製より単離される副生成物であった。MS (ESI) m/z: 523.5 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.04 (s, 1H)、8.74 (d, J=5.3 Hz, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.68 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.55-7.49 (m, 3H)、7.49-7.44 (m, 1H)、6.77 (d, J=0.7 Hz, 1H)、6.06 (dd, J=12.7、4.1 Hz, 1H)、4.05 (s, 3H)、2.78-2.68 (m, 1H)、2.38 (tt, J=12.8、4.3 Hz, 1H)、2.16-2.02 (m, 2H)、1.68-1.45 (m, 2H)、1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.70 (brs, 1H); HPLC分析 (方法A): RT=8.29分、98.6% 純度; 第XIa因子 Ki=50 nM、血漿カリクレイン Ki=770 nM

【1296】

実施例286

(9R, 13R) -13- {4- [5-クロロ-2- (4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] -6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル} -3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 18-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

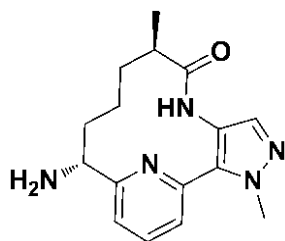
【化453】



【1297】

286A. (9R, 13R) -13-アミノ-3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 18-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オンの調製

【化454】



【1298】

(9R, 13R) -13-アミノ-3, 9-ジメチル-3, 4, 7, 18-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2(6), 4, 14, 16-ペンタエン-8-オン (15 mg, 収率100%) は、中間体28に記載される操作と同様の方法において、(S) -2-メチル-N- [(1S) -1- [6- (1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル] ブター-3-エン-1-イル] プロパン-2-スルフィナムド (ジアステレオマーB) の代わりに、(S) -2-メチル-N- [(1R) -1- [6- (1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン-2-イル] ブター-3-エン-1-イル] プロパン-2-スルフィナムド (ジア

ステレオマーA)を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 300.5 (M+H)⁺

【1299】

286B. (9R,13R)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

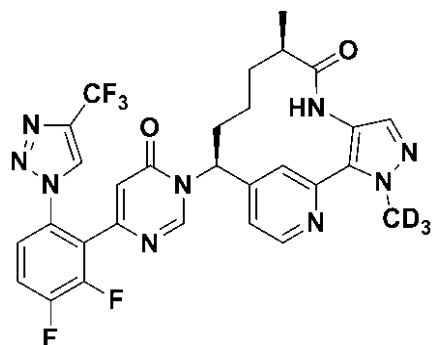
(9R,13R)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(7.2mg、収率19%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(15.4mg、0.050ミリモル)、および(9R,13R)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(15mg、0.050ミリモル)(実施例286Aにて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 590.25 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 1H)、8.72 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、7.94 (t, J=7.9Hz, 1H)、7.90 (d, J=2.4Hz, 1H)、7.85-7.79 (m, 1H)、7.77-7.70 (m, 2H)、7.52 (s, 1H)、7.23 (d, J=7.6Hz, 1H)、6.48 (s, 1H)、5.89 (dd, J=12.4、2.9Hz, 1H)、4.10 (s, 3H)、3.91 (s, 1H)、3.08-2.94 (m, 1H)、2.74 (dt, J=11.4、5.8Hz, 1H)、1.70-1.57 (m, 1H)、1.50-1.29 (m, 3H)、1.05 (d, J=6.7Hz, 3H)、0.98 (m, 1H); HPLC分析(方法B): RT 1.64分、純度=95%; 第XIa因子 Ki=1,800nM

【1300】

実施例287

(9R,13S)-13-(4-{2,3-ジフルオロ-6-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化455】



【1301】

(9R,13S)-13-(4-{2,3-ジフルオロ-6-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(²H₃)メチル-9-メチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,1

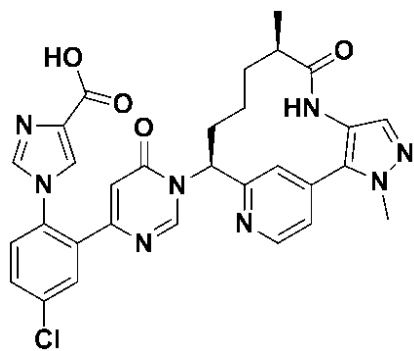
6-ペンタエン-8-オン (3 mg、収率 27%) は、固体として、実施例 56 にて記載されるように、HATU、DBU のカップリング技法を用いて、6- {2,3-ジフルオロ-6- [4- (トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オール (0.005 g、0.015 ミリモル) および (9R,13S)-13-アミノ-3- ($^2\text{H}_3$) メチル-9-メチル-3,4,7,17-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (0.004 g、0.015 ミリモル) のカップリングを介して調製された。MS m/z = 629.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.30-9.26 (m, 1H)、9.23-9.17 (m, 1H)、8.67-8.61 (m, 1H)、8.58-8.53 (m, 1H)、7.96-7.86 (m, 1H)、7.81-7.74 (m, 2H)、7.45 (s, 1H)、6.98-6.94 (m, 1H)、6.73-6.69 (m, 1H)、5.65-5.48 (m, 1H)、2.55 (s, 1H)、2.44-2.28 (m, 1H)、2.03-1.81 (m, 2H)、1.99-1.76 (m, 2H)、1.53-1.38 (m, 2H)、1.32-1.19 (m, 1H)、1.15-1.06 (d, 3H)、1.01-0.91 (m, 1H); HPLC 分析 (方法 B) RT = 1.55 分、純度 = 94%; 第 XI a 因子 $\text{K}_i = 4 \text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $\text{K}_i = 520 \text{ nM}$

【1302】

実施例 288

1- (4-クロロ-2- {1- [(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸の調製

【化 456】



【1303】

1- (4-クロロ-2- {1- [(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸メチル (0.008 g、9.51 マイクロモル) (実施例 284 にて記載されるように調製) の MeOH (1 ml) 中溶液に、1N NaOH (0.057 ml、0.057 ミリモル) を添加した。室温で 24 時間攪拌した後、その反応物を 2,3 滴の TFA でクエンチさせた。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、1- (4-クロロ-2- {1- [(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸・トリフルオロ酢酸塩 (4.8 mg、収率 61%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z : 599.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.76 (s, 1H)、8.71-8.66 (m, 2H)、8.11 (br s, 1H)、7.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、7.77-7.72 (m, 1H)、7.70-7.65 (m, 2H)、7.51-7.48 (m, 2H)、6.58 (s, 1H)、5.97 (d

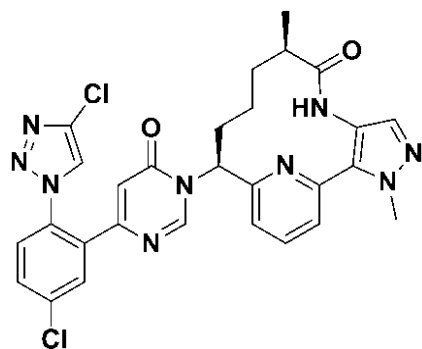
d, $J = 12.5$ 、 4.2 Hz , 1H)、 4.04 (s, 3H)、 $2.75 - 2.64$ (m, 1H)、 $2.34 - 2.22$ (m, 1H)、 $2.12 - 1.93$ (m, 2H)、 $1.65 - 1.39$ (m, 2H)、 1.00 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H)、 $0.79 - 0.62$ (m, 1H) ; HPLC分析(方法A) : RT = 5.13 分、 99.5% 純度 ; 第XIa因子 $K_i = 3.7 \text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $K_i = 450 \text{ nM}$

【1304】

実施例289

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化457】



【1305】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(1.8mg、収率5%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(15.4mg、0.050ミリモル)および(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,18-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(15mg、0.050ミリモル)(中間体28にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z : 590.25 ($M+H$)⁺; ¹H NMR(500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H)、8.71 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、7.97 (t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H)、7.90 (d, $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1H)、7.84-7.79 (m, 1H)、7.75 (dd, $J = 8.1$ 、 6.0 Hz , 2H)、7.52 (s, 1H)、7.20 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H)、6.48 (s, 1H)、5.97 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H)、4.04 (s, 3H)、3.91 (s, 1H)、2.58 (m, 1H)、2.44-2.31 (m, 1H)、2.09 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H)、1.83-1.73 (m, 1H)、1.53-1.39 (m, 2H)、1.23 (m, 1H)、1.00 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H) ; HPLC分析(方法B) : RT 1.59 分、純度 = 93% ; 第XIa因子 $K_i = 2.3 \text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $K_i = 380 \text{ nM}$

【1306】

実施例290

(10R,14S)-14-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-10-メチル-3,5,8-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製

10

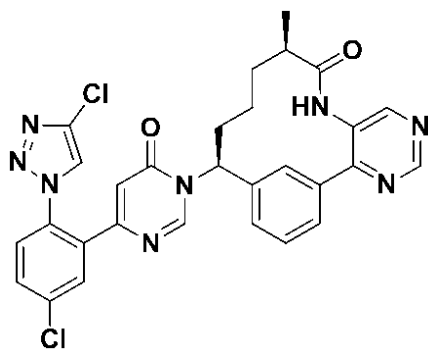
20

30

40

50

【化 4 5 8】



【1307】

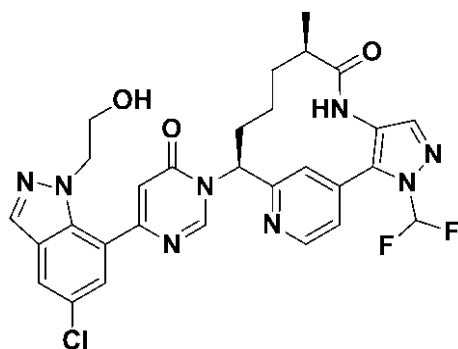
(10R,14S)-14-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-10-メチル-3,5,8-トリアザトリシクロ[1.3.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.004 g、28%)は、実施例206に記載の操作に従って、(10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-3,5,8-トリアザトリシクロ[1.3.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2,4,6,15,17-ヘキサエン-9-オン(中間体38にて記載されるように調製)、および4-ブロモピリミジン-5-アミン(中間体38Bにて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 587.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400 MHz、CD₃OD) δ 9.18(s, 1H)、8.71(s, 1H)、8.35-8.31(m, 2H)、8.01(s, 1H)、7.87(d, J=2.4 Hz, 1H)、7.86-7.83(m, 1H)、7.76-7.71(m, 1H)、7.67-7.62(m, 2H)、7.35(d, J=7.9 Hz, 1H)、6.42(d, J=0.7 Hz, 1H)、5.84(dd, J=13.0、3.7 Hz, 1H)、2.72-2.59(m, 1H)、2.40-2.27(m, 1H)、2.18-2.07(m, 1H)、2.03-1.94(m, 1H)、1.68-1.56(m, 1H)、1.46-1.33(m, 2H)、1.15(d, J=7.0 Hz, 3H); HPLC分析(方法A): RT=8.12分、純度>99%; 第XIa因子 Ki=2.4 nM、血漿カリクレイン Ki=150 nM

【1308】

実施例292

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 4 5 9】



【1309】

292Aおよび292B. 7-ブロモ-5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾール、および7-ブロモ-5-クロロ-2-(2-メトキシエチル)-2H

ーインダゾールの調製

7-ブロモ-5-クロロ-1H-インダゾール (2.0 g、8.64ミリモル) および K_2CO_3 (5.97 g、43.2ミリモル) のDMSO (9.97 mL) 中懸濁液に、1-ブロモ-2-メトキシエタン (0.812 mL、8.64ミリモル) をArのブランケットの下にて室温で添加した。14時間経過した後、反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。立体異性体の粗混合物 (1:1) を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、7-ブロモ-5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾールを最初に溶出する異性体 (極性の低い方) (0.766 g、30%) として、7-ブロモ-5-クロロ-2-(2-メトキシエチル)-2H-インダゾールを後に溶出する異性体 (極性の高い方) (1.18 g、47%) として得た。

10

【1310】

292A. MS (ESI) m/z : 290 (M+H)⁺ および 292 (M+2+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H)、7.66 (d, J=1.7 Hz, 1H)、7.56 (d, J=1.9 Hz, 1H)、4.98 (t, J=6.1 Hz, 2H)、3.85 (t, J=6.1 Hz, 2H)、3.34 (s, 3H)

292B. MS (ESI) m/z : 290 (M+H)⁺ および 292 (M+2+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H)、7.60 (d, J=1.5 Hz, 1H)、7.48 (d, J=1.8 Hz, 1H)、4.64-4.59 (m, 2H)、3.89-3.84 (m, 2H)、3.34 (s, 3H)

20

【1311】

292C. 5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-(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-インダゾールの調製

攪拌する、7-ブロモ-5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾール (0.766 g、2.65ミリモル) の室温でのジオキサン (13.23 mL) 中溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ (1,3,2-ジオキサボロラン) (0.773 g、3.04ミリモル) および KOAc (1.194 g、12.17ミリモル) を添加し、その系をAr (3x) でパージした。Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ 複合体 (0.173 g、0.212ミリモル) を添加し、該反応物をArでパージし、90℃に加熱した。

30

【1312】

一夜攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc (3x) で抽出した。有機層を合わせ、水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。MS (ESI) m/z : 337 (M+H)⁺

【1313】

292D. 5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-インダゾールの調製

4-クロロ-6-メトキシピリミジン (0.574 g、3.97ミリモル)、5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-(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-インダゾール (0.891 g、2.65ミリモル) および 2M水性 Na_2CO_3 (2.65 mL、5.29ミリモル) をDME (17.65 mL) / EtOH (2.206 mL) に添加し、Arで数分間パージした。Pd(dppf)·CH₂Cl₂ アダクツ (0.216 g、0.265ミリモル) を加え、反応物を90℃で加熱した。14時間後、該反応物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色の油を得た。粗材料を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール (0.777 g、収率92%) を褐色油として得た。MS (ESI) m/z : 319 (M+H)⁺

40

50

【1314】

292E. 6-(5-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-7-イル)ピリミジン-4-オール・トリフルオロ酢酸塩の調製

5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-7-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール(0.300g、0.941ミリモル)のACN(3.14mL)中懸濁液に、TMSI(1mL、7.35ミリモル)を室温で添加した。次に、その透明な黄色溶液を50℃に添加した。4時間後、反応混合物を室温に冷却し、濃縮し、逆相クロマトグラフィー(フェノメネクス(登録商標)ルナ・アキシア 5 μ 30x100mmカラム、10分間の勾配;溶媒A:30%MeOH-70%H₂O-0.1%TFA;溶媒B:90%MeOH-10%H₂O-0.1%TFA)に付して精製し、6-(5-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-7-イル)ピリミジン-4-オール・トリフルオロ酢酸塩(0.127g、収率33.3%)を黄色固体として得た。MS(ESI) m/z:291(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.52(d, J=0.9Hz, 1H)、8.17(s, 1H)、7.95(d, J=2.0Hz, 1H)、7.47(d, J=2.0Hz, 1H)、6.79(d, J=0.9Hz, 1H)、4.45(t, J=5.9Hz, 2H)、3.80(t, J=5.9Hz, 2H)

10

【1315】

292F. (9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

20

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-7-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(6.6mg、29%)は、実施例56と同様の方法にて、6-(5-クロロ-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-7-イル)ピリミジン-4-オール・トリフルオロ酢酸塩、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(中間体30にて記載されるように調製)を用いて調製された。MS(ESI) m/z:609(M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 9.36(s, 1H)、9.02(s, 1H)、8.70(d, J=5.1Hz, 1H)、8.13(s, 1H)、7.93(d, J=2.0Hz, 1H)、7.85(s, 1H)、7.69(s, 1H)、7.40-7.35(m, 2H)、6.68(s, 1H)、5.93(d, J=8.6Hz, 1H)、4.40-4.28(m, 2H)、3.50-3.39(m, 2H)、2.64-2.58(m, 1H)、2.38-2.30(m, 1H)、2.11-1.99(m, 1H)、1.96-1.85(m, 1H)、1.50-1.39(m, 1H)、1.36-1.27(m, 1H)、0.83(d, J=7.0Hz, 3H)、0.38-0.28(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=7.16分、純度=>95%; 第Xia因子 Ki=180nM

30

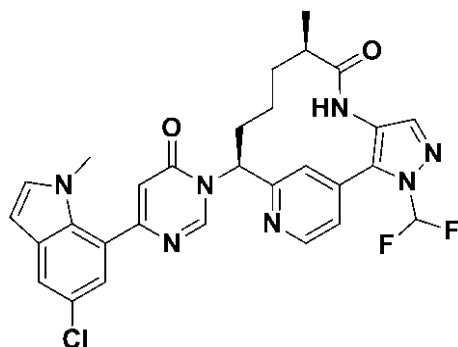
40

【1316】

実施例293

(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 4 6 0】



【1317】

293A. 5-クロロ-7-(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-インドールの調製

7-プロモ-5-クロロ-1H-インドール (0.470 g、2.039ミリモル) の室温でのジオキサン (10.20 mL) 中溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ (1,3,2-ジオキサボロラン) (0.595 g、2.345ミリモル) および KOAc (0.921 g、9.38ミリモル) を添加し、その系を Ar (3x) でパージした。Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂ 複合体 (0.133 g、0.163ミリモル) を加え、反応混合物を再び Ar でパージし、90℃に加熱した。一夜攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc (3x) で抽出し、有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、その粗材料を次の反応に持ち越した。MS (ESI) m/z: 278 (M+H)⁺

【1318】

293B. 5-クロロ-7-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-インドールの調製

4-クロロ-6-メトキシピリミジン (0.391 g、2.70ミリモル)、5-クロロ-7-(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-インドール (0.500 g、1.801ミリモル) および 2M 水性 Na₂CO₃ (1.801 mL、3.60ミリモル) を DME (14.41 mL) / EtOH (1.801 mL) に添加し、Ar を数分間パージした。PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ アダクト (0.147 g、0.180ミリモル) を加え、90℃に加熱した。2時間後、該反応物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過して濃縮した。粗材料を順相クロマトグラフィーに付し、ヘキサンおよび EtOAc を溶出液として用いて精製し、5-クロロ-7-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-インドール (0.339 g、収率 72.5%) をコハク色固体として得た。MS (ESI) m/z: 260 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.21 (brs, 1H)、11.36-11.06 (m, 1H)、8.91 (d, J=1.1 Hz, 1H)、7.77-7.74 (m, 1H)、7.72 (d, J=1.8 Hz, 1H)、7.40-7.38 (m, 1H)、7.30 (d, J=1.1 Hz, 1H)、6.56 (dd, J=3.1, 2.4 Hz, 1H)、4.07 (s, 2H)

【1319】

293C. 6-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-7-イル)ピリミジン-4-オール調製の調製

MeI (0.212 mL、3.39ミリモル) を 5-クロロ-7-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-インドール (0.339 g、1.305ミリモル) および K₂CO₃ (0.902 g、6.53ミリモル) の室温での DMSO (5.22 mL) 中懸濁液に添加した。一夜攪拌した後、該反応混合物を希 NH₄Cl 溶液と EtOAc の間に分配した。有機層を希 NaHCO₃ および Na₂S₂O₃ 溶液、NaHCO₃、ブラインで洗浄し、次に MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。残渣を AcOH (5 mL) に溶かし、45% 水性 HBr (1.73 mL、14.36ミリモル) で処理し、85℃に加

10

20

30

40

50

熱した。2時間後、反応物を室温に冷却し、ついで濃縮乾固させ、材料を次の反応に持ち越した。MS (ESI) m/z : 260 (M+H)⁺

【1320】

293D. (9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-7-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

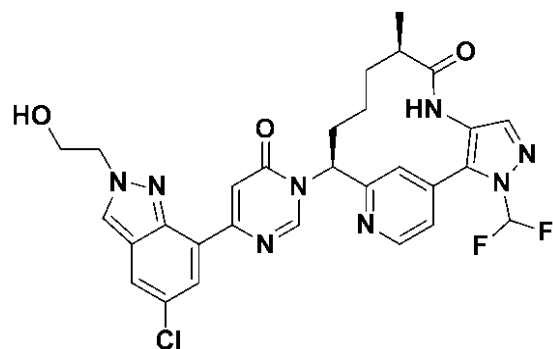
(9R,13S)-13-[4-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-7-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (4mg, 18%) は、実施例56と同様の方法にて、6-(5-クロロ-1-メチル-1H-インドール-7-イル)ピリミジン-4-オール、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(中間体30にて記載されるように調製)を用いて調製された。MS (ESI) m/z : 578 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H)、8.98 (s, 1H)、8.70 (d, J=5.1Hz, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.65 (d, J=2.0Hz, 1H)、7.39-7.35 (m, 2H)、7.03 (d, J=2.0Hz, 1H)、6.57 (s, 1H)、6.46 (d, J=3.1Hz, 1H)、5.94-5.90 (m, 1H)、3.53 (s, 3H)、2.63-2.60 (m, 1H)、2.35-2.30 (m, 1H)、2.06-2.02 (m, 1H)、1.95-1.88 (m, 1H)、1.46-1.40 (m, 1H)、1.34-1.28 (m, 1H)、0.82 (d, J=6.8Hz, 3H)、0.37-0.29 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=9.19分、純度=>95%; 第XIa因子 Ki=390nM

【1321】

実施例294

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-インダゾール-7-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化461】



【1322】

294A. 5-クロロ-2-(2-メトキシエチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-インダゾールの調製

5-クロロ-2-(2-メトキシエチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-インダゾールは、実施例292Cと同様の方法にて、7-ブロモ-5-クロロ-1-(2-メトキシエチル)-1H-インダゾール

(実施例 292B にて記載されるように調製) の代わりに、7-ブロモ-5-クロロ-2-(2-メトキシエチル)-2H-インダゾール (実施例 292C にて記載されるように調製) を用いて調製された。MS (ESI) m/z : 337 (M+H)⁺

【1323】

294B. 5-クロロ-2-(2-メトキシエチル)-7-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-2H-インダゾールの調製

5-クロロ-2-(2-メトキシエチル)-7-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-2H-インダゾール (300 mg、26%) は、実施例 292D に記載される操作と同様の方法にて、5-クロロ-2-(2-メトキシエチル)-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2H-インダゾールを用いて調製された。MS (ESI) m/z : 319 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.87 (d, J=1.1 Hz, 1H)、8.39 (t, J=1.8 Hz, 2H)、8.09 (s, 1H)、7.75 (d, J=2.0 Hz, 1H)、4.63 (t, J=5.2 Hz, 2H)、4.06 (s, 3H)、3.92-3.88 (m, 2H)、3.35 (s, 3H)

【1324】

294C. 6-(5-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-インダゾール-7-イル)ピリミジン-4-オールの調製

6-(5-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-インダゾール-7-イル)ピリミジン-4-オール、(50 mg、18%) は、実施例 292E と同様の方法にて、5-クロロ-2-(2-メトキシエチル)-7-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-2H-インダゾールを用いて調製された。MS (ESI) m/z : 291 (M+H)⁺ および 293 (M+2+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.71 (s, 1H)、8.46 (s, 1H)、8.22 (d, J=2.0 Hz, 1H)、8.05 (s, 1H)、8.01 (d, J=1.8 Hz, 1H)、4.65 (t, J=5.2 Hz, 2H)、4.14-4.09 (m, 2H)

【1325】

294D. (9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-インダゾール-7-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-インダゾール-7-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (2 mg、8.8%) は、実施例 56 と同様の方法にて、6-(5-クロロ-2-(2-ヒドロキシエチル)-2H-インダゾール-7-イル)ピリミジン-4-オールおよび (9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (中間体 30 にて記載されるように調製) を用いて調製された。MS (ESI) m/z : 609 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H)、9.00 (s, 1H)、8.69 (d, J=5.1 Hz, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.21 (d, J=2.2 Hz, 1H)、8.03-7.97 (m, 2H)、7.85 (s, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.37 (d, J=6.2 Hz, 1H)、5.92-5.89 (m, 1H)、4.48 (t, J=5.3 Hz, 2H)、3.82 (t, J=5.3 Hz, 2H)、2.62-2.59 (m, 1H)、2.34-2.29 (m, 1H)、2.07-2.02 (m, 1H)、1.91-1.87 (m, 1H)、1.47-1.41 (m, 1H)、1.34-1.29 (m, 1H)、0.83 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.38-0.30 (m, 1H); HPLC

10

20

30

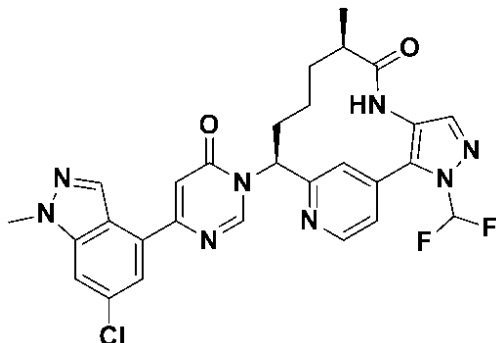
40

50

【 1 3 2 6 】

(9R, 13S) - 13 - [4 - (6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル] - 3 - (ジフルオロメチル) - 9 - メチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [1.2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1 (18), 2 (6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オンの調製

【化 4 6 2】



【 1 3 2 7 】

10

6-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾールは、実施例293Aに記載の操作と同様の方法にて、7-ブロモ-5-クロロ-1H-インドールの代わりに、4-ブロモ-6-クロロ-1H-インダゾールを用いて調製された。MS (ESI) m/z : 197 (M-C₆H₁₀+H)⁺

【 1 3 2 8 】

295B. 6-クロロ-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-インダゾールの調製

6-クロロ-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール(183 mg、33%)は、実施例293Bに記載される操作と同様の方法にて、6-クロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾールを用いて調製された。MS (ESI) m/z : 261 (M+H)⁺

【 1 3 2 9 】

295C. 6-(6-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ピリミジン-4-オール の調製

MeI (0.12 mL、1.825ミリモル)を、6-クロロ-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール (0.183 g、0.702ミリモル) および K_2CO_3 (0.485 g、3.51ミリモル) の室温でのDMSO (2.81 mL) 中懸濁液に添加した。一夜攪拌した後、反応混合物を希水性 NH_4Cl 溶液と EtOAc の間に分配した。有機層を希 $NaHCO_3$ および $Na_2S_2O_3$ 溶液、 $NaHCO_3$ 、ブラインで洗浄し、次に $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過して蒸発乾固させた。立体異性体のこの混合物 (2:1) を次の反応に持ち越した。残渣を AcOH (3 mL) に溶かし、45%水性 HBr (0.932 mL、7.72ミリモル) で処理し、85℃に加熱した。1時間後、反応混合物を濃縮乾固させ、その粗反応混合物を逆相クロマトグラフィー (フェノメネクス (登録商標) ルナ・アキシア 5 μ 30 x 100 mm カラム、10 分間の勾配; 溶媒 A: 30% ACN-70% H_2O -0.1% TFA; 溶媒 B: 80% ACN-20% H_2O -0.1% TFA) に付して精製し、所望の異性体、6-(6-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ピリミジン-4-オール (0.127 g、69.4%) を白色固体として、望ましくない異性体、6-(6-クロロ-2-メチル-2H-インダゾ

20

30

40

50

ール-4-イル)ピリミジン-4-オール(0.051g、27.9%)を灰白色固体として得た。望ましい異性体よりも望ましくない異性体でメチル基がより低磁場にある。MS(E SI) m/z: 261 (M+H)⁺; ¹H NMR: (400MHz、DMSO-d₆) δ 12.69 (br s, 1H)、8.51 (d, J=0.9Hz, 1H)、8.37 (d, J=0.7Hz, 1H)、8.03-7.99 (m, 1H)、7.77-7.74 (m, 1H)、6.99 (d, J=0.9Hz, 1H)、4.09 (s, 3H)

【1330】

295D. (9R,13S)-13-[4-(6-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

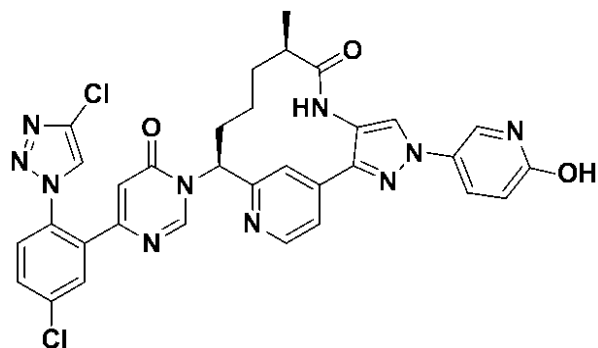
(9R,13S)-13-[4-(6-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(1.5mg、6.9%)は、実施例56と同様の方法にて、6-(6-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)ピリミジン-4-オール、および(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(中間体30にて記載されるように調製)を用いて調製された。MS(E SI) m/z: 579 (M+H)⁺; HPLC分析(方法A): RT=8.40分、純度=>95%; 第X I a 因子 Ki=7,400nM

【1331】

実施例296

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-4-(6-ヒドロキシピリジン-3-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化463】



【1332】

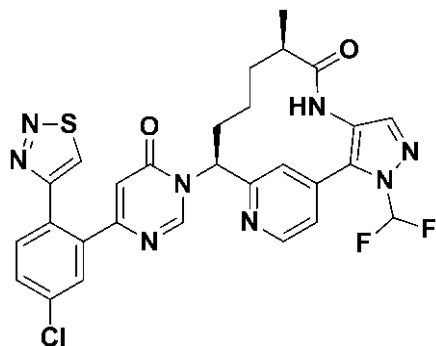
(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン(実施例233にて記載されるように調製)をTHF(1mL)およびHCl(0.5mL)に溶かした。その溶液を70℃で8時間加熱し、次に室温に冷却し、濃縮し、逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-4-(6-ヒドロキシピリジ

ン-3-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}.0^{3,4}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(2.2mg、21%)を得た。MS(ESI) m/z: 669.3 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.55-9.54(m, 1H)、9.52(s, 1H)、8.76-8.65(m, 2H)、8.58(d, J=5.2Hz, 1H)、8.38(s, 1H)、8.03(d, J=9.8Hz, 1H)、7.98(d, J=2.7Hz, 1H)、7.92(d, J=2.1Hz, 1H)、7.87(s, 1H)、7.84-7.78(m, 1H)、7.73(d, J=8.5Hz, 1H)、7.56(d, J=5.2Hz, 1H)、6.57(d, J=9.8Hz, 1H)、6.36(s, 1H)、6.03-5.90(m, 1H)、2.33-2.15(m, 2H)、1.93-1.78(m, 1H)、1.63-1.50(m, 1H)、1.49-1.35(m, 1H)、0.94(d, J=6.7Hz, 3H)、0.65-0.49(m, 1H); HPLC分析(方法C): RT=1.41分、純度=95%; 第Xia因子 Ki=1nM、血漿カリクレイン Ki=43nM

【1333】

実施例297

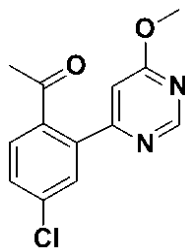
(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}.0^{3,4}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製
【化464】



【1334】

297A. 1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]エタン-1-オンの調製

【化465】



【1335】

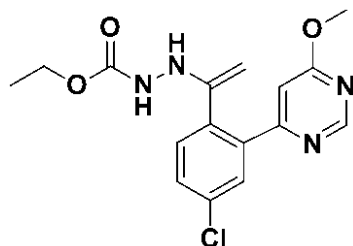
4-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)-6-メトキシピリミジン(0.173g、0.578ミリモル)、CeF(0.351g、2.310ミリモル)のClCH₂CH₂Cl(3mL)中溶液をArでパージし、Pd(PPh₃)₄(0.033g、0.029ミリモル)および1-(トリメチルシリル)エタノン(0.165mL、1.155ミリモル)を添加した。反応混合物をArでパージし、密封し、75℃で2日間加熱し、ついで室温に冷却した。ヘキサン(1mL)を添加し、反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、10mLのEtOAcで濯ぎ、濾液を濃縮した。順相クロマトグラフィーに付して精製し、1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)

フェニル] エタン-1-オン (0.057 g、収率38%) を得た。MS (ESI) m/z : 263.08 (M+H)⁺

【1336】

297B. N'-{1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]エテニル}エトキシカルボヒドラジドの調製

【化466】



10

【1337】

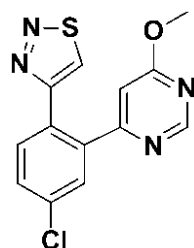
1-(4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)エタノン (0.057 g、0.217ミリモル) およびヒドラジンカルボン酸エチル (0.022 g、0.217ミリモル) の EtOH (3 mL) 中溶液に、2滴の濃水性 HCl を添加した。反応物を 75℃ で 2 時間加熱した。この時間の経過後、該反応混合物を濃縮し、その粗固体の N'-{1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]エテニル}エトキシカルボヒドラジドを得た。MS (ESI) m/z : 349.4 (M+H)⁺

20

【1338】

297C. 4-[5-クロロ-2-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)フェニル]-6-メトキシピリミジンの調製

【化467】



30

【1339】

バイアル中の N'-{1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]エテニル}エトキシカルボヒドラジド (0.076 g、0.217ミリモル) に、SOCl₂ (0.32 mL、4.34ミリモル) を添加し、得られた溶液を室温で 30 分間攪拌し、次に 60℃ で 1 時間加熱した。この時間の経過後、該溶液を室温に冷却した。該反応混合物に、MeOH を添加し、その溶液を濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、4-(4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1,2,3-チアジアゾール (0.017 g、収率26%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z : 305.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.87 (s, 1H)、8.63 (d, J=1.1 Hz, 1H)、7.86 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.76 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.71 (dd, J=8.4、2.2 Hz, 1H)、6.82 (d, J=1.1 Hz, 1H)、4.02 (s, 3H)

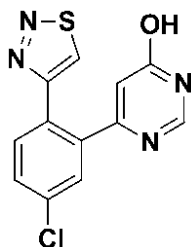
40

【1340】

297D. 6-[5-クロロ-2-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)フェニル]ピリミジン-4-オール

の調製

【化 4 6 8】



【1341】

4-(4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1,2,3-チアジアゾール(0.059 g、0.194ミリモル)/AcOH(2ml)に、48%水性HBr(1.1ml、9.68ミリモル)を添加し、その溶液を85℃で1時間加熱し、次に室温に冷却した。反応混合物を濃縮した。残渣をEtOAcに溶かし、NaHCO₃飽和水溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して6-(5-クロロ-2-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール(0.053 g、収率94%)を灰白色固体として得た。MS(ESI) m/z: 291.0 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.84(s, 1H)、7.94(s, 1H)、7.70(d, J=8.1Hz, 1H)、7.61(d, J=2.0Hz, 1H)、7.55(dd, J=8.4、2.2Hz, 1H)、6.27(d, J=0.7Hz, 1H)

【1342】

297E. (9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.006 g、7.7%)は、実施例56に記載の操作に従って、(9R,13S)-13-アミノ-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(中間体30にて記載されるように調製)、および6-[5-クロロ-2-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)フェニル]ピリミジン-4-オールを用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 609.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.93(s, 1H)、8.87(s, 1H)、8.74(d, J=5.1Hz, 1H)、7.82-7.63(m, 6H)、7.54-7.50(m, 1H)、6.38(s, 1H)、6.02(dd, J=12.8、4.8Hz, 1H)、2.78-2.65(m, 1H)、2.35-2.22(m, 1H)、2.10-1.96(m, 2H)、1.65-1.54(m, 1H)、1.53-1.42(m, 1H)、0.99(d, J=7.0Hz, 3H)、0.63(brs, 1H); HPLC分析(方法A): RT=8.80分、純度>96%; 第XIa因子 Ki=1.6nM、血漿カリクレイン Ki=520nM

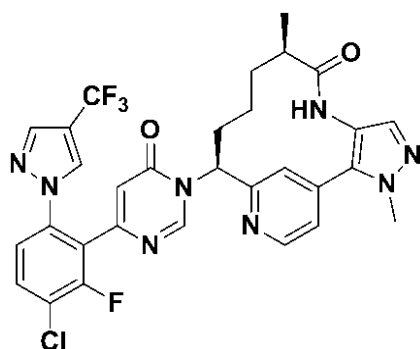
【1343】

実施例298

(9R,13S)-13-(4-{3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン

の調製

【化 4 6 9】



【1 3 4 4】

298A. 4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジンの調製

4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン (42 mg、収率25%) は、実施例238Cに記載の操作と同様の方法にて、1H-ピラゾール-4-カルボニトリルの代わりに、4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール (37.3 mg、0.274ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 373.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 8.68 (d, J=1.1 Hz, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.62 (dd, J=8.6、7.7 Hz, 1H)、7.36 (dd, J=8.7、1.7 Hz, 1H)、6.78 (t, J=1.2 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)

【1 3 4 5】

298B. 6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール調製の調製

6-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)ピリミジン-4-オール (0.017 g、収率42.1%) は、1-[4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリル (中間体18Cに記載) の調製について記載される操作と同様の方法にて、1-[4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボニトリルの代わりに、4-(3-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)-6-メトキシピリミジン (0.042 g、0.113ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z : 359.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.36 (d, J=0.9 Hz, 1H)、8.09 (d, J=1.1 Hz, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.81-7.74 (m, 1H)、7.50 (dd, J=8.7、1.7 Hz, 1H)、6.50 (t, J=1.1 Hz, 1H)

【1 3 4 6】

298C. (9R,13S)-13-(4-{3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

(9R,13S)-13-(4-{3-クロロ-2-フルオロ-6-[4-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (13 mg、収率37%) は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-{5-

10

20

30

40

50

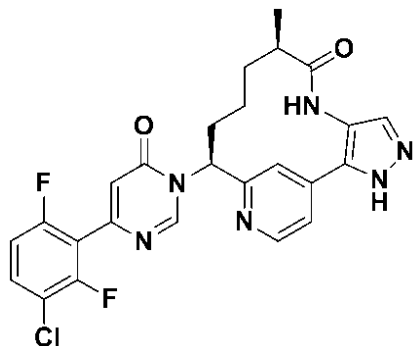
クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オール(17mg、0.047ミリモル)を用いることにより調製された。MS(E SI) m/z : 641.2 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 9.40(s, 1H)、8.85(b r s, 1H)、8.72(d, J=4.8Hz, 1H)、8.31(s, 1H)、7.85-7.74(m, 2H)、7.69(s, 1H)、7.55-7.44(m, 3H)、6.53(s, 1H)、6.02(dd, J=12.4、3.9Hz, 1H)、4.05(s, 3H)、2.70(td, J=6.6、3.1Hz, 1H)、2.37-2.22(m, 1H)、2.15-1.91(m, 2H)、1.69-1.54(m, 1H)、1.53-1.39(m, 1H)、1.01(d, J=6.8Hz, 3H)、0.70(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=8.81分、純度=99%; 第X I a因子 Ki=3.8nM、血漿カリクレイン Ki=1,200nM

【1347】

実施例299

(9R,13S)-13-[4-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化470】



【1348】

299A. (9R,13S)-13-[4-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

(9R,13S)-13-[4-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(78mg、収率89%)は、実施例56に記載される操作と同様の方法において、6-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-オール(0.033g、0.137ミリモル)(中間体4にて記載されるように調製)、および(9R,13S)-9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.057g、0.137ミリモル)(中間体19にて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(E SI) m/z : 641.6 [M+H]⁺

【1349】

299B. (9R,13S)-13-[4-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-9-メチル-3,4,7,15

ーテトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩の調製

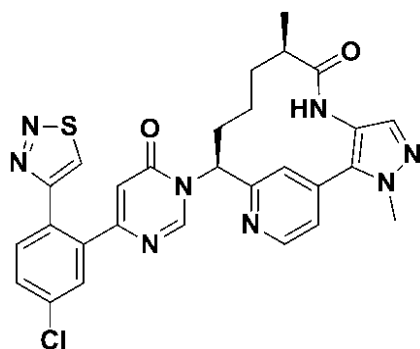
(9R,13S)-13-[4-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-9-メチル-3-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (78 mg、0.122ミリモル) のDCM (1.6 mL) 中溶液に、TFA (0.4 mL、5.19ミリモル) を添加し、得られた溶液を室温で30分間攪拌した。次に反応混合物を濃縮し、残渣をプレパラティブHPLCに付して精製し、(9R,13S)-13-[4-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (70 mg、0.112ミリモル、収率92%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.31 (s, 1H)、8.95 (s, 1H)、8.57 (brs, 1H)、7.92-7.71 (m, 3H)、7.48 (d, J=4.0 Hz, 1H)、7.31 (t, J=8.9 Hz, 1H)、6.70 (s, 1H)、5.99 (brs, 1H)、2.73 (brs, 1H)、2.30 (brs, 2H)、2.01-1.88 (m, 1H)、1.60-1.37 (m, 2H)、0.93 (d, J=6.7 Hz, 3H)、0.64 (brs, 1H); MS (ESI) m/z: 511.3 [M+H]⁺; HPLC分析 (方法B) : RT=1.47分、純度=94.0%; 第XIa因子 Ki=970 nM

【1350】

実施例300

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化471】



【1351】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (0.0072 g、37.8%) は、実施例297に記載の操作と同様の方法にて、(9R,13S)-13-アミノ-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [1 2.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (中間体32にて記載されるように調製) を用いて調製された。MS (ESI) m/z: 573.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.98 (s, 1H)、8.85 (s, 1H)、8.76 (d, J=5.3 Hz, 1H)、7.82 (d, J=8.1 Hz, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.76 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.68 (dd, J=8.1、2.2 Hz, 1H)、7.61 (dd, J=5.3、1.5 Hz, 1H)、7.52 (s, 1H)、6.40 (s, 1H)、5.99 (dd, J=12.8、4.

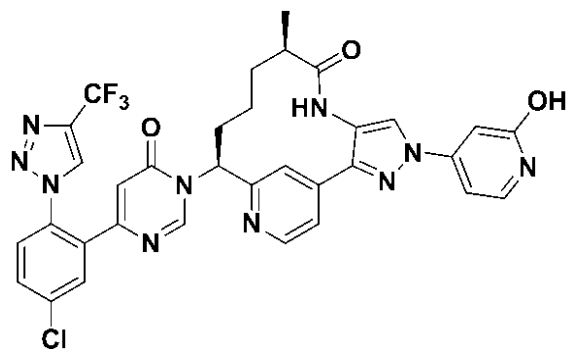
4 Hz, 1H)、4.07 (s, 3H)、2.77–2.67 (m, 1H)、2.39–2.27 (m, 1H)、2.14–2.00 (m, 2H)、1.69–1.56 (m, 1H)、1.55–1.41 (m, 1H)、1.03 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)、0.76 (brs, 1H); HPLC分析(方法A): RT=7.46分、純度>99%; 第XIa因子 $K_i=1.5$ nM、血漿カリクレイン $K_i=280$ nM

【1352】

実施例301

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化472】



【1353】

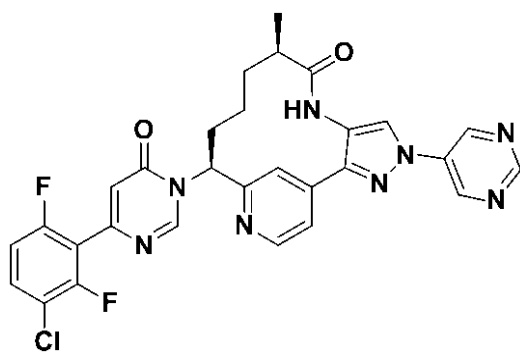
(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン(実施例32にて記載されるように調製)(0.02g、0.027ミリモル)をTHF(2mL)およびHCl(500μl、6.00ミリモル)に溶かし、70℃で16時間加熱した。溶媒を濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-(2-ヒドロキシピリジン-4-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン(1.1mg、6%)を得た。MS(ESI) m/z: 703.0 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、DM SO-d₆) δ 9.58 (s, 1H)、9.33–9.18 (m, 1H)、8.84–8.69 (m, 2H)、8.59 (d, $J=4.6$ Hz, 1H)、7.98 (brs, 1H)、7.95–7.79 (m, 3H)、7.71–7.51 (m, 2H)、6.97–6.78 (m, 2H)、6.59–6.47 (m, 1H)、6.04 (brs, 1H)、2.80 (brs, 1H)、2.27 (brs, 2H)、1.97–1.75 (m, 2H)、1.57 (brs, 1H)、1.42 (brs, 1H)、0.94 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)、0.53 (brs, 1H); HPLC分析(方法C): RT=1.58分、純度=100%; 第XIa因子 $K_i=0.16$ nM、血漿カリクレイン $K_i=8$ nM

【1354】

実施例302

(9R,13S)-13-[4-(3-クロロ-2,6-ジフルオロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-9-メチル-4-(ピリミジン-5-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 4 7 3】



【1 3 5 5】

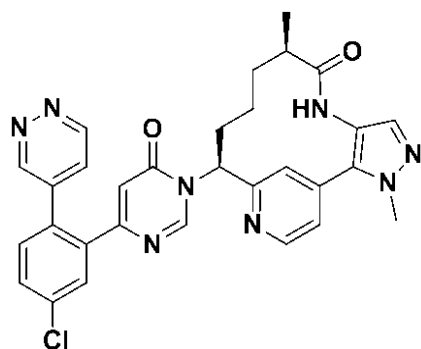
(9R,13S)-13-[4-(3-chloro-2,6-difluorophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl]-9-methyl-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(5),14,16-pentaen-8-one·trifluoroacetate (13.7 mg, 0.019 mmol, yield 33%) is prepared by the same method as in Example 216, using 5-iodopyrimidine (24 mg, 0.117 mmol) and (9R,13S)-13-[4-(3-chloro-2,6-difluorophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl]-9-methyl-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-one·trifluoroacetate (30 mg, 0.059 mmol) (Example 299) (see Example 299 for details). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (td, J=8.7, 5.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J=9.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.01 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.77 (brs, 1H), 2.28 (brs, 2H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.54 (brs, 1H), 1.43 (brs, 1H), 0.91 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.55 (brs, 1H); MS (ESI) m/z: 589.2 [M+H]⁺; HPLC analysis (method B): RT=1.64 min, purity=100.0%; XIa factor Ki=100 nM, plasma kallikrein Ki=530 nM

【1 3 5 6】

実施例 303

(9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(pyridazin-4-yl)phenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-3,9-dimethyl-3,4,7,15-tetraazatricyclo[12.3.1.0^{2,6}]octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentaen-8-one

【化 4 7 4】



【1 3 5 7】

After deprotection, (9R,13S)-13-[4-(5-chloro-2-iodophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl]-3,9-dimethyl-3,4,

10

20

30

40

50

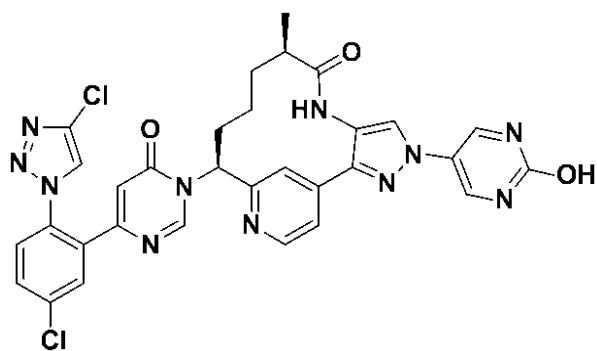
7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (20mg、0.033ミリモル) (実施例211にて記載されるように調製)、4-(トリブチルスタンニル)ピリダジン (18.01mg、0.049ミリモル)、CuI (1.24mg、6.51マイクロモル)、およびCsF (9.88mg、0.065ミリモル)のACN (1ml)中溶液に、Pd(Ph₃P)₄ (3.76mg、3.25マイクロモル)を添加した。45℃で2時間攪拌した後、反応物を室温に冷却して濃縮した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(ピリダジン-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (14.9mg、収率67%)を得た。MS (ESI) m/z: 567.35 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 9.27-9.19 (m, 2H)、9.09 (br s, 1H)、8.76 (s, 1H)、8.67 (d, J=5.2Hz, 1H)、7.80 (d, J=1.8Hz, 1H)、7.74 (dd, J=8.2、2.1Hz, 1H)、7.68-7.56 (m, 4H)、7.48 (s, 1H)、6.50 (s, 1H)、5.92-5.83 (m, 1H)、4.01 (s, 3H)、2.69-2.60 (m, 1H)、2.31-2.22 (m, 1H)、2.14-2.04 (m, 1H)、1.89-1.78 (m, 1H)、1.53-1.42 (m, 1H)、1.38-1.26 (m, 1H)、0.88 (d, J=6.7Hz, 3H)、0.50-0.32 (m, 1H); HPLC分析 (方法C): RT=1.28分、100%純度; 第XI因子 Ki=110nM、血漿カリクレイン Ki=9,300nM

【1358】

実施例304

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-4-(2-ヒドロキシピリミジン-5-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化475】



【1359】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-4-(2-ヒドロキシピリミジン-5-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩は、実施例216に記載の操作と同様の方法にて、5-ヨードピリミジン-2-オール (9.63mg、0.043ミリモル)を用いることにより調製され、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-4-(2-ヒドロキシピリミジン-5-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (0.9mg、1.032

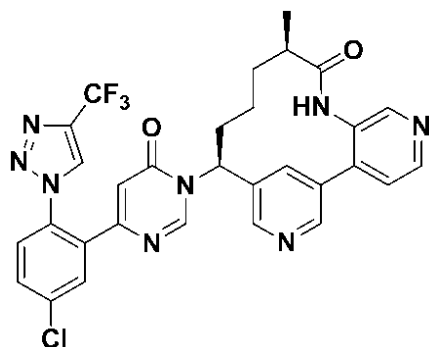
マイクロモル、収率2%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- d_6) δ 9.44 (s, 1H)、8.85–8.66 (m, 4H)、8.55 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)、8.40 (s, 1H)、7.95–7.83 (m, 2H)、7.81–7.66 (m, 2H)、7.53 (d, $J=4.6$ Hz, 1H)、6.34 (s, 1H)、5.95 (brs, 1H)、2.74 (brs, 1H)、2.24 (d, $J=14.6$ Hz, 2H)、1.80 (brs, 1H)、1.51 (brs, 1H)、1.37 (brs, 1H)、0.89 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)、0.50 (brs, 1H); MS (ESI) m/z : 670.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC分析(方法B): RT=1.39分、純度=90.0%; 第XIa因子 $K_i=0.17$ nM、血漿カリクレイン $K_i=14$ nM

【1360】

10

実施例305

(10R,14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-5,8,17-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,15,17-ヘキサエン-9-オンの調製【化476】



20

【1361】

305A. (S)-(1-(5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)ピリジン-3-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボリナン)(2.9 g、12.84ミリモル)および(S)-(1-(5-ブロモピリジン-3-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(3.0 g、9.17ミリモル)のトルエン(38.8 mL)中溶液に、KOAc(2.70 g、27.5ミリモル)およびPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂アダクト(0.599 g、0.733ミリモル)を添加した。反応物をArで10分間パージし、ついで90℃で12時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、次にセライト(登録商標)を通して濾過した。濾液を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。MS(ESI) m/z : 293 (M-C₆H₁₀+H)⁺

30

【1362】

305B. (S)-(1-(3'-アミノ-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

40

(S)-(1-(5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサボリナン-2-イル)ピリジン-3-イル)ブター-3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.5 g、4.16ミリモル)、4-ブロモピリジン-3-アミン(0.72 g、4.16ミリモル)、4M NaHCO₃(3.12 mL、12.49ミリモル)をジオキサン(5 mL)に加え、Arでパージした。15分後、Pd(PPh₃)₄(0.241 g、0.208ミリモル)を添加し、その混合物を90℃で一夜加熱した。反応混合物を水(100 mL)で希釈し、EtOAc(2x50 mL)で抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥かつ蒸発させて黒色油を得、それを次の反応に持ち越した。MS(ESI) m/z : 341.2 (M+H)⁺

50

【1363】

305C. ((S)-1-(3'-(R)-2-メチルブター3-エンアミド)-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

(R)-2-メチルブター3-エン酸(0.576g、5.76ミリモル)、(S)-1-(3'-アミノ-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(1.4g、4.11ミリモル)、ピリジン(0.998ml、12.34ミリモル)/EtOAc(43.8ml)を0℃に冷却した。T3P(登録商標)(EtOAc中50重量%)(5.23g、8.23ミリモル)を添加し、その溶液を徐々に室温になるようにした。3時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてEtOAcおよびMeOHを用いて精製し、((S)-1-(3'-(R)-2-メチルブター3-エンアミド)-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(747mg、43%)を褐色油として得た。MS(ESI) m/z: 423.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 9.38 (br s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.57-8.47 (m, 2H)、7.62 (br s, 1H)、7.44 (br s, 1H)、7.20 (d, J=4.1Hz, 1H)、5.86-5.76 (m, 1H)、5.75-5.65 (m, 1H)、5.21-5.10 (m, 3H)、3.71 (d, J=11.0Hz, 3H)、3.09 (t, J=7.3Hz, 1H)、2.66-2.46 (m, 2H)、1.44-1.39 (m, 9H)、1.28 (d, J=7.2Hz, 3H)

【1364】

305D. N-[(10R,11E,14S)-10-メチル-9-オキソ-5,8,17-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

((S)-1-(3'-(R)-2-メチルブター3-エンアミド)-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)ブター3-エン-1-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.747g、1.768ミリモル)およびpTsOH(0.689g、3.62ミリモル)をEtOAc(1040mL)に加え、Arでパージしながら60℃に加熱した。1時間後、第2世代グラブス触媒(0.600g、0.707ミリモル)を添加し、その混合物を60℃で一晩攪拌した。該反応物を飽和NaHCO₃(150mL)でクエンチし、EtOAc(2x50mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(100mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)させ、濾過して濃縮した。その粗材料を順相クロマトグラフィーに付し、溶出液としてDCMおよびMeOHを用いて精製し、N-[(10R,11E,14S)-10-メチル-9-オキソ-5,8,17-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.180g、収率25.8%)を黄褐色固体として得た。MS(ESI) m/z: 395.2 (M+H)⁺

【1365】

305E. N-[(10R,14S)-10-メチル-9-オキソ-5,8,17-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘキサエン-14-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

PtO₂(10.36mg、0.046ミリモル)を、N-[(10R,11E,14S)-10-メチル-9-オキソ-5,8,17-トリアザトリシクロ[13.3.1.0^{2,7}]ノナデカ-1(19),2(7),3,5,11,15,17-ヘプタエン-14-イル)カルバミン酸tert-ブチル(0.180g、0.456ミリモル)のEtOH(20mL)中溶液に添加し、H₂雰囲気(55psi)に供した。3時間後、その懸濁液をセライト(登録商標)のプラグを通して濾過し、濾液を濃縮し、それを次の反応に持ち越した。MS(ESI) m/z: 397.2 (M+H)⁺

【1366】

305F. (10R,14S)-14-アミノ-10-メチル-5,8,17-トリアザ

10

20

30

40

50

トリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-ヘキサエン-9-オンの調製

TFA (0.70 mL、9.08 ミリモル) を、N-[(10R, 14S)-10-メチル-9-オキソ-5, 8, 17-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-ヘキサエン-14-イル] カルバミン酸tert-ブチル (0.180 g、0.454 ミリモル) の室温でのDCM (5 mL) 中攪拌溶液に添加した。2時間後、該反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をEtOAcと飽和NaHCO₃の間に分配した。水層をEtOAc (2 x) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して(10R, 14S)-14-アミノ-10-メチル-5, 8, 17-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-ヘキサエン-9-オン (0.037 g、27.5%) を褐色フィルムとして得た。MS (ESI) m/z: 297.2 (M+H)⁺

10

【1367】

305G. (10R, 14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル}-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-5, 8, 17-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19), 2, 4, 6, 15, 17-ヘキサエン-9-オン・ビス-トリフルオロ酢酸塩の調製

(10R, 14S)-14-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル}-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-10-メチル-5, 8, 17-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19), 2, 4, 6, 15, 17-ヘキサエン-9-オン・ビス-トリフルオロ酢酸塩 (5.2 mg、11%) は、実施例56と同様の方法にて、(10R, 14S)-14-アミノ-10-メチル-5, 8, 17-トリアザトリシクロ [13.3.1.0^{2,7}] ノナデカ-1(19), 2(7), 3, 5, 15, 17-ヘキサエン-9-オンおよび6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] フェニル} ピリミジン-4-オール (中間体15にて記載されるように調製) を用いて調製された。MS (ESI) m/z: 621.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1H)、9.19-9.13 (m, 1H)、8.64-8.55 (m, 2H)、8.49 (s, 1H)、8.41-8.38 (m, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.87-7.84 (m, 1H)、7.79-7.73 (m, 2H)、7.64 (d, J=4.6 Hz, 1H)、6.42 (s, 1H)、5.51 (d, J=12.8 Hz, 1H)、1.90-1.84 (m, 1H)、1.75-1.67 (m, 1H)、1.39-1.32 (m, 1H)、1.14-1.02 (m, 2H)、0.95-0.85 (m, 3H); HPLC分析 (方法A): RT=6.96分、純度=93%; 第XIa因子 Ki=0.17 nM、血漿カリクレイン Ki=25 nM

20

30

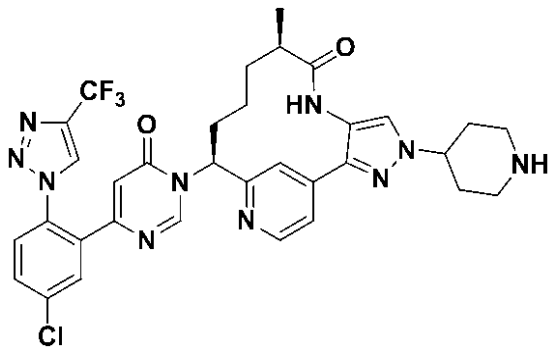
【1368】

実施例306

(9R, 13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-3, 4, 7, 15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18), 2, 5, 14, 16-ペンタエン-8-オンの調製

40

【化 4 7 7】



【1 3 6 9】

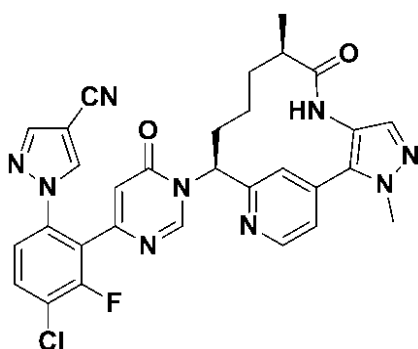
(9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(実施例101にて記載されるように調製)(0.020g、0.035ミリモル)、4-ヨードピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(11mg、0.035ミリモル)、Cs₂CO₃(0.023g、0.069ミリモル)、およびDMF(2mL)をバイアルに加え、テフロン(登録商標)製セプトラムのキャップで密封した。該混合物を100℃で12時間加熱し、その時点で該混合物を室温に冷却し、DCM(2mL)およびTFA(1mL)を加え、室温で1時間攪拌した。次に該反応物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S)-13-{4-[5-chloro-2-(4-chloro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(3mg、14%)を得た。MS(ESI) m/z: 659.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.42-9.30(m, 1H)、8.72(s, 2H)、8.60-8.50(m, 1H)、7.93(s, 2H)、7.84(s, 2H)、7.78-7.72(m, 1H)、7.48-7.40(m, 1H)、6.36(s, 1H)、6.05-5.85(m, 1H)、4.64-4.45(m, 1H)、3.17-3.02(m, 2H)、2.82-2.70(m, 1H)、1.94-1.75(m, 1H)、1.62-1.48(m, 1H)、1.47-1.34(m, 1H)、0.93(d, J=7.0Hz, 3H)、0.70-0.49(m, 1H); HPLC分析(方法C): RT=1.31分、純度=100%; 第Xia因子 Ki=700nM

【1 3 7 0】

実施例307

1-(4-chloro-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}-3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルの調製

【化 4 7 8】



10

20

30

40

50

【1371】

1-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}-3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル・トリフルオロ酢酸塩(2mg、収率43%)は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、6-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}ピリミジン-4-オールの代わりに、1-(4-クロロ-3-フルオロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(2mg、6.34マイクロモル)(実施例238Cにて記載されるように調製)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 598.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.93-8.67(m, 2H)、8.47(s, 1H)、7.94(s, 1H)、7.80(dd, J=8.6、7.7Hz, 1H)、7.70(s, 1H)、7.57-7.45(m, 3H)、6.54(s, 1H)、6.00(dd, J=12.8、4.2Hz, 1H)、4.05(s, 3H)、2.71(td, J=6.6、3.3Hz, 1H)、2.37-2.23(m, 1H)、2.13-1.96(m, 2H)、1.69-1.55(m, 1H)、1.54-1.41(m, 1H)、1.01(d, J=7.0Hz, 3H)、0.71(m, 1H); HPLC分析(方法A): RT=7.58分、純度=97.1%; 第XIa因子 Ki=2nM、血漿カリクレイン Ki=1,500nM

10

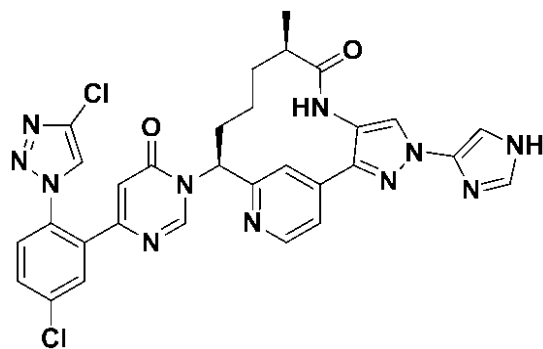
20

【1372】

実施例308

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-4-(1H-イミダゾール-4-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化479】



30

【1373】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-4-(1H-イミダゾール-4-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩は、実施例216に記載の操作と同様の方法にて、4-ヨード-1-トリチル-1H-イミダゾール(18.9mg、0.043ミリモル)を用いることにより調製され、つづいてDCM中50%TFA、およびスカベンジャーとしてEt₃SiHを用いて脱保護し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-4-(1H-イミダゾール-4-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(3.3mg、3.

40

50

5 マイクロモル、収率7%)を得た。¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.75 (s, 1H)、8.69–8.62 (m, 1H)、8.37 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)、8.03–7.90 (m, 3H)、7.79–7.74 (m, 1H)、7.73–7.66 (m, 2H)、7.55 (brs, 1H)、6.41 (s, 1H)、6.11 (d, J=9.2 Hz, 1H)、2.88 (d, J=12.1 Hz, 1H)、2.31 (d, J=12.3 Hz, 2H)、2.09 (d, J=12.8 Hz, 1H)、1.74 (brs, 1H)、1.59 (brs, 1H)、1.11 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.92 (brs, 1H); MS (ESI) m/z: 642.2 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=5.74分、純度=80.0%; 第Xia因子 Ki=1.9 nM、血漿カリクレイン Ki=180 nM

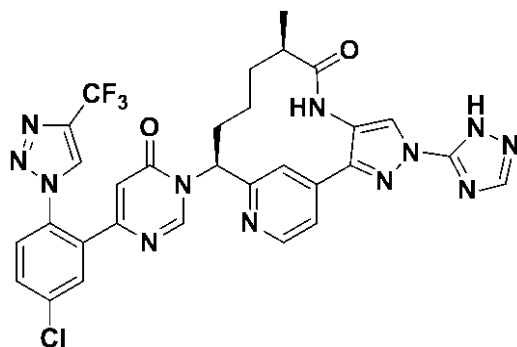
10

【1374】

実施例309

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化480】



20

【1375】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン(9mg、33%)は、明褐色粉末として、実施例216に記載の操作と同様の方法にて、5-ヨード-1H-1,2,4-トリアゾールを用いることにより調製された。MS (ESI) m/z: 643.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) δ 8.76 (s, 1H)、8.67 (d, J=5.0 Hz, 1H)、8.58–8.48 (m, 1H)、8.41 (s, 1H)、8.36 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、7.91 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.81–7.72 (m, 2H)、7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H)、6.40 (s, 1H)、6.18–6.04 (m, 1H)、2.92–2.80 (m, 1H)、2.38–2.22 (m, 2H)、2.13–2.01 (m, 1H)、1.81–1.68 (m, 1H)、1.65–1.52 (m, 1H)、1.10 (d, J=6.9 Hz, 3H)、0.91 (d, J=11.8 Hz, 2H); HPLC分析(方法A): RT=6.27分、純度=95%; 第Xia因子 Ki=3 nM、血漿カリクレイン Ki=220 nM

30

40

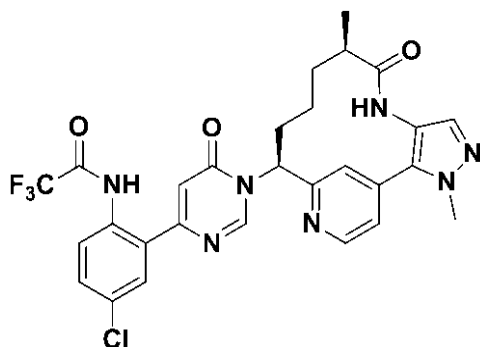
【1376】

実施例310

N-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

50

【化 4 8 1】



【1 3 7 7】

310A. N-(4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

TEA (0.71 ml、5.09ミリモル)を、4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)アニリン (1 g、4.24ミリモル) (中間体8Aにて記載されるように調製) およびTFAA (0.72 ml、5.09ミリモル) のDCM (25 ml) 中溶液に添加した。室温で1時間攪拌した後、その反応物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過かつ濃縮させた。N-(4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (1.4 g、収率99%) を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z: 332.0 (M+H)⁺

【1 3 7 8】

310B. N-(4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの調製

透明で黄色のN-(4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (1.4 g、4.22ミリモル) のHOAc (10 ml) および48%水性HBr (2.39 ml、21.10ミリモル) 中溶液を60℃で3時間加熱し、ついで室温に冷却し、該反応物を濃縮した。EtOAc (約400 ml) を該残渣に添加し、つづいて飽和NaHCO₃を加えた。層を分離し、有機層を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して濃縮した。残渣をDCMに懸濁させ、固体を濾過した。濾液を順相クロマトグラフィーに付して精製し、N-(4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (0.095 g、収率7%) を白色固体として得た。MS (ESI) m/z: 318.0 (M+H)⁺

【1 3 7 9】

310C. N-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド・トリフルオロ酢酸塩の調製

N-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド・トリフルオロ酢酸塩 (0.113 g、収率63%) は、実施例56に記載の操作と同様の方法にて、N-(4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)フェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド (0.095 g、0.301ミリモル) を用いることにより調製された。MS (ESI) m/z: 600.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ 12.37 (s, 1H)、9.23 (s, 1H)、9.07 (s, 1H)、8.70 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.96-7.89 (m, 2H)、7.71

10

20

30

40

50

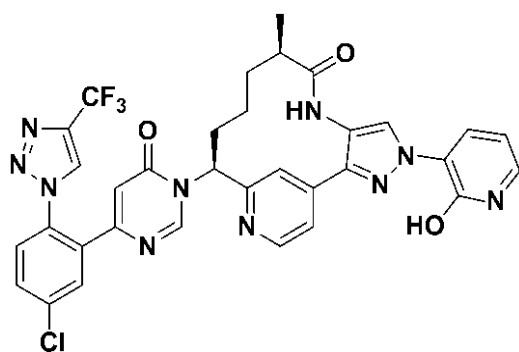
(s, 1H)、7.67–7.58 (m, 2H)、7.49 (s, 1H)、6.89 (brs, 1H)、5.95 (d, J=9.5 Hz, 1H)、4.02 (s, 3H)、2.72–2.62 (m, 1H)、2.44–2.32 (m, 1H)、2.20–2.07 (m, 1H)、1.98–1.85 (m, 1H)、1.58–1.30 (m, 2H)、0.91 (d, J=6.8 Hz, 3H)、0.58–0.39 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT=9.82分、100%純度 ; 第XIa因子 Ki=1.7 nM、血漿カリクレイン Ki=180 nM

【1380】

実施例311

(9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–4–(2–ヒドロキシピリジン–3–イル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2,5,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化482】



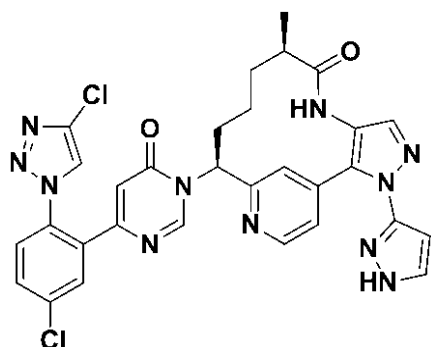
【1381】

(9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–4–(2–メトキシピリジン–3–イル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2,5,14,16–ペンタエン–8–オン (0.02 g、0.027ミリモル) (実施例319にて記載されるように調製) をTHF (2 mL) および濃HCl (500 μl、6.00ミリモル) に溶かし、70℃で16時間加熱した。反応物を室温に冷却し、その溶液を濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–4–(2–ヒドロキシピリジン–3–イル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2,5,14,16–ペンタエン–8–オン (15 mg、64%) を得た。MS (ESI) m/z : 703.2 (M+H)⁺ ; ¹H NMR (500 MHz、CD₃OD) δ 8.84 (s, 1H)、8.79 (s, 1H)、8.66 (s, 1H)、8.62 (d, J=5.0 Hz, 1H)、8.31 (dd, J=7.4、1.9 Hz, 1H)、7.97 (s, 1H)、7.93 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.80–7.75 (m, 1H)、7.75–7.68 (m, 2H)、7.48 (dd, J=6.6、1.9 Hz, 1H)、6.58 (dd, J=7.4、6.3 Hz, 1H)、6.48 (d, J=0.6 Hz, 1H)、6.16–6.04 (m, 1H)、2.91–2.77 (m, 1H)、2.34–2.21 (m, 2H)、2.11–2.00 (m, 1H)、1.79–1.66 (m, 1H)、1.63–1.51 (m, 1H)、1.10 (d, J=6.9 Hz, 3H)、0.99–0.85 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT=7.36分、純度=97.6% ; 第XIa因子 Ki=19 nM、血漿カリクレイン Ki=80 nM

【1382】

実施例 3 1 2

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3-(1H-ピラゾール-3-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製
【化 4 8 3】



【1383】

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-9-メチル-3-(1H-ピラゾール-3-イル)-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩は、実施例 2 1 6 に記載の操作と同様の方法にて、3-ヨード-1-トリチル-1H-ピラゾール(18.9mg、0.043ミリモル)を用いることにより調製され、つづいてDCM中50%TFA、およびスカベンジャーとしてEt₃SiHを用いて脱保護し、(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロ-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-4-(1H-イミダゾール-4-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(5.3mg、3.5マイクロモル、収率7%)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.31(s,1H)、8.69(s,1H)、8.58(s,1H)、8.52(d,J=4.9Hz,1H)、8.33(s,1H)、7.89(brs,2H)、7.78(d,J=8.5Hz,1H)、7.74-7.66(m,1H)、7.53(d,J=4.9Hz,1H)、7.24-6.96(m,3H)、6.37(s,1H)、5.80(d,J=11.6Hz,1H)、3.42-3.33(m,1H)、2.29(brs,1H)、1.92(d,J=11.3Hz,1H)、1.79(brs,1H)、1.48(d,J=9.8Hz,1H)、1.30(brs,1H)、1.14(d,J=6.7Hz,3H)、0.97(brs,1H);MS(ESI) m/z:642.3[M+H]⁺;HPLC分析(方法B):RT=1.48分、純度=99.0%;第XIa因子 Ki=28nM、血漿カリクレイン Ki=720nM

【1384】

実施例 3 1 3

(9R,13S)-13-[4-(2-アミノ-5-クロロフェニル)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル]-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

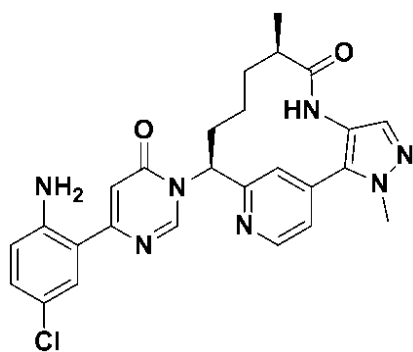
10

20

30

40

【化 4 8 4】



【1385】

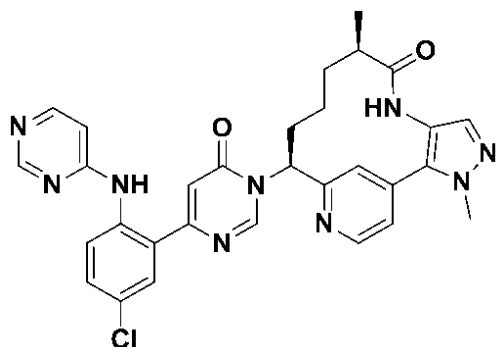
N- (4-クロロ-2- {1- [(9R,13S) -3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル] -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル} フェニル) -2,2,2-トリフルオロアセトアミド (0.111 g, 0.185 ミリモル) (実施例 310 にて記載されるように調製) の MeOH (2 ml) 中溶液に、MeOH 中 1.25 M HCl (0.5 ml, 0.625 ミリモル) を添加した。75 °C で 1 時間攪拌した後、反応物を室温に冷却し、濃縮し、一夜にわたって凍結乾燥に供し、(9R,13S) -13- [4- (2-アミノ-5-クロロフェニル) -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル] -3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・塩酸塩 (0.1 g、収率 94%) を黄色固体として得た。この材料から、10 mg を逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S) -13- [4- (2-アミノ-5-クロロフェニル) -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル] -3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩を得た。MS (ESI) m/z : 504.4 (M+H)⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.89 (br s, 1H)、8.63 (d, J=5.0 Hz, 1H)、7.63 (s, 1H)、7.43-7.38 (m, 2H)、7.33 (s, 1H)、7.04 (d, J=8.5 Hz, 1H)、6.68 (d, J=8.8 Hz, 1H)、6.59 (s, 1H)、5.95 (d, J=9.9 Hz, 1H)、3.95 (s, 3H)、2.67-2.60 (m, 1H)、2.31-2.21 (m, 1H)、2.06-1.91 (m, 2H)、1.59-1.34 (m, 2H)、0.92 (d, J=6.9 Hz, 3H)、0.69-0.54 (m, 1H) ; HPLC 分析 (方法 B) : RT=1.45 分、100% 純度 ; 第 X I a 因子 Ki = 57 nM、血漿カリクレイン Ki = 2,400 nM

【1386】

実施例 314

(9R,13S) -13- (4- {5-クロロ-2- [(ピリミジン-4-イル) アミノ] フェニル} -6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル) -3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 4 8 5】



【1387】

(9R,13S)-13-[4-(2-amino-5-chlorophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl]-3,9-dimethyl-3,4,7,15-tetraazatripheno [12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentacyclic-8-one hydrochloride (0.01 g, 0.017 mmol), 4-bromopyrimidin-2-yl hydrochloride (6.78 mg, 0.035 mmol) (実施例 313 にて記載されるように調製) の EtOH (1 ml) 中混合物を 150℃ で 30 分間マイクロ波での処理に付し、室温に冷却して濃縮した。逆相クロマトグラフィーに付して精製し、(9R,13S)-13-

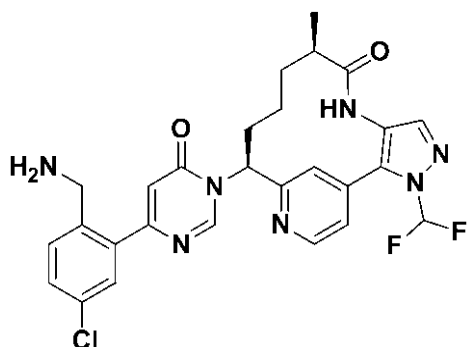
(4-{5-chloro-2-[(pyrimidin-4-yl)amino]phenyl}-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl)-3,9-dimethyl-3,4,7,15-tetraazatripheno [12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentacyclic-8-one trifluoroacetate (6.3 mg, 収率 45%) を得た。MS (ESI) m/z: 582.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.88 (s, 1H), 8.61 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 6.85 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.89 (d, J=12.9 Hz, 1H), 3.97-3.92 (m, 3H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.56-1.34 (m, 2H), 0.92 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.71-0.56 (m, 1H); HPLC 分析 (方法 C): RT=1.16 分、100% 純度; 第 X I a 因子 Ki=6,000 nM

【1388】

実施例 315

(9R,13S)-13-{4-[2-(aminomethyl)-5-chlorophenyl]-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-1-yl}-3-(difluoromethyl)-9-methyl-3,4,7,15-tetraazatripheno [12.3.1.0^{2,6}] octadeca-1(18),2(6),4,14,16-pentacyclic-8-one の調製

【化 4 8 6】



【1389】

315A. 4-chloro-2-(6-hydroxypyrimidin-4-yl) benzyl carbamate

10

20

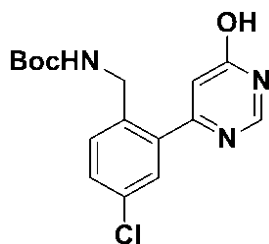
30

40

50

ミン酸tert-ブチルの調製

【化487】



【1390】

マイクロ波バイアルに、2-ブromo-4-クロロベンジルカルバミン酸tert-ブチル（0.78 g、2.43ミリモル）を入れ、ジオキサン（10 ml）に溶かし、その溶液をArで0.5時間パージした。ついでこの溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（0.93 g、3.64ミリモル）を、つづいてKOAc（0.64 g、6.56ミリモル）およびPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂アダクト（0.06 g、0.07ミリモル）を添加し、反応物を密封した。マイクロ波バイアルを80℃で一夜加熱した。LCMSで所望のボロナート／ボロン酸の形成を確かめ、該反応物を室温に冷却した。これに、クロロメトキシピリミジン（0.351 g、2.43ミリモル）を添加し、つづいて2 M水性Na₂CO₃（3.04 ml）を加え、反応混合物をArで0.5時間パージし、つづいてPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂アダクト（0.06 g、0.07ミリモル）を添加し、該反応物を再び密封した。該反応物を120℃で1時間加熱し、次に室温に冷却し、該反応物を水（100 ml）でクエンチした。有機液をEtOAc（2 x 200 ml）で抽出し、乾燥かつ蒸発させて黒みがかった油状物とした。40 gのシリカゲルISCOカラムに付し、ヘキサン：EtOAcで溶出して精製し、純粋な生成物を油状の塊として得た。LCMS m/z = 350.08 (M+H)⁺

【1391】

315B. 4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチルの調製

4-クロロ-2-(6-メトキシピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチルをスモールバイアルに取り、これにAcOH（1 ml）を、つづいて48%水性HBr（0.1 ml）を添加し、密封し、80℃で1時間加熱した。LCMSにより、生成物のピークおよび質量：336 (M+H)⁺を確認した。該溶液を冷却し、N₂流下で濃縮して油状の塊とし、ジオキサン（3 ml）を添加すると、その時点で固体が沈殿した。溶液をデカントし、残渣をDMF（3 ml）に溶かし、ジオキサン（2 ml）溶液に移した。これにBoc₂O（0.1 g）を加え、つづいてTEA（2 ml）を添加し、溶液を室温で一夜攪拌した。この溶液に、NaOH溶液（1 N、5 ml）を添加し、該反応物を室温で0.5時間攪拌した。この時間の経過後、反応混合物をEtOAc（2 x 50 ml）で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄上で乾燥させ、濾過して暗褐色油に濃縮した。プレパラティブHPLCを介し、MeOH／水／TFAの勾配を用いて精製し、4-クロロ-2-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)ベンジルカルバミン酸tert-ブチル（0.05 g）を得た。¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） δ 8.46–8.32 (m, 1H)、7.54–7.41 (m, 3H)、6.76–6.67 (m, 1H)、4.31 (s, 2H)、1.44 (s, 9H)；MS m/z = 236.1 (M+H)⁺

【1392】

315C. (9R,13S)-13-{4-[2-(アミノメチル)-5-クロロフェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3-(ジフルオロメチル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

(9R,13S)-13-{4-[2-(アミノメチル)-5-クロロフェニル]-6

10

20

30

40

50

ーオキソ－1,6－ジヒドロピリミジン－1－イル}－3－(ジフルオロメチル)－9－メチル－3,4,7,15－テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オン(4mg、収率42%)は、固体として、実施例56にて記載されるように、HATU、DBUのカップリング技法を用いて、N－{[4－クロロ－2－(6－ヒドロキシピリミジン－4－イル)フェニル]メチル}カルバミン酸エステル(0.005g、0.015ミリモル)および(9R,13S)－13－アミノ－3－(ジフルオロメチル)－9－メチル－3,4,7,15－テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オン(0.005g、0.015ミリモル)のカップリングを介して調製された。MS m/z = 554.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 9.53–9.43 (m, 1H)、9.11–9.04 (m, 1H)、8.82–8.71 (m, 1H)、8.42–8.23 (m, 1H)、7.98–7.83 (m, 1H)、7.79–7.70 (m, 1H)、7.68–7.59 (m, 1H)、7.37–7.01 (m, 2H)、6.84–6.74 (m, 1H)、6.08–5.91 (m, 1H)、4.19–3.94 (m, 2H)、2.77–2.63 (m, 1H)、2.34–2.22 (m, 1H)、2.13–1.86 (m, 2H)、1.57–1.30 (m, 2H)、0.97–0.74 (d 3H)、0.53–0.27 (m, 1H); HPLC分析(方法B) RT=1.17分、純度=96%:第XIa因子 Ki=43nM、血漿カリクレイン Ki=4,900nM

10

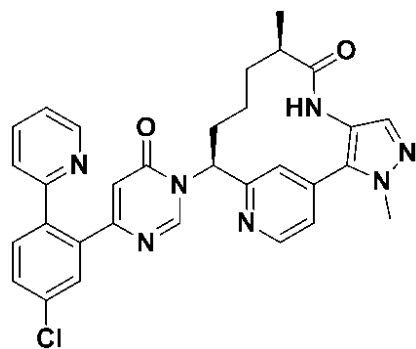
【1393】

20

実施例316

(9R,13S)－13－{4－[5－クロロ－2－(ピリジン－2－イル)フェニル]－6－オキソ－1,6－ジヒドロピリミジン－1－イル}－3,9－ジメチル－3,4,7,15－テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オンの調製

【化488】



30

【1394】

(9R,13S)－13－{4－[5－クロロ－2－(ピリジン－2－イル)フェニル]－6－オキソ－1,6－ジヒドロピリミジン－1－イル}－3,9－ジメチル－3,4,7,15－テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ－1(18),2(6),4,14,16－ペンタエン－8－オン・トリフルオロ酢酸塩(13.3mg、収率51%)は、実施例303に記載の操作と同様の方法にて、4－(トリブチルスタンニル)ピリダジンの代わりに、2－(トリブチルスタンニル)ピリジン(17.96mg、0.049ミリモル)を用いることにより調製された。その反応時間は45℃で2時間であり、次に90℃で6時間であった。MS (ESI) m/z: 566.15 (M+H)⁺; ¹H NMR (500MHz、DMSO-d₆) δ 9.23 (s, 1H)、8.72 (br s, 1H)、8.67 (d, J=4.9Hz, 1H)、8.52 (d, J=4.0Hz, 1H)、7.82 (t, J=7.8Hz, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.67–7.62 (m, 3H)、7.56 (d, J=4.9Hz, 1H)、7.49–7.36 (m, 3H)、6.25 (s, 1H)、5.86 (d, J=10.1Hz, 1H)、4.00 (s, 3H)、2.68–2.59 (m, 1H)、2.30–2.21 (m, 1H)、2.14–2.03 (m, 1H)

40

50

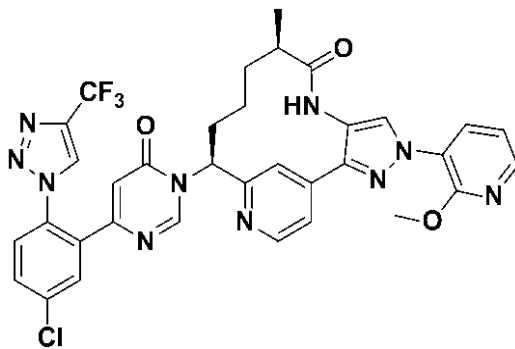
)、1.86–1.76 (m, 1H)、1.50–1.40 (m, 1H)、1.37–1.26 (m, 1H)、0.87 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H)、0.52–0.33 (m, 1H); HPLC分析(方法C): $RT=1.12$ 分、100%純度;第XIa因子 $Ki=350\text{ nM}$

【1395】

実施例317

(9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–4–(2–メトキシピリジン–3–イル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2,5,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化489】



【1396】

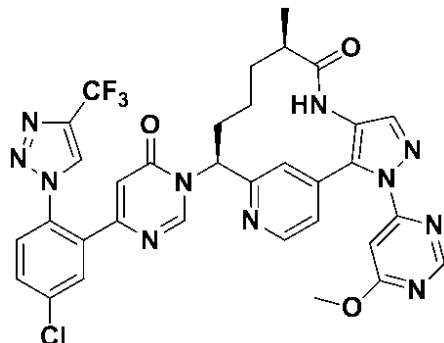
(9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–4–(2–メトキシピリジン–3–イル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2,5,14,16–ペンタエン–8–オンは、実施例216に記載の操作と同様の方法にて、3–ヨード–2–メトキシピリジン(39mg、0.164ミリモル)および(9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–4–(2–メトキシピリジン–3–イル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オン(0.05g、0.082ミリモル)(実施例196にて記載)を用いることにより調製され、(9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリフルオロメチル)–1H–1,2,3–トリアゾール–1–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–4–(2–メトキシピリジン–3–イル)–9–メチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2,5,14,16–ペンタエン–8–オン・トリフルオロ酢酸塩(49mg、収率71%)を明緑色固体として得た。MS(ESI) m/z : 717.5 ($M+H$)⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 1H)、9.24 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.56 (d, $J=5.0\text{ Hz}$, 1H)、8.42 (s, 1H)、8.25 (dd, $J=4.8$ 、1.8 Hz, 1H)、8.20 (dd, $J=7.7$ 、1.7 Hz, 1H)、7.98 (d, $J=2.2\text{ Hz}$, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.89–7.81 (m, 2H)、7.58 (dd, $J=5.1$ 、1.5 Hz, 1H)、7.24 (dd, $J=7.7$ 、4.7 Hz, 1H)、6.51 (s, 1H)、6.10–5.95 (m, 1H)、4.02 (s, 3H)、2.84–2.70 (m, 1H)、2.35–2.18 (m, 2H)、1.91–1.75 (m, 1H)、1.63–1.50 (m, 1H)、1.48–1.32 (m, 1H)、0.95 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H)、0.69–0.45 (m, 1H); HPLC分析(方法A): $RT=10.02$ 分、純度=99.2%;第XIa因子 $Ki=18\text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $Ki=850\text{ nM}$

【1397】

実施例318

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化490】



【1398】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(0.83mg、0.908マイクロモル、収率1%)は、副生成物として、実施例216に記載の操作と同様の方法にて、4-ヨード-6-メトキシピリミジン(19.35mg、0.082ミリモル)および(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(50mg、0.082ミリモル)(実施例196において記載)を用いることにより調製された。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.86(s, 1H)、8.74(s, 1H)、8.72(s, 1H)、8.66(d, J=5.3Hz, 1H)、8.59(s, 1H)、8.07(s, 1H)、7.95(d, J=2.4Hz, 1H)、7.80(dd, J=8.5、2.5Hz, 2H)、7.76-7.70(m, 1H)、7.45(s, 1H)、6.50(s, 1H)、5.93(d, J=9.0Hz, 1H)、4.12(s, 2H)、2.64(s, 1H)、2.41(s, 1H)、2.03(s, 2H)、1.72(s, 1H)、1.46(brs, 2H)、1.34(d, J=6.8Hz, 3H)、1.24(s, 1H); MS(ESI) m/z: 718.3 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=9.47分、純度=91.0%; 第XIa因子 Ki=280nM、血漿カリクレイン Ki=5,200nM

【1399】

実施例319

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

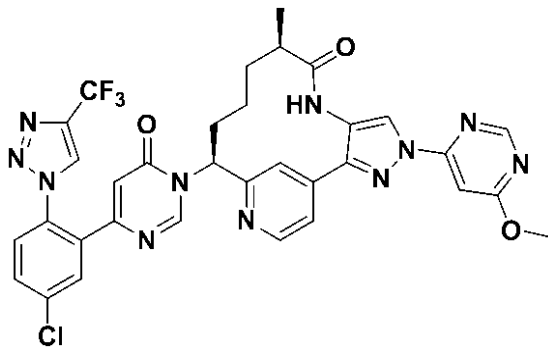
10

20

30

40

【化 4 9 1】



【1400】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩 (5.5 mg、6.28 マイクロモル、収率7%) は、副生成物として、実施例 216 に記載の操作と同様の方法にて、4-ヨード-6-メトキシピリミジン (19.35 mg、0.082 ミリモル) および (9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン (50 mg、0.082 ミリモル) (実施例 196 において記載) を用いることにより調製された。

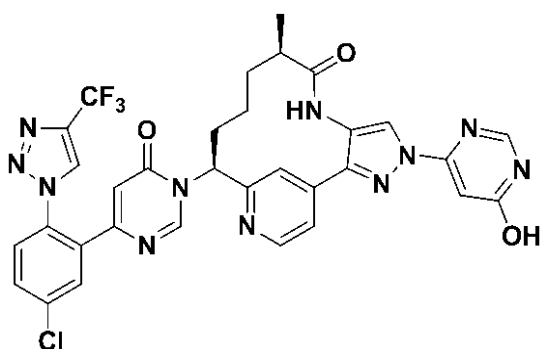
¹H NMR (400 MHz、CD₃OD) δ 8.86 (d, J=0.9 Hz, 1H)、8.79-8.73 (m, 1H)、8.71 (s, 2H)、8.67 (d, J=5.1 Hz, 1H)、7.99-7.91 (m, 2H)、7.83-7.77 (m, 1H)、7.76-7.70 (m, 2H)、7.43 (d, J=0.9 Hz, 1H)、6.49 (d, J=0.7 Hz, 1H)、6.15 (d, J=8.1 Hz, 1H)、4.11 (s, 3H)、2.88 (d, J=3.3 Hz, 1H)、2.30 (t, J=12.7 Hz, 2H)、2.06 (t, J=11.8 Hz, 1H)、1.82-1.68 (m, 1H)、1.60 (br s, 1H)、1.10 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.84 (br s, 1H); MS (ESI) m/z: 718.3 [M+H]⁺; HPLC 分析 (方法A): RT=9.90 分、純度=95.0%; 第 XI a 因子 Ki=4 nM、血漿カリクレイン Ki=100 nM

【1401】

実施例 320

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 4 9 2】



10

20

30

40

50

【1402】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-(6-ヒドロキシピリミジン-4-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン・トリフルオロ酢酸塩(5.4mg、6.47マイクロモル、収率26%)は、実施例296にて記載される操作と同様の方法にて調製された。¹H NMR(400MHz、CD₃OD) δ 8.85(d, J=0.9Hz, 1H)、8.73(s, 1H)、8.67(d, J=5.3Hz, 1H)、8.60(s, 1H)、8.29(d, J=0.9Hz, 1H)、7.97(s, 1H)、7.94(d, J=2.4Hz, 1H)、7.81-7.76(m, 1H)、7.76-7.69(m, 2H)、7.00(d, J=0.7Hz, 1H)、6.48(s, 1H)、6.17-6.09(m, 1H)、2.86(d, J=3.5Hz, 1H)、2.35-2.22(m, 2H)、2.12-1.99(m, 1H)、1.81-1.53(m, 3H)、1.09(d, J=7.0Hz, 3H)、0.86(brs, 1H); MS(ESI) m/z: 704.5 [M+H]⁺; HPLC分析(方法A): RT=7.47分、純度=98.0%; 第XIa因子 Ki=0.2nM、血漿カリクレイン Ki=39nM

10

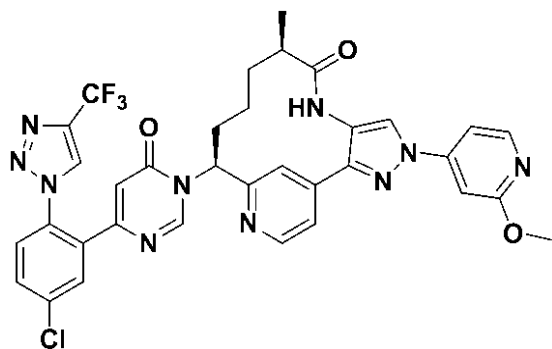
【1403】

実施例321

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

20

【化493】



30

【1404】

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-4-(2-メトキシピリジン-4-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2,5,14,16-ペンタエン-8-オン(4mg、6%)は、実施例216に記載の操作と同様の方法にて、4-ヨード-2-メトキシピリジン(39mg、0.164ミリモル)および(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-9-メチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オン(0.05g、0.082ミリモル)(実施例196において記載)を用いることにより調製された。MS(ESI) m/z: 717.1 (M+H)⁺; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.60(s, 1H)、9.24(s, 1H)、8.85(s, 1H)、8.71(s, 1H)、8.60(d, J=4.9Hz, 1H)、8.31(d, J=5.5Hz, 1H)、7.98(s, 1H)、7.92(s, 1H)、7.90-7.8

40

50

0 (m, 2H)、7.62 (dd, $J=18.3, 4.9$ Hz, 2H)、7.36 (s, 1H)、6.51 (s, 1H)、6.03 (brs, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.46–3.27 (m, 2H)、2.81 (brs, 1H)、2.27 (d, $J=18.9$ Hz, 2H)、1.85 (brs, 1H)、1.57 (brs, 1H)、1.42 (brs, 1H)、0.95 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)、0.54 (brs, 1H); HPLC分析(方法C): RT=1.81分、純度=100%; 第XIa因子 $K_i=0.6$ nM、血漿カリクレイン $K_i=17$ nM

【1405】

実施例322ないし352の調製

以下の化合物は、同じ方法で、次の操作を用いて製造された: 試薬はバイオテージ (BIOTAGE (登録商標)) 製の0.5–2 mLのマイクロ波バイアルにて秤量された。試薬を添加するためのストック溶液を製造した: 472.9 mgのコアを18.6 mLの1,4-ジオキサンに溶かした(0.04 M)。265.7 mgの炭酸カリウムを6.2 mLの水に溶かした(0.3 M)。試薬を含有する各マイクロ波バイアルに、アルゴスコープ (ArgoScope) を用いてSi-DPP-Pd (12.40 mg、3.72 マイクロモル) を、そして0.600 mLのコア溶液、および0.200 mLの炭酸カリウム溶液を加えた。反応物を、前以て10秒間攪拌し、一定時間保持して、順番にバイオテージ (登録商標) イニシエーター (400 W) のマイクロ波で30分間にわたり120℃で操作した。

【1406】

マイクロ波での操作が終了したなら、反応混合物を濃縮し、次に1.8 mLのDMFに再び溶かし、45 μ mのシリンジフィルターを通して濾過した。得られた透明な溶液をプレパラティブLC/MSに次の条件を用いて精製した: カラム: エクスブリッジ (XBridge) C18、19 x 100 mm、5 μ m粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水+0.1%トリフルオロ酢酸; 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水+0.1%トリフルオロ酢酸; 勾配: 10分間にわたって40–80% Bとし、ついで100% Bで5分間保持する; 流速: 2.0 mL/分。所望の生成物を含有するフラクションを合わせ、遠心分離による蒸発を介して乾燥させた。各反応の勾配は化合物の極性に依りて変化した。

【1407】

化合物の純度は次の方法に基づいて帰属させた。

方法A: カラム: ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μ m粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水+10 mM酢酸アンモニウム; 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水+10 mM酢酸アンモニウム; 温度: 50℃; 勾配: 3分間にわたって0–100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する; 流速: 1.11 mL/分; 検出: 220 nmでのUV

方法B: カラム: ウォーターズ・アクイティ・UPLC・BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μ m粒子; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水+0.1%トリフルオロ酢酸; 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水+0.1%トリフルオロ酢酸; 温度: 50℃; 勾配: 3分間にわたって0–100% Bとし、次に100% Bで0.75分間保持する; 流速: 1.11 mL/分; 検出: 220 nmでのUV

【1408】

実施例322

(9R, 13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(4–メチルフェニル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

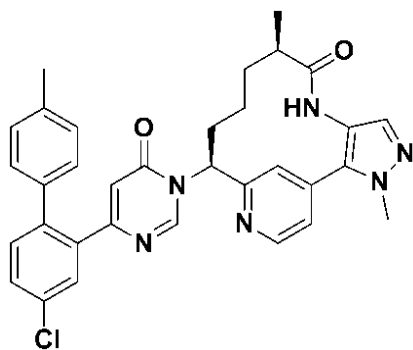
10

20

30

40

【化 4 9 4】



【1 4 0 9】

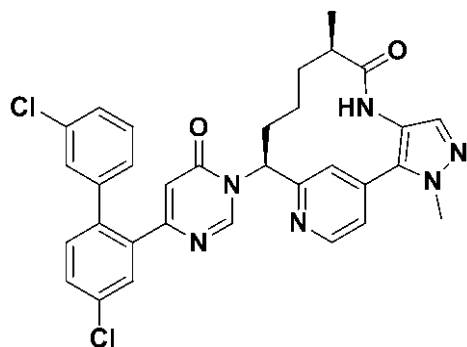
MS (ESI) m/z : 579.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H)、8.82 (s, 1H)、8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.57 (s, 1H)、7.53–7.49 (m, 2H)、7.40 (s, 1H)、7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、7.10–7.03 (m, 4H)、5.99 (s, 1H)、5.79 (d, J = 10.1 Hz, 1H)、3.94 (s, 3H)、2.61–2.53 (m, 1H)、2.26–2.17 (m, 4H)、2.07–1.99 (m, 1H)、1.80–1.72 (m, 1H)、1.44–1.35 (m, 1H)、1.31–1.21 (m, 1H)、0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H)、0.41–0.26 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT = 2.02分、純度 = 98.7%; 第XIa因子 Ki = 180 nM

【1 4 1 0】

実施例 3 2 3

(9R, 13S) - 13 - {4 - [5 - クロロ - 2 - (3 - クロロフェニル) フェニル] - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリミジン - 1 - イル} - 3, 9 - ジメチル - 3, 4, 7, 15 - テトラアザトリシクロ [12.3.1.0^{2,6}] オクタデカ - 1(18), 2(6), 4, 14, 16 - ペンタエン - 8 - オンの調製

【化 4 9 5】



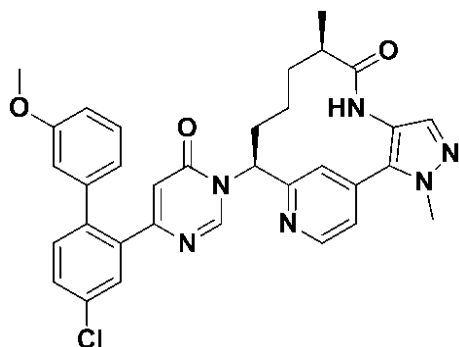
【1 4 1 1】

MS (ESI) m/z : 599.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H)、8.76 (s, 1H)、8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H)、7.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、7.59–7.54 (m, 2H)、7.50 (dd, J = 5.2、0.9 Hz, 1H)、7.43–7.39 (m, 2H)、7.34–7.26 (m, 2H)、7.23 (s, 1H)、7.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、6.16 (s, 1H)、5.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H)、3.94 (s, 3H)、2.61–2.53 (m, 1H)、2.27–2.17 (m, 1H)、2.07–1.97 (m, 1H)、1.80–1.70 (m, 1H)、1.44–1.34 (m, 1H)、1.31–1.20 (m, 1H)、0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H)、0.43–0.29 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT = 2.03分、純度 = 94.8%; 第XIa因子 Ki = 7,500 nM

【1 4 1 2】

実施例 3 2 4

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(3-メトキシフェニル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製
【化496】



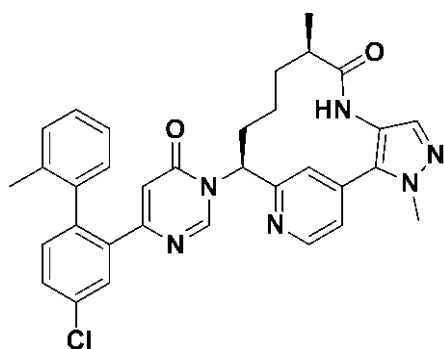
【1413】

MS (ESI) m/z : 595.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.61 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.18 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.78 (d, J=10.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.44-1.34 (m, 1H), 1.31-1.21 (m, 1H), 0.81 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.43-0.29 (m, 1H); HPLC分析 (方法A): RT = 1.91分、純度=97.5%; 第XIa因子 Ki=550 nM

【1414】

実施例 3 2 5

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(2-メチルフェニル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製
【化497】



【1415】

MS (ESI) m/z : 579.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.68 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.31-7.18 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 5.85-5.78 (m, 2H), 4.00 (d, J=3.1 Hz, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.9

10

20

30

40

50

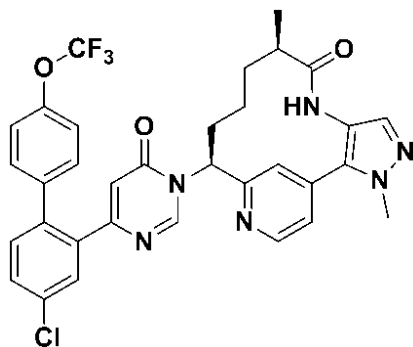
5 (d, $J = 12.8 \text{ Hz}$, 3H)、1.86–1.76 (m, 1H)、1.49–1.39 (m, 1H)、1.37–1.28 (m, 1H)、0.87 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H)、0.46–0.31 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT = 2.05分、純度 = 100% ; 第X I a因子 $K i = 3,900$.

【1416】

実施例326

(9R,13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[4–(トリフルオロメトキシ)フェニル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化498】



【1417】

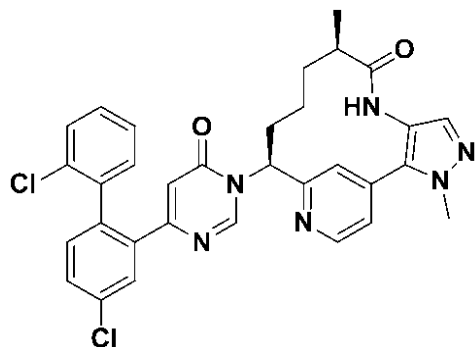
MS (ESI) m/z : 649 ($M+H$)⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H)、8.83 (s, 1H)、8.66 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H)、7.71 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H)、7.67–7.61 (m, 2H)、7.59 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1H)、7.51–7.46 (m, 2H)、7.38–7.30 (m, 4H)、6.22 (s, 1H)、5.88 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 1H)、4.01 (s, 3H)、2.69–2.60 (m, 1H)、2.32–2.23 (m, 1H)、2.16–2.06 (m, 1H)、1.86–1.77 (m, 1H)、1.52–1.42 (m, 1H)、1.38–1.28 (m, 1H)、0.88 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 3H)、0.48–0.34 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT = 2.14分、純度 = 100% ; 第X I a因子 $K i = 640$.

【1418】

実施例327

(9R,13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(2–クロロフェニル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化499】



【1419】

MS (ESI) m/z : 599 ($M+H$)⁺ ; ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H)、8.89 (d, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H)、8.70

10

20

30

40

50

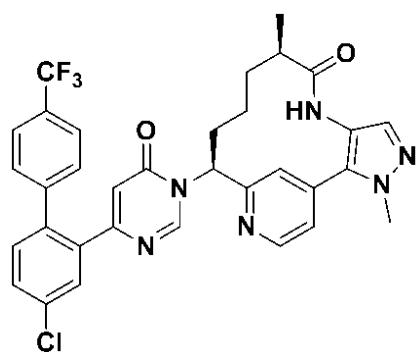
− 8.66 (m, 1H)、7.85 (s, 1H)、7.66−7.61 (m, 2H)、7.57 (d, J=4.6 Hz, 1H)、7.52−7.46 (m, 2H)、7.43−7.29 (m, 4H)、5.93、5.91 (2s, 1H)、5.84 (d, J=11.0 Hz, 1H)、4.01、4.00 (2s, 3H)、2.66−2.60 (m, 1H)、2.32−2.22 (m, 1H)、2.13−2.04 (m, 1H)、1.85−1.75 (m, 1H)、1.50−1.40 (m, 1H)、1.37−1.27 (m, 1H)、0.87 (d, J=6.7 Hz, 3H)、0.45−0.31 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT = 2.01分、純度=100% ; 第X I a因子 Ki = 3,300 nM

【1420】

実施例329

(9R,13S)−13−(4−{5−クロロ−2−[4−(トリフルオロメチル)フェニル]フェニル}−6−オキソ−1,6−ジヒドロピリミジン−1−イル)−3,9−ジメチル−3,4,7,15−テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ−1(18),2(6),4,14,16−ペンタエン−8−オンの調製

【化500】



【1421】

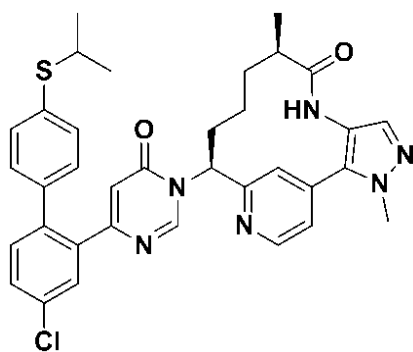
MS (ESI) m/z : 633.1 (M+H)⁺ ; ¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H)、8.82 (s, 1H)、8.64 (d, J=4.9 Hz, 1H)、7.74 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.71−7.64 (m, 4H)、7.59 (d, J=4.9 Hz, 1H)、7.53−7.44 (m, 4H)、6.26 (s, 1H)、5.88 (d, J=9.8 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、2.68−2.59 (m, 1H)、2.32−2.24 (m, 1H)、2.15−2.06 (m, 1H)、1.86−1.77 (m, 1H)、1.51−1.42 (m, 1H)、1.38−1.28 (m, 1H)、0.88 (d, J=6.7 Hz, 3H)、0.48−0.32 (m, 1H) ; HPLC分析 (方法A) : RT = 2.09分、純度=100% ; 第X I a因子 Ki = 380 nM

【1422】

実施例330

(9R,13S)−13−(4−{5−クロロ−2−[4−(プロパン−2−イルスルファニル)フェニル]フェニル}−6−オキソ−1,6−ジヒドロピリミジン−1−イル)−3,9−ジメチル−3,4,7,15−テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ−1(18),2(6),4,14,16−ペンタエン−8−オンの調製

【化501】



【1423】

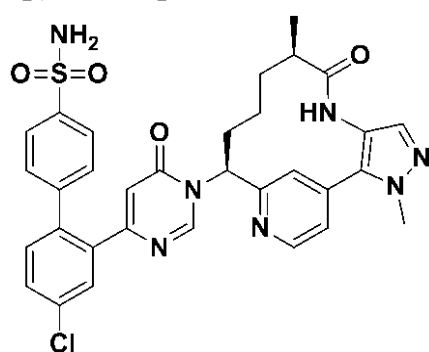
MS (ESI) m/z : 639.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57–7.52 (m, 2H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.82 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.49–3.39 (m, 1H), 2.62–2.55 (m, 1H), 2.27–2.17 (m, 1H), 2.10–2.01 (m, 1H), 1.81–1.72 (m, 1H), 1.46–1.36 (m, 1H), 1.33–1.23 (m, 1H), 1.18 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 6H), 0.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.42–0.28 (m, 1H); HPLC分析 (方法A): RT = 2.25分、純度 = 100%; 第XIa因子 Ki = 400 nM

【1424】

実施例331

4-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)ベンゼン-1-スルホンアミドの調製

【化502】



【1425】

MS (ESI) m/z : 644 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67–7.64 (m, 2H), 7.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.52–7.40 (m, 6H), 6.25 (s, 1H), 5.89 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68–2.60 (m, 1H), 2.33–2.24 (m, 1H), 2.15–2.06 (m, 1H), 1.88–1.78 (m, 1H), 1.51–1.42 (m, 1H), 1.39–1.28 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.48–0.33 (m, 1H); HPLC分析 (方法A): RT = 1.54分、純度 = 100%; 第XIa因子 Ki = 130 nM

【1426】

10

20

30

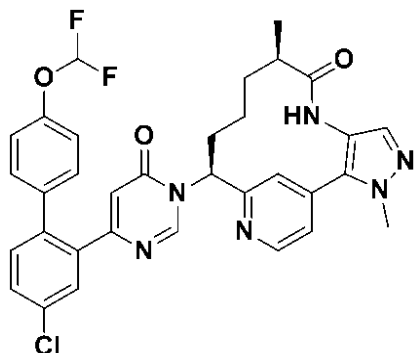
40

50

実施例 3 3 2

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化503】



10

【1427】

MS (ESI) m/z : 631 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.67 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.17-7.11 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.88 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 0.88 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.48-0.33 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT = 1.97分、純度=100%; 第XIa因子 Ki = 180 nM

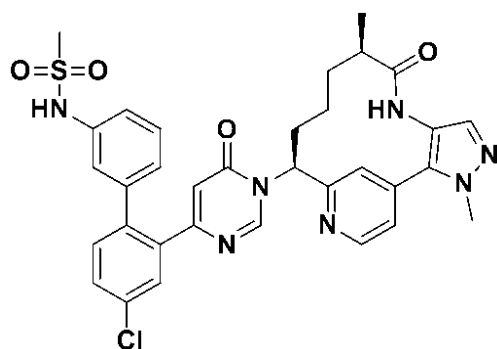
20

【1428】

実施例 3 3 3

N-[3-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)フェニル]メタンスルホンアミドの調製

【化504】



40

【1429】

MS (ESI) m/z : 658 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.69 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.58 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.16 (dd, J=8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.86 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 0.88 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.48-0.33 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT = 1.97分、純度=100%; 第XIa因子 Ki = 180 nM

50

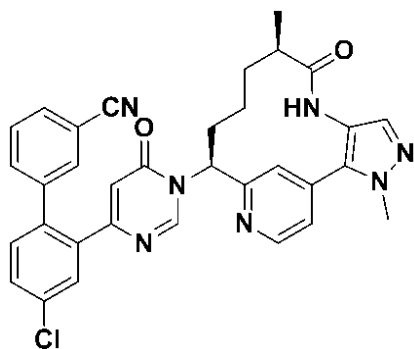
8 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、2.80 (s, 3H)、2.70–2.60 (m, 1H)、2.34–2.24 (m, 1H)、2.15–2.05 (m, 1H)、1.88–1.78 (m, 1H)、1.51–1.42 (m, 1H)、1.39–1.28 (m, 1H)、0.89 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.49–0.35 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT = 1.68分、純度=100%; 第XIa因子 Ki=1,200 nM

【1430】

実施例334

3-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)ベンズニトリルの調製

【化505】



【1431】

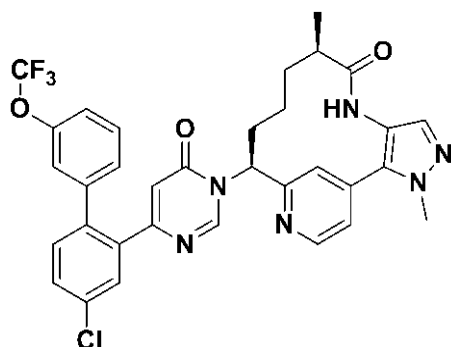
MS (ESI) m/z: 590.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.68 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.80 (dd, J=5.3、2.3 Hz, 1H)、7.74–7.70 (m, 2H)、7.68–7.64 (m, 2H)、7.59–7.51 (m, 4H)、7.47 (s, 1H)、6.31 (s, 1H)、5.86 (d, J=10.4 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、2.70–2.59 (m, 1H)、2.33–2.23 (m, 1H)、2.14–2.04 (m, 1H)、1.86–1.77 (m, 1H)、1.51–1.41 (m, 1H)、1.38–1.28 (m, 1H)、0.88 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.50–0.36 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT = 1.8分、純度=100%; 第XIa因子 Ki=1,600 nM

【1432】

実施例335

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化506】



【1433】

MS (ESI) m/z: 649 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.68 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.80 (dd, J=5.3、2.3 Hz, 1H)、7.74–7.70 (m, 2H)、7.68–7.64 (m, 2H)、7.59–7.51 (m, 4H)、7.47 (s, 1H)、6.31 (s, 1H)、5.86 (d, J=10.4 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、2.70–2.59 (m, 1H)、2.33–2.23 (m, 1H)、2.14–2.04 (m, 1H)、1.86–1.77 (m, 1H)、1.51–1.41 (m, 1H)、1.38–1.28 (m, 1H)、0.88 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.50–0.36 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT = 1.8分、純度=100%; 第XIa因子 Ki=1,600 nM

O-d₆) δ 9.20 (s, 1H)、8.84 (s, 1H)、8.67 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.69 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.67-7.62 (m, 2H)、7.58 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.52 (dt, J=8.1、3.9 Hz, 2H)、7.47 (s, 1H)、7.36 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.32 (d, J=8.2 Hz, 1H)、7.09 (s, 1H)、6.23 (s, 1H)、5.88 (d, J=10.4 Hz, 1H)、4.00 (s, 3H)、2.69-2.60 (m, 1H)、2.33-2.24 (m, 1H)、2.14-2.05 (m, 1H)、1.82-1.72 (m, 1H)、1.51-1.41 (m, 1H)、1.37-1.27 (m, 1H)、0.88 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.49-0.36 (m, 1H) ; HPLC分析(方法A) : RT = 2.13分、純度=100% ; 第X I a因子 Ki = 3,700 nM

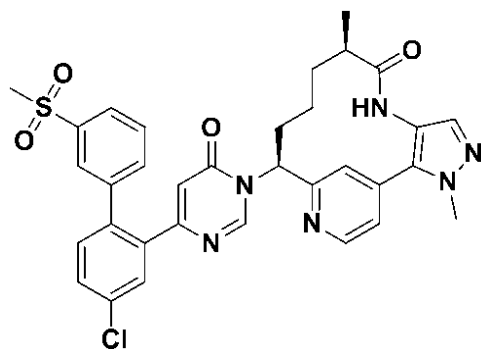
10

【1434】

実施例336

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(3-メタンスルホニルフェニル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化507】



20

【1435】

MS(ESI) m/z : 643 (M+H)⁺ ; ¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ 9.24、9.21 (s, 1H)、9.02、8.79 (2s, 1H)、8.71-8.63 (m, J=14.0、4.9 Hz, 1H)、8.17-7.43 (m, 9H)、7.07、6.32 (2s, 1H)、5.99-5.78 (m, 1H)、4.01 (d, J=1.8 Hz, 3H)、3.91、3.11 (2s, 3H)、2.70-2.59 (m, 1H)、2.41-2.21 (m, 1H)、2.18-2.04 (m, 1H)、1.99-1.75 (m, 1H)、1.54-1.26 (m, 2H)、0.93-0.85 (m, 3H)、0.55-0.35 (m, 1H) ; HPLC分析(方法A) : RT = 1.65分、純度=100% ; 第X I a因子 Ki = 1,200 nM

30

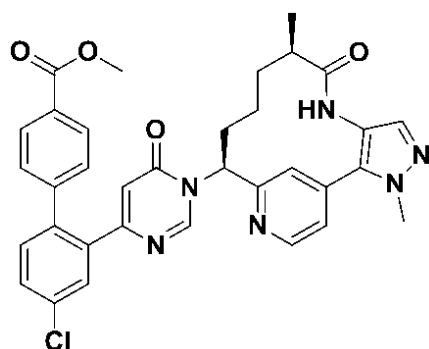
【1436】

実施例337

4-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)安息香酸メチルの調製

40

【化508】



【1437】

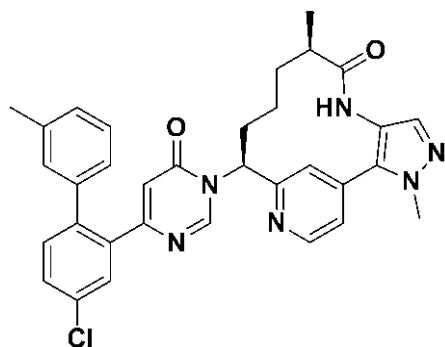
MS (ESI) m/z : 623.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.60–7.56 (m, 2H), 7.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.82–5.75 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.61–2.53 (m, 1H), 2.26–2.16 (m, 1H), 2.09–1.97 (m, 1H), 1.80–1.71 (m, 1H), 1.44–1.19 (m, 2H), 0.81 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.42–0.25 (m, 1H); HPLC分析 (方法A): RT = 1.91分、純度 = 98.6%; 第XIa因子 Ki = 750 nM

【1438】

実施例338

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(3-メチルフェニル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化509】



【1439】

MS (ESI) m/z : 579.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62–7.56 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24–7.18 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.85 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.67–2.60 (m, 1H), 2.35–2.22 (m, 4H), 2.14–2.05 (m, 1H), 1.88–1.78 (m, 1H), 1.51–1.42 (m, 1H), 1.38–1.28 (m, 1H), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.51–0.37 (m, 1H); HPLC分析 (方法A): RT = 2.03分、純度 = 100%; 第XIa因子 Ki = 1,400 nM

【1440】

10

20

30

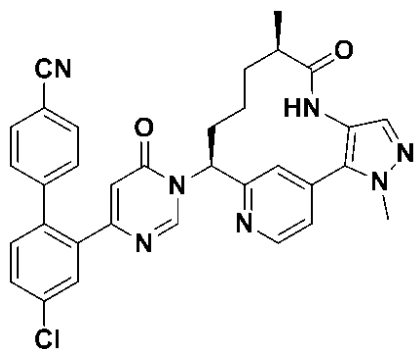
40

50

実施例 339

4-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)ベンゾニトリルの調製

【化510】



【1441】

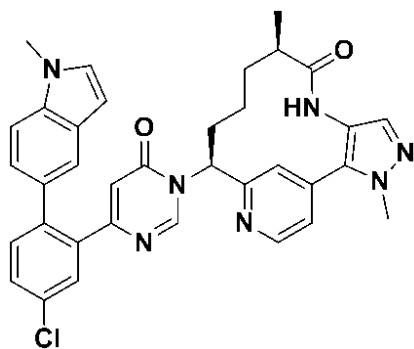
MS (ESI) m/z : 590.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H)、8.79 (s, 1H)、8.67 (d, J=4.9 Hz, 1H)、7.80 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.73 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.69-7.64 (m, 2H)、7.59 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.50 (d, J=8.2 Hz, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.43 (d, J=8.5 Hz, 2H)、6.29 (s, 1H)、5.87 (d, J=10.1 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、2.69-2.60 (m, 1H)、2.33-2.23 (m, 1H)、2.15-2.06 (m, 1H)、1.87-1.78 (m, 1H)、1.52-1.42 (m, 1H)、1.38-1.28 (m, 1H)、0.88 (d, J=6.7 Hz, 3H)、0.49-0.33 (m, 1H); HPLC分析 (方法A): RT = 1.8分、純度=100%; XIa因子 Ki = 290 nM

【1442】

実施例 340

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化511】



【1443】

MS (ESI) m/z : 618.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H)、8.90 (s, 1H)、8.68 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.72 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.61 (s, 1H)、7.60-7.55 (m, 2H)、7.47-7.43 (m, 3H)、7.39-7.33 (m, 2H)、6.96 (dd, J=8.5、1.2 Hz, 1H)、6.40 (d, J=3.1 Hz, 1H)、5.98 (s, 1H)、5.82 (d, J=10.7 Hz, 1H)、4.00 (s

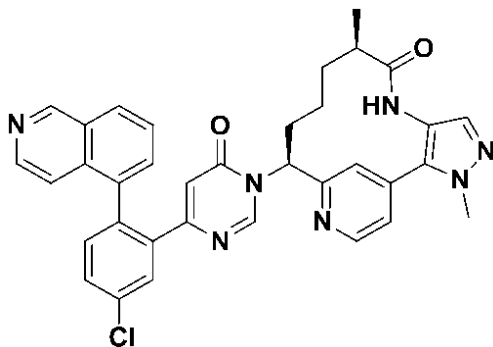
, 3 H)、3.79 (s, 3 H)、2.66–2.59 (m, 1 H)、2.33–2.24 (m, 1 H)、2.13–2.03 (m, 1 H)、1.85–1.77 (m, 1 H)、1.49–1.40 (m, 1 H)、1.37–1.27 (m, 1 H)、0.87 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H)、0.45–0.32 (m, 1 H) ; HPLC 分析 (方法 A) : RT = 2.02 分、純度 = 100 % ; 第 X I a 因子 $K_i = 1,300$ nM

【1444】

実施例 341

(9R,13S)–13–{4–[5–クロロ–2–(イソキノリン–5–イル)フェニル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル}–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化512】



【1445】

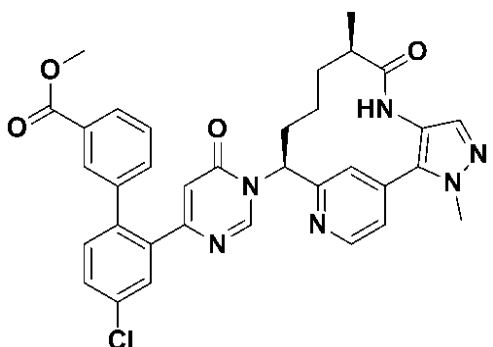
MS (ESI) m/z : 616 ($M+H$)⁺ ; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.48 (d, $J=16.8$ Hz, 1 H)、9.17 (s, 1 H)、8.66–8.58 (m, 2 H)、8.43 (br s, 1 H)、8.24 (t, $J=9.3$ Hz, 1 H)、7.90 (t, $J=1.8$ Hz, 1 H)、7.82–7.69 (m, 3 H)、7.56–7.51 (m, 2 H)、7.48 (dd, $J=8.2, 3.4$ Hz, 1 H)、7.45–7.38 (m, 2 H)、6.00 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H)、5.69 (d, $J=10.4$ Hz, 1 H)、3.99 (s, 3 H)、2.63–2.57 (m, 1 H)、2.19–1.96 (m, 2 H)、1.73–1.59 (m, 1 H)、1.45–1.34 (m, 1 H)、1.31–1.20 (m, 1 H)、0.85 (d, $J=5.2$ Hz, 3 H)、0.41–0.28 (m, 1 H) ; HPLC 分析 (方法 B) : RT = 1.32 分、純度 = 100 % ; 第 X I a 因子 $K_i = 6,500$ nM

【1446】

実施例 342

3–(4–クロロ–2–{1–[(9R,13S)–3,9–ジメチル–8–オキソ–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–13–イル]–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–4–イル}フェニル)安息香酸メチルの調製

【化513】



【1447】

10

20

30

40

50

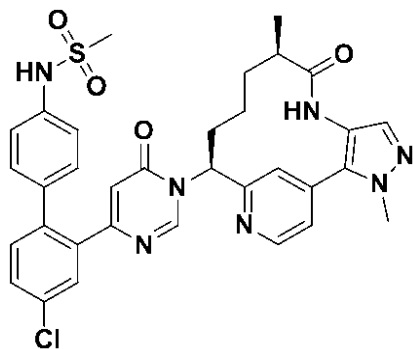
MS (ESI) m/z : 623.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、DM SO-d₆) δ 9.21 (s, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.65 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.93–7.89 (m, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.71 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.66–7.63 (m, 2H)、7.58 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.54–7.46 (m, 4H)、6.23 (s, 1H)、5.86 (d, J=9.8 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.78 (s, 3H)、2.67–2.59 (m, 1H)、2.31–2.22 (m, 1H)、2.14–2.05 (m, 1H)、1.83–1.74 (m, 1H)、1.51–1.41 (m, 1H)、1.37–1.27 (m, 1H)、0.88 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.50–0.36 (m, 1H); HPLC分析 (方法A): RT = 1.87分、純度=100%; 第XIa因子 Ki=2,200 nM

【1448】

実施例343

N-[4-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)フェニル]メタンスルホンアミドの調製

【化514】



【1449】

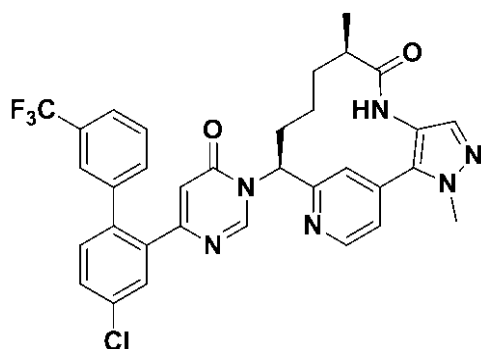
MS (ESI) m/z : 657.9 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz、DM SO-d₆) δ 9.21 (s, 1H)、8.86 (s, 1H)、8.70 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.70 (d, J=2.4 Hz, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.62–7.56 (m, 2H)、7.50–7.42 (m, 2H)、7.30–7.25 (m, 1H)、7.22–7.14 (m, 4H)、6.11 (s, 1H)、5.86 (d, J=8.9 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、2.99 (s, 3H)、2.68–2.61 (m, 1H)、2.34–2.23 (m, 1H)、2.16–2.06 (m, 1H)、1.88–1.78 (m, 1H)、1.53–1.28 (m, 2H)、0.88 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.51–0.33 (m, 1H); HPLC分析 (方法B): RT = 1.63分、純度=97.8%; 第XIa因子 Ki=450 nM

【1450】

実施例344

(9R,13S)-13-(4-{5-クロロ-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]フェニル}-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル)-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 5 1 5】



【1 4 5 1】

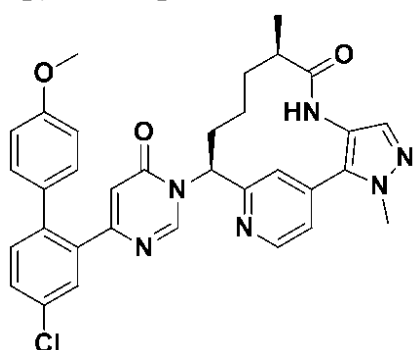
MS (ESI) m/z : 633 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H)、8.79 (s, 1H)、8.65 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.73–7.64 (m, 4H)、7.61–7.54 (m, 4H)、7.52–7.46 (m, 2H)、6.30 (s, 1H)、5.86 (d, J=10.4 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、2.67–2.59 (m, 1H)、2.33–2.23 (m, 1H)、2.14–2.05 (m, J=12.1、12.1 Hz, 1H)、1.82–1.73 (m, 1H)、1.50–1.41 (m, 1H)、1.37–1.27 (m, 1H)、0.88 (d, J=6.7 Hz, 3H)、0.52–0.38 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT = 2.06分、純度=100%; 第XIa因子 Ki = 4,800 nM

【1 4 5 2】

実施例 3 4 5

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化 5 1 6】



【1 4 5 3】

MS (ESI) m/z : 595 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H)、8.89 (s, 1H)、8.69 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.68–7.64 (m, 2H)、7.60–7.56 (m, 2H)、7.47 (s, 1H)、7.41 (d, J=8.2 Hz, 1H)、7.15 (d, J=8.5 Hz, 2H)、6.90 (d, J=8.9 Hz, 2H)、6.08 (s, 1H)、5.87 (d, J=10.1 Hz, 1H)、4.01 (s, 3H)、3.76 (s, 3H)、2.68–2.60 (m, 1H)、2.34–2.26 (m, 1H)、2.16–2.06 (m, 1H)、1.89–1.79 (m, 1H)、1.51–1.42 (m, 1H)、1.39–1.28 (m, 1H)、0.88 (d, J=7.0 Hz, 3H)、0.48–0.35 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT = 1.89分、純度=100%; 第XIa因子 Ki = 350 nM

【1 4 5 4】

実施例 3 4 6

10

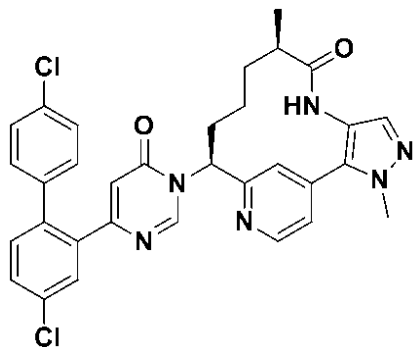
20

30

40

50

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(4-クロロフェニル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製
【化517】



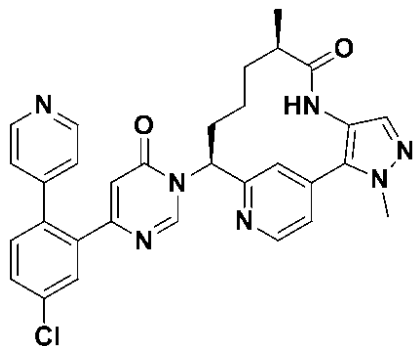
【1455】

MS (ESI) m/z : 599 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.68 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.88 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 0.88 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.49-0.34 (m, 1H); HPLC分析 (方法B): RT = 2分、純度=95.5%; 第XIa因子 Ki = 220 nM

【1456】

実施例347

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(ピリジン-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製
【化518】



【1457】

MS (ESI) m/z : 566.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.68 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J=5.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (d, J=5.8 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.87 (d, J=10.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.3

10

20

30

40

50

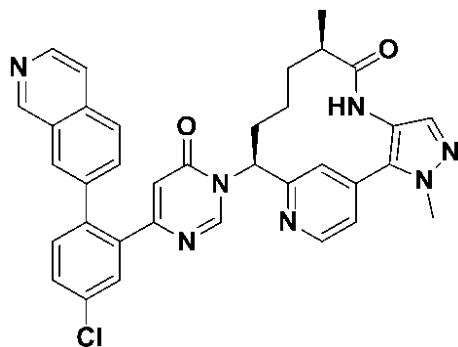
3-2.23 (m, 1H)、2.15-2.06 (m, 1H)、1.88-1.78 (m, 1H)、1.52-1.42 (m, 1H)、1.38-1.28 (m, 1H)、0.88 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H)、0.48-0.35 (m, 1H); HPLC分析(方法A): $R_T=1.52$ 分、純度=98.9%; 第XIa因子 $K_i=2,000\text{ nM}$

【1458】

実施例348

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(イソキノリン-7-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化519】



【1459】

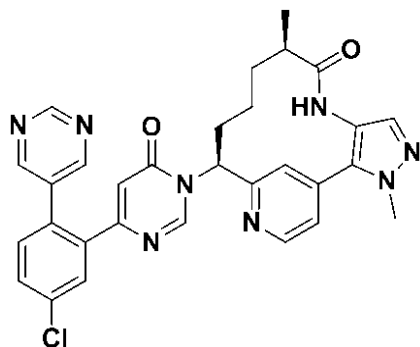
MS(ESI) m/z : 616 ($M+H$)⁺; ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 2H)、8.73 (s, 1H)、8.60 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H)、8.50 (d, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.90 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H)、7.86 (d, $J=5.5\text{ Hz}$, 1H)、7.75 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H)、7.70-7.66 (m, 1H)、7.63-7.56 (m, 3H)、7.53 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)、7.45 (s, 1H)、6.22 (s, 1H)、5.82-5.74 (m, 1H)、3.98 (s, 3H)、2.66-2.59 (m, 1H)、2.25-2.16 (m, 1H)、2.07-1.99 (m, 1H)、1.83-1.74 (m, 1H)、1.48-1.38 (m, 1H)、1.35-1.25 (m, 1H)、0.85 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H)、0.47-0.32 (m, 1H); HPLC分析(方法A): $R_T=1.77$ 分、純度=94.8%; 第XIa因子 $K_i=260\text{ nM}$ 、血漿カリクレイン $K_i=3,600\text{ nM}$

【1460】

実施例349

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(ピリミジン-5-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[1.2.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

【化520】



【1461】

10

20

30

40

50

MS (ESI) m/z : 567 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H)、9.16 (s, 1H)、8.80 (s, 1H)、8.71–8.66 (m, 3H)、7.79 (d, J=2.1 Hz, 1H)、7.73 (dd, J=8.2、1.8 Hz, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.62 (d, J=8.2 Hz, 1H)、7.58 (d, J=4.9 Hz, 1H)、7.48 (s, 1H)、6.46 (s, 1H)、5.89 (d, J=10.4 Hz, 1H)、4.02 (s, 3H)、2.69–2.61 (m, 1H)、2.33–2.23 (m, 1H)、2.16–2.07 (m, J=13.7 Hz, 1H)、1.87–1.78 (m, 1H)、1.52–1.43 (m, 1H)、1.38–1.28 (m, 1H)、0.89 (d, J=6.7 Hz, 3H)、0.48–0.35 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT = 1.4分、純度=100%; 第XIa因子 Ki = 16 nM、血漿カリクレイン Ki = 3,000 nM

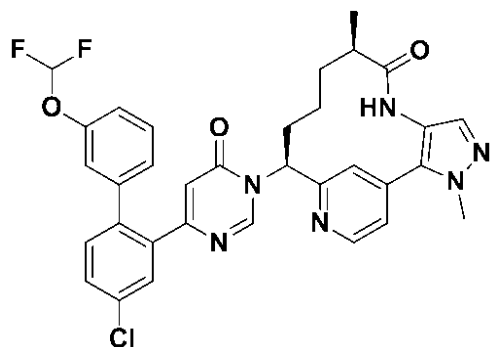
10

【1462】

実施例350

2-[4-(4-クロロ-2-{1-[(9R,13S)-3,9-ジメチル-8-オキソ-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-13-イル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル}フェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸エチルの調製

【化521】



20

【1463】

MS (ESI) m/z : 631.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (s, 1H)、8.84 (s, 1H)、8.67 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.69 (d, J=1.8 Hz, 1H)、7.66–7.46 (m, 6H)、7.43–7.38 (m, 1H)、7.16–7.11 (m, 2H)、7.00 (br s, 1H)、6.20 (s, 1H)、5.89–5.82 (m, 1H)、4.01 (s, 3H)、2.68–2.60 (m, 1H)、2.33–2.23 (m, 1H)、2.13–2.04 (m, J=7.0 Hz, 1H)、1.86–1.77 (m, 1H)、1.52–1.42 (m, 1H)、1.38–1.28 (m, 1H)、0.89 (d, J=6.7 Hz, 3H)、0.51–0.37 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT = 1.99分、純度=96.9%; 第XIa因子 Ki = 600 nM

30

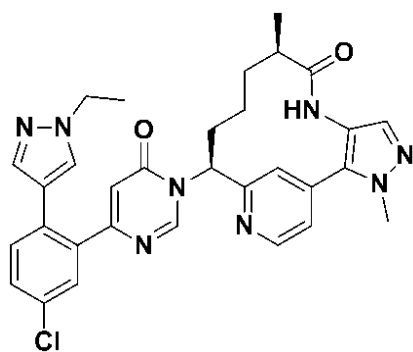
【1464】

実施例351

(9R,13S)-13-{4-[5-クロロ-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-1-イル}-3,9-ジメチル-3,4,7,15-テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ-1(18),2(6),4,14,16-ペンタエン-8-オンの調製

40

【化 5 2 2】



【1 4 6 5】

MS (ESI) m/z : 583.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.98 (s, 1H)、8.75 (d, J =5.1 Hz, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.60 (s, 1H)、7.56–7.52 (m, 2H)、7.49 (s, 1H)、7.48–7.47 (m, 2H)、7.36 (s, 1H)、6.39 (s, 1H)、6.02 (dd, J =12.7、4.3 Hz, 1H)、4.12 (q, J =7.3 Hz, 2H)、4.05 (s, 3H)、2.76–2.67 (m, 1H)、2.39–2.29 (m, 1H)、2.14–2.00 (m, 2H)、1.67–1.43 (m, 2H)、1.37 (t, J =7.3 Hz, 3H)、1.01 (d, J =6.8 Hz, 3H)、0.79–0.64 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT = 1.55分、純度=95.5%; 第XIa因子

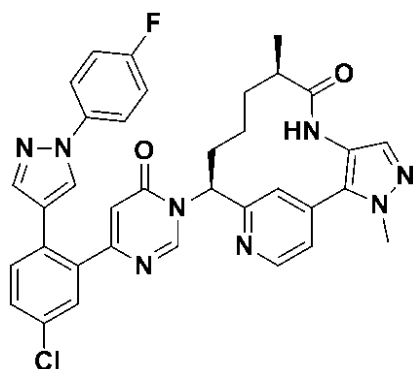
Ki = 96 nM

【1 4 6 6】

実施例 3 5 2

(9R, 13S)–13–(4–{5–クロロ–2–[1–(4–フルオロフェニル)–1H–ピラゾール–4–イル]フェニル}–6–オキソ–1,6–ジヒドロピリミジン–1–イル)–3,9–ジメチル–3,4,7,15–テトラアザトリシクロ[12.3.1.0^{2,6}]オクタデカ–1(18),2(6),4,14,16–ペンタエン–8–オンの調製

【化 5 2 3】



【1 4 6 7】

MS (ESI) m/z : 649.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H)、8.95 (s, 1H)、8.62 (d, J =5.2 Hz, 1H)、8.53 (s, 1H)、7.83 (dd, J =8.9、4.6 Hz, 2H)、7.70 (s, 1H)、7.67–7.56 (m, 5H)、7.49 (s, 1H)、7.36 (t, J =8.7 Hz, 2H)、6.46 (s, 1H)、5.96 (d, J =10.7 Hz, 1H)、4.03 (s, 3H)、2.70–2.62 (m, 1H)、2.38–2.28 (m, 1H)、2.18–2.10 (m, 1H)、1.94–1.85 (m, 1H)、1.54–1.45 (m, 1H)、1.41–1.31 (m, 1H)、0.90 (d, J =6.7 Hz, 3H)、0.51–0.38 (m, 1H); HPLC分析(方法A): RT = 1.99分、純度=100%; 第XIa因子 Ki = 7 nM

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I			
C 0 7 D	519/00	(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

- (72)発明者 ジェイムズ・アール・コート
アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、ペニントンーロッキー・ヒル・ロード
311番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 インダワティ・デ・ルッカ
アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、ペニントンーロッキー・ヒル・ロード
311番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ファン・ティアナン
アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、ペニントンーロッキー・ヒル・ロード
311番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ウー・ヤン
アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、ペニントンーロッキー・ヒル・ロード
311番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ワン・ユーフェン
アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、ペニントンーロッキー・ヒル・ロード
311番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 アンドリュー・ケイ・ディルガー
アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、ペニントンーロッキー・ヒル・ロード
311番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 クマール・バラシャンムガ・パビセッティ
アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、ペニントンーロッキー・ヒル・ロード
311番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ウィリアム・アール・ユーイング
アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、ペニントンーロッキー・ヒル・ロード
311番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 イェヘン・ジュー
アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、ペニントンーロッキー・ヒル・ロード
311番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ルース・アール・ウェクスラー
アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、ペニントンーロッキー・ヒル・ロード
311番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ドナルド・ジェイ・ピー・ピント
アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、ペニントンーロッキー・ヒル・ロード
311番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 マイケル・ジェイ・オーワット
アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、ペニントンーロッキー・ヒル・ロード
311番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 レオン・エム・スミス・ザ・セカンド
アメリカ合衆国08534ニュージャージー州ペニントン、ペニントンーロッキー・ヒル・ロード
311番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 特表2013-519678 (JP, A)
国際公開第2013/093484 (WO, A1)
国際公開第2013/022814 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
CAplus/REGISTRY (STN)