

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7058322号
(P7058322)

(45)発行日 令和4年4月21日(2022.4.21)

(24)登録日 令和4年4月13日(2022.4.13)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/18 (2006.01)

C 0 7 D 471/18

C S P

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/04

A 6 1 K 31/439(2006.01)

A 6 1 K 31/439

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/496(2006.01)

A 6 1 K 31/496

請求項の数 25 (全125頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-512769(P2020-512769)

(86)(22)出願日 平成30年5月8日(2018.5.8)

(65)公表番号 特表2020-519687(P2020-519687
A)

(43)公表日 令和2年7月2日(2020.7.2)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/031593

(87)国際公開番号 WO2018/208769

(87)国際公開日 平成30年11月15日(2018.11.15)

審査請求日 令和3年4月21日(2021.4.21)

(31)優先権主張番号 62/502,867

(32)優先日 平成29年5月8日(2017.5.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 519399464

エンタシス・セラピューティックス、イ
ンコーポレーテッドアメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2
4 5 1 , ウォルサム , ゲートハウス・ド
ライブ 3 5

(74)代理人 100140109

弁理士 小野 新次郎

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100120112

中西 基晴

(74)代理人 100135415

最終頁に続く

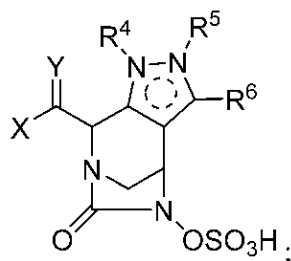
(54)【発明の名称】 細菌感染症を治療するための化合物および方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式：

【化1】



の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Xが、H、CN、C(O)NR¹R²、NR¹R²または任意選択でNH C(O)R⁸もしくはS(O)NH₂で置換された(C₁~C₆)アルキルであり；

YがNOR³であるか；結合している原子と一緒になったR³およびXが、それぞれが(C₁~C₆)アルキル、C=O、C(O)OHおよびC(O)O(C₁~C₆)アルキルから選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換された4~6員ヘテロシクリルまたは5~6員ヘテロアリールを形成し、前記(C₁~C₆)アルキルが任意選択で、OH、

(C₁ ~ C₆) アルコキシ、フェニルおよび 5 ~ 6 員ヘテロアリアルから選択される 1 つまたは複数の基で置換されており、前記 5 ~ 6 員ヘテロアリアルが任意選択で、NH₂、NH(C₁ ~ C₆) アルキルおよび N((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ で置換されており；R¹ および R² がそれぞれ独立に、水素、シアノ、C(O)NH₂、NH₂、OH、(C₁ ~ C₆) アルコキシまたは任意選択で 1 つもしくは複数の R⁷ で置換された (C₁ ~ C₆) アルキルであり；

R³ が、水素、C(O)(C₁ ~ C₆) アルキル、C(O)NR^dR^e、SO₂NH₂、SO₂OH または任意選択で 1 つもしくは複数の R⁷ で置換された (C₁ ~ C₆) アルキルであり；

R⁴、R⁵ および R⁶ がそれぞれ独立に、水素、(C₁ ~ C₆) アルキルまたは C(O)NR^aR^b であり、R⁴、R⁵ および R⁶ に関する前記 (C₁ ~ C₆) アルキルが任意選択で、1 つまたは複数の R⁷ で置換されており、ただし、R⁴ および R⁵ のうち少なくとも一方が水素ではなく、R⁴ および R⁵ が結合している対応する窒素が、隣接する環原子と二重結合を介して結合している場合、R⁴ および R⁵ は存在せず；

R⁷ がそれぞれ独立に、ハロ、OH、OR^c、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、CN、4 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 6 員ヘテロアリアル、フェニル、C(=NH)NH₂、NHC(=NH)NH₂、NR^dR^e、C(O)OH、C=NO(C₁ ~ C₆) アルキルNH₂、NHC(O)(C₁ ~ C₆) アルキル、C(O)NR^dR^e、SO₂R^f および S(O)R^f から選択され、前記 5 ~ 6 員ヘテロアリアルが任意選択で、NH₂ で置換されており、前記フェニルが任意選択で、NH₂ で置換されており；

R^a、R^b、R^d および R^e がそれぞれ独立に、水素、OH、(C₁ ~ C₆) アルキル、(C₁ ~ C₆) アルコキシ、フェニル、OSO₂OH、4 ~ 6 員シクロアルキル、4 ~ 6 員ヘテロシクリル、または 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、R^a、R^b、R^d および R^e に関する前記 (C₁ ~ C₆) アルキルおよび (C₁ ~ C₆) アルコキシが任意選択でかつ独立に、OH、NH₂、C(O)OH、C(O)O(C₁ ~ C₆) アルキル、NHC(O)NH₂、NHC(O)NH(C₁ ~ C₆) アルキル、C(O)NH₂、NHC(O)N((C₁ ~ C₆) アルキル)₂、NHC(O)(C₁ ~ C₆) アルキル、NHC(O)ハロ(C₁ ~ C₆) アルキル、4 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 6 員ヘテロアリアル、NH(C₁ ~ C₆) アルキル、および N((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ から選択される 1 つまたは複数の基で置換されており、R^a、R^b、R^d および R^e に関する前記フェニル、4 ~ 6 員ヘテロシクリル、4 ~ 6 員シクロアルキルおよび 5 ~ 6 員ヘテロアリアル、ならびに R^a、R^b、R^d および R^e の (C₁ ~ C₆) アルキルおよび (C₁ ~ C₆) アルコキシに関する前記 5 ~ 6 員の任意選択のヘテロアリアル基が任意選択でかつ独立に、(C₁ ~ C₆) アルキル、NH₂、NH(C₁ ~ C₆) アルキル、および -N((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ から選択される 1 つまたは複数の基で置換されており；

R^c が、C(=NH)NH₂、C(=NH)NH(5 ~ 6 員ヘテロシクリル)、C(=NH)NH(C₁ ~ C₆) アルキル、NHC(=NH)NH₂、-NR^dR^e、C(O)NR^dR^e、SO₂R^f および SOR^f から選択される 1 つまたは複数の基で任意選択で置換されたフェニルであり、前記基 C(=NH)NH(C₁ ~ C₆) アルキルの前記 (C₁ ~ C₆) アルキルが任意選択で、NH₂、NH(C₁ ~ C₆) アルキル、および N((C₁ ~ C₆) アルキル)₂ から選択される 1 つまたは複数の基で置換されており；

R^f が水素または (C₁ ~ C₆) アルキルであり；

R^g が、C=O および (C₁ ~ C₆) アルキルから選択される 1 つまたは複数の基で任意選択で置換された 4 ~ 6 員ヘテロシクリルである、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記化合物が式：

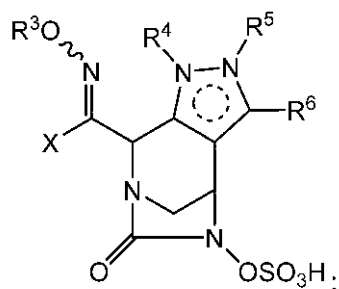
10

20

30

40

【化 2】



10

のものまたはその薬学的に許容される塩であり、式中、
 Xが、H、CN、C(O)NR¹R²、NR¹R²または(C₁～C₆)アルキルであり；
 R¹およびR²がそれぞれ独立に、水素、シアノまたは任意選択で1つもしくは複数のR⁷で置換された(C₁～C₆)アルキルであり；
 R³が、水素または任意選択で1つもしくは複数のR⁷で置換された(C₁～C₆)アルキルであり；

R⁴、R⁵およびR⁶がそれぞれ独立に、水素、(C₁～C₆)アルキルまたはC(O)NR^aR^bであり、R⁴、R⁵およびR⁶に関する前記(C₁～C₆)アルキルが任意選択で、1つまたは複数のR⁷で置換されており、ただし、R⁴およびR⁵のうち少なくとも一方が水素ではなく、R⁴およびR⁵が結合している対応する窒素原子が、隣接する環原子と二重結合を介して結合している場合、R⁴およびR⁵は存在せず；

20

R⁷がそれぞれ独立に、ハロ、OH、OR^c、(C₁～C₆)アルコキシ、CN、4～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、フェニル、C(=NH)NH₂、NHC(=NH)NH₂、NR^dR^e、C(O)NR^dR^e、SO₂R^fおよびS(O)R^fから選択され；

R^a、R^b、R^dおよびR^eがそれぞれ独立に、水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、フェニル、4～6員ヘテロシクリルまたは5～6員ヘテロアリールであり、R^a、R^b、R^dおよびR^eに関する前記(C₁～C₆)アルキルおよび(C₁～C₆)アルコキシが任意選択でかつ独立に、NH₂、NH(C₁～C₆)アルキルおよびN((C₁～C₆)アルキル)₂から選択される1つまたは複数の基で置換されており、R^a、R^b、R^dおよびR^eに関する前記フェニル、4～6員ヘテロシクリルおよび5～6員ヘテロアリールが任意選択でかつ独立に、(C₁～C₆)アルキル、NH₂、NH(C₁～C₆)アルキルおよびN((C₁～C₆)アルキル)₂から選択される1つまたは複数の基で置換されており；

30

R^cが、C(=NH)NH₂、C(=NH)NH(C₁～C₆)アルキル、NHC(=NH)NH₂、NR^dR^e、C(O)NR^dR^e、SO₂R^fおよびSOR^fから選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されたフェニルであり、前記基C(=NH)NH(C₁～C₆)アルキルの前記(C₁～C₆)アルキルが任意選択で、NH₂、NH(C₁～C₆)アルキルおよびN((C₁～C₆)アルキル)₂から選択される1つまたは複数の基で置換されており；

40

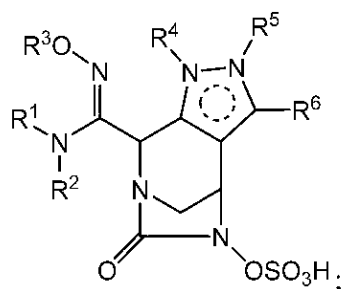
R^fが水素または(C₁～C₆)アルキルである、
 請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記化合物が式：

50

【化 3】



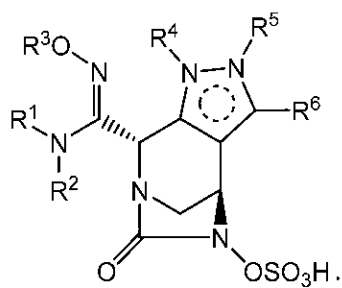
10

のものまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記化合物が式：

【化 4】



20

のものまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R³ が、水素または任意選択でアミノで置換された (C₁ ～ C₆) アルキルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R³ が水素である、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 7】

R¹ が水素であり、R² が (C₁ ～ C₆) アルキルである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

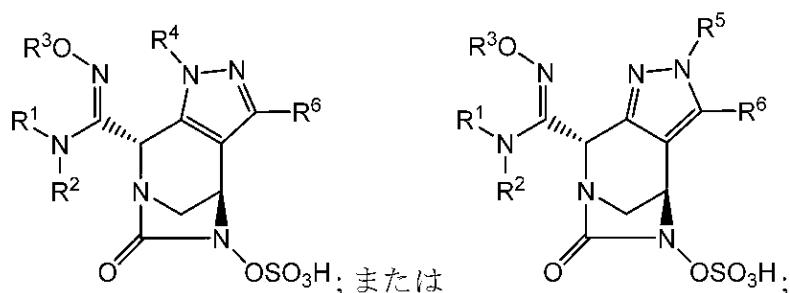
【請求項 8】

R¹ が水素であり、R² がメチルである、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

前記化合物が式：

【化 5】



50

のものまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^6 が、水素、 $C(O)NR^aR^b$ または任意選択で OR^c で置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R^a が水素であり； R^b が、1 つもしくは複数の $(C_1 \sim C_6)$ アルキルまたは任意選択で OR^c で置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルで任意選択で置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり； R^c が、任意選択で $C(=NH)NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル NH_2 で置換されたフェニルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

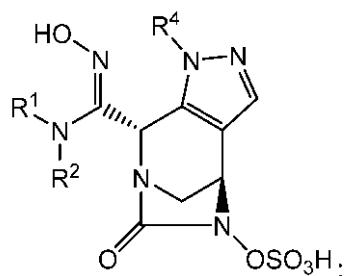
【請求項 12】

R^a が水素であり、 R^b が、任意選択で 1 つまたは複数の $(C_1 \sim C_6)$ アルキルで置換されたピラゾリルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

前記化合物が式：

【化 6】



20

のものまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 14】

R^4 が、 $C(O)NR^aR^b$ または任意選択で NH_2 で置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり； R^a が水素であり； R^b が、任意選択で NH_2 で置換された $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである、請求項 1 ~ 9 および 13 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

R^4 が $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである、請求項 1 ~ 9、13 および 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

R^4 がメチルである、請求項 1 ~ 9 および 13 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

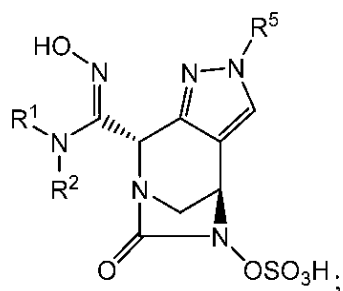
40

【請求項 17】

前記化合物が式：

50

【化 7】



10

のものまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

R⁵ が、C(O)NR^aR^b または任意選択で NH₂ で置換された (C₁ ~ C₆) アルキルであり；R^a が水素であり；R^b が、任意選択で NH₂ で置換された (C₁ ~ C₆) アルキルである、請求項 1 ～ 9 および 17 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

R⁵ が (C₁ ~ C₆) アルキルである、請求項 1 ～ 9、17 および 18 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 20】

R⁵ がメチルである、請求項 1 ～ 9 および 17 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

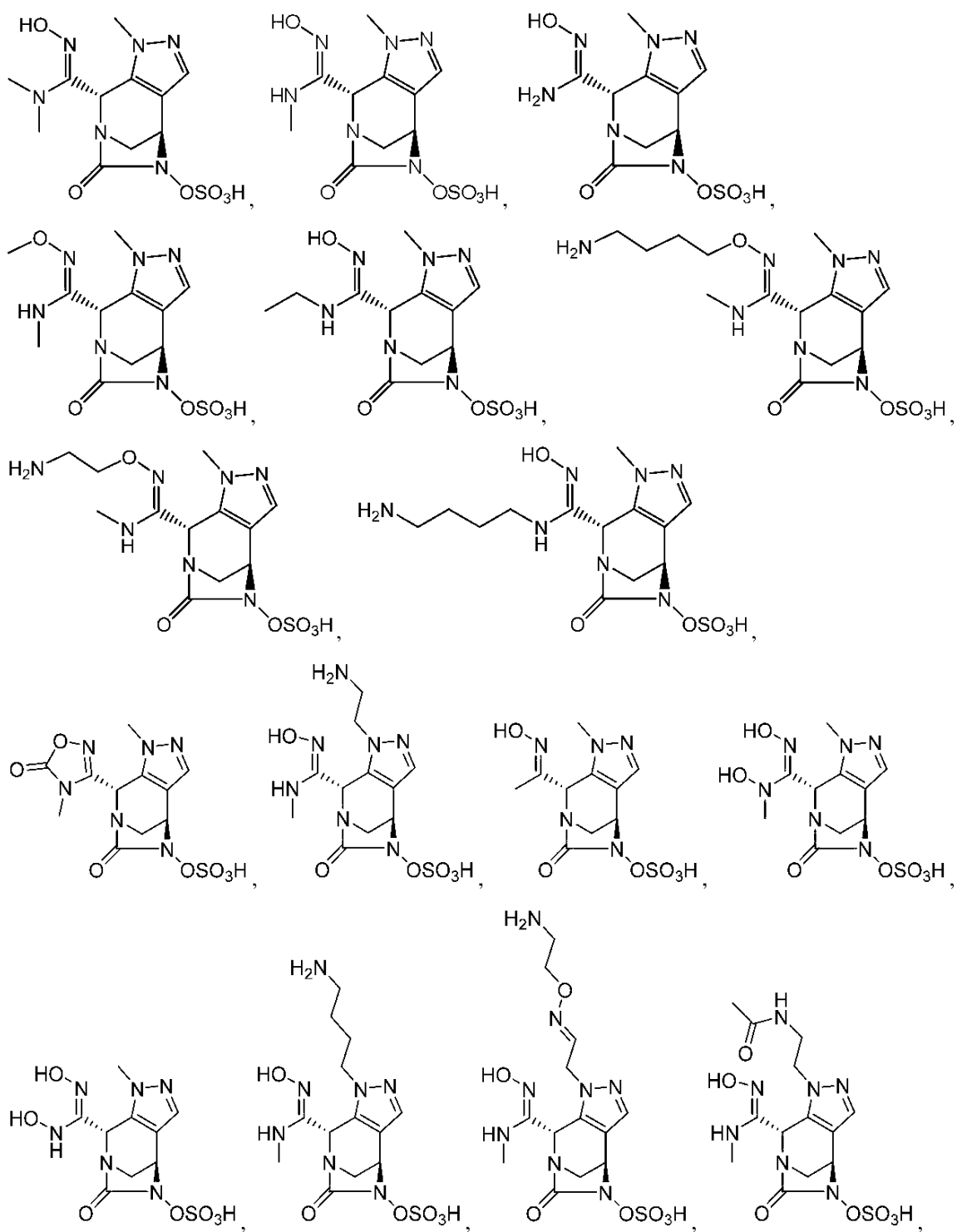
前記化合物が、式：

30

40

50

【化 8 - 1】



10

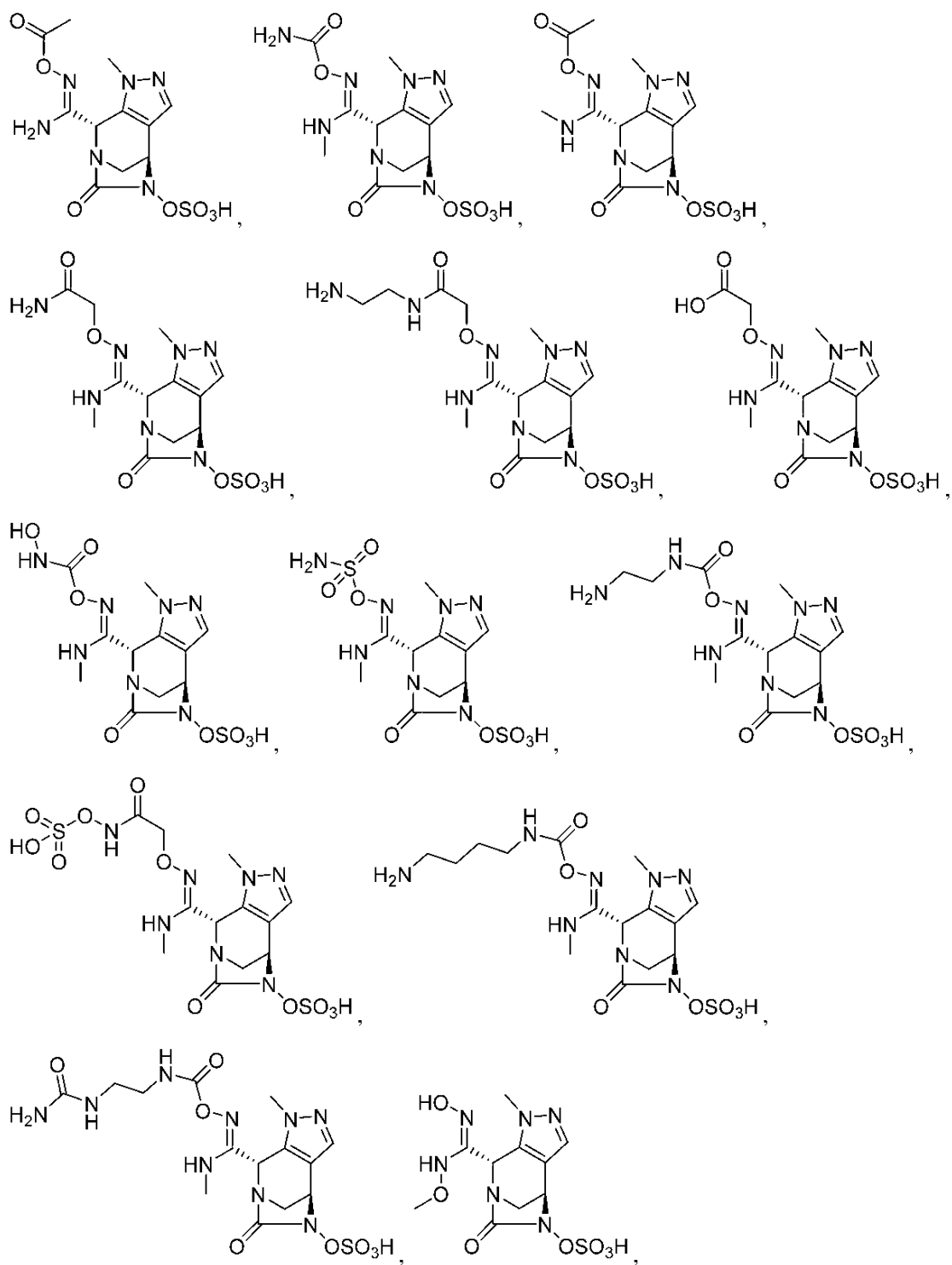
20

30

40

50

【化 8 - 2】



10

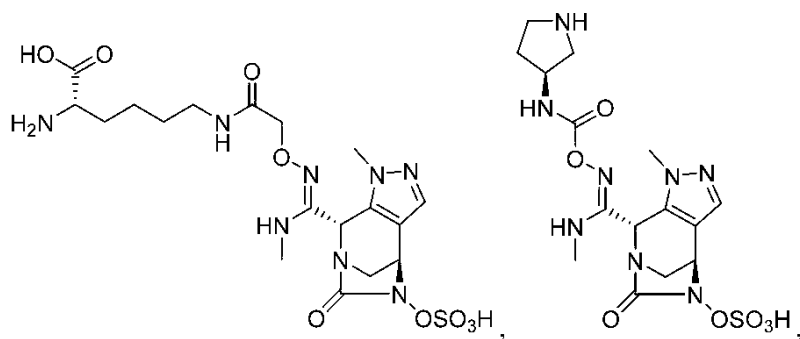
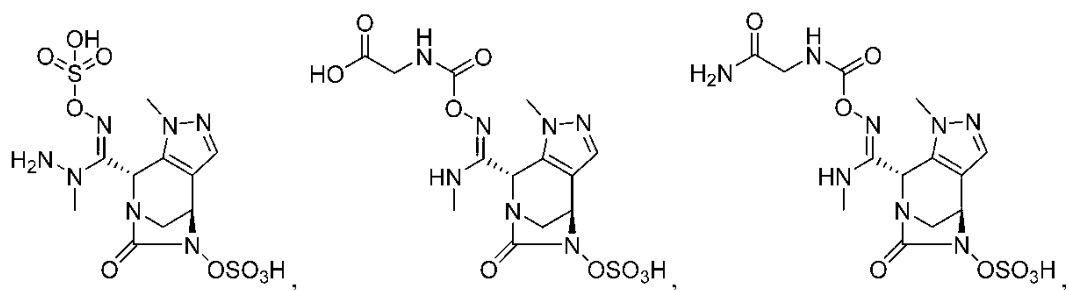
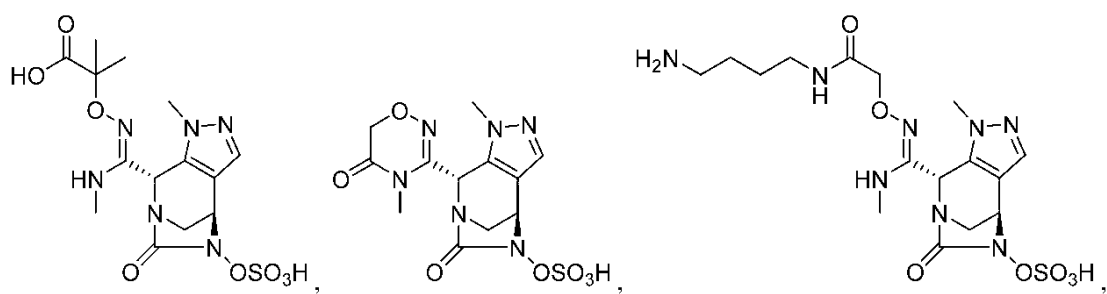
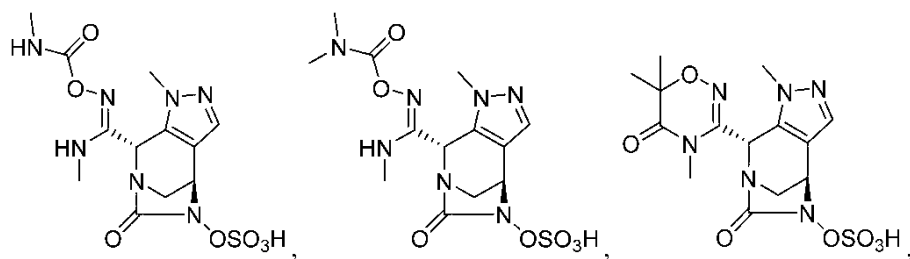
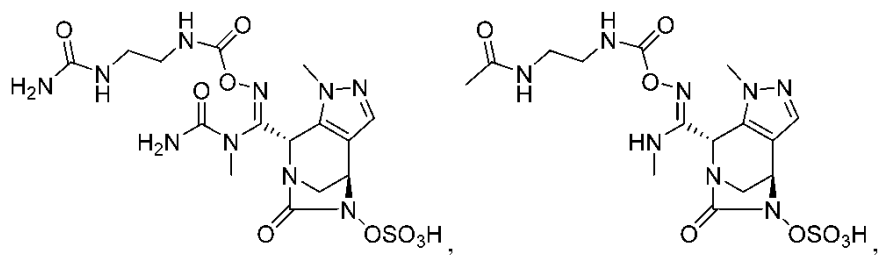
20

30

40

50

【化 8 - 3】



10

20

30

40

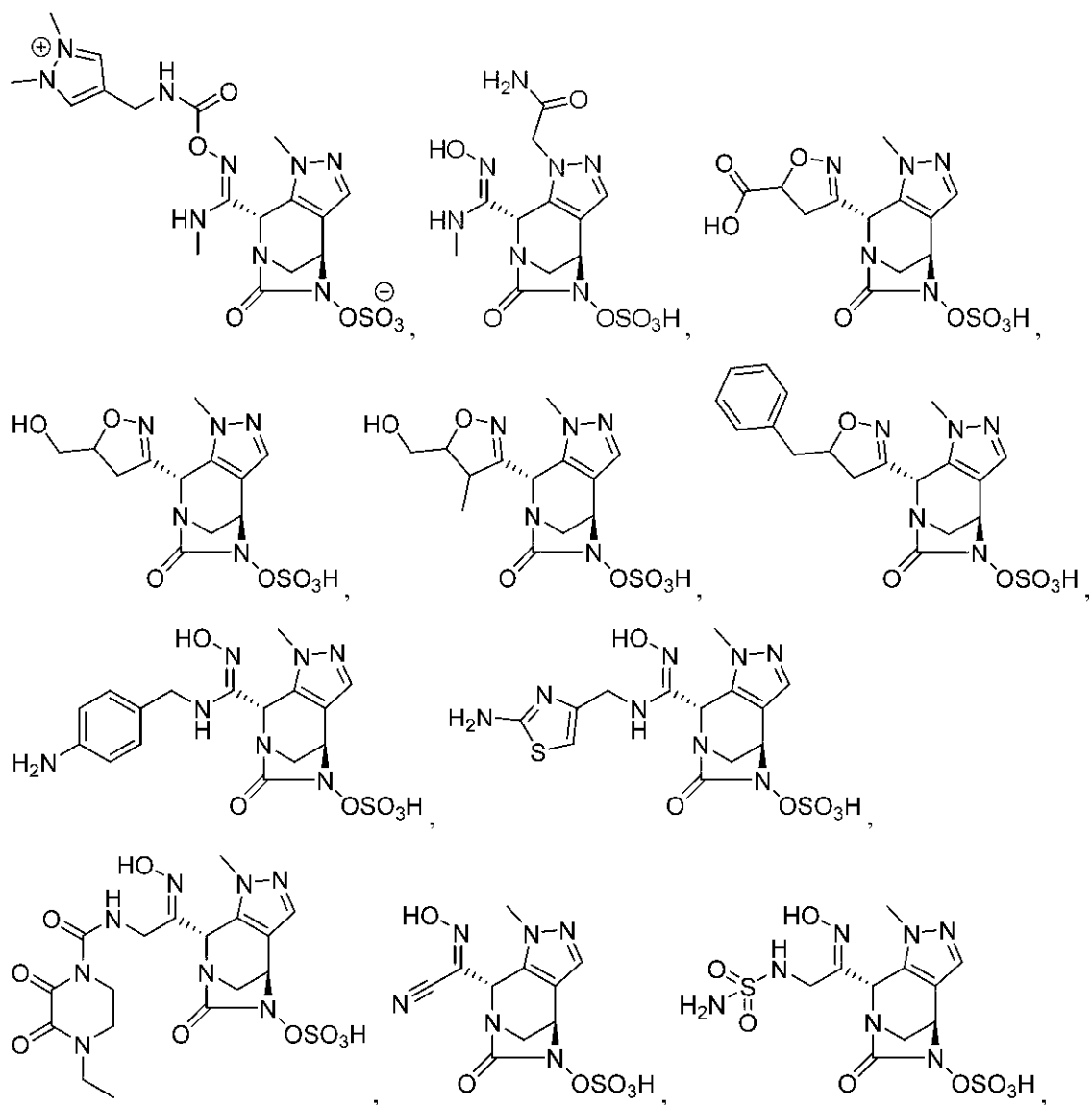
50

Chemical structures of 10 substituted nucleoside phosphates (1-10) are shown, all featuring a 2'-deoxyribose sugar and a phosphate group at the 5' position. The structures are as follows:

- 1**: 2'-deoxy-2'-methyl-5'-O-(3-aziridinyl)-adenosine-3',5'-bisphosphate
- 2**: 2'-deoxy-2'-methyl-5'-O-(3-aminopropyl)-adenosine-3',5'-bisphosphate
- 3**: 2'-deoxy-2'-methyl-5'-O-(3-aziridinyl)-adenosine-3',5'-bisphosphate
- 4**: 2'-deoxy-2'-methyl-5'-O-(3-aminopropyl)-adenosine-3',5'-bisphosphate
- 5**: 2'-deoxy-2'-methyl-5'-O-(3-aziridinyl)-adenosine-3',5'-bisphosphate
- 6**: 2'-deoxy-2'-methyl-5'-O-(3-aminopropyl)-adenosine-3',5'-bisphosphate
- 7**: 2'-deoxy-2'-methyl-5'-O-(3-aziridinyl)-adenosine-3',5'-bisphosphate
- 8**: 2'-deoxy-2'-methyl-5'-O-(3-aminopropyl)-adenosine-3',5'-bisphosphate
- 9**: 2'-deoxy-2'-methyl-5'-O-(3-aziridinyl)-adenosine-3',5'-bisphosphate
- 10**: 2'-deoxy-2'-methyl-5'-O-(3-aminopropyl)-adenosine-3',5'-bisphosphate

50

【化 8 - 5】

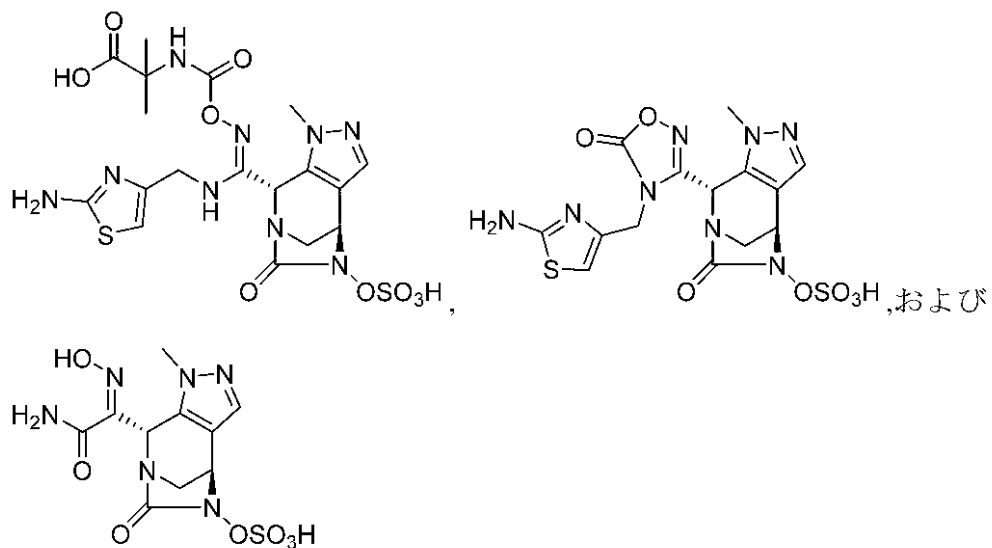


10

20

30

【化 8 - 6】



40

または上記のいずれかのものの薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 に記載の

50

性が継続し、感染症の推定値が増大しているため、新たな抗菌剤、特に、現在臨床で観察される耐性機序による影響がない、または影響が弱い、抗菌剤の開発が重要な医療ニーズとなっている。

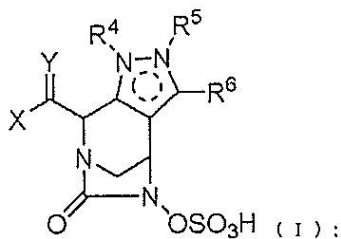
【発明の概要】

【0005】

本明細書には、用途のなかでも特に細菌感染症の治療に有用な抗菌化合物が提供される。このような化合物は式 I

【0006】

【化1】



10

【0007】

またはその薬学的に許容される塩によって表され、式中、X、Y、R⁴、R⁵およびR⁶は、本明細書で定義される通りのものである。式 I の化合物を含む医薬組成物も提供される。

20

【0008】

本開示の化合物は、ペニシリン結合タンパク質 3 (PBP3) 阻害剤として、また、いくつかの場合には PBP1 阻害剤として作用し、抗菌活性を示す。例えば、表 6 および 7 を参照されたい。

【0009】

本開示の PBP3 阻害剤は、既知の PBP2 阻害剤より優れた *in vivo* での実質的な改善も示す。例えば、例示の節の「緑膿菌 (*P. aeruginosa*) PBP 阻害剤の *in vivo* プロファイリング」ならびに本願の実施例 40 と PBP2 阻害剤 (対照薬 1) とを比較した図 1 および 2 を参照されたい。実施例 40 と対照薬 1 との間の唯一の構造上の差は、N-メチル-アミドキシム基がアミノメチルに置き換わっていることである。それにもかかわらず、対照薬 1 が好中球減少マウス大腿モデルで緑膿菌 (*P. aeruginosa*) 臨床分離株に対して活性を示さなかった (この試験では 100% の MIC 超過時間の曝露でも静止が得られなかった) のに対し、本願の実施例 40 は強力な効果 (57% の MIC 超過時間の曝露で 2 Log (CFU/g) を上回る低下) を示した。

30

【0010】

また、オキシムをカルボニルに置き換えることにより、PBP3 の生化学的活性が改善し、グラム陰性病原菌の種を超えて MIC が低下することもわかった。例えば、本開示のオキシムを有する対照薬 2 の結果を比較した表 5 ~ 7 のデータを参照されたい。

【図面の簡単な説明】

40

【0011】

【図 1】好中球減少マウス大腿モデルでの緑膿菌 (*P. aeruginosa*) 臨床分離株 (ARC6347、AmpC⁺、PoxB⁺) に対する PBP2 化合物 (対照薬 1) の *in vivo* 効果を示す図である。

【図 2】好中球減少マウス大腿モデルでの緑膿菌 (*P. aeruginosa*) 臨床分離株 (ARC6347、AmpC⁺、PoxB⁺) に対する本願の PBP3 化合物 (実施例 40) の *in vivo* 効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

(詳細な説明)

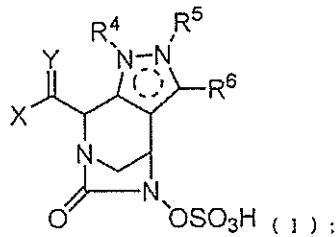
50

1. 化合物の全般的説明

ある特定の実施形態では、本開示は式 I :

【0013】

【化2】



10

【0014】

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Xは、H、CN、C(O)NR¹R²、NR¹R²または任意選択でNHC(O)R⁸もしくはNH₂で置換された(C₁~C₆)アルキルであり；

YはNOR³であるか；結合している原子と一緒にあったR³およびXは、それぞれが(C₁~C₆)アルキル、C=O、C(O)OHおよびC(O)O(C₁~C₆)アルキルから選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換された4~6員ヘテロシクリルまたは5~6員ヘテロアリールを形成し、上記(C₁~C₆)アルキルは任意選択で、OH、(C₁~C₆)アルコキシ、フェニルおよび5~6員ヘテロアリールから選択される1つまたは複数の基で置換されており、上記5~6員ヘテロアリールは任意選択で、NH₂、NH(C₁~C₆)アルキルおよびN((C₁~C₆)アルキル)₂で置換されており；R¹およびR²はそれぞれ独立に、水素、シアノ、C(O)NH₂、NH₂、OH、(C₁~C₆)アルコキシまたは任意選択で1つもしくは複数のR⁷で置換された(C₁~C₆)アルキルであり；

20

R³は、水素、C(O)(C₁~C₆)アルキル、C(O)NR^dR^e、SO₂NH₂、SO₂OHまたは任意選択で1つもしくは複数のR⁷で置換された(C₁~C₆)アルキルであり；

R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立に、水素、(C₁~C₆)アルキルまたはC(O)NR^aR^bであり、R⁴、R⁵およびR⁶に関する上記(C₁~C₆)アルキルは任意選択で、1つまたは複数のR⁷で置換されており、ただし、R⁴およびR⁵のうち少なくとも一方は水素ではなく、R⁴およびR⁵が結合している対応する窒素原子が、隣接する環原子と二重結合を介して結合している場合、R⁴およびR⁵は存在せず；

30

R⁷はそれぞれ独立に、ハロ、OH、OR^c、(C₁~C₆)アルコキシ、CN、4~6員ヘテロシクリル、5~6員ヘテロアリール、フェニル、C(=NH)NH₂、NHC(=NH)NH₂、NR^dR^e、C(O)OH、C=NO(C₁~C₆)アルキルNH₂、NHC(O)(C₁~C₆)アルキル、C(O)NR^dR^e、SO₂R^fおよびS(O)R^fから選択され、上記5~6員ヘテロアリールは任意選択で、NH₂で置換されており、上記フェニルは任意選択で、NH₂で置換されており；

40

R^a、R^b、R^dおよびR^eはそれぞれ独立に、水素、OH、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、フェニル、OSO₂OH、4~6員シクロアルキル、4~6員ヘテロシクリルまたは5~6員ヘテロアリールであり、R^a、R^b、R^dおよびR^eに関する上記(C₁~C₆)アルキルおよび(C₁~C₆)アルコキシは任意選択でかつ独立に、OH、NH₂、C(O)OH、C(O)O(C₁~C₆)アルキル、NHC(O)NH₂、NHC(O)NH(C₁~C₆)アルキル、C(O)NH₂、NHC(O)N((C₁~C₆)アルキル)₂、NHC(O)(C₁~C₆)アルキル、NHC(O)ハロ(C₁~C₆)アルキル、4~6員ヘテロシクリル、5~6員ヘテロアリール、NH(C₁~C₆)アルキルおよびN((C₁~C₆)アルキル)₂から選択される1つまたは複数の基で置換されており、R^a、R^b、R^dおよびR^eに関する上記フェニル、4~6員

50

ヘテロシクリル、4～6員シクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリールならびにR^a、R^b、R^dおよびR^eに関する(C₁～C₆)アルキルおよび(C₁～C₆)アルコキシに関する上記5～6員の任意選択のヘテロアリール基は任意選択でかつ独立に、(C₁～C₆)アルキル、NH₂、NH(C₁～C₆)アルキルおよび-N((C₁～C₆)アルキル)₂から選択される1つまたは複数の基で置換されており；

R^cは、C(=NH)NH₂、C(=NH)NH(5～6員ヘテロシクリル)、C(=NH)NH(C₁～C₆)アルキル、NHC(=NH)NH₂、-NR^dR^e、C(O)NR^dR^e、SO₂R^fおよびSOR^fから選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されたフェニルであり、基C(=NH)NH(C₁～C₆)アルキルの上記(C₁～C₆)アルキルは任意選択で、NH₂、NH(C₁～C₆)アルキルおよびN((C₁～C₆)アルキル)₂から選択される1つまたは複数の基で置換されており；

R^fは水素または(C₁～C₆)アルキルであり；

R^gは、C=Oおよび(C₁～C₆)アルキルから選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換された4～6員ヘテロシクリルである。

【0015】

2. 定義

ハイフン(-)は、複数の結合点を有し得る化学基を記載するのに使用される場合、その基を定める変数の結合点を示す。例えば、-NR^dR^eは、この基の結合点が窒素原子にあることを意味する。

【0016】

本明細書で使用される「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、フッ素(フルオロ、F)、塩素(クロロ、Cl)、臭素(ブロモ、Br)およびヨウ素(ヨード、I)から選択される原子を指す。

【0017】

単独で、または「アルコキシ」、「ハロアルキル」などのさらに大きい部分の一部として使用される「アルキル」という用語は、飽和の直鎖または分岐鎖一価炭化水素ラジカルを意味する。特に明記されない限り、アルキル基は通常、1～6個の炭素原子を有するもの、すなわち、(C₁～C₆)アルキルである。本明細書で使用される「(C₁～C₆)アルキル」基は、1～6個の炭素原子を直鎖状または分岐鎖状の配置で有するラジカルを意味する。

【0018】

「ハロアルキル」という用語は、ハロゲンが独立にフッ素、塩素、臭素およびヨウ素から選択されるモノハロアルキル基、ポリハロアルキル基およびペルハロアルキルアルキル基を包含する。

【0019】

「アルコキシ」は、酸素結合原子を介して結合し、-O-アルキルによって表されるアルキルラジカルを意味する。例えば、「(C₁～C₄)アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびブトキシを包含する。

【0020】

特に明記されない限り、「ヘテロアリール」という用語は、N、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む、5～12員芳香族ラジカルを指す。いくつかの場合には、ヘテロアリール中の窒素原子は四級化されたものであり得る。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」または「ヘテロ芳香族」という用語と互換的に使用され得る。ヘテロアリール基は単環式または二環式であり得る。単環式ヘテロアリールとしては、例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルなどが挙げられる。二環式ヘテロアリールとしては、単環式ヘテロアリール環が1つまたは複数のアリール環またはヘテロアリール環と融合した基が挙げられる。非限定的な例としては、インドリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリ

10

20

30

40

50

ル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピロロピリジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニルおよびプテリジニルが挙げられる。明記される場合、ヘテロアリアル基上の任意選択の置換基は、任意の置換可能な位置に存在してよく、例えば、ヘテロアリアル基の結合する位置がこれに含まれることが理解されよう。

【0021】

特に明記されない限り、「ヘテロシクリル」という用語は、N、OおよびSから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む、4～12員の飽和または部分不飽和複素環を意味する。「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環基」、「複素環部分」および「複素環ラジカル」という用語は、本明細書で互換的に使用される。ヘテロシクリル環は、そのペンダント基の任意のヘテロ原子または炭素原子と結合して安定な構造をとることができる。ヘテロシクリル基は単環式または二環式であり得る。単環式の飽和または部分不飽和複素環ラジカル例としては、特に限定されないが、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テラヒドロピラニル(terahydropyranyl)、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、モルホリニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリミジニル、ジヒドロオキサジゾリルおよびジヒドロイソオキサゾリルが挙げられる。二環式ヘテロシクリル基としては、例えば、別の不飽和複素環ラジカル、シクロアルキル環、アリアル環またはヘテロアリアル環と融合した不飽和複素環ラジカル、例えば、ベンゾジオキサニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾフラニルなどが挙げられる。明記される場合、ヘテロシクリル基上の任意選択の置換基は、任意の置換可能な位置に存在してよく、例えば、ヘテロシクリルが結合する位置がこれに含まれることが理解されよう。

【0022】

ある特定の本開示の化合物は様々な立体異性体で存在し得る。立体異性体とは、空間的配置のみが異なる化合物のことである。鏡像異性体とは、キラル中心としての役割を果たす非対称に置換された炭素原子が含まれることを最も一般的な理由に鏡像を重ね合わせることができない立体異性体の対のことである。「鏡像異性体」は、互いに鏡像であり、重ね合わせることができない1対の分子の一方を意味する。ジアステレオマーとは、非対称に置換された炭素原子を2つ以上含む立体異性体のことである。構造式中の「*」という記号はキラル炭素中心の存在を表す。「R」および「S」は、1つまたは複数のキラル炭素原子の周囲にある置換基の立体配置を表す。したがって、「R*」および「S*」は、1つまたは複数のキラル炭素原子の周囲にある置換基の相対立体配置を表す。

【0023】

「ラセミ体」または「ラセミ混合物」は、等モル量の2つの鏡像異性体の化合物であって、このような混合物が光学活性を一切示さない、すなわち、偏光面を回転させない化合物を意味する。

【0024】

「幾何異性体」は、例えば炭素間二重結合、オキシム、オキシムエーテル、シクロアルキル環または架橋二環系との関係において置換基原子の方向が異なる異性体を意味する。炭素間二重結合の両側にある原子(H以外)は、E立体配置(置換基が炭素間二重結合の反対側にある)またはZ立体配置(置換基が同じ側にある)であり得る。「R」、「S」、「S*」、「R*」、「E」、「Z」、「syn」、「anti」、「cis」および「trans」は、コア分子に対する立体配置を示す。開示される化合物が、特定の幾何異性体型を示さずに命名されるか、構造によって図示される場合、その名称または構造には、他の幾何異性体も幾何異性体の混合物も全幾何異性体の混合物も含まない1つの幾何異性体が包含されることを理解するべきである。オキシムおよびオキシムエーテルについては、「Z」または「E」と「syn」または「anti」による命名が用いられ得る。

【 0 0 2 5 】

構造のみによって図示されるとき、オキシムの N - O 結合が実線の結合によって図示される場合、それは、図示される幾何異性体が他のすべての異性体に対して少なくとも 6 0 重量%、7 0 重量%、8 0 重量%、9 0 重量%、9 9 重量%または 9 9 . 9 重量%の純度であることを意味する。他のすべての異性体に対する純度の重量パーセントとは、ある異性体の他の異性体の重量に対する重量比のことである。同様に、オキシムの N - O 結合の幾何異性体が命名（すなわち、E または Z によって命名）される場合、それは、命名される幾何異性体が他のすべての異性体に対して少なくとも 6 0 重量%、7 0 重量%、8 0 重量%、9 0 重量%、9 9 重量%または 9 9 . 9 重量%の純度であることを意味する。本開示のオキシムの場合、波線の結合

10

【 0 0 2 6 】

【 化 3 】

(~~~~~)

【 0 0 2 7 】

は、その構造が他の幾何異性体も幾何異性体の混合物も全幾何異性体の混合物も含まない 1 つの幾何異性体を包含することを表す。同様に、オキシムの N - O 結合の幾何異性体が命名されない場合、その化合物には、他の幾何異性体も幾何異性体の混合物も全幾何異性体の混合物も含まない 1 つの幾何異性体が包含される。

【 0 0 2 8 】

20

本明細書の化合物は、エナンチオ特異的合成または鏡像異性的に濃縮した混合物からの分割によって個々の鏡像異性体として調製し得る。従来の分割技術としては、光学活性酸を用いて鏡像異性体対の各異性体の遊離塩基の塩を形成する（次いで、分別晶析および遊離塩基の再生を実施すること、光学活性アミンを用いて鏡像異性体対の酸形態の各鏡像異性体の塩を形成する（次いで、分別晶析および遊離酸の再生を実施すること、光学的に純粋な酸、アミンもしくはアルコールを用いて鏡像異性体対の各鏡像異性体のエステルもしくはアミドを形成する（次いで、クロマトグラフィー分離およびキラル補助基の除去を実施すること、または様々な周知のクロマトグラフィー法を用いて出発物質または最終生成物の鏡像異性体混合物を分割することが挙げられる。さらに、従来のキラルクロマトグラフィー技術を用いてラセミ混合物を分離することにより、化合物を個々の鏡像異性体として調製することができる。

30

【 0 0 2 9 】

開示される化合物の立体化学が命名されるか、構造によって図示される場合、命名または図示される立体異性体は、他のすべての立体異性体に対して少なくとも 6 0 重量%、7 0 重量%、8 0 重量%、9 0 重量%、9 9 重量%または 9 9 . 9 重量%の純度である。他のすべての立体異性体に対する純度の重量パーセントとは、ある立体異性体の他の立体異性体の重量に対する重量比のことである。単一の鏡像異性体が命名されるか、構造によって図示される場合、図示または命名される鏡像異性体は、少なくとも 6 0 重量%、7 0 重量%、8 0 重量%、9 0 重量%、9 9 重量%または 9 9 . 9 重量%の光学純度である。光学純度の重量パーセントとは、鏡像異性体の重量にその光学異性体の重量を加えたものに対する鏡像異性体の重量比のことである。

40

【 0 0 3 0 】

開示される化合物の立体化学が命名されるか、構造によって図示され、命名または図示される構造が 2 つ以上の立体異性体を（例えば、ジアステレオマー対として）包含する場合、包含される立体異性体のうちの 1 つまたは包含される立体異性体の任意の混合物が含まれることを理解するべきである。さらに、命名または図示される立体異性純度は、他のすべての立体異性体に対して少なくとも 6 0 重量%、7 0 重量%、8 0 重量%、9 0 重量%、9 9 重量%または 9 9 . 9 重量%であることを理解するべきである。この場合の立体異性純度は、名称または構造に包含される立体異性体の混合物中の総重量を全立体異性体の混合物の総重量で除することによって求められる。

50

【 0 0 3 1 】

開示される化合物が立体化学を示さずに命名されるか、構造によって図示され、その化合物がキラル中心を 1 つ有する場合、その名称または構造には、対応する光学異性体も、その化合物のラセミ混合物も、1 つの鏡像異性体がその対応する光学異性体に比して濃縮された混合物も含まない 1 つの化合物の鏡像異性体が包含されることを理解するべきである。

【 0 0 3 2 】

開示される化合物が立体化学を示さずに命名されるか、構造によって図示され、例えば、その化合物がキラル中心を 2 つ以上（例えば、キラル中心を少なくとも 2 つ）有する場合、その名称または構造には、他の立体異性体も、立体異性体の混合物も、1 つまたは複数の立体異性体が他の立体異性体（複数可）に比して濃縮された立体異性体の混合物も含まない 1 つの立体異性体が包含されることを理解するべきである。例えば、名称または構造には、他のジアステレオマーも、立体異性体の混合物も、1 つまたは複数のジアステレオマーが他のジアステレオマー（複数可）に比して濃縮された立体異性体の混合物も含まない 1 つの立体異性体が包含され得る。

10

【 0 0 3 3 】

Int - 29、Int - 30、実施例 40 および実施例 41 のように、R および S による命名の後にアスタリスク（*）が続く場合を除いて、本開示の立体異性体はいずれも相対的なもの（すなわち、trans ラセミ）である。例えば、実施例 1 の「(4R, 8S) - 8 - ((Z) - N' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 5(6H) - イル硫酸水素」という名称は、この化合物が trans ラセミであることを意味する。これとは対照的に、実施例 40 の「(4R*, 8S*) - 8 - ((Z) - N' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 5(6H) - イル硫酸水素ナトリウム」という名称は、キラル中心での立体化学が絶対的なものであることを意味する。

20

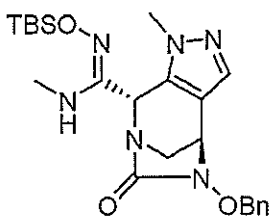
【 0 0 3 4 】

Int - 29、Int - 30、実施例 40 および実施例 41 などのように、化合物の立体中心が図示され、R および S と表示される場合を除いて、本開示の立体異性体はいずれも相対的なもの（すなわち、trans ラセミである）。例えば、

30

【 0 0 3 5 】

【 化 4 】



【 0 0 3 6 】

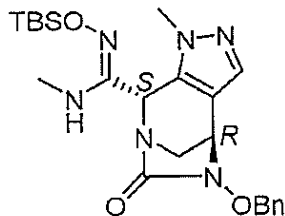
は、立体化学が相対的なものであり、化合物が trans ラセミであることを意味するのに対し、

40

【 0 0 3 7 】

50

【化 5】



【 0 0 3 8 】

は、立体化学が $4R^*$, $8S^*$ の絶対的なものであることを意味する。

10

特に明記されない限り、本明細書に記載される化合物の互変異性型はいずれも本発明の範囲内に含まれる。

【 0 0 3 9 】

本明細書の化合物は薬学的に許容される塩の形態で存在し得る。医薬への使用に関しては、本発明の化合物の塩は無毒性の「薬学的に許容される塩」を指す。薬学的に許容される塩の形態は、薬学的に許容される酸性 / 陰イオン性の塩または塩基性 / 陽イオン性の塩を包含する。

【 0 0 4 0 】

「対象」および「患者」という用語は、互換的に使用され得るものであり、治療が必要な哺乳動物、例えば、伴侶動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど）および実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）を意味する。対象は通常、治療が必要なヒトである。

20

【 0 0 4 1 】

「阻害する」、「阻害」または「阻害すること」という用語は、生物活性または生物学的過程のベースライン活性の低下を包含する。

本明細書で使用される「治療」、「治療する」および「治療すること」という用語は、本明細書に記載される疾患もしくは障害またはその1つもしくは複数の症状を正常な状態に戻すこと、軽減すること、その発現を遅らせること、またはその進行を阻害することを指す。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の症状が発現した後に治療を実施し得る（すなわち、治療の治療）。他の実施形態では、症状がみられなくても治療を実施し得る。例えば、易感染性の個体には、（例えば、症状の既往を考慮し、かつ / または特定の生物体への曝露もしくはその他の易感染性因子を考慮して）症状が発現する前に治療を実施し得る（すなわち、予防的治療）。また、例えば症状の再発を予防する、または遅らせるため、症状が解消した後も治療を継続し得る。

30

【 0 0 4 2 】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、対象の生物学的応答または医学的応答、例えば、細菌感染症に関連する酵素もしくはタンパク質の活性の低下もしくは阻害、細菌感染症の症状の軽減、または細菌感染症の進行速度の低下もしくは進行の遅延を誘発する、本明細書に記載される化合物の量を包含する。いくつかの実施形態では、「有効量」という語句は、対象に投与したとき、対象の細菌感染症を少なくとも部分的に軽減、阻害および / または改善する、あるいは PBP3 を阻害する、ならびに / あるいは細菌の細菌増殖、複製または細菌負荷を低下する、または阻害する効果を示す、本明細書に記載される化合物の量を包含する。

40

【 0 0 4 3 】

「薬学的に許容される担体」という用語は、一緒に製剤化する化合物の薬理活性を損なうことのない無毒性の担体、補助剤またはビヒクルを指す。本開示の組成物に使用し得る薬学的に許容される担体、補助剤またはビヒクルとしては、特に限定されないが、製薬用途に適した有機または無機の担体、添加剤または希釈剤が挙げられる。

【 0 0 4 4 】

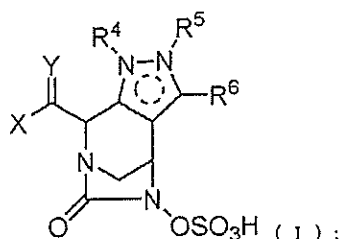
3. 例示的化合物の説明

50

第 1 の実施形態では、本開示は、式 I :

【 0 0 4 5 】

【 化 6 】



10

【 0 0 4 6 】

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、変数は上に記載した通りのものである。

第 2 の実施形態では、Y は式 I の化合物の NOR³ であり、R³ および X は、それが結合している原子と一緒に、(C₁ ~ C₆) アルキル、C = O または C (O) OH から選択される 1 つまたは複数の基で任意選択で置換された 4 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し、上記 (C₁ ~ C₆) アルキルは任意選択で、OH、フェニルまたは 5 ~ 6 員ヘテロアリールで置換されており、上記 5 ~ 6 員ヘテロアリールは任意選択で、NH₂ で置換されており、残りの変数は、式 I に関して上に記載した通りのものである。あるいは、Y は式 I の化合物の NOR³ であり、R³ および X は、それが結合している原子と一緒に、それぞれが (C₁ ~ C₄) アルキル、C = O または C (O) OH から選択される 1 つまたは複数の基で任意選択で置換された 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾールまたは 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾールを形成し、上記 (C₁ ~ C₄) アルキルは任意選択で、OH、フェニルまたはチアゾリルで置換されており、上記チアゾリルは任意選択で、NH₂ で置換されており、残りの変数は、式 I に関して上に記載した通りのものである。

20

【 0 0 4 7 】

第 3 の実施形態では、式 I の化合物の R^a , R^b , R^d および R^e に関する上記 4 ~ 6 員シクロアルキルはシクロヘキシルであり、R^g に関する上記 4 ~ 6 員ヘテロシクリルはピペラジニルであり、残りの変数は、式 I または第 2 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。

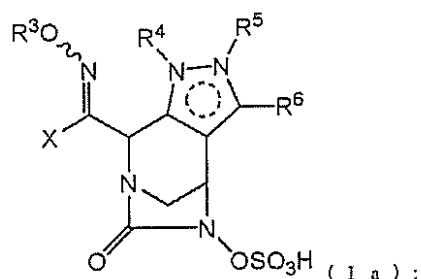
30

【 0 0 4 8 】

第 4 の実施形態では、式 I の化合物は式 I a :

【 0 0 4 9 】

【 化 7 】



40

【 0 0 5 0 】

のものまたはその薬学的に許容される塩であり、式中、

X は、H、CN、C (O) NR¹ R²、NR¹ R² または (C₁ ~ C₆) アルキルであり ; R¹ および R² はそれぞれ独立に、水素、シアノまたは任意選択で 1 つもしくは複数の R⁷ で置換された (C₁ ~ C₆) アルキルであり ;

R³ は、水素または任意選択で 1 つもしくは複数の R⁷ で置換された (C₁ ~ C₆) アル

50

キルであり；

R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立に、水素、(C₁～C₆)アルキルまたはC(O)NR^aR^bであり、R⁴、R⁵およびR⁶に関する上記(C₁～C₆)アルキルは任意選択で、1つまたは複数のR⁷で置換されており、ただし、R⁴およびR⁵のうち少なくとも一方は水素ではなく、R⁴およびR⁵が結合している対応する窒素原子が、隣接する環原子と二重結合を介して結合している場合、R⁴およびR⁵は存在せず；

R⁷はそれぞれ独立に、ハロ、OH、OR^c、(C₁～C₆)アルコキシ、CN、4～6員ヘテロシクリル、5～6員ヘテロアリール、フェニル、C(=NH)NH₂、NHC(=NH)NH₂、NR^dR^e、C(O)NR^dR^e、SO₂R^fおよびS(O)R^fから選択され；

R^a、R^b、R^dおよびR^eはそれぞれ独立に、水素、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、フェニル、4～6員ヘテロシクリルまたは5～6員ヘテロアリールであり、R^a、R^b、R^dおよびR^eに関する上記(C₁～C₆)アルキルおよび(C₁～C₆)アルコキシは任意選択でかつ独立に、NH₂、NH(C₁～C₆)アルキルおよびN((C₁～C₆)アルキル)₂から選択される1つまたは複数の基で置換されており、R^a、R^b、R^dおよびR^eに関する上記フェニル、4～6員ヘテロシクリルおよび5～6員ヘテロアリールは任意選択でかつ独立に、(C₁～C₆)アルキル、NH₂、NH(C₁～C₆)アルキルおよびN((C₁～C₆)アルキル)₂から選択される1つまたは複数の基で置換されており；

R^cは、C(=NH)NH₂、C(=NH)NH(C₁～C₆)アルキル、NHC(=NH)NH₂、NR^dR^e、C(O)NR^dR^e、SO₂R^fおよびSOR^fから選択される1つまたは複数の基で任意選択で置換されたフェニルであり、基C(=NH)NH(C₁～C₆)アルキルの上記(C₁～C₆)アルキルは任意選択で、NH₂、NH(C₁～C₆)アルキルおよびN((C₁～C₆)アルキル)₂から選択される1つまたは複数の基で置換されており；

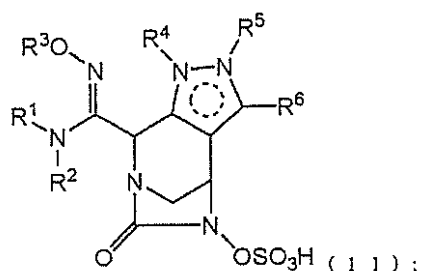
R^fは水素または(C₁～C₆)アルキルである。

【0051】

第5の実施形態では、式Iの化合物は式II：

【0052】

【化8】



【0053】

のものまたはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数は、式IまたはIaに関して上に記載した通りのものである。

第6の実施形態では、式Iの化合物は式III：

【0054】

10

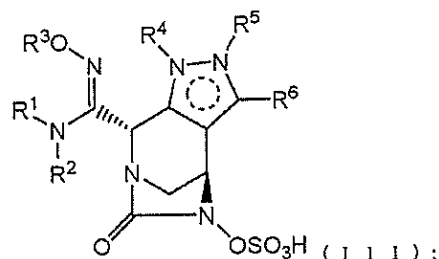
20

30

40

50

【化 9】



10

【 0 0 5 5 】

のものまたはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数は、式 I または I a に関して上に記載した通りのものである。

第 7 の実施形態では、式 I、I a、I I または I I I のいずれか 1 つの R^3 は、水素または任意選択でアミノで置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、式中、残りの変数は、式 I または I a に関して上に記載した通りのものである。代替的实施形態では、式 I、I a、I I または I I I のいずれか 1 つの R^3 は水素であり、残りの変数は、式 I または I a に関して上に記載した通りのものである。

【 0 0 5 6 】

第 8 の実施形態では、式 I、I a、I I または I I I のいずれか 1 つの R^1 は水素であり、 R^2 は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、残りの変数は、式 I もしくは I a または第 7 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。代替的实施形態では、式 I、I a、I I または I I I のいずれか 1 つの R^1 は水素であり、 R^2 はメチルであり、残りの変数は、式 I もしくは I a または第 7 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。

20

【 0 0 5 7 】

第 9 の実施形態では、式 I、I a、I I または I I I のいずれか 1 つの R^1 および R^2 はそれぞれ ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、残りの変数は、式 I もしくは I a または第 7 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。代替的实施形態では、式 I、I a、I I または I I I のいずれか 1 つの R^1 および R^2 はそれぞれメチルであり、残りの変数は、式 I もしくは I a または第 7 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。

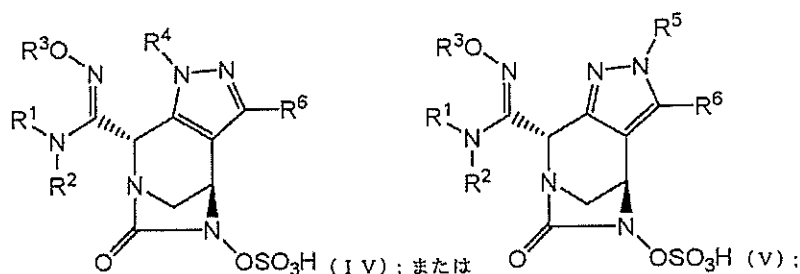
30

【 0 0 5 8 】

第 10 の実施形態では、式 I または I a の化合物は、式 I V または V :

【 0 0 5 9 】

【化 10】



40

【 0 0 6 0 】

のものまたはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数は、式 I もしくは I a または第 7 の、第 8 のもしくは第 9 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。

第 11 の実施形態では、式 I、I a、I I、I I I、I V または V のいずれか 1 つの R^6 は、水素、 $-C(O)NR^aR^b$ または任意選択で OR^c で置換された ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、残りの変数は、式 I もしくは I a または第 7 の、第 8 のもしくは第 9 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。

50

【 0 0 6 1 】

第 1 2 の実施形態では、式 I、I a、I I、I I I、I V または V のいずれか 1 つの R^a は水素であり；R^b は、1 つもしくは複数の (C₁ ~ C₆) アルキルまたは任意選択で -OR^c で置換された (C₁ ~ C₆) アルキルで任意選択で置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり；R^c は、任意選択で -C(=NH)NH(C₁ ~ C₆) アルキルNH₂ で置換されたフェニルであり、残りの変数は、式 I もしくは I a または第 7 の、第 8 の、第 9 のまたは第 1 1 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。代替的实施形態では、式 I、I a、I I、I I I、I V または V のいずれか 1 つの R^a は水素であり、R^b は、任意選択で 1 つまたは複数の (C₁ ~ C₆) アルキルで置換されたピラゾリルであり、残りの変数は、式 I もしくは I a または第 7 の、第 8 の、第 9 のまたは第 1 1 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。

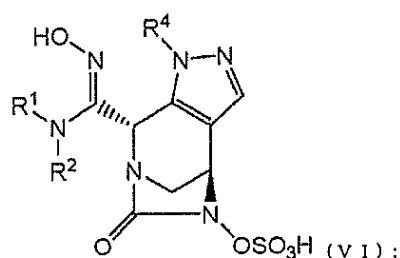
10

【 0 0 6 2 】

第 1 3 の実施形態では、式 I または I a の化合物は、式 V I :

【 0 0 6 3 】

【 化 1 1 】



20

【 0 0 6 4 】

のものまたはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数は、式 I もしくは I a または第 8 のもしくは第 9 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。

第 1 4 の実施形態では、式 I、I a、I I、I I I、I V、V または V I のいずれか 1 つの R⁴ は、C(O)NR^aR^b または任意選択で NH₂ で置換された (C₁ ~ C₆) アルキルであり；R^a は水素であり；R^b は、任意選択で NH₂ で置換された (C₁ ~ C₆) アルキルであり、残りの変数は、式 I もしくは I a または第 8 のもしくは第 9 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。代替的实施形態では、式 I、I a、I I、I I I、I V、V または V I のいずれか 1 つの R⁴ は (C₁ ~ C₆) アルキルであり、残りの変数は、式 I もしくは I a または第 8 のもしくは第 9 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。別の代替的实施形態では、式 I、I a、I I、I I I、I V、V または V I のいずれか 1 つの R⁴ はメチルであり、残りの変数は、式 I もしくは I a または第 8 のもしくは第 9 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。

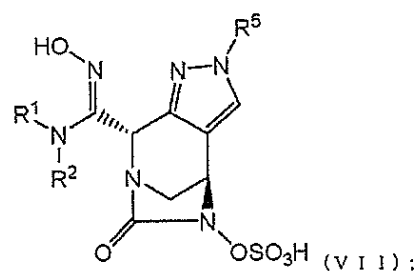
30

【 0 0 6 5 】

第 1 5 の実施形態では、式 I または I a の化合物は、式 V I I :

【 0 0 6 6 】

【 化 1 2 】



50

【 0 0 6 7 】

のものまたはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数は、式 I もしくは I a または第 8 のもしくは第 9 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。

第 16 の実施形態では、式 I、I a、I I、I I I、I V、V I または V I I のいずれか 1 つの R⁵ は、C (O) N R^a R^b または任意選択で N H₂ で置換された (C₁ ~ C₆) アルキルであり；R^a は水素であり；R^b は、任意選択で N H₂ で置換された (C₁ ~ C₆) アルキルであり、残りの変数は、式 I もしくは I a または第 8 のもしくは第 9 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。代替的实施形態では、式 I、I a、I I、I I I、I V、V I または V I I のいずれか 1 つの R⁵ は (C₁ ~ C₆) アルキルであり、残りの変数は、式 I もしくは I a または第 8 のもしくは第 9 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。別の代替的实施形態では、式 I、I a、I I、I I I、I V、V I または V I I のいずれか 1 つの R⁵ はメチルであり、残りの変数は、式 I もしくは I a または第 8 のもしくは第 9 の実施形態に関して上に記載した通りのものである。

10

【 0 0 6 8 】

化合物の具体例を「例示」に記載する。これらの化合物の薬学的に許容される塩および中性型が本明細書に含まれる。

4. 使用、製剤化および投与

本明細書に記載される化合物を用いて、1 種または複数種のグラム陰性または非定型細菌を原因とする細菌感染症を治療することができる。グラム陰性菌としては、特に限定されないが、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)、アシネトバクター・バウマンニ (*Acinetobacter baumannii*)、バークホルデリア (*Burkholderia*) 菌種、シトロバクター (*Citrobacter*) 菌種、大腸菌 (*Escherichia coli*)、エンテロバクター (*Enterobacter*) 菌種、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、クレブシエラ (*Klebsiella*) 菌種、ステノトロホモナス・マルトフィラ (*Stenotrophomonas maltophilia*)、野兔病菌 (*Francisella tularensis*)、エルシニア (*Yersinia*) 菌、サルモネラ (*Salmonella*) 菌種、シゲラ (*Shigella*) 菌種、レジオネラ (*Legionella*) 菌種および淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) が挙げられる。非定型細菌としては、特に限定されないが、肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*)、クラミドフィラ・ニューモニエ (*Chlamydia pneumoniae*) およびレジオネラ・ニューモフィラ (*Legionella pneumophila*) が挙げられる。

20

30

【 0 0 6 9 】

いくつかの態様では、細菌は、本明細書に記載される化合物以外の 1 つまたは複数の抗菌剤に耐性を示す。「耐性」および「抗菌剤耐性」という語句は、1 つまたは複数の抗菌剤に曝露しても生き延びることができる細菌を指す。一態様では、本明細書に記載される化合物を用いて、グラム陰性菌または耐性グラム陰性菌を原因とする細菌感染症を治療することができる。別の態様では、本明細書に記載される化合物を用いて、大腸菌 (*E. coli*)、肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) およびアシネトバクター (*Acinetobacter*) 菌種などの腸内細菌科を原因とする細菌感染症を治療することができる。さらなる態様では、本明細書に記載される化合物を用いて、緑膿菌 (*P. aeruginosa*)、A. バウマンニ (*A. baumannii*) または腸内細菌科および抗菌剤耐性型を原因とする細菌感染症を治療することができる。さらなる態様では、本明細書に記載される化合物を用いて、緑膿菌 (*P. aeruginosa*) および抗菌剤耐性型を原因とする細菌感染症を治療することができる。例えば、グラム陰性菌の耐性機序としては、特に限定されないが、基質拡張型 ラクタマーゼ発現、メタロ ラクタマーゼ発現、カルバペネマーゼ発現、DNA ジャイレース変異、ポリン変異、排出系過剰発現、リポ多糖修飾および 16 S rRNA メチラーゼ発現が挙げられる。

40

【 0 0 7 0 】

50

一態様では、本化合物によって治療する細菌感染症はグラム陰性菌を原因とするものである。別の態様では、本化合物によって治療する細菌感染症は、緑膿菌 (*P. aeruginosa*)、*A. バウマンニ* (*A. baumannii*)、大腸菌 (*E. coli*) または肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) およびその他の腸内細菌科を原因とするものである。さらなる態様では、本化合物によって治療する細菌感染症は緑膿菌 (*P. aeruginosa*) を原因とするものである。別の態様では、本化合物によって治療する細菌感染症は抗菌剤耐性グラム陰性菌を原因とするものである。さらに別の態様では、本化合物によって治療する細菌感染症は、緑膿菌 (*P. aeruginosa*) の抗菌剤耐性株を原因とするものである。さらに別の態様では、本化合物によって治療する細菌感染症は腸内細菌科を原因とするものである。さらに別の態様では、本化合物によって治療する細菌感染症は、大腸菌 (*E. coli*)、肺炎桿菌 (*K. pneumoniae*) またはアシネトバクター (*Acinetobacter*) 菌種を原因とするものである。さらに別の態様では、本化合物によって治療する細菌感染症は、バークホルデリア (*Burkholderia*) 菌種、炭疽菌 (*B. anthracis*)、ペスト菌 (*Y. pestis*) および野兔病菌 (*F. tularensis*) から選択される病原菌を原因とするものである。

10

【0071】

本化合物によって治療する細菌感染症としては、特に限定されないが、呼吸器感染症（例えば、肺炎）、血流感染症（例えば、菌血症）、心感染症（例えば、心内膜炎）、CNS 感染症（例えば、髄膜炎、脳膿瘍）、耳感染症（例えば、外耳炎）、眼感染症（例えば、細菌性角膜炎、眼内炎）、GI 管感染症（下痢、腸炎、全腸炎）、尿路感染症、皮膚感染症、腹腔内感染症、院内感染症および創傷/熱傷感染症が挙げられる。

20

【0072】

一態様では、本明細書に記載される化合物はペニシリン結合タンパク質 3 (PBP3) を阻害する。したがって、一態様では、本開示は、細菌 PBP3 を阻害する方法であって、必要とする対象に 1 つまたは複数の本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【0073】

別の態様では、本明細書に記載される化合物はペニシリン結合タンパク質 1（例えば、PBP1a および/または PBP1b）を阻害する。したがって、一態様では、本開示は、細菌 PBP1 を阻害する方法であって、必要とする対象に 1 つまたは複数の本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。別の態様では、本開示は、細菌 PBP1（例えば、PBP1a および/または PBP1b）および細菌 PBP3 を阻害する方法であって、必要とする対象に 1 つまたは複数の本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0074】

さらに別の態様では、本明細書に記載される化合物は、ペニシリン結合タンパク質 2 (PBP2) の特異的阻害剤ではない。

他の態様では、本開示は、本明細書に記載される化合物と薬学的に許容される担体とを含む、薬学的に許容される組成物を提供する。これらの組成物を用いて、1 つまたは複数の上記の細菌感染症を治療するほかにも、PBP3 を阻害することができる。

40

【0075】

本明細書に記載される組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーにより、局所的に、直腸内に、経鼻的に、頬側的に、経膈的に、または埋込みリザーバーを介して投与し得る。本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内および頭蓋内への注射または注入技術を含む。化合物の液体剤形、注射用製剤、固体分散形態および局所投与または経皮投与のための剤形が本明細書に含まれる。

【0076】

50

担体材料と組み合わせて単一剤形の組成物を作製し得る提供される化合物の量は、治療する患者および具体的な投与様式によって異なる。

また、任意の具体的患者に対する具体的な用量および治療計画は、年齢、体重、全般的健康状態、性別、食事、投与の時間、排泄速度、薬物の組合せ、治療にあたる医師の判断および治療する具体的疾患の重症度を含めた様々な因子によって決まることも理解されるべきである。組成物中の提供される化合物の量も組成物中の具体的化合物によって決まる。

【0077】

例示

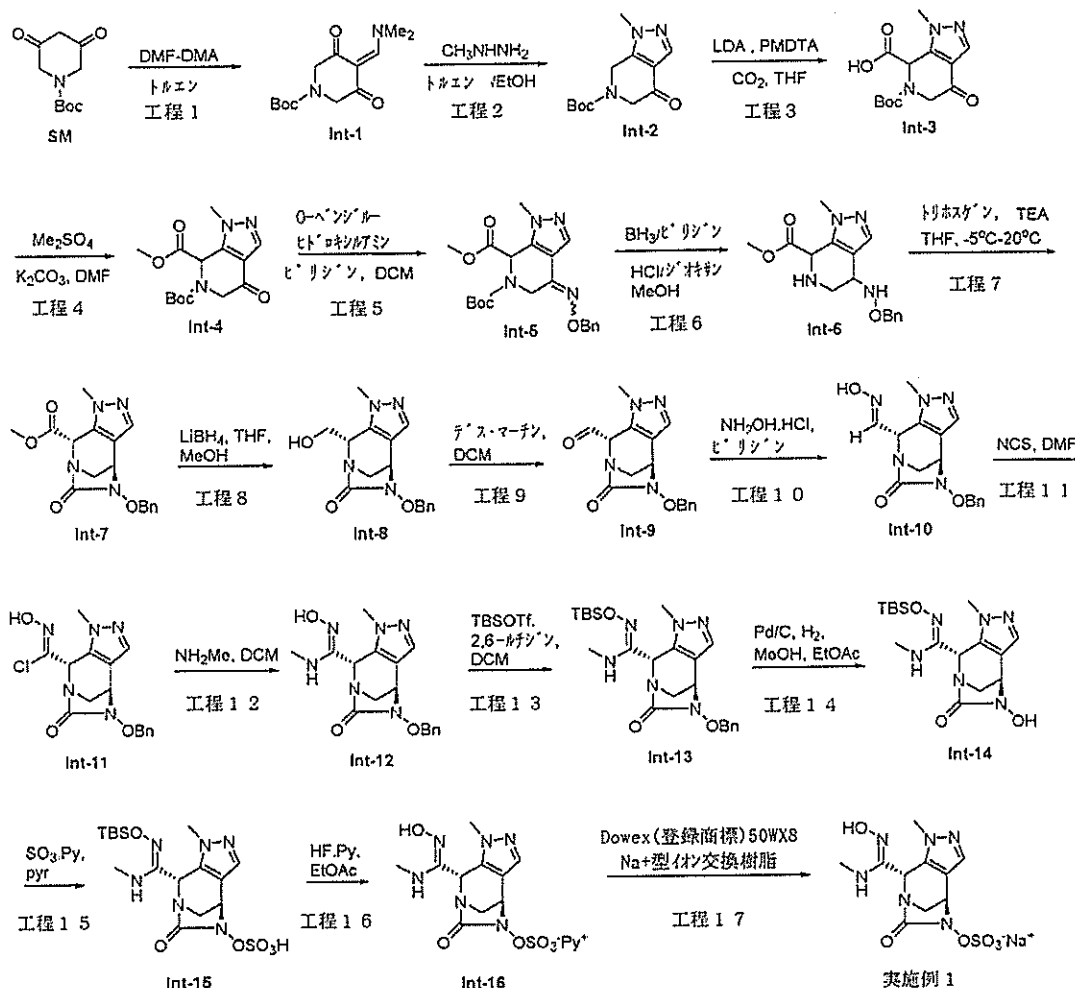
以下の実施例に示すように、特定の例示的实施形態では、以下の一般的方法に従って化合物を調製する。一般的方法には本明細書の特定の化合物の合成が示されるが、以下の一般的方法および当業者に公知の他の方法を本明細書に記載される全化合物ならびにこれらの化合物それぞれのサブクラスおよび種に適用することが可能であることが理解されよう。

【0078】

スキーム 1

【0079】

【化13】



【0080】

Int-1

以下の反応の同じスケールの2つのバッチを並行して実施した。tert-ブチル3,5-ジオキソピペリジン-1-カルボキシレート(275 g、1.29 mol)のトルエン(1.95 L)混合物に1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチル-メタンアミン(247.59 mL、1.87 mol)を加えた。反応混合物を80 で0.5時間攪拌し、次い

で50℃で3.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してtert-ブチル4-(ジメチルアミノ)メチレン)-3,5-ジオキソピペリジン-1-カルボキシレート(692g、99%)黄色の油として得た。MS: 269 ES+ (C₁₃H₂₀N₂O₄)。これを次の工程に直接使用した。

【0081】

Int-2

以下の反応の同じスケールの2つのバッチを並行して実施した。tert-ブチル4-(ジメチルアミノ)メチレン)-3,5-ジオキソピペリジン-1-カルボキシレート(346g、1.29mol)をエタノール(1.90L)およびトルエン(1.90L)に溶かした溶液にメチルヒドラジン(168.1mL、3.21mol)を加えた。混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残基をカラムクロマトグラフィー(SiO₂、DCM/酢酸エチル=1:0~1:1)により精製して、tert-ブチル1-メチル-4-オキソ-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(540g、83%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 1.51-1.43(m, 9H); 3.85(s, 3H); 4.14(s, 2H); 4.73(br s, 2H); 7.88(s, 1H)。

【0082】

Int-3

tert-ブチル1-メチル-4-オキソ-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシレート(50g、0.199mmol)をTHF(500mL)に溶かし、N₂雰囲気下に置いた。反応混合物を-78℃まで冷却し、LDA(2M、397.96mL)を加えた。反応混合物を-78℃で40分間攪拌した。過剰の二酸化炭素を1時間にわたって導入し、次いで、混合物を放置して周囲温度まで戻し、12時間攪拌した。10% H₂SO₄をpH=2.5まで添加することにより反応混合物の反応を停止させ、酢酸エチル(3×500mL)で抽出した。合わせた有機層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をpH>7になるまで加えた。水相を分離し、クエン酸溶液(10%)の添加により酸性化した。次いで、これを酢酸エチル(4×500mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して6-(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-カルボン酸(58g、95%)を白色の固体として得た。これを次の工程に直接使用した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 1.48(s, 9H); 4.02(s, 3H); 4.12(m, 1H); 4.65-4.52(m, 1H); 6.16(s, 1H); 7.90(s, 1H)。

【0083】

Int-4

6-(tert-ブトキシカルボニル)-1-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-カルボン酸(58g、196.42mmol)のDMF(300mL)溶液に硫酸ジメチル(196.42mL、245.52mmol)を加え、25℃で2時間攪拌した。炭酸カリウム(10.86g、78.57mmol)および硫酸ジメチル(196.42mL、39.28mmol)を加え、25℃で12時間攪拌した。炭酸カリウム(5.43g、39.28mmol)をさらに加え、反応混合物をさらに1時間攪拌した。反応混合物に水(500mL)を加え、DCM(3×500mL)で抽出した。合わせた有機層を0.1N HCl(300mL)、次いでH₂O(300mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して6-(tert-ブチル)7-メチル1-メチル-4-オキソ-1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6,7-ジカルボキシレート(50g、82%)を黄色の油として得た。これを次の工程に直接使用した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 1.49(s, 9H); 3.03-2.82(m, 1H); 3.80(s, 3H); 4.02(s, 3H); 4.59(d, J=18.0, 1H)。

4 H z , 1 H) ; 6 . 1 6 (s , 1 H) ; 7 . 9 1 (s , 1 H) 。

【 0 0 8 4 】

I n t - 5

6 - (t e r t - ブチル) 7 - メチル 1 - メチル - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラ
ヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 , 7 - ジカルボキシラート (5 0 g
、 1 6 1 . 6 4 m m o l) の D C M (5 0 0 m L) 溶液にピリジン (2 5 . 5 7 g 、 3 2
3 . 2 8 m m o l) および O - ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2 5 . 8 0 g 、 1 6
1 . 6 4 m m o l) を加えた。反応混合物を 2 0 で 1 2 時間攪拌した。1 0 % 酒石酸 (2 0 0 m L) を加えた。有機層を分離し、2 % 酒石酸 (2 0 0 m L) で洗浄した。合わせた水層を D C M (5 0 0 m L) で洗浄した。合わせた有機層をブライン (2 0 0 m L) で
洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して 6 - (t e r t - ブ
チル) 7 - メチル (Z) - 4 - ((ベンジルオキシ) イミノ) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5
、 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 , 7 - ジカルボキシラ
ート (7 0 g 、 1 0 4 %) を黄色の油として得た。これをそれ以上精製せずに次の工程に
直接使用した。

10

【 0 0 8 5 】

I n t - 6

6 - (t e r t - ブチル) 7 - メチル (Z) - 4 - ((ベンジルオキシ) イミノ) - 1 -
メチル - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 ,
7 - ジカルボキシラート (6 0 g 、 1 4 4 . 7 7 m m o l) の M e O H (2 4 0 m L) 溶
液に H C l / ジオキサン (4 N 、 3 6 . 1 6 m L 、 1 4 4 . 7 7 m m o l) を 0 で加え
た。反応混合物を 3 0 分間攪拌した。ボランピリジン複合体 (1 3 . 4 5 g 、 1 4 4 . 7
7 m m o l) を 0 ~ 2 で加え、1 . 5 時間攪拌した後、H C l / ジオキサン (4 M 、 1
8 0 . 9 6 m L 、 7 2 3 . 8 4 m m o l) を加えた。反応混合物を 2 5 で 1 2 時間攪拌
した。反応混合物に H C l (3 1 . 6 7 g 、 8 6 8 . 6 2 m m o l) ガスを吹き込んだ。
アセトニトリル (5 0 0 m L) を加え、4 0 分間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ塊を
アセトニトリル (3 0 0 m L) 、次いで M T B E (3 0 0 m L) で洗浄した。ろ塊を酢酸
エチル (5 0 0 m L) に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウムを加えて p H > 7 に調整した。
水層を酢酸エチル (3 x 5 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム
で乾燥させ、濃縮してメチル 4 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - メチル - 4 , 5 ,
6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 7 - カルボキシラート
(3 7 g 、 8 1 %) を褐色の油として得た。

20

30

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 2 . 0 1 - 1 . 7 0 (m , 1 H) ; 2 . 8
8 (d d , J = 2 . 8 , 1 3 . 6 H z , 1 H) ; 3 . 3 2 (d , J = 1 3 . 4 H z , 1 H)
; 3 . 7 6 (s , 3 H) ; 3 . 8 2 - 3 . 7 8 (m , 3 H) ; 3 . 9 4 (b r s , 1
H) ; 4 . 5 6 (s , 1 H) ; 4 . 7 0 (s , 2 H) ; 7 . 3 8 - 7 . 2 5 (m , 5 H)
; 7 . 4 2 (s , 1 H) 。

【 0 0 8 6 】

I n t - 7

以下の反応の同じスケールの 2 つのバッチを並行して実施した。0 のメチル 4 - ((ベ
ンジルオキシ) アミノ) - 1 - メチル - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ
[3 , 4 - c] ピリジン - 7 - カルボキシラート (1 8 . 5 g 、 5 8 . 4 8 m m o l) と
トリメチルアミン (1 3 0 . 4 m L 、 9 3 5 . 6 8 m m o l) の T H F (3 6 0 m L) 溶
液にトリホスゲン (6 . 9 4 g 、 2 3 . 3 9 m m o l) の T H F (8 0 m L) 溶液を加え
た。混合物を 0 で攪拌し、2 5 に温まるまで 1 2 時間放置した。反応混合物をろ過し
、ろ塊を D C M (2 0 0 m L) に溶かし、1 N H C l 溶液で p H < 7 に調整した後、D
C M (3 x 2 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ
、ろ過し、減圧下で濃縮してメチル (4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル
- 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4
- e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (1 2 . 0 0 g) を白色の固体とし

40

50

て得た。反応混合物ろ液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル／ $\text{DCM} = 5 / 1 / 0 \sim 1 / 1 / 0.5$ ）により精製して、さらなるメチル（ $4R, 8S$ ）- 5 - （ベンジルオキシ）- 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート（ 13.00 g ）を白色の固体として得た。2つのバッチ（ 25.00 g 、 62% ）を合わせ、次の工程に直接使用した。

$^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， CDCl_3 ）：3.23（d， $J = 11.2\text{ Hz}$ ，1H）；3.43（dd， $J = 2.9, 11.5\text{ Hz}$ ，1H）；3.77（s，3H）；3.86（s，3H）；3.98（d， $J = 2.4\text{ Hz}$ ，1H）；4.86（d， $J = 11.8\text{ Hz}$ ，1H）；5.04 - 4.95（m，1H）；5.21（s，1H）；7.48 - 7.32（m，6H）。

【0087】

Int - 8

メチル（ $4R, 8S$ ）- 5 - （ベンジルオキシ）- 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート（ 20 g 、 58.42 mmol ）をメタノール（ 960 mL ）およびTHF（ 480 mL ）に溶かした - 10 の溶液に水素化ホウ素リチウムの溶液（THF中 2 N 、 146.04 mL 、 292.1 mmol ）を加えた。得られた混合物を - 5 で1.5時間攪拌した。次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止させた。減圧下で溶媒の大部分を除去した。粗物質を DCM （ 1000 mL ）に再び溶かし、水（ 500 mL ）を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで研和して、（ $4R, 8S$ ）- 5 - （ベンジルオキシ）- 8 - （ヒドロキシメチル）- 1 - メチル - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 6 - オン（ 12.5 g 、 68% ）を白色の固体として得た。これを次の工程に直接使用した。MS：315 ES +（ $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ ）。

【0088】

Int - 9

周囲温度の（ $4R, 8S$ ）- 5 - （ベンジルオキシ）- 8 - （ヒドロキシメチル）- 1 - メチル - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 6 - オン（ 12.36 g 、 39.36 mmol ）のジクロロメタン（ 500 mL ）溶液にデス・マーチンベルヨージナン（ 20.06 g 、 47.23 mmol ）を加えた。反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液（ 1 N 、 300 mL ）および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（ 200 mL ）を加え、15分間攪拌した。二相性の混合物を分離し、水相をジクロロメタン（ 500 mL ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー（ 120 g シリカゲル、 $0\% \sim 100\%$ の酢酸エチル／ヘキサン）により（ $4R, 8S$ ）- 5 - （ベンジルオキシ）- 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボアルデヒド（ 9.72 g 、 79% ）を白色の固体として得た。MS：313 ES +（ $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ ）。

【0089】

Int - 10

周囲温度の（ $4R, 8S$ ）- 5 - （ベンジルオキシ）- 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボアルデヒド（ 8.62 g 、 27.6 mmol ）のピリジン（ 120 mL ）溶液に塩酸ヒドロキシルアミン（ 2.11 g 、 30.36 mmol ）を加えた。反応混合物を20分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液（ 500 mL ）および酢酸エチル（ 500 mL ）を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して（E）- 5 - （ベンジルオキシ）- 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ

10

20

30

40

50

- 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボアルデヒドオキシム (9 . 0 3 g 、 9 9 %) を白色の固体として得た。これを次の工程に直接使用した。MS : 3 2 8 E S + (C 1 6 H 1 7 N 5 O 3) 。

【 0 0 9 0 】

I n t - 1 1

室温の (E) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボアルデヒドオキシム (9 . 0 3 g 、 2 7 . 6 m m o l) の DMF (3 0 0 m L) 溶液に N - クロロスクシンイミド (4 . 0 5 g 、 3 0 . 3 6 m m o l) を加えた。反応混合物を 4 0 で 2 時間攪拌した後、周囲温度で一晩放置した。氷水 (5 0 0 m L) および酢酸エチル (5 0 0 m L) を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して ((4 R , 8 S , Z) - 5 - (ベンジルオキシ) - N - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルビミドイルクロリド (9 . 9 8 g 、 9 9 %) を淡黄色の固体として得た。これを次の工程に直接使用した。MS : 3 6 2 E S + (C 1 6 H 1 6 C l N 5 O 3) 。

【 0 0 9 1 】

I n t - 1 2

室温の ((4 R , 8 S , Z) - 5 - (ベンジルオキシ) - N - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルビミドイルクロリド (9 . 9 8 g 、 2 7 . 6 m m o l) の DCM (3 6 0 m L) 溶液にメチルアミン (THF 中 2 N 、 2 . 0 2 m L 、 5 6 . 0 5 m m o l) を加えた。反応混合物を周囲温度で 3 0 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 0 0 m L) および DCM (2 0 0 m L) を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を DCM とアセトンの混合物で研和し、ろ過して (Z) - 5 - (ベンジルオキシ) - N ' - ヒドロキシ - N , 1 - ジメチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド (7 . 2 7 g 、 7 4 %) を白色の固体として得た。これを次の工程に直接使用した。MS : 3 5 7 E S + (C 1 7 H 2 0 N 6 O 3) 。

【 0 0 9 2 】

I n t - 1 3

室温の (Z) - 5 - (ベンジルオキシ) - N ' - ヒドロキシ - N , 1 - ジメチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド (6 . 8 8 g 、 1 9 . 3 1 m m o l) の DCM (5 0 0 m L) 溶液に tert - ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (4 . 8 8 m L 、 2 1 . 2 4 m m o l) および 2 , 6 - ルチジン (2 . 7 m L 、 2 3 . 1 7 m m o l) を加えた。反応混合物を 3 0 で 2 時間攪拌した。DCM (3 0 0 m L) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 0 0 m L) を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をヘキサンと酢酸エチルの混合物で研和し、ろ過して (4 R , 8 S , Z) - 5 - (ベンジルオキシ) - N ' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N , 1 - ジメチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド (9 . 1 7 g , 9 9 %) を白色の固体として得た。MS : 4 7 1 E S + (C 2 3 H 3 4 N 6 O 3 S i) 。

【 0 0 9 3 】

I n t - 1 4

(4 R , 8 S , Z) - 5 - (ベンジルオキシ) - N ' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N , 1 - ジメチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドア

10

20

30

40

50

ミド (1 . 3 g、2 . 7 6 m m o l) を M e O H (6 0 m L) および酢酸エチル (1 5 0 m L) に溶かした溶液に窒素を 3 回パージし、1 0 % P d / C (2 9 4 m g、0 . 2 8 m m o l) を加えた。反応混合物に窒素を 3 回パージし、次いで、水素雰囲気下、周囲温度で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して (4 R、8 S、Z) - N ' - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - ヒドロキシ - N、1 - ジメチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド (1 . 0 2 g、9 7 %) を白色の固体として得た。MS : 3 8 1 E S + (C 1 6 H 2 8 N 6 O 3 S i)。

【 0 0 9 4 】

I n t - 1 5

周囲温度の (4 R、8 S、Z) - N ' - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - ヒドロキシ - N、1 - ジメチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド (4 0 0 m g、1 . 0 5 m m o l) のピリジン (2 0 m L) 溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (1 3 3 8 m g、8 . 4 1 m m o l) を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この物質を短いシリカパッドでヘキサン (1 0 0 m L)、次いで酢酸エチル / ヘキサン (1 : 1、1 0 0 m L)、酢酸エチル (1 0 0 m L) およびアセトン (2 0 0 m L) により溶離させて精製した。生成物を含む画分をプールし、濃縮して (4 R、8 S) - 8 - ((Z) - N ' - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (4 0 0 m g、8 3 %) を白色の固体として得た。MS : 4 6 1 E S + (C 1 6 H 2 8 N 6 O 6 S S i)。

【 0 0 9 5 】

I n t - 1 6

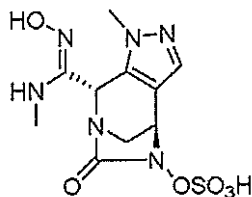
周囲温度の (4 R、8 S) - 8 - ((Z) - N ' - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (1 3 0 m g、0 . 2 8 m m o l) の酢酸エチル (1 5 m L) 溶液に H F . ピリジン (0 . 0 1 m L、0 . 3 1 m m o l) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌した後、濃縮した。得られた固体を逆相クロマトグラフィー (S e p a b e a d s、水 1 0 0 %) により精製して、(4 R、8 S) - 8 - ((Z) - N ' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素のピリジウム塩 (7 1 m g、5 9 %) を白色の固体として得た。MS : 3 4 5 E S - (C 1 0 H 1 4 N 6 O 6 S)。

【 0 0 9 6 】

実施例 1

【 0 0 9 7 】

【 化 1 4 】



【 0 0 9 8 】

(4 R、8 S) - 8 - ((Z) - N ' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e]

〕〔 1 , 3 〕ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素のピリジウム塩 (7 1 m g 、 0 . 1 7 m m o l) を水 (2 m L) に溶かし、Dowex (登録商標) 5 0 W X 8 N a ⁺ 型イオン交換樹脂カートリッジに溶離液の水を用いて溶離させた。生成物を含む画分をブールし、凍結乾燥させて (4 R , 8 S) - 8 - ((Z) - N ' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸ナトリウム (5 5 m g 、 8 8 %) を白色の固体として得た。

MS : 3 4 5 E S - (C 1 0 H 1 4 N 6 O 6 S) ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D 2 O) : 3 . 0 8 (s , 3 H) ; 3 . 4 6 (m , 1 H) ; 3 . 5 7 (m , 1 H) ; 3 . 6 1 (s , 3 H) ; 4 . 9 2 (m , 1 H) ; 5 . 7 5 (s , 1 H) ; 7 . 6 0 (s , 1 H) 。

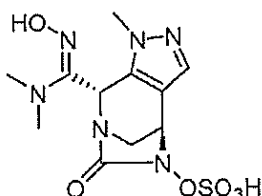
10

【 0 0 9 9 】

実施例 2

【 0 1 0 0 】

【 化 1 5 】



20

【 0 1 0 1 】

実施例 1 に示したものと同一反応順序に従い、工程 1 2 にジメチルアミンの T H F 溶液を用いて、(4 R , 8 S) - 8 - ((Z) - N ' - ヒドロキシ - N , N - ジメチルカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素を合成した。実施例 2 を精製し、遊離硫酸塩として工程 1 6 に供した。MS : 3 5 9 E S - (C 1 1 H 1 6 N 6 O 6 S) ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D 2 O) : 3 . 0 1 (s , 6 H) ; 3 . 4 9 (m , 2 H) ; 3 . 6 0 (s , 3 H) ; 4 . 9 0 (m , 1 H) ; 5 . 6 4 (s , 1 H) ; 7 . 5 7 (s , 1 H) 。

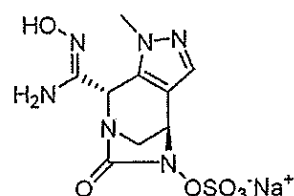
30

【 0 1 0 2 】

実施例 3

【 0 1 0 3 】

【 化 1 6 】



40

【 0 1 0 4 】

実施例 1 に示したものと同一反応順序に従い、工程 1 2 にアンモニアの T H F 溶液を用いて、(4 R , 8 S) - 8 - ((Z) - N ' - ヒドロキシカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸ナトリウムを合成した。MS : 3 3 1 E S - (C 9 H 1 2 N 6 O 6 S) ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D 2 O) : 3 . 1 7 (m , 2 H) ; 3 . 6 4 (s , 1 H) ; 4 . 9 6 (m , 1 H) ; 5 . 3 8 (s , 1 H) ; 7 . 5 9 (s , 1 H) 。

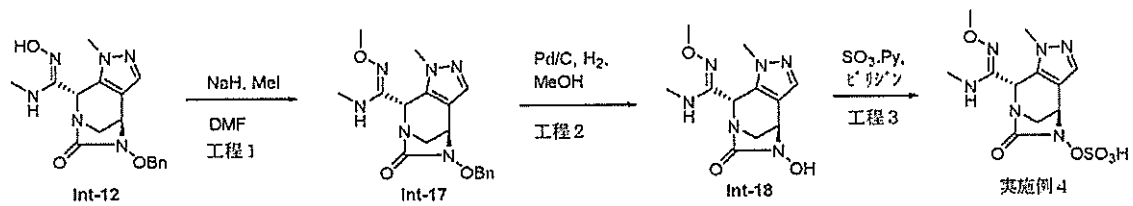
【 0 1 0 5 】

50

スキーム 2

【0106】

【化17】



10

【0107】

Int-17

(4R, 8S, Z)-5-(ベンジルオキシ)-N'-ヒドロキシ-N, 1-ジメチル-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシイミドアミド (Int-12, 15 mg, 0.042 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に NaH (2.53 mg, 0.063 mmol, 60%) を加えた。反応混合物を 0 で 10 分間攪拌した後、ヨウ化メチル (7.17 mg, 0.050 mmol) を加えた。次いで、これを室温まで温め、室温で 10 分間攪拌した。酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム溶液を加えた。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 100% のアセトン) により精製して (4R, 8S, Z)-5-(ベンジルオキシ)-N'-メトキシ-N, 1-ジメチル-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシイミドアミド (8 mg, 収率 51.3%) を白色の固体として得た。MS: 371 ES⁺ (C₁₈H₂₂N₆O₃)。

20

【0108】

Int-18

(4R, 8S, Z)-5-(ベンジルオキシ)-N'-メトキシ-N, 1-ジメチル-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシイミドアミド (Int-17, 8 mg, 0.0216 mmol) の MeOH (3 mL) 溶液に窒素を 3 回パージし、10% Pd/C (4.58 mg, 0.0043 mmol) を加えた。反応混合物に窒素を 3 回パージし、次いで、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して (4R, 8S, Z)-5-ヒドロキシ-N'-メトキシ-N, 1-ジメチル-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシイミドアミド (4.5 mg, 74.3%) を白色の固体として得た。MS: 281 ES⁺ (C₁₁H₁₆N₆O₃)。

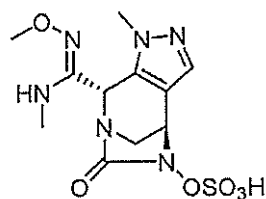
30

【0109】

実施例 4

【0110】

【化18】



40

【0111】

50

室温の(4R, 8S, Z)-5-ヒドロキシ-N'-メトキシ-N, 1-ジメチル-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシイミドアミド(Int-18、4.5mg、0.016mmol)のピリジン(2mL)溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体(25.5mg、0.16mmol)を加えた。反応混合物を16時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。これをDCMで研和し、ろ過して固体を除去した。ろ液を濃縮し、逆相クロマトグラフィー(Sepabeads、12g、ACN/水0~50%)により精製して(4R, 8S)-8-((Z)-N'-メトキシ-N-メチルカルバムイミドイル)-1-メチル-6-オキソ-4, 8-ジヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-5(6H)-イル硫酸水素(2.2mg、30.4%)を白色の固体として得た。MS: 359 ES-(C₁₁H₁₆N₆O₆S)¹H NMR(300 MHz, D₂O-d₂): 3.07(s, 3H); 3.52-3.66(m, 2H); 3.69(m, 6H); 4.96(s, 1H); 5.73(s, 1H); 7.64(s, 1H)。

10

【0112】

追加の実施例の分析データ

実施例4に示したものと同一合成順序に従い、実施例6および7を合成した。表1の他の実施例については、当業者に容易にわかる同様の反応を用い、スキーム1と同じ方法で合成した。いずれの化合物もtransラセミとして単離した。

【0113】

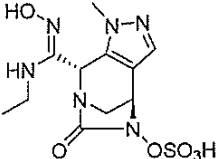
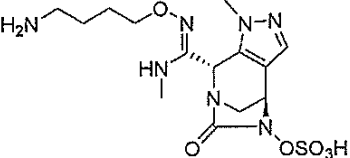
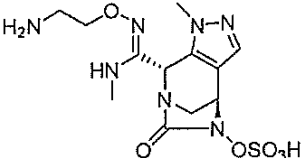
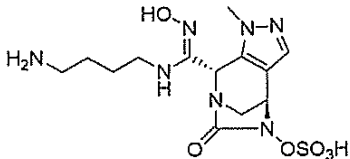
20

30

40

50

【表 1 - 1】

実施 例番 号	構造	計算 MW	MS	¹ H NMR
5		360.34	ES- 359 ES+ 242 (TBA 塩)	¹ H NMR TBA 塩 (300 MHz, D ₂ O-d ₂) δ: 0.90 (m, 9H); 1.21 (m, 3H); 1.31 (m, 6H); 1.62 (m, 6H); 3.22 (m, 6H); 3.52 (m, 4H); 3.60 (s, 3H); 4.91 (s, 1H); 5.63 (s, 1H); 7.57 (s, 1H)。
6		417.4	ES+ 418	¹ H NMR (300 MHz, D ₂ O-d ₂) δ: 1.72 (m, 4H); 3.01 (m, 2H); 3.11 (s, 3H); 3.50-3.66 (m, 2H); 3.67(s, 3H); 3.91 (m, 2H); 4.97 (s, 1H); 5.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H)。
7		389.4	ES+ 390	¹ H NMR (300 MHz, D ₂ O-d ₂) δ: 3.11 (s, 3H); 3.26 (m, 2H); 3.57-3.68 (m, 2H); 3.70(s, 3H); 4.12 (m, 2H); 4.99 (s, 1H); 5.77 (s, 1H), 7.64 (s, 1H)。
8		403.4	ES- 402	¹ H NMR (300 MHz, D ₂ O-d ₂) δ: 1.77 (m, 4H); 3.01 (m, 2H); 3.43-3.63 (m, 4H); 3.67 (s, 3H); 4.93 (s, 1H); 5.80 (s, 1H); 7.63 (s,

【 0 1 1 4 】

10

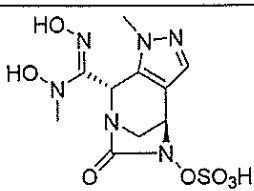
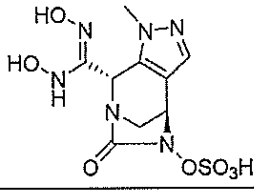
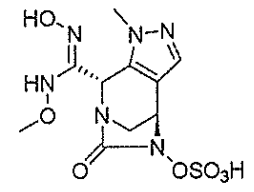
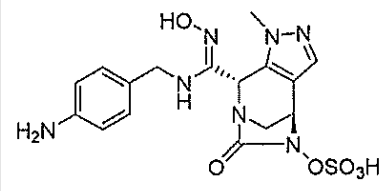
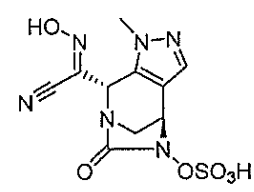
20

30

40

50

【表 1 - 2】

				1H)。
9		362.32	ES+ 363	(300 MHz, D ₂ O) δ: 3.24 (s, 3H); 3.50-3.73 (m, 5H); 4.98 (m, 1H); 5.99 (s, 1H); 7.65 (s, 1H)
10		348.29	ES- 347	(300 MHz, D ₂ O) δ: 3.48-3.81 (m, 5H); 4.98 (m, 1H); 5.92 (s, 1H); 7.65 (s, 1H)
11		362.32	ES+ 363	(300 MHz, D ₂ O) δ: 3.46-4.00 (m, 8H); 4.98 (m, 1H); 5.91 (s, 1H); 7.66 (s, 1H); 8.07 (m, 1.12H); 8.60 (m, 0.56H); 8.81 (m, 1.12H) 化合物/ピリジ ン比 (1:0.56)
12		437.43	ES+ 438	(300 MHz, D ₂ O) δ: 3.36 (s, 3H); 3.45 (s, 2H); 4.66 (m, 2H); 4.87 (m, 1H); 5.36 (m, 1H); 7.37 (m, 2H); 7.54 (m, 3H)。
13		342.29	ES- 341	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 3.04 (m, 1 H); 3.42 (m, 1H); 3.62 (s, 3H); 4.71 (m, 1H); 5.77 (s, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.69 (m, 2.6H); 8.13 (m, 1.3H); 8.73 (m, 2.6H); 13.78 (s, 1H)。 化合物/ピリジ ン比(1:1.3)

【 0 1 1 5 】

スキーム 3

【 0 1 1 6 】

10

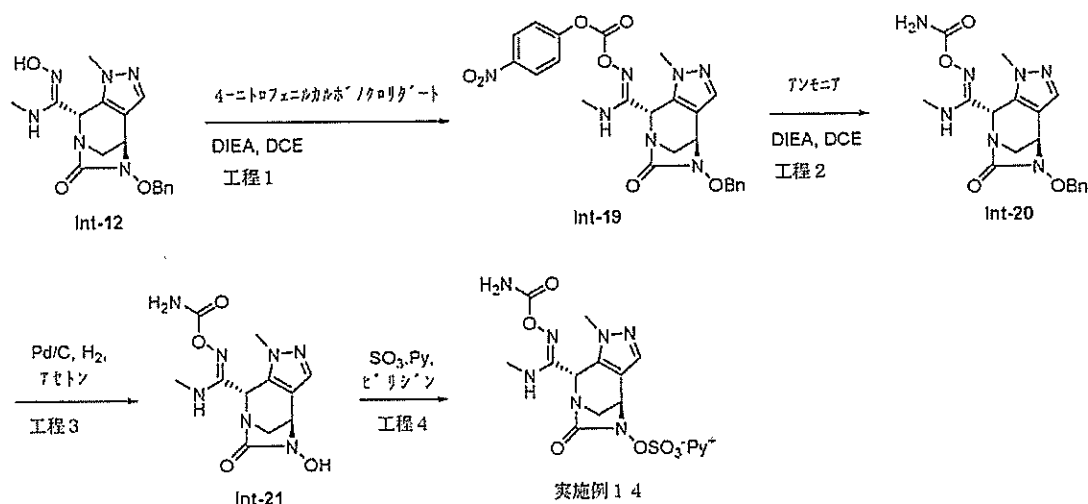
20

30

40

50

【化 19】



10

【0117】

Int-19およびInt-20

室温の(4R, 8S, Z)-5-(ベンジルオキシ)-N'-ヒドロキシ-N, 1-ジメチル-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシイミドアミド(Int-12、229 mg、0.64 mmol)のDCE(15 mL)溶液にDIEA(0.11 mL、0.64 mmol)および(4-ニトロフェニル)カルボノクロリダート(129.52 mg、0.64 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌して(4R, 8S, Z)-5-(ベンジルオキシ)-N, 1-ジメチル-N'-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシイミドアミド(Int-19)の溶液を得た。

20

【0118】

室温の上記のInt-19の溶液にDIEA(0.11 mL、0.64 mmol)およびアンモニアのTHF溶液(0.64 mL、0.64 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー(20 g シリカゲル、0%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して(4R, 8S, Z)-5-(ベンジルオキシ)-N'-((カルバモイルオキシ)-N, 1-ジメチル-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシイミドアミド(87 mg、34%)を白色の固体として得た。MS: 400 ES⁺ (C₁₈H₂₁N₇O₄)。

30

【0119】

Int-21

(4R, 8S, Z)-5-(ベンジルオキシ)-N'-((カルバモイルオキシ)-N, 1-ジメチル-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシイミドアミド(Int-20、87 mg、0.22 mmol)のアセトン(10 mL)溶液に窒素を3回パージし、10% Pd/C(23 mg、0.022 mmol)を加えた。反応混合物に窒素を3回パージし、次いで、水素雰囲気下周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して((4R, 8S, Z)-N'-((カルバモイルオキシ)-5-ヒドロキシ-N, 1-ジメチル-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシイミドアミド(66 mg、67%)を白色の固体として得た。MS: 310 ES⁺ (C₁₁H₁₅N₇O₄)。

40

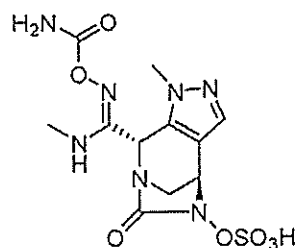
【0120】

50

実施例 14

【0121】

【化20】



10

【0122】

周囲温度の((4R, 8S, Z)-N'-(カルバモイルオキシ)-5-ヒドロキシ-N, 1-ジメチル-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-8-カルボキシイミドアミド(Int-21、66mg、0.21mmol)のピリジン(5mL)溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体(271mg、1.71mmol)を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。これを短いシリカパッドでヘキサン(50mL)、次いで酢酸エチル/ヘキサン(1:1、50mL)、酢酸エチル(50mL)およびアセトン(100mL)により溶離させて、(4R, 8S)-8-((Z)-N'-(カルバモイルオキシ)-N-メチルカルバミドイル)-1-メチル-6-オキソ-4, 8-ジヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-5(6H)-イル硫酸水素ピリジウム(13mg、14%)を白色の固体として得た。MS: 388ES-(C₁₁H₁₅N₇O₇S)¹H NMR(300MHz, D₂O): 3.57-3.63(m, 5H); 4.90(m, 1H); 5.72(m, 1H); 7.58(s, 1H); 8.01(m, 2H); 8.58(m, 1H); 8.74(m, 2H)化合物/ピリジン比(1:1)。

20

【0123】

追加の実施例の分析データ

スキーム3に従って、または当業者に容易にわかる同様の反応を用いて、表2の全化合物を合成した。いずれの化合物もtransラセミとして単離した。

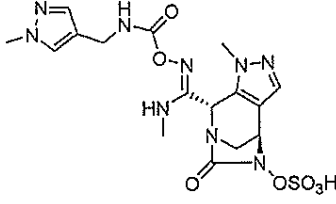
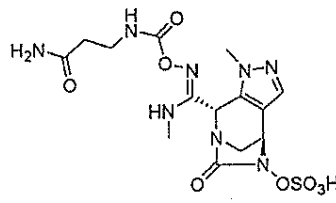
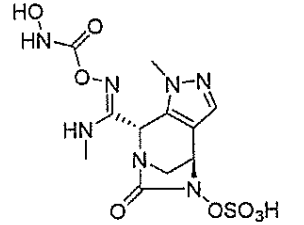
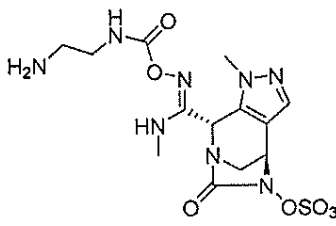
30

【0124】

40

50

【表 2 - 1】

実施例番号	構造	計算 MW	MS	¹ H NMR
15		483.4 6	ES+ 484	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.98 (d, 3H); 3.33 (s, 2H); 3.59 (s, 3H); 3.77 (s, 3H); 4.02 (m, 2H); 4.68 (d, 1H); 5.61 (s, 1H); 6.76 (bs, 2H); 7.26 (s, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.48 (s, 1H)
16		460.4 2	ES+ 461	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.13 (t, 2H); 2.92 (d, 3H); 3.09 (m, 4H); 3.56 (s, 3H); 4.63 (d, 1H); 5.52 (s, 1H); 6.47 (t, 1H); 6.74 (bs, 2H); 7.28 (bs, 1H); 7.27 (s, 1H)
17		405.0 7	ES- 404	(300 MHz, D ₂ O) δ: 3.05 (s, 3H); 3.58 (m, 2H); 3.64 (s, 3H); 4.91 (m, 1H); 5.72 (m, 1H); 7.58 (s, 1H); 8.15 (m, 2H); 8.35 (m, 1H); 8.73 (m, 2H) 化合物/ピリジン比 (1:1)
18		432.1 2	ES+ 433	(300 MHz, D ₂ O) δ: 3.10 (m, 5H); 3.41 (m, 2H); 3.62 (m, 2H); 3.67 (s, 3H); 4.94 (m, 1H); 5.76 (m, 1H); 7.62 (s, 1H) 化合物/TFA 比 (1:1)

【 0 1 2 5 】

10

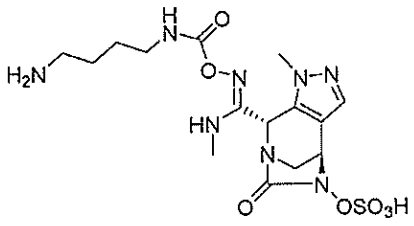
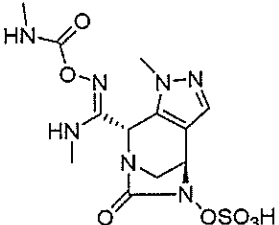
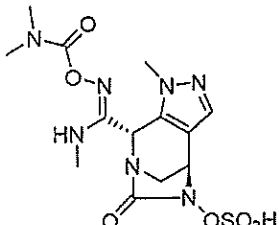
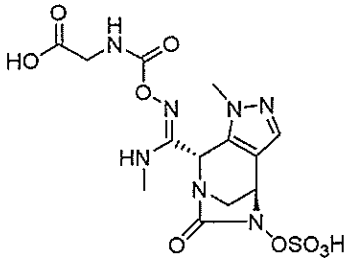
20

30

40

50

【表 2 - 2】

19		460.1 5	ES+ 461	(300 MHz, D ₂ O) δ: 1.35 – 1.60 (m, 6H); 2.95 (m, 2H); 2.98 (s, 3H); 3.12 (m, 1H); 3.60 (m, 1H); 3.67 (s, 3H); 4.94 (m, 1H); 5.76 (m, 1H); 7.63 (s, 1H) 化合物/TFA 比 (1:1)
20		403.0 9	ES- 402	(300 MHz, D ₂ O) δ: 2.68 (s, 3H); 3.09 (s, 3H); 3.61 (m, 2H); 3.66 (s, 3H); 4.95 (m, 1H); 5.75 (m, 1H); 7.63 (s, 1H); 8.01 (m, 2H); 8.35 (m, 1H); 8.75 (m, 2H) 化合物/ピリジン比 (1:1)
21		417.1 1	ES- 416	(300 MHz, D ₂ O) δ: 2.91 (m, 6H); 3.08 (s, 3H); 3.62 (m, 2H); 3.69 (s, 3H); 4.94 (m, 1H); 5.76 (m, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.01 (m, 2H); 8.58 (m, 1H); 8.75 (m, 2H) 化合物/ピリジン比 (1:1)
22		447.3 8	ES+ 448	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 3.01 (s, 3H); 3.35 (m, 2H); 3.64 (s, 3H); 3.72 (m, 2H); 4.69 (s, 1H); 5.62 (s, 1H); 6.74 (m, 1H); 6.86 (m, 1H); 7.35 (s, 1H)

【 0 1 2 6 】

10

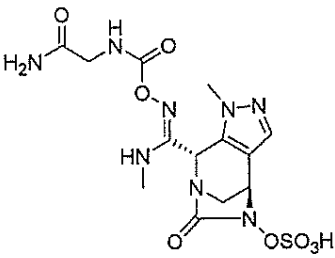
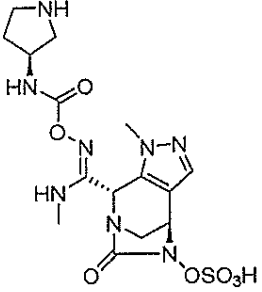
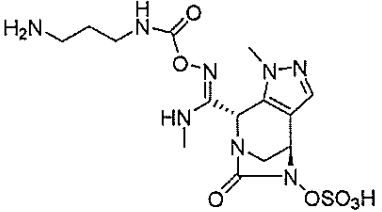
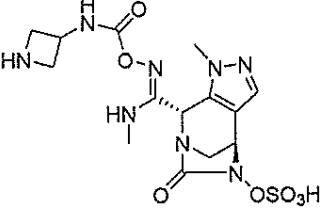
20

30

40

50

【表 2 - 3】

23		446.4	ES+ 447	(300 MHz, D ₂ O) δ: 3.09 (s, 3H); 3.62 (d, 2H); 3.67 (s, 3H); 3.83 (s, 2H); 4.94 (s, 1H); 5.76 (s, 1H); 7.62 (s, 1H)
24		458.4 5	ES+ 459	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.71 (m, 1H); 2.04 (m, 1H); 2.94 (m, 3H); 2.98 (m, 1H); 3.15 (m, 2H); 3.27 (m, 2H); 3.58 (d, 3H); 4.05 (m, 1H); 4.64 (m, 1H); 5.56 (m, 1H); 6.62 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 7.27 (m, 1H); 8.57 (bs, 2H)
25		446.1 3	ES+ 447	(300 MHz, D ₂ O) δ: 1.84 (m, 2H); 2.93 (m, 2H); 3.08 (s, 3H); 3.21 (m, 2H); 3.61 (m, 2H); 3.66 (s, 3H); 4.94 (m, 1H); 5.76 (m, 1H); 7.63 (s, 1H) 化合 物/TFA 比(1:1)
26		444.1 2	ES+ 445	(300 MHz, D ₂ O) δ: 3.09 (s, 3H); 3.61 (m, 2H); 3.67 (s, 3H); 4.17 (m, 2H); 4.33 (m, 2H); 4.54 (m, 1H); 4.94 (m, 1H); 5.76 (m, 1H); 7.61 (s, 1H) 化合物/TFA 比 (1:1)

【 0 1 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

27		461.4 1	ES+ 462	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.36 (t, 2H); 2.43 (m, 1H); 2.99 (d, 3H); 3.21 (m, 2H); 3.62 (s, 3H); 4.70 (s, 1H); 5.60 (s, 1H); 6.58 (bs, 1H); 6.82 (bs, 1H); 7.34 (s, 1H)
28		486.5 0	ES+ 487	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.18 (m, 3H); 1.65 (m, 3H); 2.79 (t, 2H); 2.89 (m, 3H); 3.00 (d, 3H); 3.21 (m, 2H); 3.35 (m, 2H); 3.64 (s, 3H); 4.71 (s, 1H); 5.63 (s, 1H); 6.64 (bs, 1H); 6.76 (bs, 1H); 7.36 (s, 1H); 8.03 (bs, 1H)
29		472.4 8	ES+ 473	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.49 (m, 2H); 1.91 (bs, 2H); 2.92 (d, 3H); 3.01 (d, 3H); 3.18 (m, 2H); 3.55 (m, 1H); 3.65 (s, 3H); 4.71 (s, 1H); 5.64 (s, 1H); 6.71 (bs, 2H); 7.36 (s, 1H); 8.17 (bs, 1H)
30		486.5	ES+ 487	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.20 (m, 4H); 1.80 (m, 4H); 2.93 (m, 4H); 3.16 (m, 1H); 3.24 (m, 1H); 3.57 (s, 3H); 4.64 (m, 1H); 5.56 (s, 1H); 6.31 (m, 1H); 6.68 (m, 1H); 7.29 (s, 1H); 7.62 (bs, 3H)

【 0 1 2 8 】

10

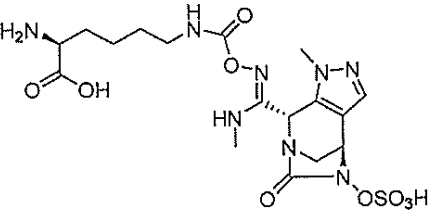
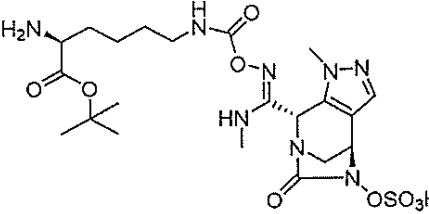
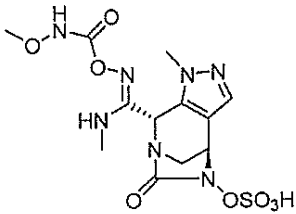
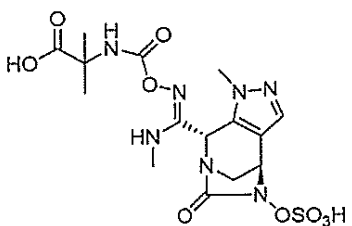
20

30

40

50

【表 2 - 5】

31		518.1 5	ES- 517	(300 MHz, D ₂ O) δ: 1.31 – 1.48 (m, 4H); 1.85 (m, 2H); 3.15 (m, 5H); 3.56 (m, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.78 (m, 1H); 4.68 (m, 1H); 5.71 (m, 1H); 7.59 (s, 1H); 8.01 (m, 0.5H); 8.58 (m, 0.25H); 8.78 (m, 0.5H) compound/Pyridine ratio (4:1)
32		574.2 2	ES- 573	(300 MHz, D ₂ O) δ: 1.31 (m, 11H); 1.89 (m, 2H); 3.15 – 3.18 (m, 5H); 3.58 – 3.62 (m, 6H); 3.90 (m, 2H); 4.94 (m, 1H); 5.75 (m, 1H); 7.62 (s, 1H)
33		419.0 9	ES- 418	(300 MHz, D ₂ O) δ: 3.08 (s, 3H); 3.60 (m, 2H); 3.67 (m, 6H); 4.94 (m, 1H); 5.76 (m, 1H); 7.62 (s, 1H); 8.05 (m, 1H); 8.61 (m, 0.5H); 8.77 (m, 1H) 化合物/ピリジン比(2:1)
34		475.1 1	ES- 474	(300 MHz, D ₂ O) δ: 1.43 – 1.53 (m, 6H); 3.08 (s, 3H); 3.60 (m, 2H); 3.67 (s, 3H); 4.93 (m, 1H); 5.75 (m, 1H); 7.60 (s, 1H); 8.01 (m, 1H); 8.60 (m, 0.5H); 8.78 (m, 1H) 化合物/ピリジン比(2:1)

【 0 1 2 9 】

スキーム 4

【 0 1 3 0 】

10

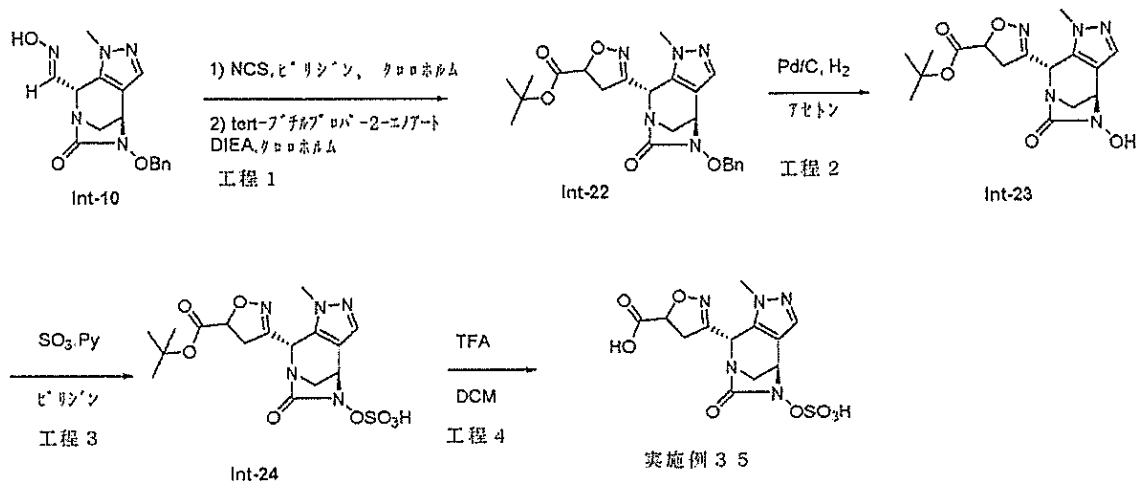
20

30

40

50

【化 2 1】



10

【 0 1 3 1】

Int - 2 2

室温の (E) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボアルデヒドオキシム (Int - 10、88 mg、0.27 mmol) のクロロホルム (10 mL) 溶液に NCS (52 mg、0.30 mmol) およびピリジン (0.02 mL、0.27 mmol) を加えた。これを 40 で 1 時間攪拌し、室温まで冷却した。tert - ブチルプロパ - 2 - エノアート (0.04 mL、0.30 mmol) および DIEA (0.06 mL、0.32 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌し、DCM (10 mL) および飽和塩化アンモニウム溶液 (10 mL) を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (12 g シリカゲル、ヘキサン中 0 ~ 100 % の EtOAc) により精製して tert - ブチル 3 - ((4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボキシレート (51 mg、41 %) を白色の固体として得た。MS : 454 ES + (C₂₃H₂₇N₅O₅)。

20

30

【 0 1 3 2】

Int - 2 3

tert - ブチル 3 - ((4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボキシレート (Int - 22、41 mg、0.094 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液に窒素を 3 回パージし、10 % Pd / C (1 mg、0.001 mmol) を加えた。反応混合物に窒素を 3 回パージし、水素雰囲気下、周囲温度で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して tert - ブチル 3 - ((4R, 8S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボキシレート (32 mg、97 %) を白色の固体として得た。MS : 364 ES + (C₁₆H₂₁N₅O₅)。

40

【 0 1 3 3】

Int - 2 4

周囲温度の tert - ブチル 3 - ((4R, 8S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e]

50

[1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボキシラート (Int - 23、32 mg、0.088 mmol) のピリジン (5 mL) 溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (112 mg、0.70 mmol) を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。これを逆相クロマトグラフィー (Sepabeads、20 g、アセトニトリル / 水 = 0 / 100 ~ 1 / 5) により精製して tert - ブチル 3 - ((4 R , 8 S) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (スルホオキシ) - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボキシラート (17 mg、43 %) を白色の固体として得た。MS : 442 ES - (C₁₆H₂₁N₅O₈S)。

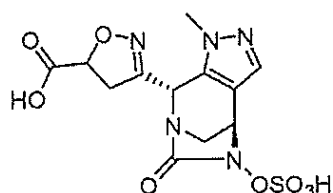
10

【 0134】

実施例 35

【 0135】

【化22】



20

【 0136】

0 の tert - ブチル 3 - ((4 R , 8 S) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (スルホオキシ) - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボキシラート (Int - 24、17 mg、0.038 mmol) の DCM (1 mL) 溶液に TFA (1 mL、13.05 mmol) を加えた。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得た。これを水に溶かし、逆相クロマトグラフィー (Sepabeads、12 g、水 100 %) により精製して 3 - ((4 R , 8 S) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (スルホオキシ) - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボン酸 (12 mg、64 %) を白色の固体として得た。MS : 386 ES - (C₁₂H₁₃N₅O₈S) ¹H NMR (300 MHz, D₂O) : 3.26 - 3.34 (m, 2 H) ; 2.52 - 3.68 (m, 5 H) ; 4.72 (m, 1 H) ; 4.85 - 5.02 (m, 1 H) ; 5.55 (m, 1 H) ; 7.53 (s, 1 H)。

30

【 0137】

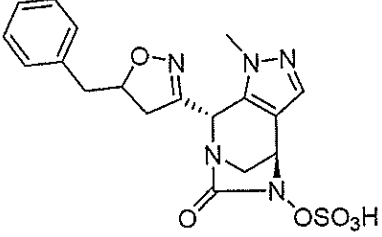
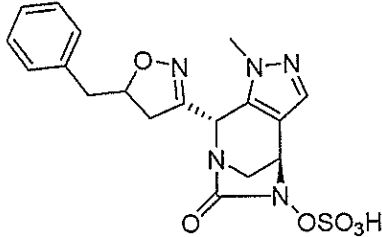
追加の実施例の分析データ

スキーム 4 に従って、または当業者に容易にわかる同様の反応を用いて、表 3 の全化合物を合成した。いずれの化合物も trans ラセミとして単離した。

【 0138】

40

【表 3】

実施 例番 号	構造	計算 MW	MS	¹ H NMR
36	 異性体 1	433. 44	ES + 434	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.90 (m, 4H); 3.14 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 3.46 (s, 3H); 4.62 (m, 1H); 4.85 (m, 1H); 5.38 (s, 1H); 7.22 (m, 6H).
37	 異性体 2	433. 44	ES + 434	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.82 (m, 2H); 3.02 (m, 1H); 3.22 (m, 1H); 3.50 (s, 3H); 4.54 (m, 1H); 4.93 (m, 1H); 5.36 (s, 1H); 7.23 (m, 6H).

10

20

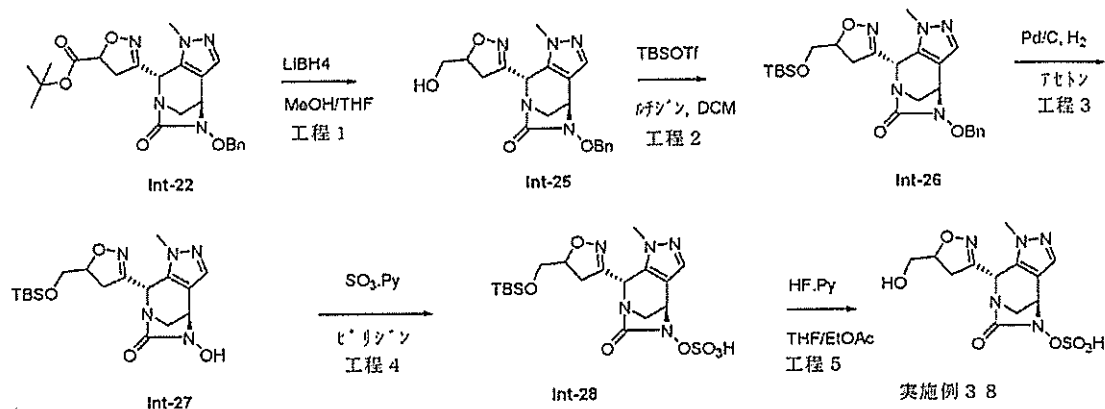
【 0 1 3 9 】

スキーム 5

【 0 1 4 0 】

【 化 2 3 】

30



40

【 0 1 4 1 】

Int - 25

tert - ブチル 3 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 5 - カルボキシラート (Int - 22 , 90 mg 、 0 . 198 mmol) を MeOH (3 mL) および THF (6 mL) に溶かした - 10 の溶液に LiBH₄ (5 . 94 mL 、 5 . 94 mmol) の THF (1 N) 溶液を加えた。反応混合物を - 10 で 2 時間攪拌した。DCM (

50

50 mL) および飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (12 g シリカゲル、ヘキサン中 0 ~ 100 % の EtOAc) により精製して (4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 6 - オン (40 mg、52 %) を白色の固体として得た。MS: 384 ES + (C₁₉H₂₁N₅O₄)。

【0142】

Int 26

室温の (4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 6 - オン (Int - 25、40 mg、0.10 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に 2, 6 - ルチジン (0.01 mL、0.13 mmol) および tert - ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (0.03 mL、0.11 mmol) を加えた。反応混合物を 35 で 2 時間攪拌した。DCM (10 mL) および飽和塩化アンモニウム溶液 (10 mL) を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (12 g シリカゲル、ヘキサン中 0 ~ 100 % の EtOAc) により精製して (4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - (5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 6 - オン (50 mg、96 %) を白色の固体として得た。MS: 498 ES + (C₂₅H₃₅N₅O₄Si)。

【0143】

Int 27

(4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - (5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 6 - オン (Int - 26、50 mg、0.10 mmol) のアセトン (10 mL) 溶液に窒素を 3 回パージし、10 % Pd / C (1 mg、0.001 mmol) を加えた。反応混合物に窒素を 3 回パージし、次いで、水素雰囲気下、周囲温度で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して (4R, 8S) - 8 - (5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 6 - オン (40 mg、97 %) を白色の固体として得た。MS: 408 ES + (C₁₈H₂₉N₅O₄Si)。

【0144】

Int - 28

周囲温度の (4R, 8S) - 8 - (5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 6 - オン (Int - 27、40 mg、0.098 mmol) のピリジン (5 mL) 溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (125 mg、0.785 mmol) を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、4 g、ヘキサン中 0 ~ 100 % の EtOAc) により精製して (4R, 8S) - 8 - (5 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素 (5 mg、10 %) を白色の固体として得た。MS:

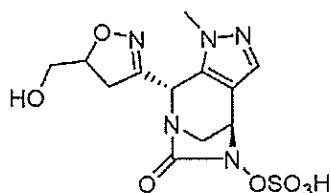
486ES - (C₁₈H₂₉N₅O₇SiS)。

【0145】

実施例38

【0146】

【化24】



10

【0147】

(4R, 8S) - 8 - (5 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 5(6H) - イル硫酸水素(Int - 28、5mg、0.0103mmol)を酢酸エチル(2mL)およびTHF(1mL)に溶かした周囲温度の溶液にHF・ピリジン(0.001mL、0.09mmol)を加えた。反応混合物を2時間攪拌した後、濃縮した。得られた固体を水に溶かし、逆相クロマトグラフィー(Sepabeads、4g、水100%)により精製して(4R, 8S) - 8 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 5(6H) - イル硫酸水素(0.8mg、19%)を白色の固体として得た。MS: 372ES - (C₁₂H₁₅N₅O₇S)¹H NMR(300MHz, D₂O) : (300MHz, D₂O) : 3.25 - 3.30(m, 3H); 3.59 - 3.65(m, 5H); 3.62 - 3.79(m, 1H); 4.93(m, 2H); 5.60(m, 1H); 7.60(s, 1H); 7.98(m, 1H); 8.48(m, 0.5H); 8.72(m, 1H)化合物/ピリジン比(2:1)。

20

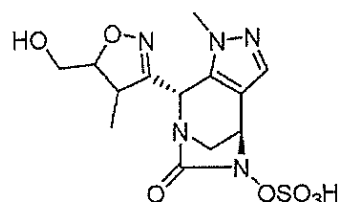
【0148】

30

実施例39

【0149】

【化25】



40

【0150】

実施例38に示したものと同一反応順序に従い、スキーム4の工程1にメチル(E) - ブト - 2 - エノアートおよびKF・2H₂Oを用いて、(4R, 8S) - 8 - (5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロイソオキサゾール - 3 - イル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 5(6H) - イル硫酸水素ピリジウムを合成した。MS: 386ES - (C₁₃H₁₇N₅O₇S)¹H NMR(300MHz, D₂O) : 1.42(d, 3H); 3.25(m, 1H); 3.56(m, 1H); 3.60(m, 2H); 3.65(s, 3H); 3.81(m, 1H); 4.50(m, 1H); 4.93(m, 1H); 5.65(m, 1H); 7.61(s, 1H); 8.04(m, 2H); 8.61(m, 1H)。

50

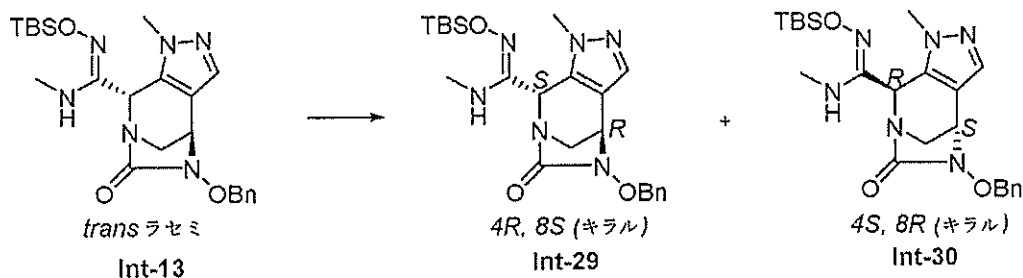
m, 1 H); 8.77 (m, 2 H) 化合物 / ピリジン比 (1 : 1)。

【0151】

スキーム 6

【0152】

【化26】



10

【0153】

Int-29およびInt-30

Chiralpak AD-Hカラムを用い、CO₂共溶媒の25%イソプロパノールを75g/分、システム圧力を120bar、カラム温度を25としたSFCにより*trans*ラセミ(Z)-5-(ベンジルオキシ)-N'-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-N,1-ジメチル-6-オキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボキシイミドアミド(Int-13、8g)を分離して、以下のものを得た：

20

Int-29：(4*R*^{*}, 8*S*^{*}, Z)-5-(ベンジルオキシ)-N'-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-N,1-ジメチル-6-オキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボキシイミドアミド(キラル、3.06g、34%)。MS：471ES+(C₂₃H₃₄N₆O₃Si)¹HNMR(300MHz, MeOD)：0.01(s, 6H)；0.81(s, 9H)；3.07(s, 3H)；3.32(m, 1H)；3.47(m, 1H)；3.62(s, 3H)；4.31(m, 1H)；4.95(m, 2H)；5.48(m, 1H)；7.35-7.44(m, 6H)。ee>99%。

30

【0154】

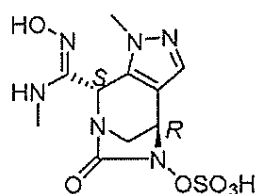
Int-30：(4*S*^{*}, 8*R*^{*}, Z)-5-(ベンジルオキシ)-N'-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-N,1-ジメチル-6-オキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-カルボキシイミドアミド(キラル、2.38g、26%)。MS：471ES+(C₂₃H₃₄N₆O₃Si)¹HNMR(300MHz, MeOD)：0.01(s, 6H)；0.81(s, 9H)；3.07(s, 3H)；3.32(m, 1H)；3.47(m, 1H)；3.62(s, 3H)；4.31(m, 1H)；4.95(m, 2H)；5.48(m, 1H)；7.35-7.44(m, 6H)。ee>99%。

【0155】

実施例 40

【0156】

【化27】



40

50

【 0 1 5 7 】

実施例 1 に示したものと同一反応順序に従い、スキーム 1 の工程 1 4 に I n t - 2 9 を用いて、(4 R * , 8 S *) - 8 - ((Z) - N ' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素ナトリウム (キラル) を合成した。MS : 3 4 5 E S - (C 1 0 H 1 4 N 6 O 6 S) ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D 2 O) : 3 . 0 8 (s , 3 H) ; 3 . 5 2 (m , 2 H) ; 3 . 6 1 (s , 3 H) ; 4 . 9 3 (m , 1 H) ; 5 . 6 9 (s , 1 H) ; 7 . 6 0 (s , 1 H) 。結晶構造解析により絶対立体化学を確認した。

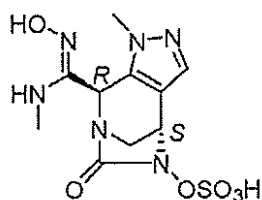
【 0 1 5 8 】

10

実施例 4 1

【 0 1 5 9 】

【 化 2 8 】



20

【 0 1 6 0 】

実施例 1 に示したものと同一反応順序に従い、スキーム 1 の工程 1 4 に I n t - 3 0 を用いて、(4 S * , 8 R *) - 8 - ((Z) - N ' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素ナトリウム (キラル) を合成した。MS : 3 4 5 E S - (C 1 0 H 1 4 N 6 O 6 S) ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D 2 O) : 3 . 0 5 (s , 3 H) ; 3 . 5 2 (m , 2 H) ; 3 . 6 0 (s , 3 H) ; 4 . 9 2 (m , 1 H) ; 5 . 6 8 (s , 1 H) ; 7 . 5 8 (s , 1 H) 。

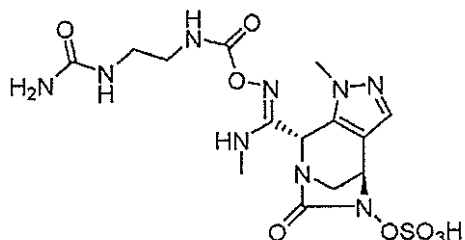
【 0 1 6 1 】

実施例 4 2

30

【 0 1 6 2 】

【 化 2 9 】



40

【 0 1 6 3 】

0 の (4 R , 8 S) - 8 - ((Z) - N ' - (((2 - アミノエチル) カルバモイル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (実施例 1 8 , 8 . 3 m g , 0 . 0 1 9 2 m m o l) のピリジン (0 . 5 m L) 溶液にイソシアン酸トリメチルシリル (2 . 3 5 m g , 0 . 0 1 9 2 m m o l) を加えた。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得た。これを水に溶かし、逆相クロマトグラフィー (S e p a b e a d s , 4 g , 水 1 0 0 %) により精製して (4 R , 8 S) - 1 - メチル - 8 - ((Z) - N - メチル - N ' - (((2 - ウレイドエチル) カルバモイル) オキシ) カルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ -

50

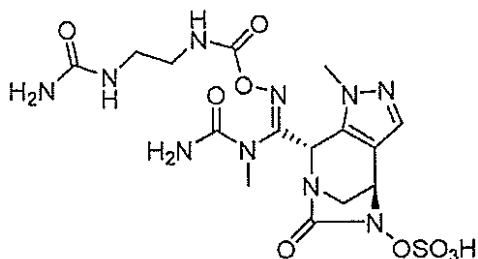
1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (2 m g 、 1 9 %) を白色の固体として得た。MS : 4 7 4 E S - (C 1 4 H 2 1 N 9 O 8 S) ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D 2 O) : 3 . 0 5 (s , 3 H) ; 3 . 1 4 (m , 4 H) ; 3 . 5 7 (m , 2 H) ; 3 . 6 3 (s , 3 H) ; 4 . 9 0 (m , 1 H) ; 5 . 7 2 (m , 1 H) ; 7 . 5 9 (s , 1 H) 。

【 0 1 6 4 】

実施例 4 3

【 0 1 6 5 】

【 化 3 0 】



【 0 1 6 6 】

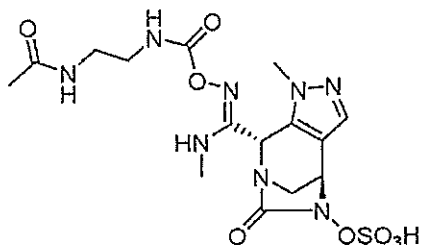
実施例 4 2 と同じ反応条件に従って実施例 4 3 を合成した。(4 R , 8 S) - 8 - ((Z) - N ' - ((2 - アミノエチル) カルバモイル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (実施例 1 8 、 8 . 3 m g 、 0 . 0 1 9 2 m m o l) を基質として、(4 R , 8 S) - 8 - ((Z) - N - カルバモイル - N - メチル - N ' - ((2 - ウレイドエチル) カルバモイル) オキシ) カルバムイミドイル - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (0 . 7 m g 、 6 %) を白色の固体として得た。MS : 5 1 7 E S - (C 1 5 H 2 2 N 1 0 O 9 S) ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D 2 O) : 3 . 0 5 (s , 3 H) ; 3 . 2 4 (m , 4 H) ; 3 . 5 6 (m , 2 H) ; 3 . 6 2 (s , 3 H) ; 4 . 9 0 (m , 1 H) ; 5 . 7 1 (m , 1 H) ; 7 . 5 8 (s , 1 H) 。

【 0 1 6 7 】

実施例 4 4

【 0 1 6 8 】

【 化 3 1 】



【 0 1 6 9 】

実施例 4 2 に関して示したものと同一反応条件に従って実施例 4 4 を合成した。(4 R , 8 S) - 8 - ((Z) - N ' - ((2 - アミノエチル) カルバモイル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (実施例 1 8 、 8 m g 、 0 . 0 1 8 5 m m o l) を基質とし、塩化アセチル (0 . 0 0 1 m L 、 0 . 0 1 8 5 m m o l) を試薬として (4 R , 8 S) - 8 - ((Z) - N ' - ((2 - アセトアミドエチル) カルバモイル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル - 1 -

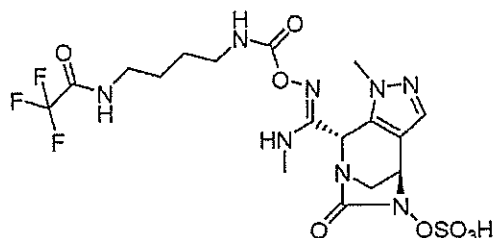
メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (4 m g 、 4 1 %) を白色の固体として得た。MS : 4 7 3 E S - (C 1 5 H 2 2 N 8 O 8 S) ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D 2 O) : 1 . 8 8 (s , 3 H) ; 3 . 0 5 (2 , 3 H) ; 3 . 1 9 (m , 4 H) ; 3 . 5 7 (m , 2 H) ; 3 . 6 2 (s , 3 H) ; 4 . 9 0 (m , 1 H) ; 5 . 7 1 (m , 1 H) ; 7 . 5 9 (s , 1 H) ; 8 . 0 1 (m , 1 H) ; 8 . 5 5 (m , 0 . 5 H) ; 8 . 7 2 (m , 1 H) 化合物 / ピリジン比 (2 : 1) 。

【 0 1 7 0 】

実施例 4 5

【 0 1 7 1 】

【 化 3 2 】



【 0 1 7 2 】

0 の (4 R , 8 S) - 8 - ((Z) - N ' - (((4 - アミノブチル) カルバモイル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (Int - 1 9 、 7 0 m g 、 0 . 1 2 5 m m o l) の D C M (1 0 m L) 溶液に T F A (0 . 9 5 6 m L 、 1 2 . 4 8 m m o l) を加えた。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣を水に溶かし、逆相クロマトグラフィー (4 0 g S e p a b e a d s 、 水 1 0 0 %) により精製して (4 R , 8 S) - 1 - メチル - 8 - ((Z) - N - メチル - N ' - (((4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) ブチル) カルバモイル) オキシ) カルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (4 8 m g 、 5 9 %) を白色の固体として得た。MS : 5 5 5 E S - (C 1 7 H 2 3 F 3 N 8 O 8 S) ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D 2 O) : 1 . 4 7 (m , 4 H) ; 3 . 0 5 - 3 . 2 5 (m , 7 H) ; 3 . 5 7 - 3 . 6 9 (m , 5 H) ; 4 . 9 5 (m , 1 H) ; 5 . 7 5 (m , 1 H) ; 7 . 5 9 (s , 1 H) 。

【 0 1 7 3 】

スキーム 7

【 0 1 7 4 】

10

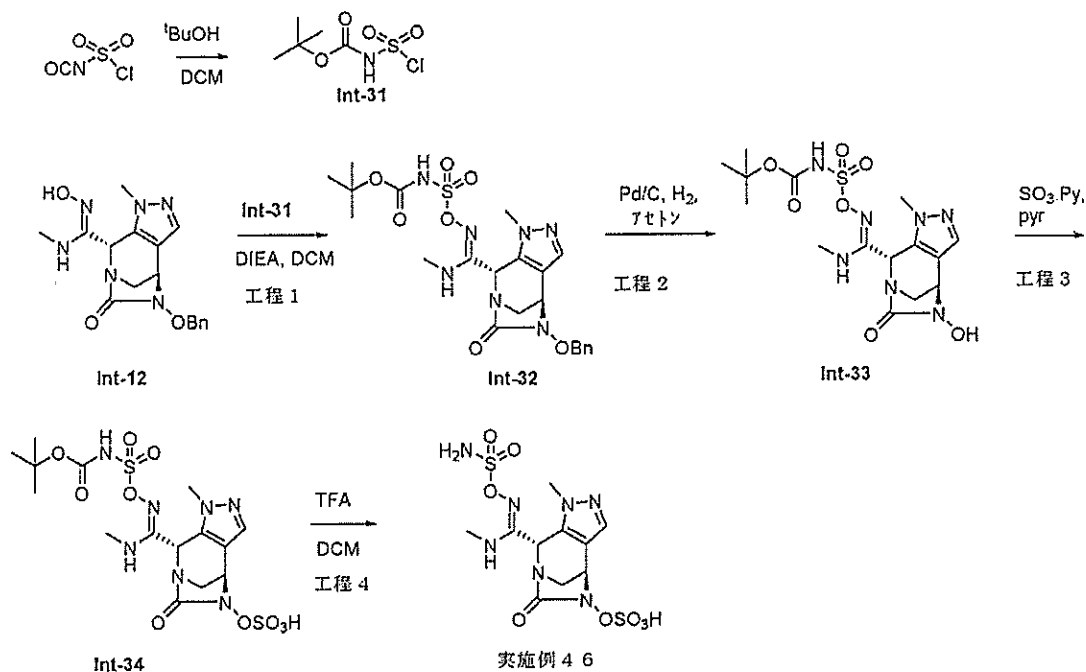
20

30

40

50

【化 3 3】



10

20

【 0 1 7 5】

I n t - 3 1

攪拌している 0 の tert - ブタノール (1 . 9 m L 、 2 0 m m o l) の D C M (1 2 m L) 溶液にイソシアン酸クロロスルホニル (1 . 4 m L 、 1 5 m m o l) を 1 0 分間にわたって滴加した。0 で 5 分間攪拌した後、反応混合物を室温まで温め、2 0 分間攪拌した。これを真空下で 3 分の 1 の体積になるまで濃縮した。フラスコを 0 の浴中に戻し、生成物が溶液から晶出した。5 0 分後、生成物をろ過し、ヘキサン (2 0 m L) で洗浄して tert - ブチル (クロロスルホニル) カルバマート (1 . 4 1 g 、 4 0 %) を白色の固体として得た。これをそのまま次の工程に使用した。

30

【 0 1 7 6】

I n t - 3 2

攪拌している 0 の (4 R , 8 S , Z) - 5 - (ベンジルオキシ) - N ' - ヒドロキシ - N , 1 - ジメチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド (I n t - 1 2 、 2 4 8 m g 、 0 . 6 9 6 m m o l) の D C M (3 0 m L) 溶液に tert - ブチル (クロロスルホニル) カルバマート (I n t - 3 1 、 2 2 5 m g 、 1 . 0 4 4 m m o l) 、次いで D I E A (0 . 3 6 m L 、 2 . 0 9 m m o l) を加えた。反応混合物を 0 で 1 6 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム溶液 (2 0 m L) および D C M (2 0 m L) を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (4 g 、 ヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % の E t O A c) により精製して tert - ブチル ((((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ) メチレン) アミノ) オキシ) スルホニル) カルバマート (8 8 m g 、 2 4 %) を白色の固体として得た。MS : 5 3 6 E S + (C 2 2 H 2 9 N 7 O 7 S) 。

40

【 0 1 7 7】

I n t - 3 3

tert - ブチル (((((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3

50

, 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ)メチレン)アミノ)オキシ)スルホニル)カルバマート (Int - 32、88 mg、0.164 mmol) のアセトン (20 mL) 溶液に窒素を3回パージし、10% Pd/C (1.7 mg、0.0016 mmol) を加えた。反応混合物に窒素を3回パージし、次いで、水素雰囲気下、周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して tert - ブチル ((((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ)メチレン)アミノ)オキシ)スルホニル)カルバマート (60 mg、82%) を白色の固体として得た。MS : 446 ES + (C₁₅H₂₃N₇O₇S)。

10

【0178】

Int - 34

周囲温度の tert - ブチル ((((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ)メチレン)アミノ)オキシ)スルホニル)カルバマート (Int - 33、60 mg、0.135 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (172 mg、1.078 mmol) を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、4 g、ヘキサン中0~100%のEtOAc、次いでアセトン) により精製して (4 R , 8 S) - 8 - ((Z) - N ' - ((N - (tert - ブトキシカルボニル)スルファモイル)オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (70 mg、99%) を白色の固体として得た。MS : 524 ES - (C₁₅H₂₃N₇O₁₀S₂)。

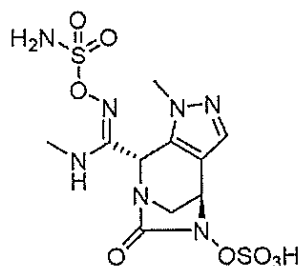
20

【0179】

実施例 46

【0180】

【化34】



30

【0181】

攪拌している0 の (4 R , 8 S) - 8 - ((Z) - N ' - ((N - (tert - ブトキシカルボニル)スルファモイル)オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (Int - 34、50 mg、0.095 mmol) のDCM (0.5 mL) 溶液にTFA (2.7 mL、36.3 mmol) を加えた。反応混合物を0 で2時間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得た。これを水に溶かし、逆相クロマトグラフィー (Sepabeads、12 g、水100%) により精製して (4 R , 8 S) - 1 - メチル - 8 - ((Z) - N - メチル - N ' - (スルファモイルオキシ)カルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (8 mg、17%) を白色の固体として得た。MS : 424 ES - (C₁₀H₁₅N₇O₈S₂)¹HNMR (300 MHz, D₂O) : (300 MHz, D₂O) : 3.14 (s, 3H); 3.65 - 3.76 (m, 5H); 4.98 (m, 1H); 5.85 (m, 1H); 7.

40

50

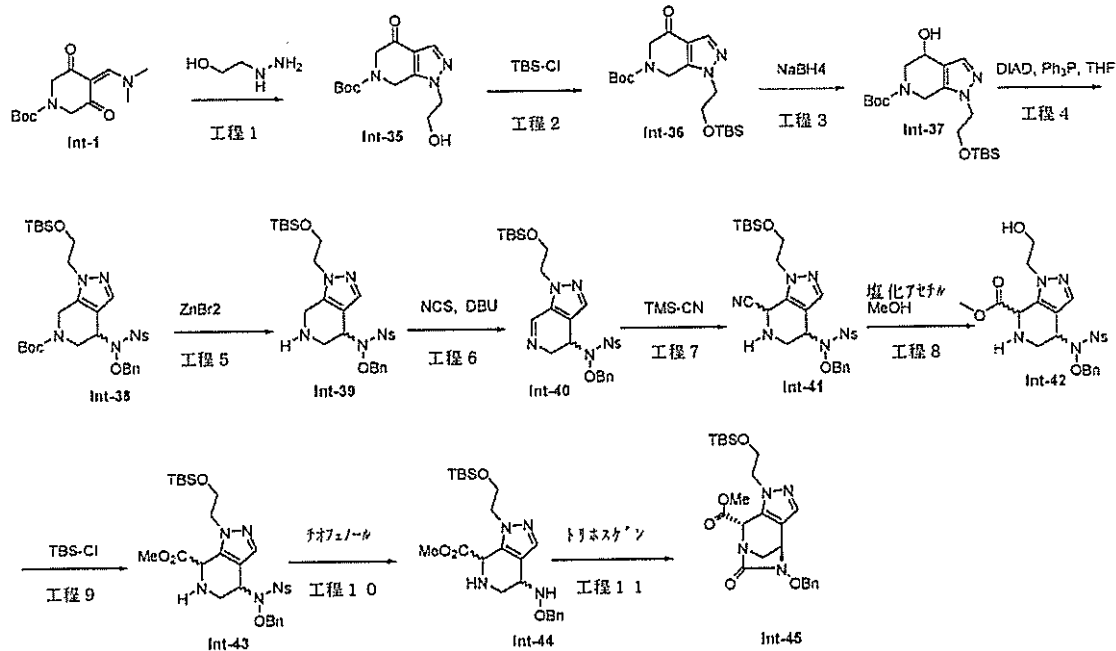
6.7 (s, 1H); 8.11 (m, 4H); 8.63 (m, 2H); 8.82 (m, 4H)
化合物/ピリジン/TFA比(1:2:1)。

【0182】

スキーム 8

【0183】

【化35】



【0184】

Int-35

2000 mL の丸底フラスコに tert - ブチル - 4 - [(ジメチルアミノ) メチリデン] - 3, 5 - ジオキソピペリジン - 1 - カルボキシラート (Int-1、170 g、633.60 mmol) およびエタノール (675 mL) を入れた。2 - ヒドラジニルエタン - 1 - オール (48 g、630.77 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。これを真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (2000 mL) で希釈し、ブライン (2 × 500 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムで酢酸エチル/石油エーテルを用いて溶離させて、tert - ブチル 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボキシラート (95 g、53%) を淡黄色の油として得た。MS: 282 ES + (C₁₃H₁₉N₃O₄)。

【0185】

Int-36

2000 mL の丸底フラスコに 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボキシラート (Int-35、95 g、337.71 mmol)、イミダゾール (46 g、676.47 mmol) および DCM (1000 mL) を 0 で入れた。tert - ブチル (クロロ) ジメチルシラン (66 g、437.89 mmol) の DCM (100 mL) 溶液を滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。得られた混合物をブライン (2 × 500 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにかけ、酢酸エチル/石油エーテルで溶離させて tert - ブチル 1 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 - オキソ - 1, 4, 5, 7 - テトラヒドロ - 6H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 6 - カルボキシラート

(1 3 0 g、9 7 %) を白色の固体として得た。MS : 3 9 6 E S + (C 1 9 H 3 3 N 3 O 4 S i) 。

【 0 1 8 6 】

I n t - 3 7

2 0 0 0 m L の丸底フラスコに t e r t - ブチル 1 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - カルボキシラート (I n t - 3 6、7 3 g、1 8 4 . 5 4 m m o l)、M e O H (3 6 5 m L) および T H F (7 3 0 m L) を 0 で入れた。N a B H 4 (7 g、1 8 5 m m o l) を加えた。得られた反応混合物を 0 で 2 時間攪拌した。次いで、これを水 (1 0 0 0 m L) の添加により反応を停止させた。得られた溶液を E t O A c (3 × 1 0 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 × 5 0 0 m L) で洗浄し、分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して t e r t - ブチル 1 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - カルボキシラート (7 7 . 5 g、定量的収率) を淡黄色の油として得た。MS : 3 9 8 E S + (C 1 9 H 3 5 N 3 O 4 S i) 。

【 0 1 8 7 】

I n t - 3 8

2 0 0 0 m L の丸底フラスコに t e r t - ブチル 1 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 - ヒドロキシ - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - カルボキシラート (I n t - 3 7、5 1 g、1 2 8 m m o l)、N - (ベンジルオキシ) - 2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホンアミド (5 9 g、1 9 1 m m o l)、P P h 3 (6 7 g、2 5 5 m m o l) および T H F (1 0 0 0 m L) を 0 で入れた。D I A D (5 2 g、2 5 5 m m o l) の T H F (1 0 0 m L) 溶液を滴加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにかけ、酢酸エチル / 石油エーテルで溶離させて、t e r t - ブチル 4 - ((N - (ベンジルオキシ) - 4 - ニトロフェニル) スルホンアミド) - 1 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - カルボキシラート (6 8 g、7 7 %) を淡黄色の油として得た。MS : 6 8 8 E S + (C 3 2 H 4 5 N 5 O 8 S S i) 。

【 0 1 8 8 】

I n t - 3 9

2 0 0 0 m L の丸底フラスコに t e r t - ブチル 4 - ((N - (ベンジルオキシ) - 4 - ニトロフェニル) スルホンアミド) - 1 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - カルボキシラート (I n t - 3 8、6 8 g、9 8 . 8 5 m m o l)、D C M (6 8 0 m L) および Z n B r 2 (6 7 g、2 9 6 . 5 5 m m o l) を入れた。反応混合物を室温で 2 日間攪拌した。固体をろ過除去した。次いで、飽和塩化アンモニウム溶液 (5 0 0 m L) の添加により反応を停止させ、D C M (3 × 5 0 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにかけ、酢酸エチル / 石油エーテルで溶離させて N - (ベンジルオキシ) - N - (1 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (5 5 g、9 4 . 7 %) を淡黄色の油として得た。MS : 5 8 8 E S + (C 2 7 H 3 7 N 5 O 6 S S i) 。

【 0 1 8 9 】

I n t - 4 0

2 0 0 0 m L の丸底フラスコに N - (ベンジルオキシ) - N - (1 - (2 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (I n

10

20

30

40

50

t - 39、53 g、90.17 mmol) および DCM (530 mL) を 0 で入れた。NCS (15.7 g、117.22 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した後、0 に冷却した。DBU (20.6 g、135.25 mmol) を加え、反応混合物を放置して室温まで温め、さらに 3 時間攪拌した。得られた溶液をそれ以上精製せずに次の反応に使用した。MS: 586 ES + (C₂₇H₃₅N₅O₆SSi)。

【0190】

Int - 41

N - (ベンジルオキシ) - N - (1 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (Int - 40) の溶液に TMSCN (35.7 g、360.7 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500 mL) で希釈し、DCM (2 × 500 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにかけ、酢酸エチル / 石油エーテルで溶離させて N - (ベンジルオキシ) - N - (1 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 7 - シアノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (46 g、83%) を淡褐色の油として得た。MS: 613 ES + (C₂₈H₃₆N₆O₆SSi)。

【0191】

Int - 42

1000 mL の丸底フラスコに N - (ベンジルオキシ) - N - (1 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 7 - シアノ - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (Int - 41、44.7 g、72.95 mmol) およびメタノール (450 mL) を 0 で入れた。塩化アセチル (148 g、1896 mmol) を滴加した。得られた反応混合物を室温で 1 時間、次いで 55 で 2 時間攪拌した。これを室温まで冷却した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応混合物の pH 値を 9 に調整し、酢酸エチル (3 × 500 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮してメチル 4 - ((N - (ベンジルオキシ) - 4 - ニトロフェニル) スルホンアミド) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 7 - カルボキシラート (38 g、98%) を褐色の油として得た。MS: 532 ES + (C₂₃H₂₅N₅O₈S)。

【0192】

Int - 43

1000 mL の丸底フラスコにメチル 4 - ((N - (ベンジルオキシ) - 4 - ニトロフェニル) スルホンアミド) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 7 - カルボキシラート (Int - 42、38 g、71.49 mmol)、DCM (380 mL) およびイミダゾール (9.7 g、142.98 mmol) を 0 で加えた。TBSCl (14 g、92.94 mmol) の DCM (50 mL) 溶液を滴加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌した。これをブライン (2 × 500 mL) で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにかけ、酢酸エチル / 石油エーテルで溶離させてメチル 4 - ((N - (ベンジルオキシ) - 4 - ニトロフェニル) スルホンアミド) - 1 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 7 - カルボキシラート (39 g、85%) を黄色の油として得た。MS: 646 ES + (C₂₉H₃₉N₅O₈SSi)。

【0193】

Int - 44

250 mL の丸底フラスコに 4 - ((N - (ベンジルオキシ) - 4 - ニトロフェニル) スルホンアミド) - 1 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) -

10

20

30

40

50

4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 7 - カルボキシラート (Int - 43, 10 g, 15.48 mmol), DMF (100 mL), チオグリコール酸 (3.56 g, 30.96 mmol) および LiOH (1.86 g, 77.40 mmol) を入れた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAc (200 mL) で希釈した。これをブライン (200 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (100 mL) で抽出し、有機層を合わせた。有機抽出物をブライン (5 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムにかけ、酢酸エチル / 石油エーテルで溶離させてメチル 4 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 7 - カルボキシラート (5.4 g, 76 %) を黄色の油として得た。MS : 461 ES + (C₂₃H₃₆N₄O₄Si)。

10

【 0194 】

Int - 45

2000 mL の丸底フラスコにメチル 4 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 1 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 7 - カルボキシラート (Int - 44, 27 g, 58.61 mmol), アセトニトリル (540 mL), DIEA (30 g, 234.44 mmol) を 0 で入れた。反応混合物を攪拌しながらトリホスゲン (7 g, 23.44 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 溶液を2時間で滴加し、次いで 4 - ジメチルアミノピリジン (1.4 g, 11.72 mmol) を滴加した。得られた反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空下で濃縮した。これを EtOAc (500 mL) で希釈し、ブライン (2 × 100 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムにかけ、酢酸エチル / 石油エーテルで溶離させてメチル (4 R, 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (16 g, 56 %) を得た。MS : 487 ES + (C₂₄H₃₄N₄O₅Si)。

20

【 0195 】

スキーム 9

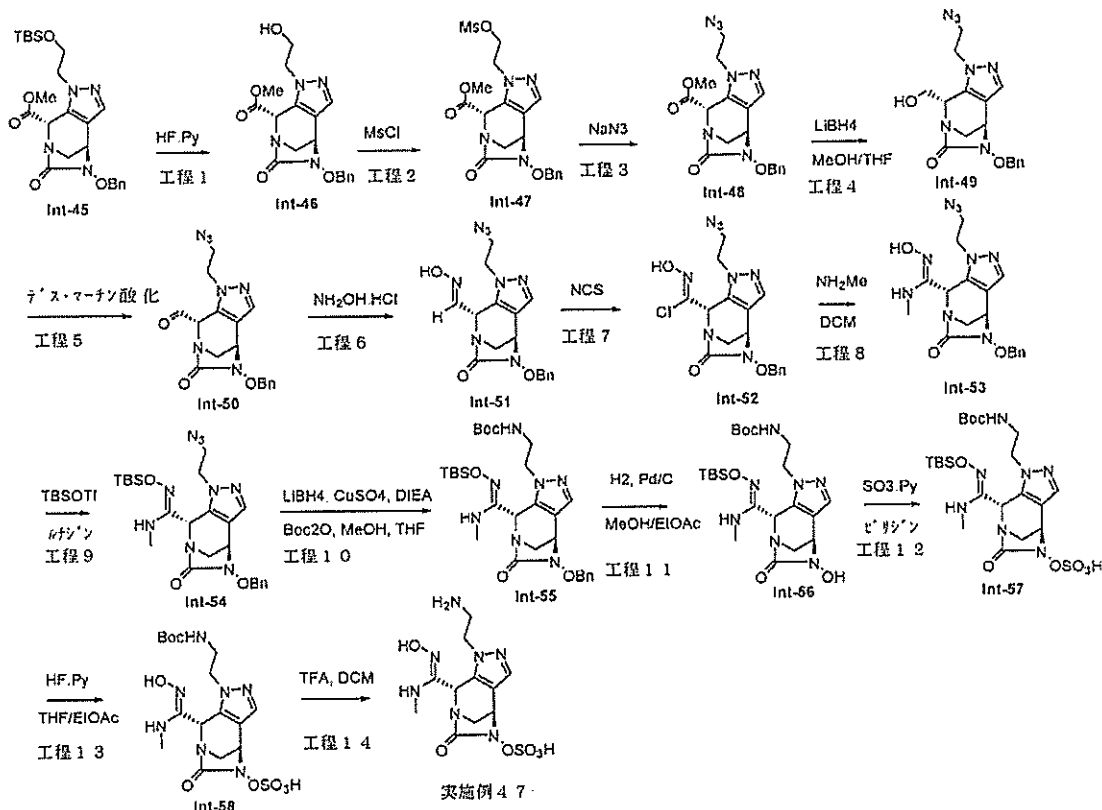
30

【 0196 】

40

50

【化 3 6】



10

20

【 0 1 9 7】

Int 4 6

250 mL の丸底フラスコにメチル (4 R, 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (Int - 45, 3820 mg, 7.85 mmol)、HF・ピリジン (0.32 mL, 8.63 mmol) および EtOAc (100 mL) を入れた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) および EtOAc (100 mL) を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これを EtOAc (20 mL) で研和した。沈殿をろ過し、EtOAc (5 mL) で洗浄してメチル (4 R, 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (2724 mg, 93%) を白色の固体として得た。MS: 373 ES⁺ (C₁₈H₂₀N₄O₅)。

30

【 0 1 9 8】

Int - 4 7

100 mL の丸底フラスコにメチル (4 R, 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (Int - 46, 1910 mg, 5.13 mmol)、DCM (30 mL) を 0 で入れた。メタンスルホニルクロリド (0.48 mL, 6.16 mmol) の DCM (5 mL) 溶液、次いで DIEA (1.34 mL, 7.69 mmol) を加えた。反応混合物を 0 で 20 分間攪拌した。水 (100 mL) を加えた。0.5 N HCl 溶液の添加により混合物の pH を約 3 に調整した。混合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。有機抽出物をプールし、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮してメチル (4 R, 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - ((メチルスルホニル) オキシ) エチル) - 6 - オキソ - 4, 5,

40

50

6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (2070 mg、89%) を白色で粘着性の泡状物質として得た。MS : 451 ES + (C₁₉H₂₂N₄O₇S)。

【 0199 】

Int - 48

100 mL の丸底フラスコにメチル (4 R, 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - ((メチルスルホニル) オキシ) エチル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (Int - 47、2070 mg、4.6 mmol) および DMF (50 mL) を入れた。アジ化ナトリウム (3584 mg、55.14 mmol) を加え、反応混合物を 40 で 4 時間、次いで室温で一晩攪拌した。反応混合物を水 (200 mL) と EtOAc (200 mL) の間で分配した。有機層を分離し、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (40 g、EtOAc / ヘキサンで溶離) で精製してメチル (4 R, 8 S) - 1 - (2 - アジドエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (1810 mg、99%) をオフホワイトの固体として得た。MS : 398 ES + (C₁₈H₁₉N₇O₄)。

【 0200 】

Int - 49

メチル (4 R, 8 S) - 1 - (2 - アジドエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (Int - 48、354 mg、0.89 mmol) をメタノール (60 mL) および THF (30 mL) に溶かした - 10 の溶液に LiBH₄ (4.46 mL、8.90 mmol) の THF 溶液を加えた。得られた混合物を - 10 で 2 時間攪拌した。DCM (100 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (40 g シリカゲル、ヘキサン中 0 ~ 100% の EtOAc、次いでアセトン 100%) により精製して (4 R, 8 S) - 1 - (2 - アジドエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 6 - オン (310 mg、94%) を白色の固体として得た。MS : 370 ES + (C₁₇H₁₉N₇O₃)。

【 0201 】

Int - 50

室温の (4 R, 8 S) - 1 - (2 - アジドエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 6 - オン (Int - 49、310 mg、0.84 mmol) の DCM (60 mL) 溶液にデス・マーチンペルヨージナン (427 mg、1.01 mmol) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌した。水 (10 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) および 2 N Na₂S₂O₃ 溶液 (50 mL) を加え、5 分間攪拌した。二相性の混合物を分離し、DCM (100 mL) で水性抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して (4 R, 8 S) - 1 - (2 - アジドエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボアルデヒド (300 mg、97%) を無色の油として得た。MS : 368 ES + (C₁₇H₁₇N₇O₃)。

【 0202 】

Int - 51

Int - 10 (スキーム 1、工程 10) に関して示したものと同一反応条件に従い、(4

10

20

30

40

50

R, 8 S) - 1 - (2 - アジドエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボアルデヒド (Int - 50、300 mg、0.816 mmol) を基質に用いて Int - 51 を合成し、(E) - 1 - (2 - アジドエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボアルデヒドオキシム (283 mg、91%) を白色の固体として得た。MS: 383 ES + (C₁₇H₁₈N₈O₃)。

【0203】

Int - 52

Int - 11 (スキーム 1、工程 11) に関して示したものと同一反応条件に従い、(E) - 1 - (2 - アジドエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボアルデヒドオキシム (Int - 51、283 mg、0.74 mmol) を基質に用いて Int - 52 を合成し、(4 R, 8 S, Z) - 1 - (2 - アジドエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - N - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルビミドイルクロリド (308 mg、99%) を黄色の固体として得た。MS: 417 ES + (C₁₇H₁₇ClN₈O₃)。

【0204】

Int - 53

Int - 12 (スキーム 1、工程 12) に関して示したものと同一反応条件に従い、(4 R, 8 S, Z) - 1 - (2 - アジドエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - N - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルビミドイルクロリド (Int - 52、308 mg、0.74 mmol) を基質に用いて Int - 53 を合成し、(4 R, 8 S, Z) - 1 - (2 - アジドエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - N' - ヒドロキシ - N - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド (247 mg、81%) を白色の固体として得た。MS: 412 ES + (C₁₈H₂₁N₉O₃)。

【0205】

Int - 54

Int - 13 (スキーム 1、工程 13) に関して示したものと同一反応条件に従い、(4 R, 8 S, Z) - 1 - (2 - アジドエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - N' - ヒドロキシ - N - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド (Int - 53、247 mg、0.60 mmol) を基質に用いて Int - 54 を合成し、(4 R, 8 S, Z) - 1 - (2 - アジドエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド (308 mg、97%) を白色の固体として得た。MS: 526 ES + (C₂₄H₃₅N₉O₃Si)。

【0206】

Int - 55

(4 R, 8 S, Z) - 1 - (2 - アジドエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド (Int - 54、308 mg、0.586 mmol) をメタノール (20 mL) および THF (10 mL) に溶かした - 10 の溶液に LiBH₄ (1.46 mL、2.93 mmol) の溶液および CuSO₄ (93.52 mg、0.59 mmol) を加えた。これを - 10 で 1 時間攪拌した。Boc₂O (127.87 mg、

10

20

30

40

50

0.59 mmol) および DIEA (0.1 mL、0.59 mmol) を加え、0 で 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) を加え、5 分間攪拌した。有機溶媒の大部分を除去した。DCM (100 mL) および飽和塩化アンモニウム溶液 (100 mL) を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (20 g シリカゲル、ヘキサン中 0 ~ 50 % の EtOAc) により精製して tert - ブチル (2 - ((4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - ((Z) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 1 - イル) エチル) カルバマート (86 mg、24 %) を無色の油として得た。MS: 600 ES + (C₂₉H₄₅N₇O₅Si)。

10

【0207】

Int - 56

Int - 14 (スキーム 1、工程 14) に関して示したものと同一反応条件に従い、tert - ブチル (2 - ((4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - ((Z) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 1 - イル) エチル) カルバマート (Int - 55、86 mg、0.14 mmol) を基質に用いて Int - 56 を合成し、tert - ブチル (2 - ((4R, 8S) - 8 - ((Z) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 1 - イル) エチル) カルバマート (68 mg、93 %) を白色の固体として得た。MS: 510 ES + (C₂₂H₃₉N₇O₅Si)。

20

【0208】

Int - 57

Int - 15 (スキーム 1、工程 15) に関して示したものと同一反応条件に従い、tert - ブチル (2 - ((4R, 8S) - 8 - ((Z) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 1 - イル) エチル) カルバマート (Int - 56、68 mg、0.13 mmol) を基質に用いて Int - 57 を合成し、(4R, 8S) - 1 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) - 8 - ((Z) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素 (78 mg、99 %) を白色の固体として得た。MS: 588 ES - (C₂₂H₃₉N₇O₈SSi)。

30

【0209】

Int - 58

Int - 16 (スキーム 1、工程 16) に関して示したものと同一反応条件に従い、(4R, 8S) - 1 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) - 8 - ((Z) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素 (Int - 57、78 mg、0.13 mmol) を基質に用いて Int - 58 を合成し、(4R, 8S) - 1 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) - 8 - ((Z) - N' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素 (31 mg、49 %) を白色の固体として得た。MS: 474 ES - (C₁₆H₂₅N₇O₈S)。

40

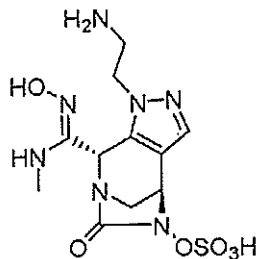
【0210】

50

実施例 47

【0211】

【化37】



10

【0212】

0 の(4R, 8S) - 1 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) エチル) - 8 - ((Z) - N' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 5(6H) - イル硫酸水素(Int - 58, 31mg, 0.07mmol)のDCM(10mL)溶液にTFA(0.25mL, 3.28mmol)を加えた。反応混合物を0で6時間攪拌し、減圧下で濃縮した。粗物質を水に溶かし、逆相クロマトグラフィー(sepabeads 12g, 水100%)により精製して(4R, 8S) - 1 - (2 - アミノエチル) - 8 - ((Z) - N' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 5(6H) - イル硫酸水素(7mg, 25%)を白色の固体として得た。MS: 376ES + (C₁₁H₁₇N₇O₆S)¹H NMR(300MHz, D₂O): 3.05(s, 3H); 3.42(m, 2H); 3.57(m, 2H); 4.17(m, 2H); 4.91(m, 1H); 5.71(m, 1H); 7.70(s, 1H)。

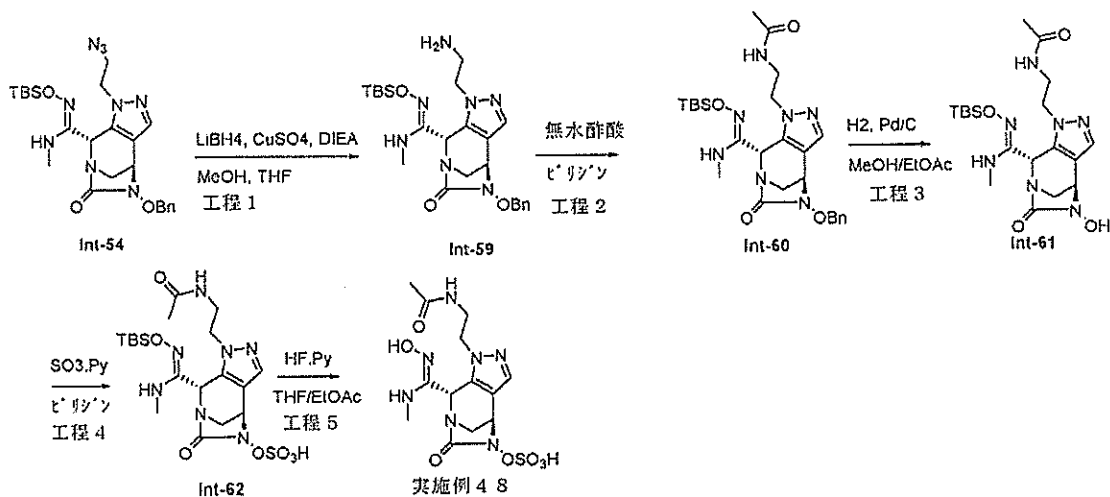
20

【0213】

スキーム10

【0214】

【化38】



30

40

【0215】

Int - 59

Int - 55 (スキーム9、工程10)に関して示したものと同一反応条件に従い、(4R, 8S, Z) - 1 - (2 - アジドエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 8 - カ

50

ルボキシイミドアミド (Int - 54、89 mg、0.17 mmol) を基質に用い、Boc₂O を加えずに Int - 59 を合成し、(4R, 8S, Z) - 1 - (2 - アミノエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド (84 mg、99%) を白色の固体として得た。MS: 500 ES + (C₂₄H₃₇N₇O₃Si)。

【0216】

Int - 60

- 10 の (4R, 8S, Z) - 1 - (2 - アミノエチル) - 5 - (ベンジルオキシ) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド (Int - 59、84 mg、0.17 mmol) のピリジン (5 mL) 溶液に無水酢酸 (0.01 mL、0.17 mmol) を加えた。これを - 10 で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) およびDCM (20 mL) を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (20 g シリカゲル、ヘキサン中 0 ~ 50% の EtOAc) により精製して N - (2 - ((4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - ((Z) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 1 - イル) エチル) アセトアミド (74 mg、81%) を無色で粘着性の油として得た。MS: 542 ES + (C₂₆H₃₉N₇O₄Si)。

【0217】

Int - 61

Int - 56 (スキーム 9、工程 11) に関して示したものと同一反応条件に従い、N - (2 - ((4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - ((Z) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 1 - イル) エチル) アセトアミド (Int - 60、74 mg、0.136 mmol) を基質に用いて Int - 61 を合成し、N - (2 - ((4R, 8S) - 8 - ((Z) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 1 - イル) エチル) アセトアミド (50 mg、81%) を白色の固体として得た。MS: 452 ES + (C₁₉H₃₃N₇O₄Si)。

【0218】

Int - 62

Int - 57 (スキーム 9、工程 12) に関して示したものと同一反応条件に従い、N - (2 - ((4R, 8S) - 8 - ((Z) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 1 - イル) エチル) アセトアミド (Int - 61、50 mg、0.11 mmol) を基質に用いて Int - 62 を合成し、(4R, 8S) - 1 - (2 - アセトアミドエチル) - 8 - ((Z) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素 (57 mg、97%) を白色の固体として得た。MS: 530 ES - (C₁₉H₃₃N₇O₇SiS)。

【0219】

実施例 48

【0220】

10

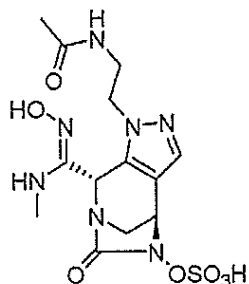
20

30

40

50

【化 3 9】



10

【 0 2 2 1】

Int - 16 (スキーム 1、工程 16) に関して示したものと同一反応条件に従い、(4R, 8S) - 1 - (2 - アセトアミドエチル) - 8 - ((Z) - N' - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 5(6H) - イル硫酸水素 (Int - 62、57mg、0.107mmol) を基質に用いて実施例 48 を合成し、(4R, 8S) - 1 - (2 - アセトアミドエチル) - 8 - ((Z) - N' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 5(6H) - イル硫酸水素 (10mg、20%) を白色の固体として得た。MS: 416ES - (C₁₃H₁₉N₇O₇S)¹HNMR (300MHz, D₂O) : 1.93 (s, 3H); 3.08 (s, 3H); 3.55 (m, 4H); 4.01 (m, 2H); 4.94 (m, 1H); 5.45 (m, 1H); 7.68 (s, 1H); 8.02 (m, 0.5H); 8.61 (m, 0.25H); 8.79 (0.5H) 化合物 / ピリジン比 (1 : 0.25)。

20

【 0 2 2 2】

スキーム 11

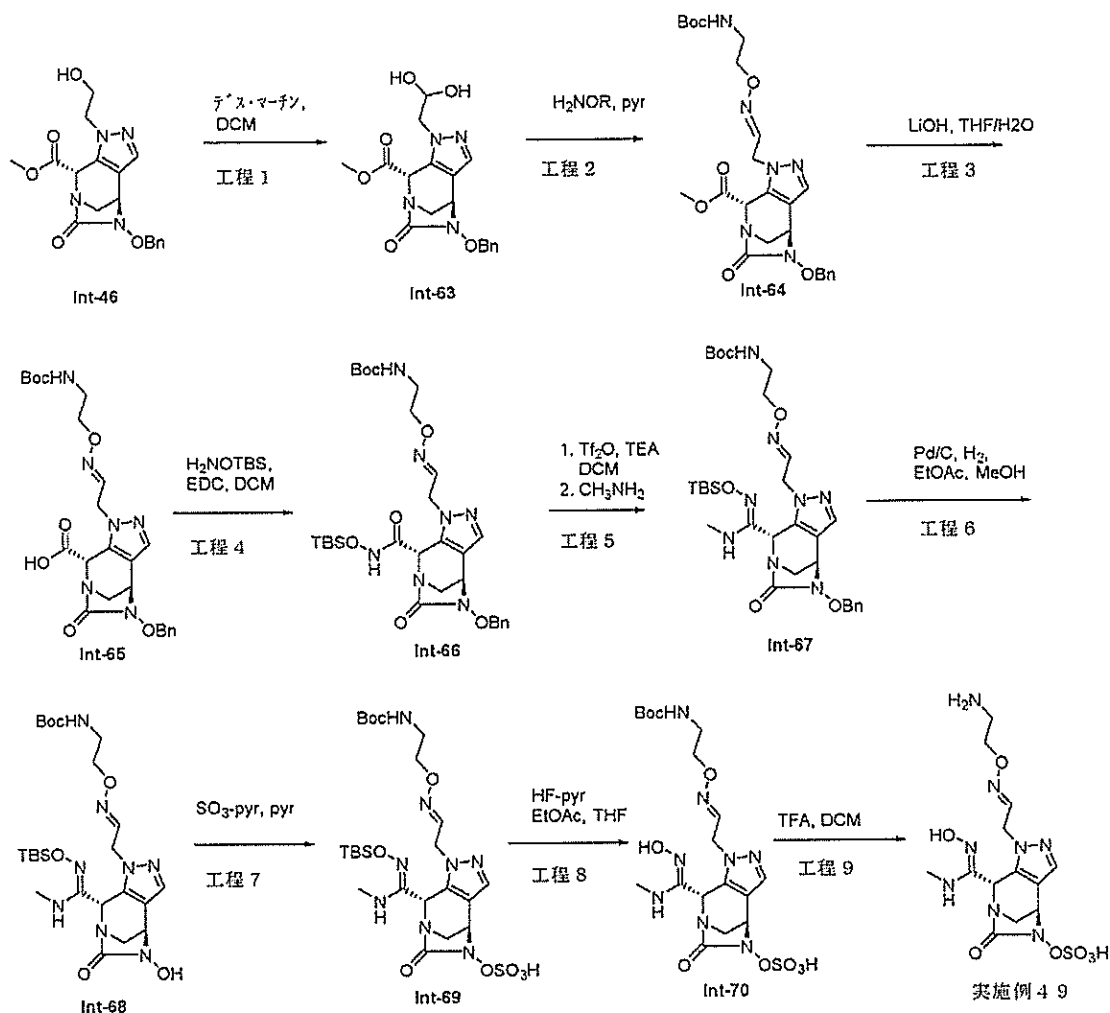
【 0 2 2 3】

30

40

50

【化 4 0】



10

20

【 0 2 2 4】

Int - 6 3

Int - 9 (スキーム 1、工程 9) に関して示したものと同一反応条件に従い、メチル (4 R, 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (Int - 46、234.3 mg、0.63 mmol) を基質に用いて Int - 63 を合成し、メチル (4 R, 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2, 2 - ジヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (244.3 mg、100%) を淡黄色の固体として得た。MS: 389 ES + (C₁₈H₂₀N₄O₆)。

【 0 2 2 5】

Int - 6 4

0 のメチル (4 R, 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2, 2 - ジヒドロキシエチル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (Int - 63、244.3 mg、0.63 mmol) のピリジン (0.5 mL) 溶液に tert - ブチル (2 - (アミノオキシ)エチル)カルバマート (110.84 mg、0.63 mmol) のピリジン (0.5 mL) 溶液を加えた。反応混合物を室温まで温め、15 分間攪拌した後、酢酸エチル (50 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム (20 mL) およびブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲ

30

40

50

ルクロマトグラフィー（０％～８０％の酢酸エチル／ヘキサン）によりメチル（４Ｒ，８Ｓ）-５-（ベンジルオキシ）-１-（（Ｅ）-１０，１０-ジメチル-８-オキソ-４，９-ジオキサ-３，７-ジアザウンデカ-２-エン-１-イル）-６-オキソ-４，５，６，８-テトラヒドロ-１Ｈ-４，７-メタノピラゾロ〔３，４-ｅ〕〔１，３〕ジアゼピン-８-カルボキシラート（２４１．１ｍｇ、７３％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ：５２９ＥＳ＋（Ｃ２５Ｈ３２Ｎ６Ｏ７）。

【０２２６】

Ｉｎｔ-６５

メチル（４Ｒ，８Ｓ）-５-（ベンジルオキシ）-１-（（Ｅ）-１０，１０-ジメチル-８-オキソ-４，９-ジオキサ-３，７-ジアザウンデカ-２-エン-１-イル）-６-オキソ-４，５，６，８-テトラヒドロ-１Ｈ-４，７-メタノピラゾロ〔３，４-ｅ〕〔１，３〕ジアゼピン-８-カルボキシラート（Ｉｎｔ-６４、２４８．５ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）に溶かした０の溶液に水酸化リチウム（０．６６ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０で１５分間攪拌した後、１Ｎ ＨＣｌで中和した。ＴＨＦを除去し、水層を凍結させ、凍結乾燥させて白色の固体を得た。この固体を水に溶かして、濁った溶液を得た。ｐＨを約３～４に調整し、生成物を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して（４Ｒ，８Ｓ）-５-（ベンジルオキシ）-１-（（Ｅ）-１０，１０-ジメチル-８-オキソ-４，９-ジオキサ-３，７-ジアザウンデカ-２-エン-１-イル）-６-オキソ-４，５，６，８-テトラヒドロ-１Ｈ-４，７-メタノピラゾロ〔３，４-ｅ〕〔１，３〕ジアゼピン-８-カルボン酸（２３６．４ｍｇ、９８％）をオフホワイトの泡状物質として得た。ＭＳ：５１５ＥＳ＋（Ｃ２４Ｈ３０Ｎ６Ｏ７）。

【０２２７】

Ｉｎｔ-６６

室温の（４Ｒ，８Ｓ）-５-（ベンジルオキシ）-１-（（Ｅ）-１０，１０-ジメチル-８-オキソ-４，９-ジオキサ-３，７-ジアザウンデカ-２-エン-１-イル）-６-オキソ-４，５，６，８-テトラヒドロ-１Ｈ-４，７-メタノピラゾロ〔３，４-ｅ〕〔１，３〕ジアゼピン-８-カルボン酸（Ｉｎｔ-６５、２３６．４ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）懸濁液にＯ-（ｔｅｒｔ-ブチルジメチルシリル）ヒドロキシルアミン（８７．９８ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ（１０５．６３ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で約２時間攪拌し、次いでジクロロメタンで希釈し、１：１のブライン：水で１回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。白色の泡状物質としてシリカゲルクロマトグラフィー（０％～５０％の酢酸エチル／ヘキサン）ｔｅｒｔ-ブチル（２-（（（（Ｅ）-２-（（４Ｒ，８Ｓ）-５-（ベンジルオキシ）-８-（（（ｔｅｒｔ-ブチルジメチルシリル）オキシ）カルバモイル）-６-オキソ-４，５，６，８-テトラヒドロ-１Ｈ-４，７-メタノピラゾロ〔３，４-ｅ〕〔１，３〕ジアゼピン-１-イル）エチリデン）アミノ）オキシ）エチル）カルバマート（１４８．２ｍｇ、５０％）。ＭＳ：６４４ＥＳ＋（Ｃ３０Ｈ４５Ｎ７Ｏ７Ｓｉ）。

【０２２８】

Ｉｎｔ-６７

-７８のｔｅｒｔ-ブチル（２-（（（（Ｅ）-２-（（４Ｒ，８Ｓ）-５-（ベンジルオキシ）-８-（（（ｔｅｒｔ-ブチルジメチルシリル）オキシ）カルバモイル）-６-オキソ-４，５，６，８-テトラヒドロ-１Ｈ-４，７-メタノピラゾロ〔３，４-ｅ〕〔１，３〕ジアゼピン-１-イル）エチリデン）アミノ）オキシ）エチル）カルバマート（Ｉｎｔ-６６、１４１ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（０．０６ｍＬ、０．４４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．０７ｍＬ、０．４４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間攪拌した。この溶液にメチルアミン（０．０５ｍＬ、１．３１ｍｍｏｌ）を滴加した。次いで、反応混合物を放置して室温まで温め、１．５時間攪拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、飽和塩化アン

10

20

30

40

50

モニウムで1回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0%～50%の酢酸エチル/ヘキサン）によりtert-ブチル（2-（（（（E）-2-（（4R, 8S）-5-（ベンジルオキシ）-8-（（Z）-N'-（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-N-メチルカルバムイミドイル）-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-イル）エチリデン）アミノ）オキシ）エチル）カルバマートを白色の泡状物質として得た（60.6mg, 42%）。MS: 657 ES + (C₃₁H₄₈N₈O₆Si)。

【0229】

Int-68

tert-ブチル（2-（（（（E）-2-（（4R, 8S）-5-（ベンジルオキシ）-8-（（Z）-N'-（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-N-メチルカルバムイミドイル）-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-イル）エチリデン）アミノ）オキシ）エチル）カルバマート（Int-67, 60.6mg, 0.09mmol）の酢酸エチル（3mL）溶液を窒素で脱気し、Pd/C（9.82mg, 0.01mmol）を加えた。混合物を再び脱気し、水素バルーン下に置いた。反応混合物を2時間攪拌した。微量の生成物が観察された。反応混合物に窒素をフラッシュし、メタノールを加えた（1mL）。反応混合物を脱気した。Pd/C（9.82mg, 0.01mmol）をさらに加え、再び反応混合物を脱気し、水素バルーン下に置いた。反応混合物を40分間攪拌した後、窒素をフラッシュし、ろ過して触媒を除去した。ろ液を濃縮してtert-ブチル（2-（（（（E）-2-（（4R, 8S）-8-（（Z）-N'-（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-N-メチルカルバムイミドイル）-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-イル）エチリデン）アミノ）オキシ）エチル）カルバマート（52.28mg, 100%）を無色の油として得た。MS: 567 ES + (C₂₄H₄₂N₈O₆Si)。

【0230】

Int-69

室温のtert-ブチル（2-（（（（E）-2-（（4R, 8S）-8-（（Z）-N'-（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-N-メチルカルバムイミドイル）-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-1-イル）エチリデン）アミノ）オキシ）エチル）カルバマート（Int-68, 52.2mg, 0.09mmol）のピリジン（2mL）溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体（87.96mg, 0.55mmol）を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、次いでDCMで希釈し、ろ過して固体を除去した。ろ液を濃縮し、真空下で乾燥させた。得られた油をDCMおよびアセトンで研和し、ろ過して固体を除去した。ろ液を濃縮して（4R, 8S）-8-（（Z）-N'-（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-N-メチルカルバムイミドイル）-1-（（E）-10, 10-ジメチル-8-オキソ-4, 9-ジオキサ-3, 7-ジアザウンデカ-2-エン-1-イル）-6-オキソ-4, 8-ジヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-5（6H）-イル硫酸水素（59.57mg, 100%）をオフホワイトの泡状物質として得た。MS: 645 ES - (C₂₄H₄₂N₈O₉Si)。

【0231】

Int-70

（4R, 8S）-8-（（Z）-N'-（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-N-メチルカルバムイミドイル）-1-（（E）-10, 10-ジメチル-8-オキソ-4, 9-ジオキサ-3, 7-ジアザウンデカ-2-エン-1-イル）-6-オキソ-4, 8-ジヒドロ-1H-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-e][1, 3]ジアゼピン-5（6H）-イル硫酸水素（Int-69, 59.57mg, 0.09mmol）を酢酸エ

10

20

30

40

50

チル (2 m L) および T H F (1 m L) に溶かした室温の溶液に H F ・ ピリジン (0 . 0 0 2 6 m L 、 0 . 1 0 m m o l) を加えた。反応混合物を 3 0 分間攪拌した。H F ・ ピリジン (0 . 0 0 2 6 m L 、 0 . 1 0 m m o l) をさらに加えた。さらに 3 0 分間攪拌した後、H F ピリジン (0 . 0 0 2 6 m L 、 0 . 1 0 m m o l) をさらに加えた。3 0 分後、反応混合物を濃縮して (4 R , 8 S) - 1 - ((E) - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 8 - オキソ - 4 , 9 - ジオキサ - 3 , 7 - ジアザウンデカ - 2 - エン - 1 - イル) - 8 - ((Z) - N ' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (4 9 m g 、 1 0 0 %) を白色の固体として得た。M S : 5 3 3 E S + (C 1 8 H 2 8 N 8 O 9 S) 。

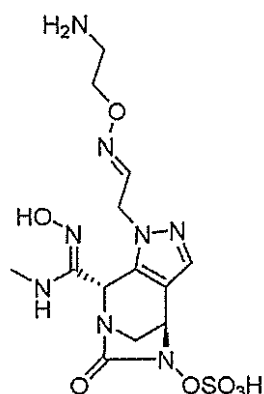
10

【 0 2 3 2 】

実施例 4 9

【 0 2 3 3 】

【 化 4 1 】



20

【 0 2 3 4 】

0 の (4 R , 8 S) - 1 - ((E) - 1 0 , 1 0 - ジメチル - 8 - オキソ - 4 , 9 - ジオキサ - 3 , 7 - ジアザウンデカ - 2 - エン - 1 - イル) - 8 - ((Z) - N ' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (I n t - 7 0 、 4 9 m g 、 0 . 0 9 m m o l) の D C M (2 m L) 懸濁液にトリフルオロ酢酸 (0 . 1 4 m L 、 1 . 8 4 m m o l) を加えた。反応混合物を 3 0 分間攪拌した。トリフルオロ酢酸 (0 . 1 4 m L 、 1 . 8 4 m m o l) をさらに加え、反応混合物を 1 5 分間室温まで温めた。反応混合物を D C M で数回濃縮して過剰の T F A を除去した。得られた油を真空下で乾燥させた。C 1 8 I S C O (水 1 0 0 % 、 4 分間、0 % ~ 5 0 % の A C N / 水、3 分間) による精製によって 1 - ((E) - 2 - ((2 - アミノエトキシ) イミノ) エチル) - 8 - ((Z) - N ' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (1 4 . 8 m g 、 3 7 %) を白色の固体である E / Z 異性体の約 3 : 2 の混合物として得た。M S : 4 3 1 E S - (C 1 3 H 2 0 N 8 O 7 S) 。

$^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 2 . 8 9 (m , 3 H) ; 3 . 0 3 (m , 2 H) ; 4 . 1 3 (m , 2 H) ; 4 . 7 0 (m , 3 H) ; 5 . 4 4 (d , 1 H) ; 5 . 7 5 (m , 1 H) ; 6 . 9 5 (m , 0 . 4 H) ; 7 . 3 5 (m , 1 H) ; 7 . 5 1 (m , 0 . 6 H) ; 7 . 7 4 (b s , 3 H) ; 9 . 4 5 (m , 1 H) 。

30

40

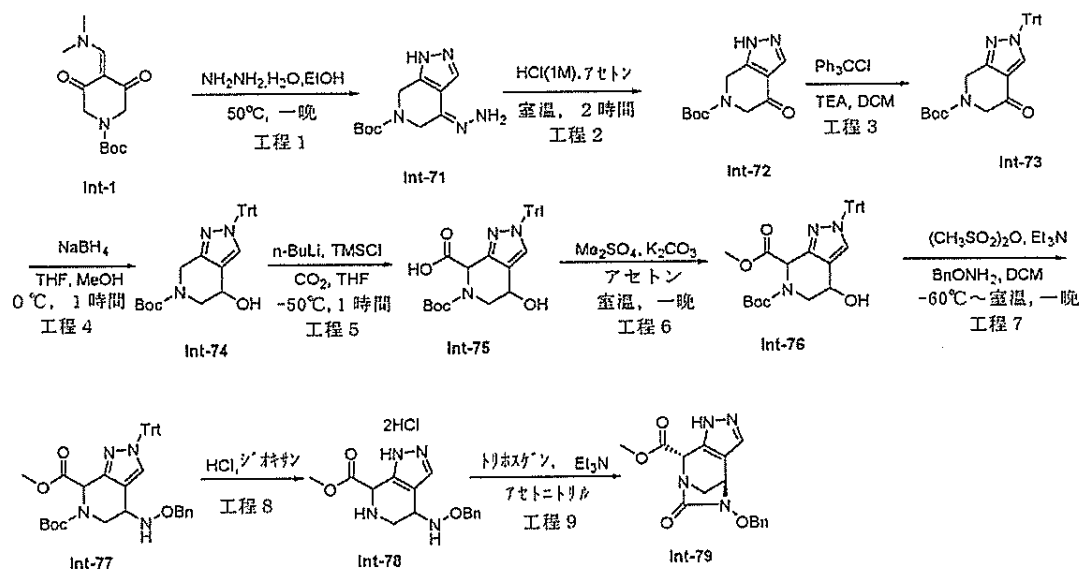
【 0 2 3 5 】

スキーム 1 2

【 0 2 3 6 】

50

【化 4 2】



10

【 0 2 3 7 】

Int - 7 1

1000 mL の丸底フラスコに *tert*-ブチル 4 - [(ジメチルアミノ) メチリデン] - 3 , 5 - ジオキソピペリジン - 1 - カルボキシラート (Int - 1、63 g、234.80 mmol)、エタノール (600 mL)、 $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (62 g、992 mmol) を入れた。得られた溶液を油浴中、53 で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。MTBE (500 mL) を加え、形成された固体をろ過により収集した。固体を減圧下、オープンで乾燥させて、*tert*-ブチル (E) - 4 - hydrazineylidene - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - カルボキシラート (40 g、68%) を黄色の固体として得た。MS : 252 ES + (C 11 H 17 N 5 O 2)。

【 0 2 3 8 】

Int - 7 2

2000 mL の丸底フラスコに *tert*-ブチル 4 - ヒドラジニリデン - 2 H , 4 H , 5 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - カルボキシラート (Int - 7 1、80 g、318.36 mmol)、アセトン (800 mL) および塩化水素 (1 M) (800 mL) を入れた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。水 (700 mL) を加え、反応混合物を酢酸エチル (3 × 500 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (3 × 2 L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して *tert*-ブチル 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - カルボキシラート (75 g、99%) を黄色の油として得た。これを次の工程に直接使用した。MS : 182 ES + (C 11 H 15 N 3 O 3)。

【 0 2 3 9 】

Int - 7 3

2000 mL の丸底フラスコに *tert*-ブチル 4 - オキソ - 1 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 - カルボキシラート (Int - 7 2、75 g、316.12 mmol)、ジクロロメタン (750 mL)、(クロロジフェニルメチル) ベンゼン (97 g、347.95 mmol) およびトリエチルアミン (38 g、375.53 mmol) を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、水 (6000 mL) の添加により反応を停止させた。反応混合物をジクロロメタン (2 × 400 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、ブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1

20

30

40

50

0)を用いるシリカゲルカラムにかけた。収集した画分を合わせ、真空下で濃縮して *tert*-ブチル4-オキソ-2-トリチル-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシラート(50 g、33%)を白色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) 7.96(s, 1H); 7.41-7.30(m, 9H); 7.20-7.12(m, 6H); 4.76(s, 2H); 4.22(s, 2H); 1.50(s, 9H)。

【0240】

Int-74

1000 mLの三つ口丸底フラスコに窒素の不活性雰囲気을 パージし維持した。*tert*-ブチル4-オキソ-2-トリチル-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシラート(*Int*-73、46 g、95.92 mmol)、テトラヒドロフラン(460 mL)およびメタノール(230 mL)を加え、次いで、NaBH₄(3.65 g、96.48 mmol)を10 にて5分間で複数のバッチで加えた。得られた溶液を水/氷浴中、10 で1時間攪拌し、水(500 mL)の添加により反応を停止させた。得られた溶液を酢酸エチル(3×500 mL)で抽出し、有機層を合わせた。有機抽出物をブライン(3×1000 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル/石油エーテル(1:10~1:0)を用いるシリカゲルカラムにかけた。収集した画分を合わせ、真空下で濃縮して *tert*-ブチル4-ヒドロキシ-2-トリチル-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシラート(33 g、71%)を白色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) 7.41(s, 1H); 7.37-7.28(m, 9H); 7.21-7.11(m, 6H); 4.81(d, J = 28.0 Hz, 2H); 4.34(d, J = 16.5 Hz, 1H); 3.96(dd, J = 13.7, 4.3 Hz, 1H); 3.50(dd, J = 13.7, 3.4 Hz, 1H); 1.49(s, 9H)。

【0241】

Int-75

1000 mLの三つ口丸底フラスコに窒素の不活性雰囲気을 パージし維持した。*tert*-ブチル4-ヒドロキシ-2-トリチル-2,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-カルボキシラート(*Int*-74、18 g、37.38 mmol)およびテトラヒドロフラン(360 mL)を加え、次いで、-30 で攪拌しながら *n*-BuLi(22.5 mL、56.13 mmol)を5分間で滴加した。溶液を-20 で20分間攪拌した。-30 で攪拌しながらクロロトリメチルシラン(4.5 g、41.42 mmol)を5分間で滴加した。溶液を-20 で30分間攪拌した。-50 で攪拌しながら混合物に *n*-BuLi(45 mL、112.3 mmol)を10分間で滴加した。溶液を-50 で2時間攪拌した。次いで、-50 でCO₂を反応中に20分間パージした。得られた溶液を室温で20分間攪拌した。次いで、水(1000 mL)の添加により反応を停止させた。塩化水素(1 mol/L)で溶液のpH値を3に調整した。得られた溶液を酢酸エチル(3×1000 mL)で抽出し、有機層を合わせた。有機抽出物をブライン(2×2000 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を石油エーテル(200 mL)で研和した。固体をろ過除去し、乾燥させて6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-2-トリチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-カルボン酸(19 g、96.7%)を黄色の固体として得た。これを次の工程に直接使用した。

【0242】

Int-76

500 mLの丸底フラスコに6-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-2-トリチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-7-カルボン酸(*Int*-75、19 g、36.15 mmol)、アセトン(190 mL)、炭酸カリウム(7.5 g、54.27 mmol)、硫酸ジメチル(4.9 g、38

． 85 mmol) を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。固体をろ過除去し、EtOAc (500 mL) で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 10 ~ 1 : 3) を用いるシリカゲルカラムにかけた。収集した画分を合わせ、真空下で濃縮して 6 - (tert - ブチル) 7 - メチル 4 - ヒドロキシ - 2 - トリチル - 2 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 , 7 - ジカルボキシラート (13 . 24 g、68 %) を白色の固体として得た。MS : 562 ES + 1 + Na (C₃₂H₃₃N₃O₅) 。

【 0243 】

Int - 77

500 mL の三つ口丸底フラスコに窒素の不活性雰囲気をパージし維持した。6 - (tert - ブチル) 7 - メチル 4 - ヒドロキシ - 2 - トリチル - 2 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 , 7 - ジカルボキシラート (Int - 76、8 g、14 . 83 mmol) およびジクロロメタン (160 mL) を加え、次いで、- 60 で攪拌しながらトリエチルアミン (3 g、29 . 65 mmol) を2分間で滴加した。- 60 で攪拌しながら、これにメタンスルホン酸メタンスルホニル (5 . 2 g、29 . 85 mmol) のジクロロメタン (35 mL) 溶液を30分間で滴加した。溶液を- 60 で2時間攪拌した。- 60 で攪拌しながら混合物に O - ベンジルヒドロキシルアミン (5 . 5 g、44 . 66 mmol) のジクロロメタン (35 mL) 溶液を30分間で滴加した。得られた溶液を- 60 で30分間攪拌した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次いで、水 (500 mL) の添加により反応を停止させた。得られた溶液をジクロロメタン (2 × 500 mL) で抽出し、有機層を合わせた。有機抽出物をブライン (3 × 1000 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 30 ~ 1 : 10) を用いるシリカゲルカラムにかけた。収集した画分を合わせ、真空下で濃縮した。6 - (tert - ブチル) 7 - メチル 4 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 2 - トリチル - 2 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 , 7 - ジカルボキシラート (5 . 6 g、58 . 6 %) を白色の固体として得るため。MS : 645 ES + (C₃₉H₄₀N₄O₅) 。

【 0244 】

Int - 78

250 mL の丸底フラスコに窒素の不活性雰囲気をパージし維持した。6 - (tert - ブチル) 7 - メチル 4 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 2 - トリチル - 2 , 4 , 5 , 7 - テトラヒドロ - 6 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 6 , 7 - ジカルボキシラート (Int - 77、7 g、10 . 86 mmol) およびジオキサン (28 mL) を加え、次いで、0 で攪拌しながら塩化水素 (ジオキサン中 4 M) (105 mL) を20分間で滴加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。沈殿をろ過により収集した。固体を減圧下で濃縮してメチル 4 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 7 - カルボキシラート (2 . 81 g、85 . 8 %) を白色の固体として得た。MS : 303 ES + (C₁₅H₁₈N₄O₃) 。

【 0245 】

Int - 79

3000 mL の三つ口丸底フラスコに窒素の不活性雰囲気をパージし維持した。メチル 4 - ((ベンジルオキシ) アミノ) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 7 - カルボキシラート (Int - 78、4 . 5 g、12 . 03 mmol) およびアセトニトリル (1350 mL) を加えた。次いで、0 で攪拌しながらトリエチルアミン (7 . 3 g、72 . 14 mmol) のアセトニトリル (36 mL) 溶液を5分間で滴加した。溶液を0 で30分間攪拌した。0 で攪拌しながら、これに炭酸ジトリクロロメチル (1 . 25 g、4 . 21 mmol) のアセトニトリル (125 mL) 溶液を5分間で滴加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、EtOAc (1000 mL) で希釈した。これをブライン (2 × 1000 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物を得た。これを 1 : 1

10

20

30

40

50

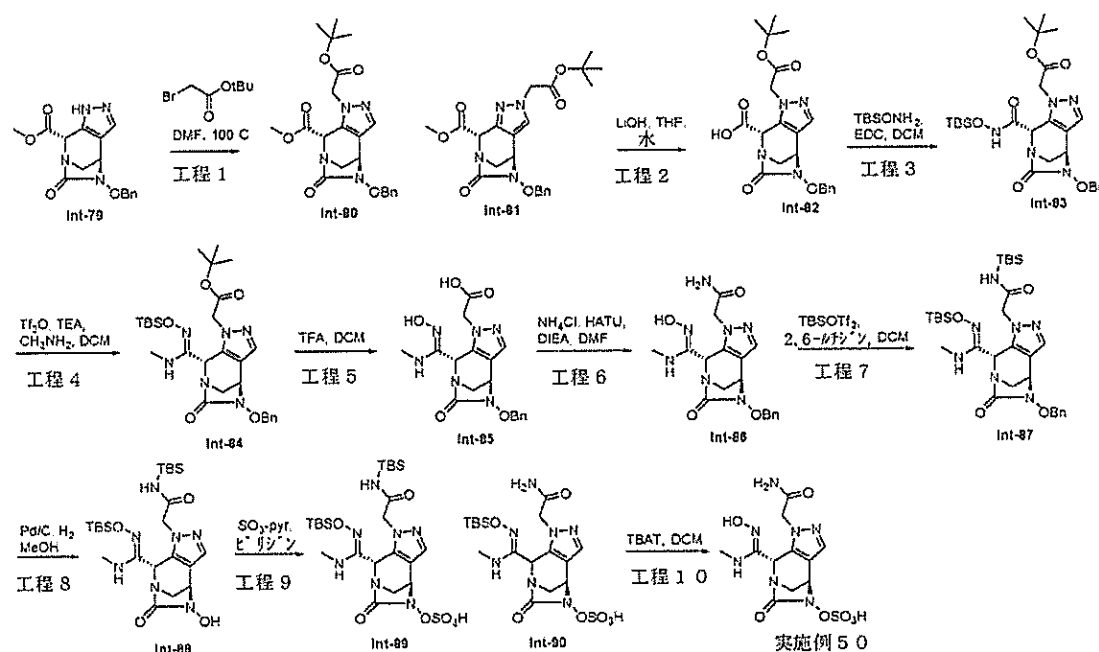
0 の比の EtOAc : MTBE から再晶出させて、メチル (4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (1.3 g, 33%) を白色の固体として得た。MS : 329 ES + (C₁₆H₁₆N₄O₄)¹HNMR (300 MHz, DMSO - d₆) 7.80 (s, 1H); 7.49 - 7.34 (m, 5H); 5.02 (s, 1H); 4.94 - 7.88 (m, 2H); 4.57 (s, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.44 - 3.35 (m, 2H)。

【0246】

スキーム 13

【0247】

【化43】



【0248】

Int-80 および Int-81

室温のメチル (4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (Int-79, 7530 mg, 22.92 mmol) の DMF (210 mL) 溶液にブromo酢酸 tert - ブチル (33.89 mL, 229.34 mmol) を加えた。反応混合物を 100 で約 3 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で 2 回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0% ~ 5% のアセトン / DCM) により両方の位置異性体 (Int-80 および Int-81) を同時に得た。再精製して分離した (0% ~ 5% のアセトン / DCM)。最初の分離: メチル (4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (Int-80, 2.928 g, 29%)、MS : 443 ES + (C₂₂H₂₆N₄O₆)。2 番目の分離: メチル (4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 2, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 4H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (Int-81, 0.47 g, 5%)、MS : 443 ES + (C₂₂H₂₆N₄O₆)。

【0249】

Int - 82

メチル(4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 8 - カルボキシラート(Int - 80、2928 mg、6.62 mmol)をTHF(40 mL)および水(20 mL)に溶かした0の溶液に1 M水酸化リチウム(6.62 mL、6.62 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。さらに0.5 eqの水酸化リチウムを0で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。未だ出発物質のみであった。0.2 eqの水酸化リチウムを1 eqがさらに添加されるまで1時間毎に添加した。反応混合物を冷凍庫で一晩保管した。朝、生成物は未だ50%のみであった。さらに0.2 eqのLiOHを加え、30分後、反応が約70~80%完了していた。室温で1時間攪拌し続けた。反応混合物を0まで冷却し、0.5 N HClでpH約4まで酸性化し、酢酸エチルで4回抽出した。水層をさらにpH約2まで酸性化し、酢酸エチルで4回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して(4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 8 - カルボン酸(1.953 g、69%)を淡黄色の泡状物質として得た。MS: 429 ES + (C₂₁H₂₄N₄O₆)。

【0250】

Int - 83

室温の(4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエチル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 8 - カルボン酸(Int - 82、1453 mg、3.39 mmol)のDCM(30 mL)懸濁液にO - (tert - ブチルジメチルシリル)ヒドロキシルアミン(599.42 mg、4.07 mmol)およびEDC(780.15 mg、4.07 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。0.4 eqのNH₂OTBSをさらに加え、3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより(0%~30%の酢酸エチル/ヘキサン)2回精製してtert - ブチル2 - ((4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)カルバモイル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 1 - イル)アセタート(369 mg、20%)を白色の泡状物質として得た。MS: 558 ES + (C₂₇H₃₉N₅O₆Si)。

【0251】

Int - 84

- 78のtert - ブチル2 - ((4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)カルバモイル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 1 - イル)アセタート(Int - 83、616.4 mg、1.11 mmol)とトリエチルアミン(0.15 mL、1.11 mmol)のDCM(12 mL)溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.19 mL、1.11 mmol)を加えた。反応混合物を-78で5分間攪拌した。反応混合物にメチルアミン(6.63 mL、13.26 mmol)を加えた。反応混合物を室温まで温め、6時間攪拌した。これを濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(20 gシリカゲル、0%~30%の酢酸エチル/ヘキサン)により精製してtert - ブチル2 - ((4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - ((Z) - N' - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ) - N - メチルカルバミドイル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 1 - イル)アセタート(138.5 mg、22%)を得た。MS: 571 ES + (C₂₈H₄₂N₆O₅Si)。

【0252】

10

20

30

40

50

Int - 85

0 の *tert* - ブチル 2 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - ((Z) - N ' - ((*tert* - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 1 - イル) アセタート (Int - 84 、 138.5 mg 、 0.24 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に TFA (1.02 mL 、 13.35 mmol) を加えた。反応混合物を室温まで温め、3 時間攪拌した。反応混合物を DCM で 2 回濃縮し、得られた黄色の油を真空下で 2 時間乾燥させて黄色の固体を得た。これを 1 : 1 の ACN / pH 7 リン酸緩衝液約 2 mL に溶かし、C18 ISCO (水 100 % 、 3 分間、次いで 50 % ACN 、 4 分間) により精製して 2 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - ((Z) - N ' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 1 - イル) 酢酸 (67.9 mg 、 70 %) を淡黄色の固体として得た。MS : 401 ES + (C18H20N6O5) 。

【 0253 】

Int - 86

室温の 2 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - ((Z) - N ' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 1 - イル) 酢酸 (Int - 85 、 67.9 mg 、 0.17 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に塩化アンモニウム (36.29 mg 、 0.68 mmol) 、 HATU (128.96 mg 、 0.34 mmol) および DIEA (0.12 mL 、 0.68 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液およびブライン / 水 (1 : 1) で洗浄した。水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層をプールし、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 % ~ 90 % のアセトン / DCM) により 2 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - ((Z) - N ' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 1 - イル) アセトアミド (48.9 mg 、 72 %) を得た。MS : 400 ES + (C18H21N7O4) 。

【 0254 】

Int - 87

0 の 2 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - ((Z) - N ' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 1 - イル) アセトアミド (Int - 86 、 48.9 mg 、 0.12 mmol) (純度約 50 ~ 60 %) の DCM 溶液に *tert* - ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (0.03 mL 、 0.12 mmol) および 2 , 6 - ルチジン (0.01 mL 、 0.12 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。出発物質、モノ TBS 保護体およびビス TBS 保護体の混合物がみられる。*tert* - ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (0.03 mL 、 0.12 mmol) および 2 , 6 - ルチジン (0.01 mL 、 0.12 mmol) をさらに加えた。1 時間後、主要生成物はビス TBS 保護体である。再び *tert* - ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (0.03 mL 、 0.12 mmol) および 2 , 6 - ルチジン (0.01 mL 、 0.12 mmol) をさらに加えた。さらに 1 時間後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 % ~ 100 % の酢酸エチル / ヘキサン) により 2 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - ((Z) - N ' - ((*tert* - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 1 - イ

ル) - N - (tert - ブチルジメチルシリル) アセトアミド (23.9 mg、31%)
を得た。MS: 628 ES + (C₃₀H₄₉N₇O₄Si₂)。

【0255】

Int - 88

2 - ((4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - ((Z) - N' - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 1 - イル) - N - (tert - ブチルジメチルシリル) アセトアミド (Int - 87、31.1 mg、0.05 mmol) をメタノール (1 mL) および酢酸エチル (1 mL) に溶かした溶液に窒素をパージした。パラジウム炭素 (5.27 mg、0.005 mmol) を加え、反応混合物に再びパージを実施し、水素バルーン下に置き、1時間45分攪拌した。反応混合物を0.45 μmフィルターでろ過し、濃縮してN - (tert - ブチルジメチルシリル) - 2 - ((4R, 8S) - 8 - ((Z) - N' - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 1 - イル) アセトアミド (24.5 mg、92%) を得た。MS: 538 ES + (C₂₃H₄₃N₇O₄Si₂)。

【0256】

Int - 89およびInt - 90

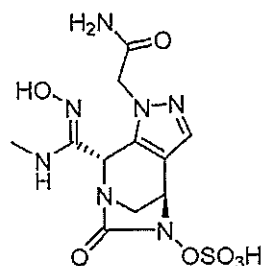
室温のN - (tert - ブチルジメチルシリル) - 2 - ((4R, 8S) - 8 - ((Z) - N' - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 5 - ヒドロキシ - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 1 - イル) アセトアミド (Int - 88、24.5 mg、0.05 mmol) のピリジン (1 mL) 溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (43.5 mg、0.27 mmol) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで濃縮し、真空中で乾燥させた。シリカゲルクロマトグラフィー (0% ~ 100% のアセトン/ジクロロメタン) により(4R, 8S) - 1 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 8 - ((Z) - N' - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素 (Int - 89)、MS: 618 ES + (C₂₃H₄₃N₇O₇Si₂S) と、(4R) - 1 - (2 - アミノ - 2 - オキソエチル) - 8 - ((Z) - N' - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素 (Int - 90) (16.4 mg、64%)、MS: 504 ES + (C₁₇H₂₉N₇O₇Si₂S) の1:1混合物を得た。

【0257】

実施例 50

【0258】

【化44】



【0259】

室温の(4R, 8S) - 1 - (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) アミノ) - 2

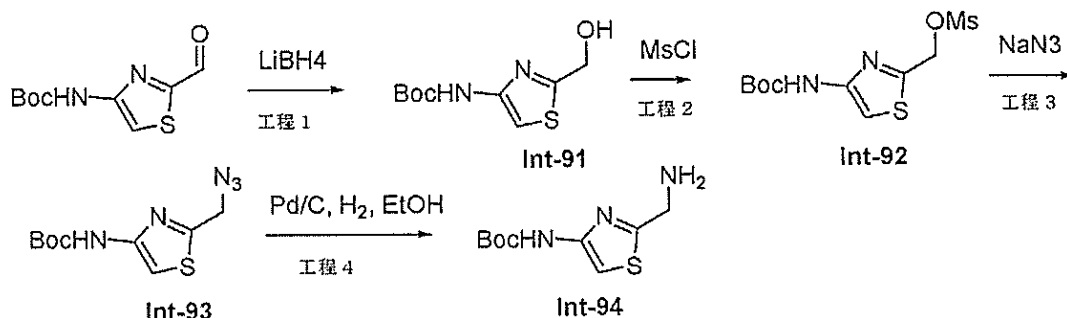
- オキシエチル) - 8 - ((Z) - N' - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキシ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 5(6H) - イル硫酸水素(Int - 89)と(4R) - 1 - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) - 8 - ((Z) - N' - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキシ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 5(6H) - イル硫酸水素(Int - 90)(16.4 mg、0.03 mmol)のDCM(1 mL)溶液にテトラブチルアンモニウムジフルオロトリフェニルシリカート(21.49 mg、0.04 mmol)を加えた。反応混合物を室温で35分間攪拌し、次いで、4 g シリカゲルカラムにかけ、精製した(0% ~ 100%のアセトン/DCM)10
(アセトン100%で生成物が溶離した。画分を合わせ、濃縮して無色の薄膜を得た。得られた薄膜を水/アセトニトリル(1:1)に溶かし、凍結させ、凍結乾燥させて(4R, 8S) - 1 - (2 - アミノ - 2 - オキシエチル) - 8 - ((Z) - N' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキシ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 5(6H) - イル硫酸のTBA塩を白色の固体(11.9 mg、70%)として得た。MS: 390 ES + (C₁₁H₁₅N₇O₇S)¹H NMR(300 MHz, DMSO - d₆) : 0.85(m, 9H); 1.23(m, 6H); 1.47(m, 6H); 2.82(m, 3H); 3.09(m, 6H); 3.30(m, 2H); 4.41(m, 2H); 4.61(m, 1H); 5.47(s, 1H); 7.17(bs, 1H); 7.28(s, 1H); 7.39(bs, 1H); 9.50(s, 1H)。化合物:TBA = 1:0.75。

【0260】

スキーム14

【0261】

【化45】



【0262】

Int - 91

tert - ブチル(2 - ホルミルチアゾール - 4 - イル)カルバマート(500 mg、2.19 mmol)をメタノール(100 mL)およびTHF(50 mL)に入れた - 16
の懸濁液にLiBH₄(5.48 mL、10.95 mmol)のTHF溶液を滴加した。 - 16
で2時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム溶液(100 mL)で反応を停止させた。溶媒を除去した。残渣をDCM(100 mL)と飽和塩化アンモニウム溶液(100 mL)の間で分配した。有機層を収集し、水(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。残渣をEtOAcで研和してtert - ブチル(2 - (ヒドロキシメチル)チアゾール - 4 - イル)カルバマート(504 mg、99%)を白色の固体として得た。MS: 231 ES + (C₉H₁₄N₂O₃S)。

【0263】

Int - 92

10

20

30

40

50

0 の *tert*-ブチル(2-(ヒドロキシメチル)チアゾール-4-イル)カルバマート(Int-91、500 mg、2.18 mmol)のDCM(50 mL)溶液にDIEA(0.76 mL、4.36 mmol)、次いでメタンスルホニルクロリド(0.19 mL、2.4 mmol)を加えた。反応混合物を0 で2時間攪拌した。DCM(50 mL)および飽和塩化アンモニウム溶液(100 mL)を加えた。有機層を分離し、水(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して(4-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)チアゾール-2-イル)メチルメタンスルホナート(673 mg、99%)を白色の固体として得た。MS: 309 ES + (C₁₀H₁₆N₂O₅S₂)。

【0264】

Int-93

0 の(4-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)チアゾール-2-イル)メチルメタンスルホナート(Int-92、606 mg、1.96 mmol)のDMF(20 mL)溶液にアジ化ナトリウム(255 mg、3.93 mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。DCM(100 mL)および飽和塩化アンモニウム溶液(100 mL)を加えた。有機層を分離し、水(50 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して粗生成物を得た。これをEtOAcで研和して*tert*-ブチル(2-(アジドメチル)チアゾール-4-イル)カルバマート(501 mg、99%)を白色の固体として得た。MS: 255 ES + (C₉H₁₃N₅O₂S)。

【0265】

Int-94

Int-14(スキーム1、工程14)に関して示したものと同一反応条件に従い、*tert*-ブチル(2-(アジドメチル)チアゾール-4-イル)カルバマート(Int-93、501 mg、0.96 mmol)を基質に、EtOHを溶媒に用いてInt-94を合成し、*tert*-ブチル(2-(アミノメチル)チアゾール-4-イル)カルバマート(380 mg、84%)を白色の固体として得た。MS: 230 ES + (C₉H₁₅N₃O₂S)。

【0266】

スキーム15

【0267】

10

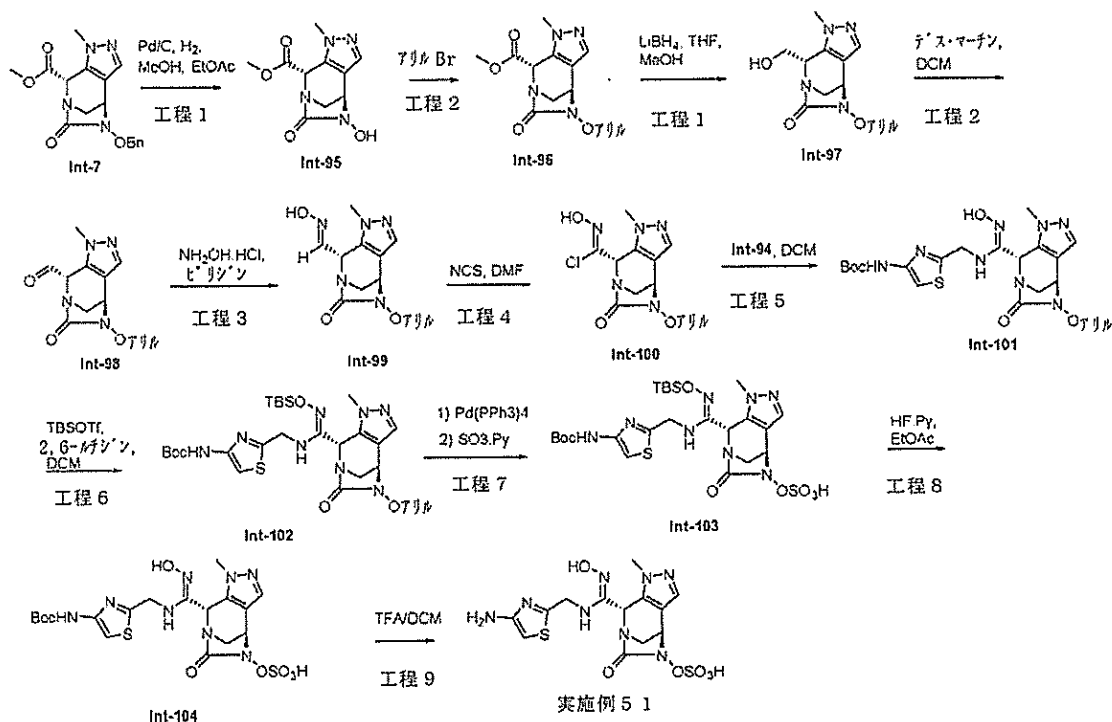
20

30

40

50

【化 4 6】



10

20

【 0 2 6 8】

I n t - 9 5

I n t - 1 4 (スキーム 1、工程 1 4) に関して示したものと同一反応条件に従い、メチル (4 R, 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (I n t - 7、2 2 9 8 m g、6 . 7 1 m m o l) を基質に用いて I n t - 9 5 を合成し、メチル (4 R, 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (7 2 2 m g、4 2 %) を得た。MS : 2 5 3 E S + (C 1 0 H 1 2 N 4 O 4)。

30

【 0 2 6 9】

I n t - 9 6

メチル (4 R, 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (I n t - 9 5、4 0 6 m g、1 . 6 1 m m o l) の DMF (5 m L) 懸濁液に炭酸セシウム (6 2 9 . 3 4 m g、1 . 9 3 m m o l) および臭化アリル (0 . 1 4 m L、1 . 6 1 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。水 (2 0 m L) および E t O A c (5 0 m L) を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (2 0 g シリカゲル、ヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % の E t O A c) により精製してメチル (4 R, 8 S) - 5 - (アリルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシラート (3 5 0 m g、7 4 %) を白色の固体として得た。MS : 2 9 3 E S + (C 1 3 H 1 6 N 4 O 4)。

40

【 0 2 7 0】

I n t - 9 7

I n t - 8 (スキーム 1、工程 8) に関して示したものと同一反応条件に従い、メチル (4 R, 8 S) - 5 - (アリルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テ

50

ラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カ
 ルボキシラート (Int - 96、350 mg、1.19 mmol) を基質に用いて Int
 - 97 を合成し、(4 R , 8 S) - 5 - (アリルオキシ) - 8 - (ヒドロキシメチル) -
 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 8 - テトラヒドロ - 6 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 -
 e] [1 , 3] ジアゼピン - 6 - オン (106 mg、33 %) を白色の固体として得た。
 MS : 265 ES + (C 12 H 16 N 4 O 3)。

【 0271】

Int - 98

Int - 9 (スキーム 1、工程 9) に関して示したものと同一反応条件に従い、(4 R ,
 8 S) - 5 - (アリルオキシ) - 8 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 ,
 8 - テトラヒドロ - 6 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン
 - 6 - オン (Int - 97、106 mg、0.40 mmol) を基質に用いて Int - 9
 8 を合成し、(4 R , 8 S) - 5 - (アリルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5
 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジア
 ゼピン - 8 - カルボアルデヒド (105 mg、99 %) を白色の固体として得た。MS :
 263 ES + (C 12 H 14 N 4 O 3)。

【 0272】

Int - 99

Int - 10 (スキーム 1、工程 10) に関して示したものと同一反応条件に従い、(4
 R , 8 S) - 5 - (アリルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラ
 ヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カル
 ボアルデヒド (Int - 98、647 mg、2.467 mmol) を基質に用いて Int
 - 99 を合成し、(E) - 5 - (アリルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6
 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピ
 ン - 8 - カルボアルデヒドオキシム (684 mg、99 %) を白色の固体として得た。MS :
 278 ES + (C 12 H 15 N 5 O 3)。

【 0273】

Int - 100

Int - 11 (スキーム 1、工程 11) に関して示したものと同一反応条件に従い、(E)
 - 5 - (アリルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ -
 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボアルデ
 ヒドオキシム (Int - 99、614 mg、2.21 mmol) を基質に用いて Int -
 100 を合成し、(4 R , 8 S , Z) - 5 - (アリルオキシ) - N - ヒドロキシ - 1 - メ
 チル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3
 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルビミドイルクロリド (690 mg、99 %)
 を白色の固体として得た。MS : 312 ES + (C 12 H 14 Cl N 5 O 3)。

【 0274】

Int - 101

Int - 12 (スキーム 1、工程 12) に関して示したものと同一反応条件に従い、(4
 R , 8 S , Z) - 5 - (アリルオキシ) - N - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4
 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3]
 ジアゼピン - 8 - カルビミドイルクロリド (Int - 100、470 mg、1.51 mmol)
 および tert - ブチル (2 - (アミノメチル) チアゾール - 4 - イル) カルバマ
 ート (Int - 94、380 mg、1.66 mmol) を基質に用いて Int - 101 を
 合成し、tert - ブチル (2 - ((4 R , 8 S , Z) - 5 - (アリルオキシ) - N ' -
 ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 -
 メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド) メ
 チル) チアゾール - 4 - イル) カルバマート (115 mg、15 %) を白色の固体として
 得た。MS : 505 ES + (C 21 H 28 N 8 O 5 S)。

【 0275】

10

20

30

40

50

I n t - 1 0 2

I n t - 1 3 (スキーム 1、工程 1 3) に関して示したものと同一反応条件に従い、t e r t - ブチル (2 - ((4 R , 8 S , Z) - 5 - (アリルオキシ) - N ' - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド) メチル) チアゾール - 4 - イル) カルバマート (I n t - 1 0 1、5 8 m g、0 . 1 1 m m o l) を基質に用いて I n t - 1 0 2 を合成し、t e r t - ブチル (2 - ((Z) - 3 - ((4 R , 8 S) - 5 - (アリルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 6 , 6 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 - オキサ - 2 , 4 - ジアザ - 6 - シラオクト - 3 - エン - 1 - イル) チアゾール - 4 - イル) カルバマート (6 5 m g、9 2 %) を白色の固体として得た。MS : 6 1 9 E S + (C 2 7 H 4 2 N 8 O 5 S i S)。

【 0 2 7 6 】

I n t - 1 0 3

室温の t e r t - ブチル (2 - ((Z) - 3 - ((4 R , 8 S) - 5 - (アリルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 6 , 6 , 7 , 7 - テトラメチル - 5 - オキサ - 2 , 4 - ジアザ - 6 - シラオクト - 3 - エン - 1 - イル) チアゾール - 4 - イル) カルバマート (I n t - 1 0 2、6 5 m g、0 . 1 0 m m o l) の Me O H (5 m L) 溶液に 1 , 3 - ジメチルバルピツール酸 (3 2 . 8 m g、0 . 2 1 m m o l) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 2 1 . 3 8 m g、0 . 1 1 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮した。

【 0 2 7 7 】

周囲温度の上記の粗物質にピリジン (5 m L) および三酸化硫黄ピリジン錯体 (1 3 2 m g、0 . 8 3 m m o l) を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。これを短いシリカパッドでヘキサン (1 0 0 m L)、次いで酢酸エチル / ヘキサン (1 : 1、1 0 0 m L)、酢酸エチル (1 0 0 m L) およびアセトン (2 0 0 m L) により溶出させて、(4 R , 8 S) - 8 - ((Z) - N - ((4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) チアゾール - 2 - イル) メチル) - N ' - ヒドロキシカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (5 4 m g、7 9 %) を白色の固体として得た。MS : 6 5 9 E S + (C 2 4 H 3 8 N 8 O 8 S i S 2)。

【 0 2 7 8 】

I n t - 1 0 4

I n t - 1 6 (スキーム 1、工程 1 6) に関して示したものと同一反応条件に従い、(4 R , 8 S) - 8 - ((Z) - N - ((4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) チアゾール - 2 - イル) メチル) - N ' - ヒドロキシカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (I n t - 1 0 3、5 4 m g、0 . 0 8 2 m m o l) を基質に用いて I n t - 1 0 4 を合成し、(4 R , 8 S) - 8 - ((Z) - N - ((4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) チアゾール - 2 - イル) メチル) - N ' - ヒドロキシカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (3 8 m g、8 5 %) を白色の固体として得た。MS : 5 4 5 E S + (C 1 8 H 2 4 N 8 O 8 S 2)。

【 0 2 7 9 】

実施例 5 1

【 0 2 8 0 】

10

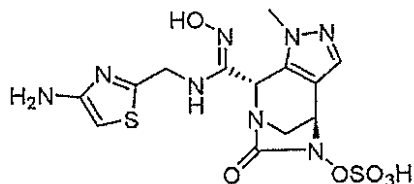
20

30

40

50

【化 4 7】



【 0 2 8 1】

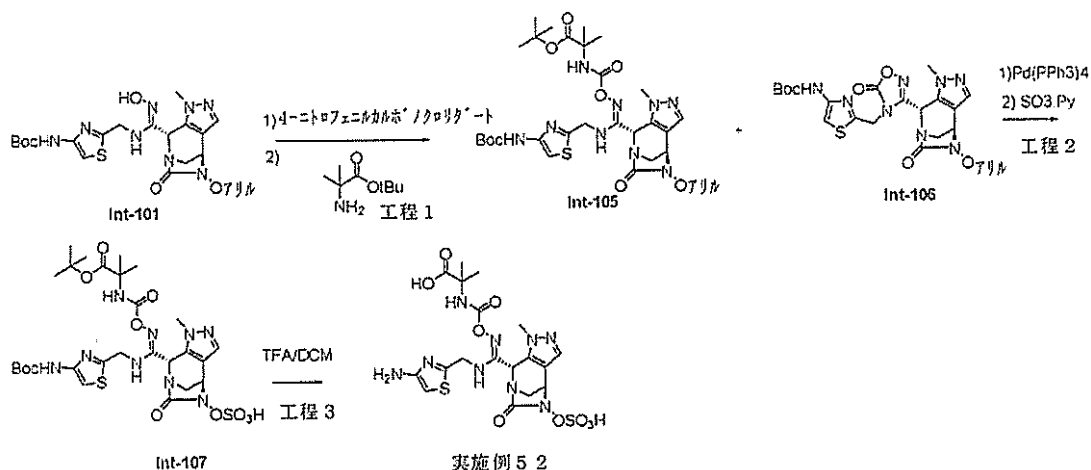
0 の (4R, 8S) - 8 - ((Z) - N - ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) チアゾール - 2 - イル) メチル) - N' - ヒドロキシカルバミドイル) - 1 - 10
 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素 (Int - 104, 25 mg, 0 .
 046 mmol) の DCM (2 mL) 溶液に TFA (1.2 mL, 15.6 mmol) を
 加えた。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣を水に溶かし、逆相
 クロマトグラフィー (12 g sepabeads、水 100%) により精製して (4R
 , 8S) - 8 - ((Z) - N - ((4 - アミノチアゾール - 2 - イル) メチル) - N' - ヒ
 ドロキシカルバミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4
 , 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素
 TBA 塩 (4 mg, 15.6%) を白色の固体として得た。MS : 445 ES + (C₁₃
 H₁₆N₈O₆S₂)¹HNMR (300 MHz, D₂O) : 3.39 - 3.49 (m, 5H) ; 4.35 (m, 1H) ; 4.56 (m, 1H) ; 4.86 (m, 1H) ; 5.
 51 (m, 1H) ; 6.56 (s, 1H) ; 7.54 (s, 1H)。化合物 / TBA = 1
 : 1。

【 0 2 8 2】

スキーム 16

【 0 2 8 3】

【化 4 8】



【 0 2 8 4】

Int - 105 および Int - 106

Int - 20 (スキーム 3、工程 1 および 2) に関して示したものと同一反応条件に従い
 、tert - ブチル (2 - ((4R, 8S, Z) - 5 - (アリルオキシ) - N' - ヒドロ
 キシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノ
 ピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド) メチル)
 チアゾール - 4 - イル) カルバマート (Int - 101, 52.3 mg, 0.10 mmol)
) を基質に用いて Int - 105 および Int - 106 を合成し、tert - ブチル (

(Z) - 3 - ((4 R , 8 S) - 5 - (アリルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 1 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) チアゾール - 2 - イル) - 8 , 8 - ジメチル - 6 - オキソ - 5 - オキサ - 2 , 4 , 7 - トリアザノン - 3 - エン - 9 - オアート (Int - 105 , 18 mg , 25 %) , MS : 690 ES + (C₃₀H₄₃N₉O₈S) ; および tert - ブチル (2 - ((3 - ((4 R , 8 S) - 5 - (アリルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 5 - オキソ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 4 (5 H) - イル) メチル) チアゾール - 4 - イル) カルバマート (Int - 106 , 27 mg , 49 %) を得た。MS : 531 ES + (C₂₂H₂₆N₈O₆S) 。

10

【 0285 】

Int - 107

Int - 103 (スキーム 15 , 工程 7) に関して示したものと同一反応条件に従い、 tert - ブチル (Z) - 3 - ((4 R , 8 S) - 5 - (アリルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 1 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) チアゾール - 2 - イル) - 8 , 8 - ジメチル - 6 - オキソ - 5 - オキサ - 2 , 4 , 7 - トリアザノン - 3 - エン - 9 - オアート (Int - 105 , 18 mg , 0.03 mmol) を基質に用いて Int - 107 を合成し、 tert - ブチル (Z) - 1 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) チアゾール - 2 - イル) - 8 , 8 - ジメチル - 3 - ((4 R , 8 S) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (スルホオキシ) - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 6 - オキソ - 5 - オキサ - 2 , 4 , 7 - トリアザノン - 3 - エン - 9 - オアート (15 mg , 95 %) を白色の固体として得た。MS : 730 ES + (C₂₇H₃₉N₉O₁₁S₂) 。

20

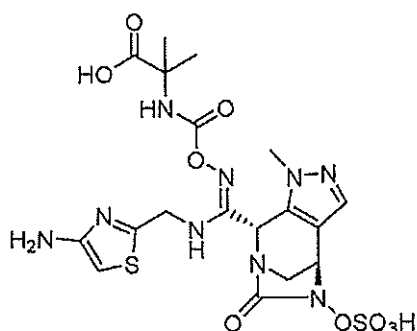
【 0286 】

実施例 52

【 0287 】

【 化 49 】

30



40

【 0288 】

実施例 51 (スキーム 15 , 工程 9) に関して示したものと同一反応条件に従い、 tert - ブチル (Z) - 1 - (4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) チアゾール - 2 - イル) - 8 , 8 - ジメチル - 3 - ((4 R , 8 S) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (スルホオキシ) - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 6 - オキソ - 5 - オキサ - 2 , 4 , 7 - トリアザノン - 3 - エン - 9 - オアート (Int - 107 , 15 mg , 0.02 mmol) を基質に用いて実施例 52 を合成し、 (Z) - 1 - (4 - アミノチアゾール - 2 - イル) - 8 , 8 - ジメチル - 3 - ((4 R , 8 S) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (スルホオキシ) - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 -

50

e][1,3]ジアゼピン-8-イル)-6-オキソ-5-オキサ-2,4,7-トリアザノン-3-エン-9-オイック酸(1.5mg、10%)を白色の固体として得た。MS: 574 ES+ (C₁₈H₂₃N₉O₉S₂)¹HNMR(300MHz, D₂O): 1.48(s, 3H); 1.54(s, 3H); 3.56(m, 2H); 3.63(s, 3H); 4.67(m, 2H); 4.92(m, 1H); 5.66(m, 1H); 6.65(s, 1H); 7.60(s, 1H)。

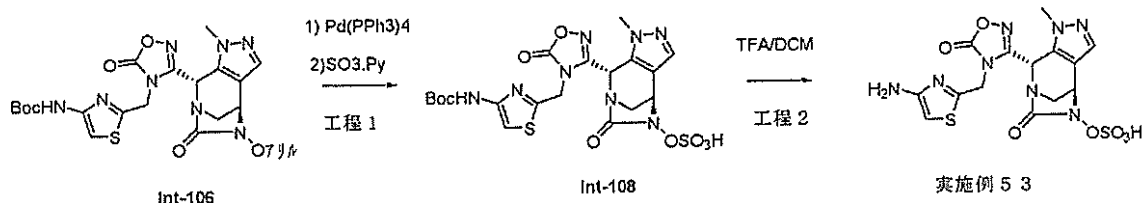
【0289】

スキーム17

【0290】

【化50】

10



【0291】

Int-108

20

Int-107(スキーム16、工程2)に関して示したものと同一反応条件に従い、tert-ブチル(2-(3-(4R,8S)-5-(アリルオキシ)-1-メチル-6-オキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-イル)-5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-4(5H)-イル)メチル)チアゾール-4-イル)カルバマート(Int-106、27mg、0.05mmol)を基質に用いてInt-108を合成し、(4R,8S)-8-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)チアゾール-2-イル)メチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-4,8-ジヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-5(6H)-イル硫酸水素(13mg、99%)を白色の固体として得た。MS: 571 ES+ (C₁₉H₂₂N₈O₉S₂)。

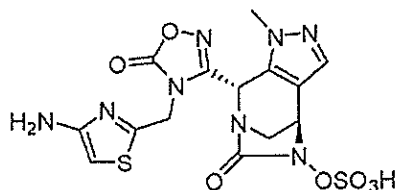
30

【0292】

実施例53

【0293】

【化51】



40

【0294】

実施例52(スキーム16、工程3)に関して示したものと同一反応条件に従い、(4R,8S)-8-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)チアゾール-2-イル)メチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-4,8-ジヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-5(6H)-イル硫酸水素(Int-108、13mg、0.02mmol)を基質に用いて実施例53を合成し、(4R,8S)-8-(4-(4-アミノチアゾール-2-イル)メチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-メチル-6-オキソ-4,8-

50

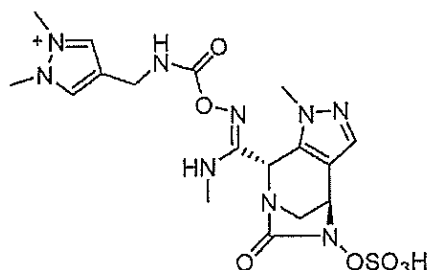
ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (1 m g 、 8 . 2 %) を白色の固体として得た。MS : 471 ES + (C₁₄H₁₄N₈O₇S₂) ¹H NMR (300 MHz , D₂O) : 3 . 3 1 (m , 1 H) ; 3 . 5 2 (m , 1 H) ; 3 . 5 9 (s , 3 H) ; 4 . 9 5 (m , 3 H) ; 5 . 9 2 (m , 1 H) ; 6 . 7 8 (s , 1 H) ; 7 . 6 4 (s , 1 H) 。

【 0 2 9 5 】

実施例 5 4

【 0 2 9 6 】

【 化 5 2 】



10

【 0 2 9 7 】

0 の (4 R , 8 S) - 1 - メチル - 8 - ((Z) - N - メチル - N ' - (((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) カルバモイル) オキシ) カルバムイミドイル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (実施例 1 5 、 1 8 m g 、 0 . 0 4 m m o l) の DMF (0 . 3 m L) 溶液にテトラフルオロホウ酸トリメチルオキシニウム (2 7 m g 、 0 . 1 9 m m o l) を少しずつ加えた。反応混合物を室温まで温め、15 分間攪拌した。DMF の大部分を除去して粗生成物を得た。これを逆相クロマトグラフィー (1 2 g Sepabeads 、 0 ~ 1 5 % のアセトニトリル / 水による溶離) により精製して 1 , 2 - ジメチル - 4 - ((Z) - 3 - ((4 R , 8 S) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (スルホオキシ) - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 6 - オキソ - 5 - オキサ - 2 , 4 , 7 - トリアザオクト - 3 - エン - 8 - イル) - 1 H - ピラゾール - 2 - イウム (5 m g 、 2 7 %) を白色の固体として得た。MS : 498 ES + (C₁₇H₂₃N₉O₇S) ¹H NMR 300 MHz , DMSO - d₆) : 2 . 9 9 (d , 3 H) ; 3 . 3 6 (m , 2 H) ; 3 . 6 3 (s , 3 H) ; 4 . 0 5 (s , 6 H) ; 4 . 0 8 (m , 2 H) ; 4 . 7 0 (s , 1 H) ; 5 . 6 4 (s , 1 H) ; 4 . 8 0 (d , 1 H) ; 7 . 2 0 (t , 1 H) ; 7 . 3 6 (s , 1 H) ; 8 . 3 1 (s , 2 H) 。

20

30

【 0 2 9 8 】

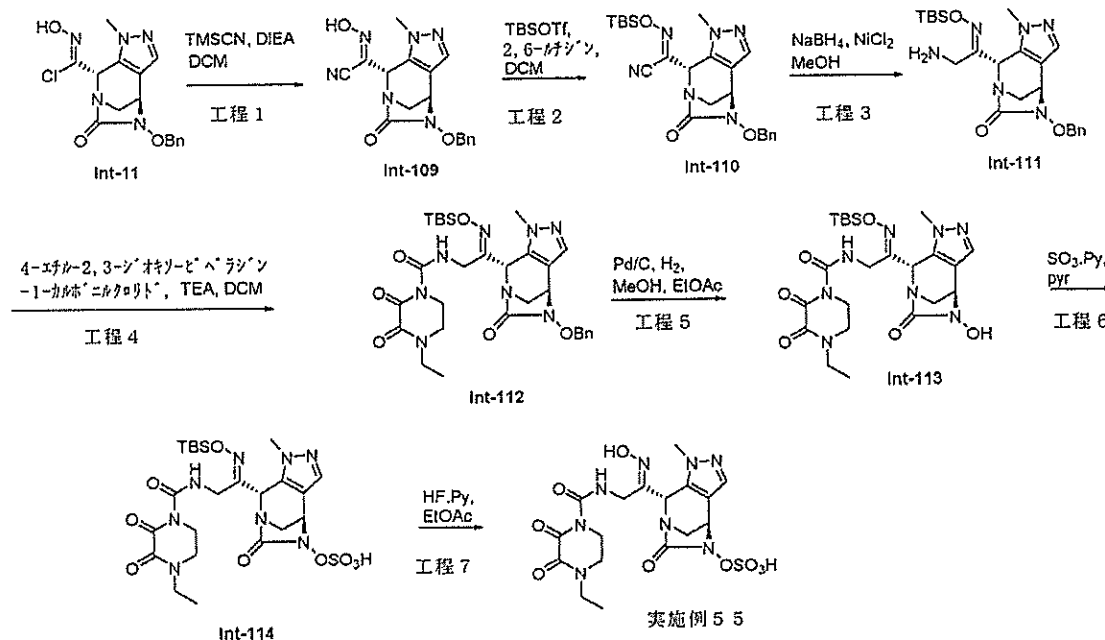
スキーム 1 8

【 0 2 9 9 】

40

50

【化 5 3】



10

【 0 3 0 0】

20

Int - 109

室温の((4R, 8S, Z) - 5 - (ベンジルオキシ) - N - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 8 - カルビミドイルクロリド (Int - 11、500 mg、1.38 mmol) のDCM (8 mL) 溶液にシアン化トリメチルシリル (0.21 mL、1.66 mmol) およびDIEA (0.36 mL、2.07 mmol) を加えた。反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液およびDCMを加えた。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (0% ~ 50%の酢酸エチル/ヘキサン) により((4R, 8S, Z) - 5 - (ベンジルオキシ) - N - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 8 - カルビミドイルシアニド (150 mg、収率30.8%) を白色の固体として得た。MS: 353 ES + (C₁₇H₁₆N₆O₃)。

30

【 0 3 0 1】

Int - 110

室温の((4R, 8S, Z) - 5 - (ベンジルオキシ) - N - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 8 - カルビミドイルシアニド (Int - 109、150 mg、0.43 mmol) のDCM (50 mL) 溶液にtert - ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート (0.21 mL、0.64 mmol) および2, 6 - ルチジン (0.074 mL、0.64 mmol) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。DCMおよび飽和塩化アンモニウム溶液を加えた。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0% ~ 50%の酢酸エチル/ヘキサン) により((4R, 8S, Z) - 5 - (ベンジルオキシ) - N - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 8 - カルビミドイルシアニド (120 mg、収率60.4%) を白色の固体として得た。MS: 467 ES + (C₂₃H₃₀N₆O₃Si)。

40

【 0 3 0 2】

Int - 111

50

0 の ((4 R , 8 S , Z) - 5 - (ベンジルオキシ) - N - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルビミドイルシアニド (I n t - 1 1 0 , 1 2 0 m g , 0 . 2 6 m m o l) と塩化ニッケル (I I) 六水和物 (5 0 . 0 m g , 0 . 3 9 m m o l) の MeOH (1 0 m L) 混合物に NaBH₄ (7 7 . 8 m g , 2 . 0 6 m m o l) を加えた。反応混合物を 0 で 3 0 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加えた。次いで、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗 (4 R , 8 S) - 8 - ((E) - 2 - アミノ - 1 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) イミノ) エチル - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 8 - テトラヒドロ - 6 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 6 - オン (8 0 m g , 収率 6 6 . 1 %) を白色の固体として得た。これを次の工程に直接使用した。MS : 4 7 1 E S + (C 2 3 H 3 4 N 6 O 3 S i) 。

【 0 3 0 3 】

I n t - 1 1 2

(4 R , 8 S) - 8 - ((E) - 2 - アミノ - 1 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) イミノ) エチル - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 8 - テトラヒドロ - 6 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 6 - オン (I n t - 1 1 1 , 8 0 m g , 0 . 1 7 m m o l) のピリジン (3 m L) 溶液に 4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソ - ピペラジン - 1 - カルボニルクロリド (4 1 . 7 m g , 0 . 2 0 m m o l) および TEA (3 4 . 4 m g , 0 . 3 4 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 2 0 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加えた。次いで、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0 % ~ 1 0 0 % の酢酸エチル / ヘキサン) により N - ((E) - 2 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 2 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) イミノ) エチル) - 4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソピペラジン - 1 - カルボキサミド (2 0 m g , 収率 1 8 . 4 %) を白色の固体として得た。MS : 6 3 9 E S + (C 3 0 H 4 2 N 8 O 6 S i) 。

【 0 3 0 4 】

I n t - 1 1 3

N - ((E) - 2 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 2 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) イミノ) エチル) - 4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソピペラジン - 1 - カルボキサミド (I n t - 1 1 2 , 2 0 m g , 0 . 0 3 1 m m o l) を MeOH (2 m L) および酢酸エチル (4 m L) に溶かした溶液に窒素を 3 回パージし、1 0 % Pd / C (9 . 0 2 m g , 0 . 0 0 9 4 m m o l) を加えた。反応混合物に窒素を 3 回パージし、次いで水素雰囲気下、周囲温度で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して N - ((E) - 2 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) イミノ) - 2 - ((4 R , 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) エチル) - 4 - エチル - 2 , 3 - ジオキソピペラジン - 1 - カルボキサミド (1 5 m g , 収率 8 7 . 3 %) を白色の固体として得た。MS : 5 4 9 E S + (C 2 3 H 3 6 N 8 O 6 S i) 。

【 0 3 0 5 】

I n t - 1 1 4

周囲温度の N - ((E) - 2 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) イミノ) - 2 - ((4 R , 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン -

8 - イル) エチル) - 4 - エチル - 2, 3 - ジオキソピペラジン - 1 - カルボキサミド (Int - 113、15 mg、0.0273 mmol) のピリジン (2 mL) 溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (13.0 mg、0.082 mmol) を加えた。反応混合物を3時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。この物質をDCMで研和し、固体をろ過により除去した。ろ液を濃縮して粗生成物を得た。これをpH約7の緩衝液に溶かし、逆相クロマトグラフィー (Sepabeads、12 g、0~50%のACN/水) により精製して (4R, 8S) - 8 - ((E) - 1 - (4 - エチル - 2, 3 - ジオキソピペラジン - 1 - イル) - 7, 7, 8, 8 - テトラメチル - 1 - オキソ - 6 - オキサ - 2, 5 - ジアザ - 7 - シラノン - 4 - エン - 4 - イル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素 (10 mg、収率58.2%) を白色の固体として得た。MS: 627 ES - (C₂₃H₃₆N₈O₉SiS)。

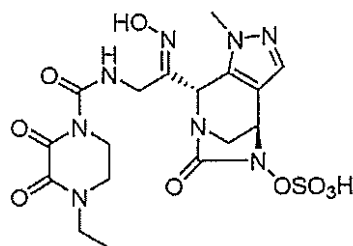
10

【0306】

実施例55

【0307】

【化54】



20

【0308】

(4R, 8S) - 8 - ((E) - 1 - (4 - エチル - 2, 3 - ジオキソピペラジン - 1 - イル) - 7, 7, 8, 8 - テトラメチル - 1 - オキソ - 6 - オキサ - 2, 5 - ジアザ - 7 - シラノン - 4 - エン - 4 - イル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素 (Int - 114、8 mg、0.0127 mmol) を酢酸エチル (1 mL) および THF (0.5 mL) に溶かした周囲温度の溶液にHF・ピリジン (1.27 mg、0.0383 mmol) を加えた。反応混合物を3時間攪拌した後、濃縮した。得られた固体を逆相クロマトグラフィー (Sepabeads、0~50%のACN/水) により精製して、(4R, 8S) - 8 - ((E) - 2 - (4 - エチル - 2, 3 - ジオキソピペラジン - 1 - カルボキサミド) - 1 - (ヒドロキシイミノ) エチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素のピリジニウム塩 (4.5 mg、61.9%) を白色の固体として得た。MS: 513 ES - (C₁₇H₂₂N₈O₉S)¹H NMR (300 MHz, D₂O) : 1.20 (m, 3H); 3.26 - 3.85 (m, 9H); 4.12 (m, 2H); 4.53 (m, 2H); 4.97 (m, 1H); 5.51 (s, 1H); 7.65 (s, 1H); 7.90 (m, 0.8H); 0.41 (m, 0.4H); 8.74 (m, 0.8H)。化合物/ピリジン比 (1:0.4)。

30

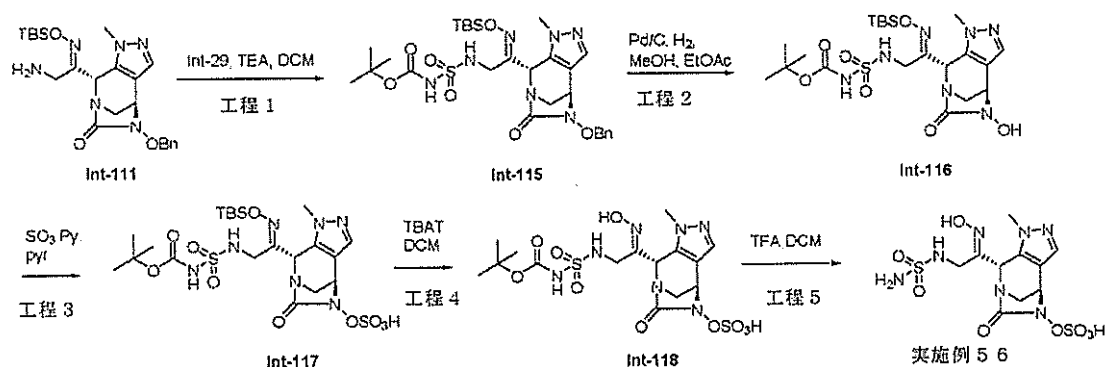
40

【0309】

スキーム19

【0310】

【化 5 5】



10

【0311】

Int-115

攪拌している0の(4R,8S)-8-((E)-2-アミノ-1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)イミノ)エチル-5-(ベンジルオキシ)-1-メチル-1,4,5,8-テトラヒドロ-6H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-6-オン(Int-111、200mg、0.42mmol)のDCM(10mL)溶液にTEA(86.2mg、0.849mmol)およびtert-ブチル(クロロスルホニル)カルバマート(Int-29、109.9mg、0.509mmol)を加えた。反応混合物を室温で20分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム溶液およびDCMを加えた。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0~100%のEtOAc)により精製してtert-ブチル(N-((E)-2-((4R,8S)-5-(ベンジルオキシ)-1-メチル-6-オキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-イル)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)イミノ)エチル)スルファモイル)カルバマート(50mg、収率18.1%)を白色の固体として得た。MS:648ES-(C₂₈H₄₃N₇O₇SiS)。

20

【0312】

Int-116

tert-ブチル(N-((E)-2-((4R,8S)-5-(ベンジルオキシ)-1-メチル-6-オキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-イル)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)イミノ)エチル)スルファモイル)カルバマート(Int-115、50mg、0.0769mmol)を酢酸エチル(8mL)およびメタノール(4mL)に溶かした溶液に窒素を3回パージし、10%Pd/C(22.2mg、0.023mmol)を加えた。反応混合物に窒素を3回パージし、次いで水素雰囲気下、周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮してtert-ブチル(N-((E)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)イミノ-2-((4R,8S)-5-ヒドロキシ-1-メチル-6-オキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-イル)-)エチル)スルファモイル)カルバマート(38mg、88.2%)を白色の固体として得た。MS:560ES+(C₂₁H₃₇N₇O₇SiS)。

40

【0313】

Int-117

周囲温度のtert-ブチル(N-((E)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)イミノ-2-((4R,8S)-5-ヒドロキシ-1-メチル-6-オキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]

50

〕ジアゼピン - 8 - イル) -)エチル)スルファモイル)カルバマート (Int - 116、38 mg、0.0679 mmol) のピリジン (2 mL) 溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (32.4 mg、0.204 mmol) を加えた。反応混合物を室温で時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。この物質をDCMで研和し、固体をろ過により除去した。ろ液を濃縮した。得られた固体を逆相クロマトグラフィー (Sepabeads、0~50%のACN/水) により精製して (4R, 8S) - 8 - ((E) - 2 - ((N - (tert - ブトキシカルボニル)スルファモイル)アミノ) - 1 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)イミノ)エチル - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素 (30 mg、69.1%) を白色の固体として得た。MS: 638 ES - (C₂₁H₃₇N₇O₁₀SiS₂)。

10

【0314】

Int - 118

攪拌している (4R, 8S) - 8 - ((E) - 2 - ((N - (tert - ブトキシカルボニル)スルファモイル)アミノ) - 1 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)イミノ)エチル - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素 (Int - 117、20 mg、0.0313 mmol) のDCM (2 mL) 溶液にTBAT (20.2 mg、0.0375 mmol) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を除去した。得られた固体を逆相クロマトグラフィー (Sepabeads、0~50%のACN/水) により精製して (4R, 8S) - 8 - ((E) - 2 - ((N - (tert - ブトキシカルボニル)スルファモイル)アミノ) - 1 - (ヒドロキシイミノ)エチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素をテトラブチルアンモニウム塩 (20 mg、83.3%) として得た。MS: 524 ES - (C₁₅H₂₃N₇O₁₀S₂)。

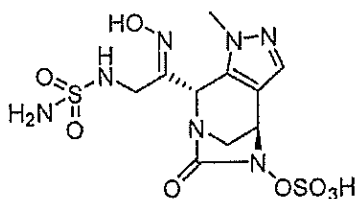
20

【0315】

実施例 56

【0316】

【化56】



30

【0317】

攪拌している (4R, 8S) - 8 - ((E) - 2 - ((N - (tert - ブトキシカルボニル)スルファモイル)アミノ) - 1 - (ヒドロキシイミノ)エチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素テトラブチルアンモニウム (Int - 118、20 mg、0.026 mmol) のDCM (2 mL) 溶液にTFA (297 mg、2.60 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得た。これをpH約7の緩衝液に溶かし、逆相クロマトグラフィー (Sepabeads、12 g、0~50%のACN/水) により精製して (4R, 8S) - 8 - ((E) - 1 - (ヒドロキシアミノ) - 2 - (スルファモイル)アミノ)エチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素 (4.0 mg、28.9%) を白色の固体として得た。MS: 424 ES - (C₁₀H₁₅N₇O₈S₂)¹HNMR (300 MHz, D₂O) : (300 MHz, D₂O) : 3.37 (m, 1H); 3.51 - 3.72 (m,

40

50

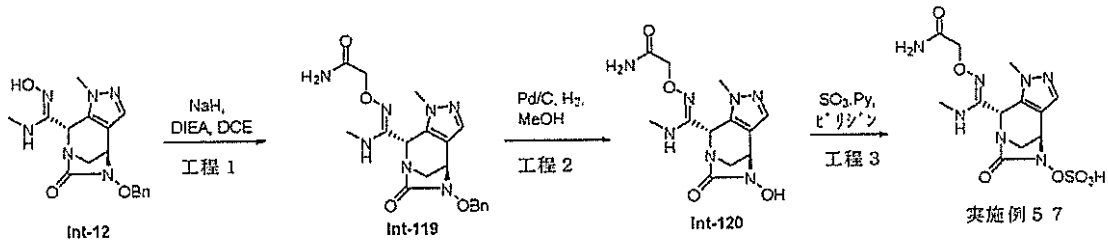
4 H) ; 4 . 0 3 (m , 1 H) ; 4 . 5 3 (m , 1 H) ; 4 . 9 6 (m , 1 H) ; 5 . 7 0 (s , 1 H) ; 7 . 6 5 (s , 1 H) 。

【 0 3 1 8 】

スキーム 2 0

【 0 3 1 9 】

【 化 5 7 】



10

【 0 3 2 0 】

Int - 1 1 9

0 の (4 R , 8 S , Z) - 5 - (ベンジルオキシ) - N ' - ヒドロキシ - N , 1 - ジメチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミジアミド (Int - 1 2 , 7 0 m g 、 0 . 2 m m o l) の D M F (1 m L) 溶液に N a H (1 1 . 8 m g 、 0 . 2 9 m m o l 、 6 0 %) を加え、1 0 分間攪拌し、2 - プロモアセトアミド (3 2 . 5 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を加えた。次いで、これを室温まで温め、1 0 分間攪拌した。酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム溶液を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (D C M 中 0 ~ 1 0 0 % のアセトン) により精製して 2 - ((((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ) メチレン) アミノ) オキシ) アセトアミド (5 8 m g 、 収率 7 1 %) を白色の固体として得た。M S : 4 1 4 E S + (C 1 9 H 2 3 N 7 O 4) 。

20

【 0 3 2 1 】

Int - 1 2 0

2 - ((((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ) メチレン) アミノ) オキシ) アセトアミド (Int - 1 1 9 , 5 8 m g 、 0 . 1 4 m m o l) の M e O H (5 m L) 溶液に窒素を 3 回パージし、1 0 % P d / C (2 9 . 9 m g 、 0 . 0 3 m m o l) を加えた。反応混合物に窒素を 3 回パージし、次いで水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して 2 - ((((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ) メチレン) アミノ) オキシ) アセトアミド (4 0 m g 、 8 8 . 1 %) を白色の固体として得た。M S : 3 2 4 E S + (C 1 2 H 1 7 N 7 O 4) 。

40

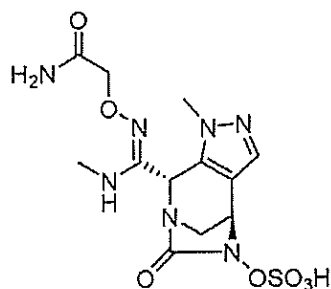
【 0 3 2 2 】

実施例 5 7

【 0 3 2 3 】

50

【化 5 8】



10

【 0 3 2 4】

室温の 2 - (((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ) メチレン) アミノ) オキシ) アセトアミド (Int - 1 2 0 , 4 0 m g , 0 . 1 2 m m o l) のピリジン (1 m L) 溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (5 9 . 1 m g , 0 . 3 8 m m o l) を加えた。反応混合物を 6 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この物質を逆相クロマトグラフィー (S e p a b e a d s , 1 2 g , 0 ~ 5 0 % の A C N / 水) により精製して (4 R , 8 S) - 8 - ((Z) - N ' - (2 - アミノ - 2 - オキソエトキシ) - N - メチルカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素ピリジウム (1 5 m g , 2 7 %) を白色の固体として得た。MS : 4 0 2 E S - (C 1 2 H 1 7 N 7 O 7 S) ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D 2 O) : 3 . 0 0 (s , 3 H) ; 3 . 3 1 (m , 2 H) ; 3 . 5 7 (s , 3 H) ; 4 . 0 7 (m , 2 H) ; 4 . 6 7 (m , 1 H) ; 5 . 5 0 (s , 1 H) ; 6 . 4 8 (b , 1 H) ; 7 . 2 5 (m , 2 H) ; 7 . 3 1 (s , 1 H) ; 7 . 9 0 (m , 1 . 4 H) ; 8 . 3 9 (m , 0 . 7 H) ; 8 . 8 6 (m , 1 . 4 H) 化合物 / ピリジン比 (1 : 0 . 7) 。

20

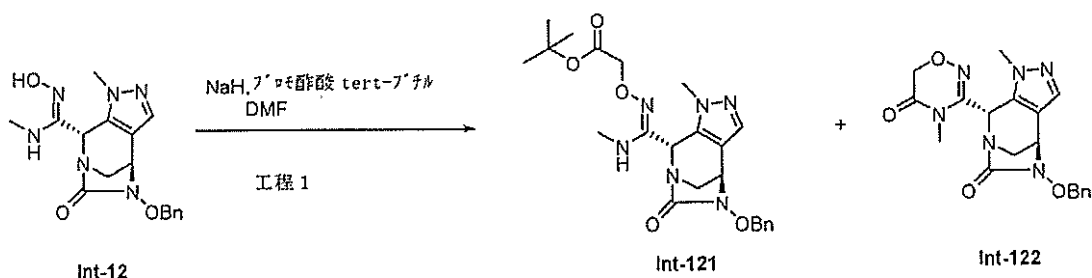
【 0 3 2 5】

スキーム 2 1

【 0 3 2 6】

30

【化 5 9】



40

【 0 3 2 7】

Int - 1 2 1 および Int - 1 2 2

0 の (4 R , 8 S , Z) - 5 - (ベンジルオキシ) - N ' - ヒドロキシ - N , 1 - ジメチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド (Int - 1 2 , 1 5 0 m g , 0 . 4 2 m m o l) の D M F (2 m L) 溶液に N a H (2 5 . 2 m g , 0 . 6 3 m m o l , 6 0 %) を加えた。0 で 1 0 分間攪拌した後、プロモ酢酸 tert - ブチル (0 . 0 1 4 m L , 0 . 5 1 m m o l) を加えた。次いで、これを室温まで温め、1 0 分間攪拌した。酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム溶液を加えた。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフ

50

イー（DCM中0～100%のアセトン）により精製して2種類の生成物を得た。

Int-121：白色の固体のtert-ブチル2-(((Z)-((4R,8S)-5-(ベンジルオキシ)-1-メチル-6-オキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-イル)(メチルアミノ)メチレン)アミノ)オキシ)アセタート(120mg、収率60%)。MS：471ES+(C₂₃H₃₀N₆O₅)。

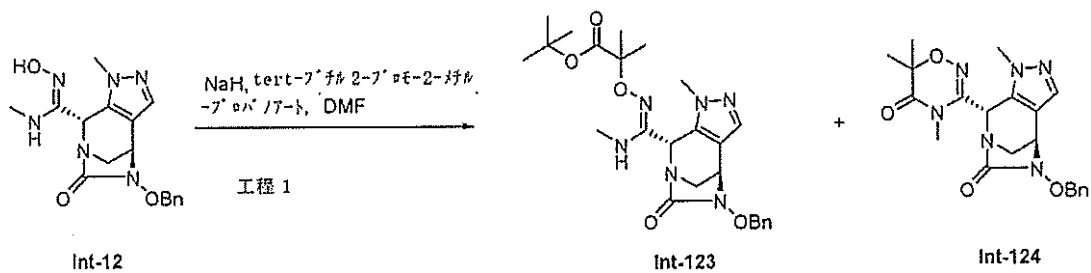
Int-122：白色の固体の3-((4R,8S)-5-(ベンジルオキシ)-1-メチル-6-オキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-イル)-4-メチル-4H-1,2,4-オキサジアジン-5(6H)-オン(30mg、収率17.9%)。MS：397ES+(C₁₉H₂₀N₆O₄)。

【0328】

スキーム22

【0329】

【化60】



【0330】

Int-123およびInt-124

スキーム21の工程1のInt-121およびInt-122に関して示したものと同一反応に従い、tert-ブチル2-プロモ-2-メチル-プロパノアートを用いて、tert-ブチル2-(((Z)-((4R,8S)-5-(ベンジルオキシ)-1-メチル-6-オキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-イル)(メチルアミノ)メチレン)アミノ)オキシ)-2-メチルプロパノアート(Int-123)および3-((4R,8S)-5-(ベンジルオキシ)-1-メチル-6-オキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-イル)-4,6,6-トリメチル-4H-1,2,4-オキサジアジン-5(6H)-オン(Int-124)を合成した。

【0331】

スキーム23

【0332】

10

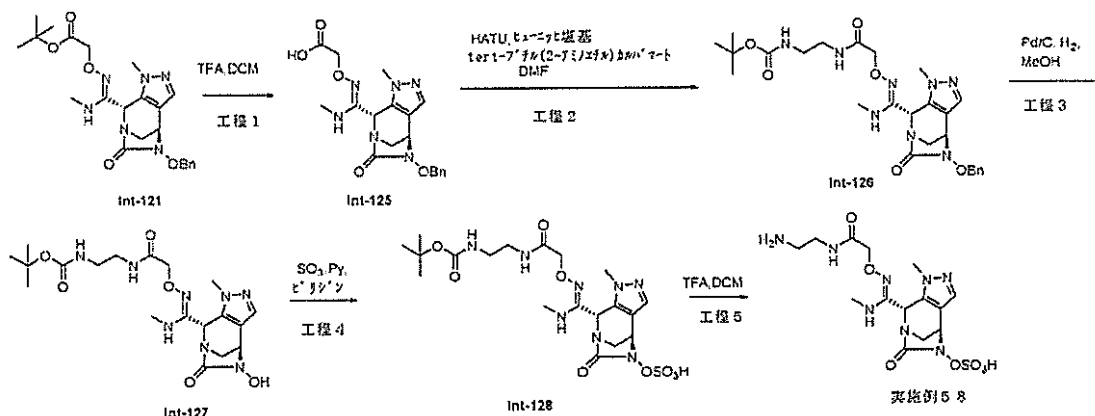
20

30

40

50

【化 6 1】



10

【 0 3 3 3】

Int - 125

tert - ブチル 2 - ((((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ) メチレン) アミノ) オキシ) アセタート (Int - 121 、 100 mg 、 0.21 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に TFA (0.81 mL 、 10.63 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。TFA を除去して 2 - ((((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ) メチレン) アミノ) オキシ) 酢酸 (88 mg 、 収率 99 %) を白色の固体として得た。MS : 415 ES + (C₁₉H₂₂N₆O₅) 。

20

【 0 3 3 4】

Int - 126

2 - ((((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ) メチレン) アミノ) オキシ) 酢酸 (Int - 125 、 30 mg 、 0.07 mmol) の DMF (1.5 mL) 溶液に HATU (55.1 mg 、 0.14 mmol) 、 tert - ブチル (2 - アミノエチル) カルバマート (17.4 mg 、 0.11 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.03 mL 、 0.14 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム溶液を加えた。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサン) により精製して tert - ブチル ((Z) - 3 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 7 - オキソ - 5 - オキサ - 2 , 4 , 8 - トリアザデカ - 3 - エン - 10 - イル) カルバマート (35 mg 、 86.7 %) を白色の固体として得た。MS : 557 ES + (C₂₆H₃₆N₈O₆) 。

30

40

【 0 3 3 5】

Int - 127

tert - ブチル ((Z) - 3 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 7 - オキソ - 5 - オキサ - 2 , 4 , 8 - トリアザデカ - 3 - エン - 10 - イル) カルバマート (Int - 126 、 35 mg 、 0.06 mmol) の MeOH (3 mL) 溶液に窒素を 3 回パージし、10 % Pd / C (13.1 mg 、 0.126 mmol) を加えた。反応混合物に窒素を 3 回パージし、次いで水素

50

雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して *tert*-ブチル((*Z*)-3-((4*R*, 8*S*)-5-ヒドロキシ-1-メチル-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1*H*-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-*e*][1, 3]ジアゼピン-8-イル)-7-オキソ-5-オキサ-2, 4, 8-トリアザデカ-3-エン-10-イル)カルバマート(25 mg、85%)を白色の固体として得た。
MS: 467 ES + (C₁₉H₃₀N₈O₆)。

【0336】

Int-128

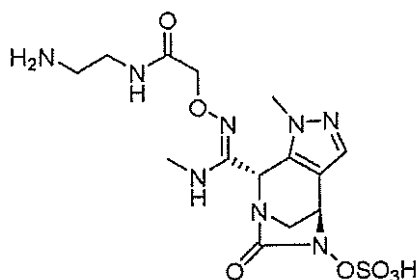
室温の *tert*-ブチル((*Z*)-3-((4*R*, 8*S*)-5-ヒドロキシ-1-メチル-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1*H*-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-*e*][1, 3]ジアゼピン-8-イル)-7-オキソ-5-オキサ-2, 4, 8-トリアザデカ-3-エン-10-イル)カルバマート(Int-127、25 mg、0.05 mmol)のピリジン(2 mL)溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体(25.6 mg、0.16 mmol)を加えた。反応混合物を6時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この物質を逆相クロマトグラフィー(Seppureads、0~50%のACN/水)により精製して(4*R*, 8*S*)-8-((*Z*)-*N'*-(2-((2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-*N*-メチルカルバムイミドイル)-1-メチル-6-オキソ-4, 8-ジヒドロ-1*H*-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-*e*][1, 3]ジアゼピン-5(6*H*)-イル)硫酸水素(20 mg、68.2%)を白色の固体として得た。MS: 545 ES - (C₁₉H₃₀N₈O₉S)。

【0337】

実施例58

【0338】

【化62】



【0339】

攪拌している室温の(4*R*, 8*S*)-8-((*Z*)-*N'*-(2-((2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-*N*-メチルカルバムイミドイル)-1-メチル-6-オキソ-4, 8-ジヒドロ-1*H*-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-*e*][1, 3]ジアゼピン-5(6*H*)-イル)硫酸水素(Int-128、20 mg、0.04 mmol)のDCM(2 mL)溶液にTFA(0.14 mL、1.83 mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得た。これを逆相クロマトグラフィー(Seppureads、0~50%のACN/水)により精製して(4*R*, 8*S*)-8-((*Z*)-*N'*-(2-((2-アミノエチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)-*N*-メチルカルバムイミドイル)-1-メチル-6-オキソ-4, 8-ジヒドロ-1*H*-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-*e*][1, 3]ジアゼピン-5(6*H*)-イル)硫酸水素(10 mg、55.1%)を白色の固体として得た。MS: 447 ES + (C₁₄H₂₂N₈O₇S)¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆): 2.82(m, 2H); 3.01(m, 3H); 3.31(m, 2H); 3.58(s, 3H); 4.14(m, 2H); 4.70(m, 1H); 5.52(s, 1H); 6.37(m, 1H); 7.25(m, 2H); 7.31(s, 1H); 7

. 60 (m, 2H); 7.92 (m, 1H)。

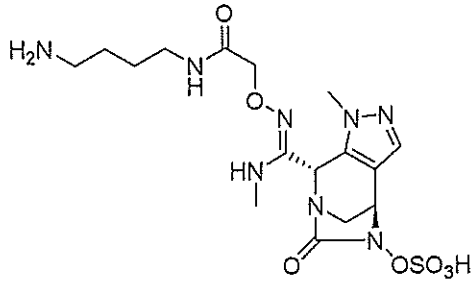
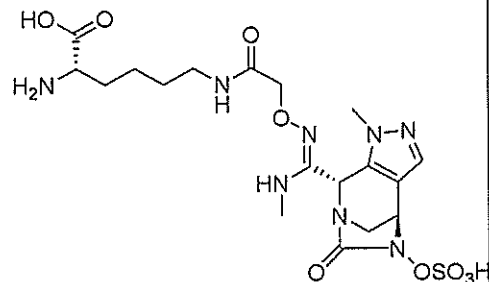
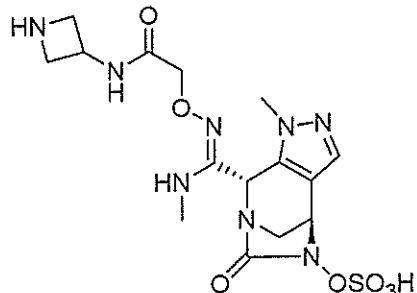
【0340】

追加の実施例の分析データ

上記に従い、または当業者に容易にわかる同様の反応を用いて表4の全化合物を合成した。いずれの化合物もtransラセミとして単離した。

【0341】

【表4】

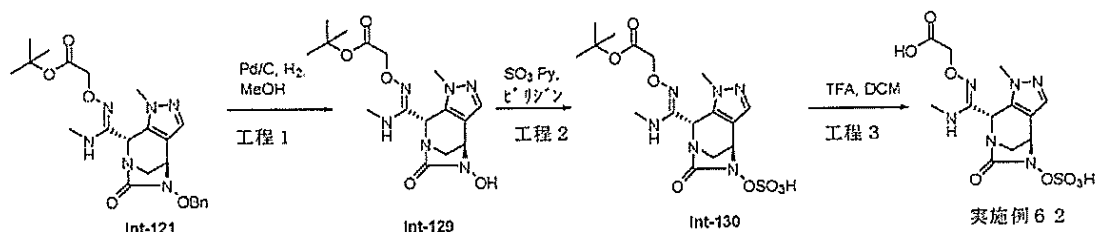
実施例番号	構造	計算MW	MS	¹ H NMR
59		474.49 (C ₁₆ H ₂₆ N ₈ O ₇ S)	ES- 473	(300 MHz, D ₂ O) δ: 1.61 (m, 4H); 3.03 (m, 2H); 3.11 (s, 3H); 3.27 (m, 2H); 3.47-3.71 (m, 5H); 4.38 (s, 2H); 4.95 (m, 1H); 5.74 (s, 1H); 7.63 (s, 1H)
60		532.53 (C ₁₈ H ₂₈ N ₈ O ₉ S)	ES- 531	(300 MHz, D ₂ O) δ: 1.32-1.63 (m, 4H); 1.93 (m, 2H); 3.13 (s, 3H); 3.23 (m, 2H); 3.50-3.65 (m, 5H); 3.84 (m, 1H); 4.38 (m, 2H); 4.98 (m, 1H); 5.74 (s, 1H); 7.65 (s, 1H)
61		458.45 (C ₁₅ H ₂₂ N ₈ O ₇ S)	ES+ 457	(300 MHz, D ₂ O) δ: 3.13 (s, 3H); 3.45-3.84 (m, 5H); 3.91-4.34 (m, 5H); 4.40 (m, 2H); 4.95 (m, 1H); 5.76 (s, 1H); 7.66 (s, 1H)

【0342】

スキーム24

【0343】

【化 6 3】



【 0 3 4 4】

Int - 1 2 9

tert - ブチル 2 - ((((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ) メチレン) アミノ) オキシ) アセタート (Int - 1 2 1 , 3 0 m g , 0 . 0 6 3 8 m m o l) の MeOH (3 m L) 溶液に窒素を 3 回パージし、10% Pd / C (1 0 m g , 0 . 0 9 4 m m o l) を加えた。反応混合物に窒素を 3 回パージし、次いで水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して溶液 tert - ブチル 2 - ((((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ) メチレン) アミノ) オキシ) アセタート (2 3 m g , 9 4 . 8 %) を白色の固体として得た。MS : 3 8 1 E S + (C 1 6 H 2 4 N 6 O 5) 。

【 0 3 4 5】

Int - 1 3 0

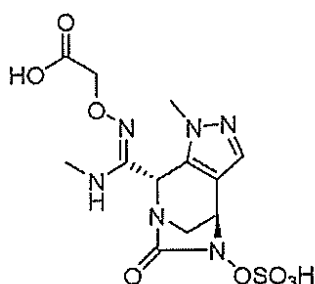
室温の tert - ブチル 2 - ((((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ) メチレン) アミノ) オキシ) アセタート (Int - 1 2 9 , 2 3 m g , 0 . 0 6 0 5 m m o l) のピリジン (1 m L) 溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (2 8 . 8 7 m g , 0 . 1 8 1 m m o l) を加えた。反応混合物を 1 6 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。これを逆相クロマトグラフィー (Sepabeads , 0 ~ 5 0 % の ACN / 水) により精製して tert - ブチル 2 - ((((Z) - ((4 R , 8 S) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (スルホオキシ) - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ) メチレン) アミノ) オキシ) アセタート (1 8 m g , 5 8 . 2 %) を白色の固体として得た。MS : 4 5 9 E S - (C 1 6 H 2 4 N 6 O 8 S) 。

【 0 3 4 6】

実施例 6 2

【 0 3 4 7】

【化 6 4】



10

20

30

40

50

【 0 3 4 8 】

攪拌している室温の *tert*-ブチル 2 - ((((Z) - ((4 R , 8 S) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (スルホオキシ) - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ) メチレン) アミノ) オキシ) アセタート (Int - 130 , 14 mg , 0 . 030 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に TFA (0 . 12 mL , 1 . 52 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を除去して粗生成物を得た。次いで、これを水 (2 mL) に溶かし、Dowex (登録商標) 50WX8 Na⁺ 型イオン交換樹脂カートリッジに通して溶離液の水で溶離させた。生成物を含む画分をプールし、凍結乾燥させてオフホワイトの固体を得た。この固体を逆相クロマトグラフィー (Sepabeads , 0 ~ 50 % の ACN / 水) により精製して 2 - ((((Z) - ((4 R , 8 S) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (スルホオキシ) - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ) メチレン) アミノ) オキシ) 酢酸のナトリウム塩 (2 . 0 mg , 13 . 8 %) を白色の固体として得た。MS : 405 ES⁺ (C₁₂H₁₆N₆O₈S)¹HNMR (300 MHz , D₂O) : 3 . 13 (s , 3 H) ; 3 . 60 (m , 2 H) ; 3 . 67 (s , 3 H) ; 4 . 27 (m , 2 H) ; 4 . 98 (m , 1 H) ; 5 . 73 (s , 1 H) ; 7 . 63 (s , 1 H) 。

10

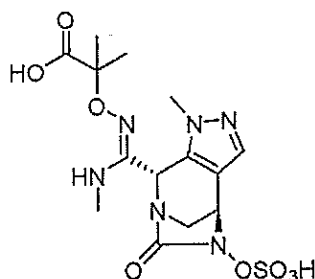
【 0 3 4 9 】

実施例 6 3

20

【 0 3 5 0 】

【 化 6 5 】



30

【 0 3 5 1 】

実施例 6 2 に関して示したものと同一反応条件に従って実施例 6 3 を合成した。スキーム 24 の工程 1 で *tert*-ブチル 2 - ((((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ) メチレン) アミノ) オキシ) - 2 - メチルプロパノアート (Int - 123) を基質に用いた。MS 433 (C₁₄H₂₀N₆O₈S)¹HNMR (300 MHz , D₂O) : 1 . 38 (m , 6 H) ; 3 . 05 (s , 3 H) ; 3 . 10 (m , 5 H) ; 4 . 93 (m , 1 H) ; 5 . 68 (s , 1 H) ; 7 . 59 (s , 1 H) ; 8 . 10 (m , 0 . 6 H) ; 8 . 61 (m , 0 . 3 H) ; 8 . 80 (m , 0 . 6 H) 化合物 / ピリジン比 (1 : 0 . 3) 。

40

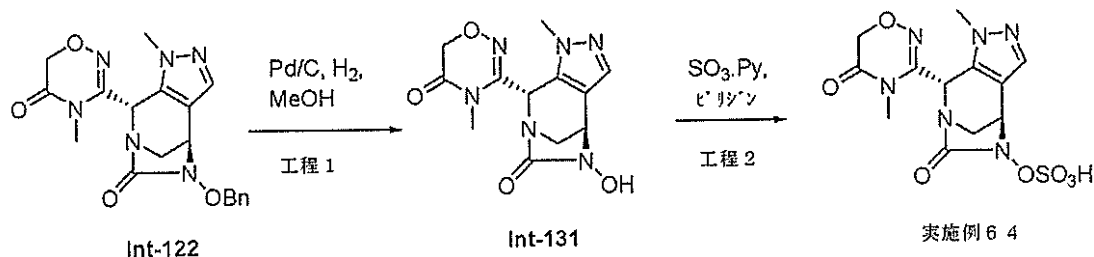
【 0 3 5 2 】

スキーム 2 5

【 0 3 5 3 】

50

【化 6 6】



10

【 0 3 5 4】

Int - 1 3 1

3 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアジン - 5 (6 H) - オン (Int - 1 2 2 , 3 0 m g , 0 . 0 7 5 7 m m o l) の Me O H (3 m L) 溶液に窒素を 3 回パージし、1 0 % P d / C (8 . 0 5 m g , 0 . 0 0 7 6 m m o l) を加えた。反応混合物に窒素を 3 回パージし、次いで水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して 3 - ((4 R , 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアジン - 5 (6 H) - オン (2 0 m g , 8 6 . 3 %) を白色の固体として得た。MS : 3 0 7 E S + (C 1 2 H 1 4 N 6 O 4) 。

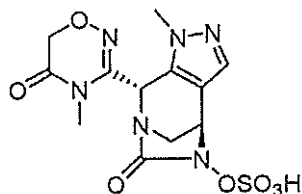
20

【 0 3 5 5】

実施例 6 4

【 0 3 5 6】

【化 6 7】



30

【 0 3 5 7】

室温の 3 - ((4 R , 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 4 - メチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアジン - 5 (6 H) - オン (Int - 1 3 1 , 2 0 m g , 0 . 0 6 5 3 m m o l) のピリジン (2 m L) 溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (3 1 . 1 8 m g , 0 . 1 9 6 m m o l) を加えた。反応混合物を 3 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して粗生成物を加えた。この物質を逆相クロマトグラフィー (S e p a b e a d s , 0 ~ 5 0 % の A C N / 水) により精製して ((4 R , 8 S) - 1 - メチル - 8 - (4 - メチル - 5 - オキソ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアジン - 3 - イル) - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル) 硫酸水素 (1 5 m g , 5 6 . 5 %) を白色の固体として得た。MS : 3 8 7 E S + (C 1 2 H 1 4 N 6 O 7 S) 1 H N M R (3 0 0 M H z , D 2 O) : 3 . 4 5 - 3 . 5 7 (m , 4 H) ; 3 . 6 1 - 3 . 7 8 (m , 4 H) ; 4 . 4 1 - 4 . 6 9 (m , 2 H) ; 4 . 9 9 (m , 1 H) ; 6 . 0 2 (s , 1 H) ; 7 . 6 9 (s , 1 H) ; 8 . 0 8 (m , 1 . 4 H) ; 8 . 6 4 (m , 0 . 7 H) ; 8 . 7 9 (m , 1 . 4 H) 化合物 / ピリジン比 (1 : 0 . 7) 。

40

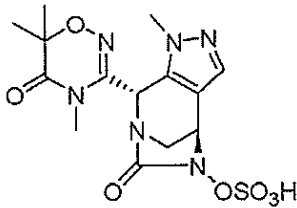
50

【 0 3 5 8 】

実施例 6 5

【 0 3 5 9 】

【 化 6 8 】



10

【 0 3 6 0 】

実施例 6 4 に関して示したものと同一反応条件に従い、スキーム 2 5 の工程 1 で 3 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 4 , 6 , 6 - トリメチル - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアジン - 5 (6 H) - オン (Int - 1 2 4) を基質に用いて実施例 6 5 を合成した。MS : 4 1 5 (C ₁₄ H ₁₈ N ₆ O ₇ S) ¹ H NMR (3 0 0 M H z , D ₂ O) : : 1 . 4 1 (s , 3 H) ; 1 . 5 2 (s , 3 H) ; 3 . 5 3 (m , 4 H) ; 3 . 7 3 (m , 4 H) ; 5 . 0 2 (m , 1 H) ; 6 . 0 2 (s , 1 H) ; 7 . 6 9 (s , 1 H) ; 8 . 1 0 (m , 2 H) ; 8 . 6 7 (m , 1 H) ; 8 . 8 0 (m , 2 H) 化合物 / ピリジン比 (1 : 1) 。

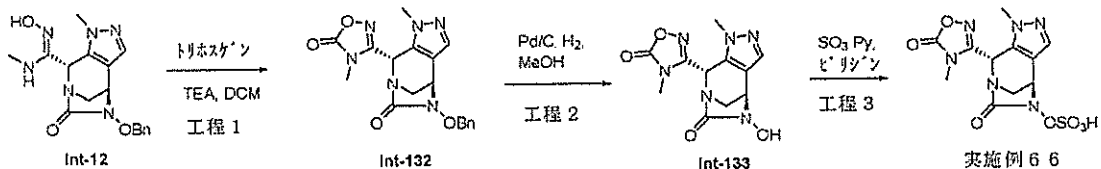
20

【 0 3 6 1 】

スキーム 2 6

【 0 3 6 2 】

【 化 6 9 】



30

【 0 3 6 3 】

Int - 1 3 2

攪拌している 0 の (4 R , 8 S , Z) - 5 - (ベンジルオキシ) - N ' - ヒドロキシ - N , 1 - ジメチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド (Int - 1 2 , 5 0 m g , 0 . 1 4 3 m m o l) の D C M (2 5 m L) 溶液にヒューニツヒ塩基 (0 . 0 2 9 m L , 0 . 1 6 8 m m o l) を加えた。トリホスゲン (2 0 . 8 m g , 0 . 7 0 1 m m o l) の D C M (1 5 m L) 溶液を滴加した。添加後、反応物を室温まで温め、室温で 3 0 分間攪拌した。反応物を D C M で希釈した。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 1 0 0 % の E t O A c / ヘキサン) により精製して 3 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 4 - メチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 (4 H) - オン (3 0 m g , 5 5 . 9 %) を白色の固体として得た。MS : 3 8 3 E S + (C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O ₄) 。

40

【 0 3 6 4 】

Int - 1 3 3

50

10

实施例 66

【化 7 0】



30

スキーム 27

【化 7 1】



50

Int - 134

攪拌している 0 の *tert*-ブチル(4-ヒドロキシブチル)カルバマート(1.4 g、7.4 mmol)のDCM(50 mL)溶液にTEA(2.04 mL、14.6 mmol)を加えた。メタンスルホニルクロリド(0.69 mL、8.88 mmol)を滴加した。添加後、反応混合物を室温まで温め、室温で3時間攪拌した。DCMを加えた。有機層を希HCl溶液、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮してInt-134の4-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチルメタンスルホナート(1.8 g、収率91%)を黄色の油として得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆): 1.30(s, 9H); 1.40-1.50(m, 2H); 1.60-1.70(m, 2H); 2.92(m, 2H), 3.15(s, 3H); 4.25(m, 2H); 6.79(m, 1H)。

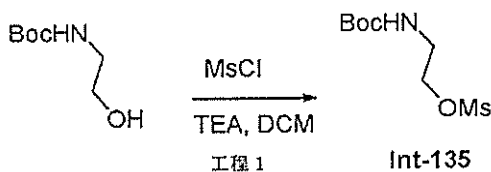
10

【0371】

スキーム28

【0372】

【化72】



20

【0373】

Int - 135

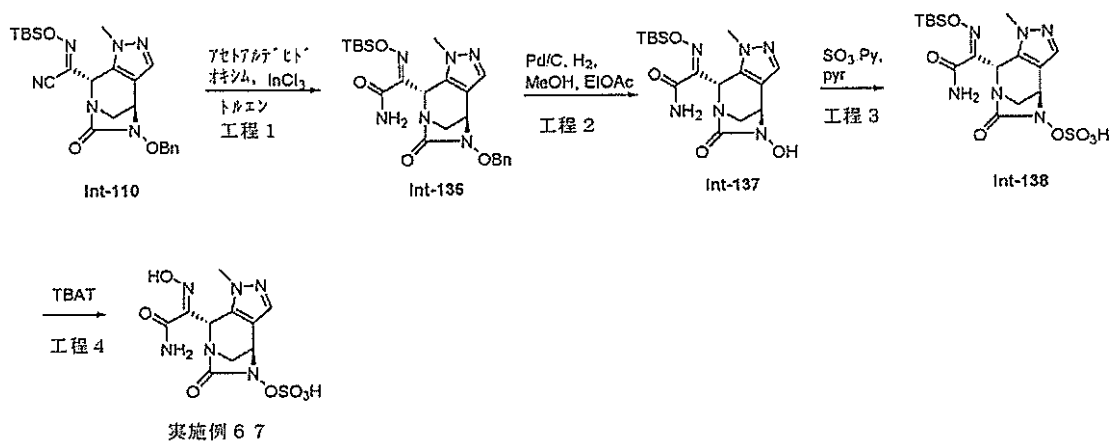
Int-134に関して示したものと同一反応に従い、*tert*-ブチル(2-ヒドロキシエチル)カルバマートを基質に用いて2-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)エチルメタンスルホナートを合成した。¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆): 1.39(s, 9H); 3.15(s, 3H); 3.35(m, 2H); 4.25(m, 2H); 7.12(m, 1H)。

【0374】

スキーム29

【0375】

【化73】



40

【0376】

Int - 136

攪拌している((4*R*, 8*S*, *Z*)-5-(ベンジルオキシ)-*N*-(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1-メチル-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ

50

- 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルピミド
イルシアニド (Int - 110、100 mg、0.214 mmol) のトルエン (5 mL)
溶液にアセトアルデヒドオキシム (101.3 mg、1.71 mmol) および InC
13 (47.4 mg、0.214 mmol) を加えた。反応物を 60 で 8 時間加熱した
。反応混合物を室温まで冷却した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム溶液および酢酸エ
チルを加えた。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥さ
せ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 1
00 % の EtOAc) により精製して (Z) - 2 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオ
キシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタ
ノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 2 - (((tert - ブ
チルジメチルシリル) オキシ) イミノ) アセトアミド (32 mg、収率 30.8 %) を白
色の固体として得た。MS : 485 ES + (C₂₃H₃₂N₆O₄Si) 。

10

【 0377 】

Int - 137

(Z) - 2 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4
, 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3]
ジアゼピン - 8 - イル) - 2 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) イミノ
) アセトアミド (Int - 136、32 mg、0.066 mmol) を酢酸エチル (5 mL)
およびメタノール (2.5 mL) に溶かした溶液に窒素を 3 回パージし、10 % Pd
/ C (19.02 mg、0.0198 mmol) を加えた。反応混合物に窒素を 3 回パージ
し、次いで水素雰囲気下、周囲温度で 30 分間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過
した。ろ液を濃縮して (Z) - 2 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) イ
ミノ) - 2 - ((4 R , 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6
, 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピ
ン - 8 - イル) アセトアミド (25 mg、95.9 %) を白色の固体として得た。MS :
395 ES + (C₁₆H₂₆N₆O₄Si) 。

20

【 0378 】

Int - 138

(Z) - 2 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) イミノ) - 2 - ((4 R
, 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ -
1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) アセト
アミド (Int - 137、25 mg、0.063 mmol) のビリジン (2 mL) 溶液に
三酸化硫黄ビリジン錯体 (30.3 mg、0.19 mmol) を加えた。反応混合物を室
温で 3 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。この物質を DCM で研和し、固体をろ過
により除去した。ろ液を濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー
(DCM 中 0 ~ 100 % のアセトン) により精製して (4 R , 8 S) - 8 - ((Z) - 2
- アミノ - 1 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシイミノ) - 2 - オキソエ
チル - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3
, 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (20 mg、66.5 %)
を白色の固体として得た。MS : 473 ES - (C₁₆H₂₆N₆O₇SiS) 。

30

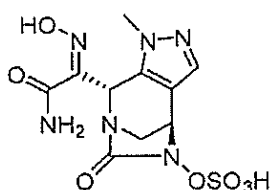
40

【 0379 】

実施例 67

【 0380 】

【 化 74 】



50

【0381】

攪拌している(4R, 8S) - 8 - ((Z) - 2 - アミノ - 1 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシミノ) - 2 - オキシエチル - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 5(6H) - イル硫酸水素(Int - 138、20mg、0.042mmol)のDCM(5mL)溶液にTBAT(27.3mg、0.051mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を除去した。得られた固体をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中0~100%のアセトン)により精製して(4R, 8S) - 8 - ((Z) - 2 - アミノ - 1 - (ヒドロキシミノ) - 2 - オキシエチル - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 5(6H) - イル硫酸水素をテトラブチルアンモニウム塩(14mg、71.1%)として得た。MS: 359 ES - (C₁₀H₁₂N₆O₇S)¹H NMR(300MHz, DMSO - d₆): 0.94(m, 10H); 1.30(m, 7H); 1.58(m, 7H); 3.04 - 3.40(m, 9H); 3.56(s, 3H); 4.70(m, 1H); 5.47(s, 1H); 7.36(s, 1H); 7.79(m, 2H); 11.86(s, 1H)化合物/テトラブチルアンモニウム比(1:0.9)。

10

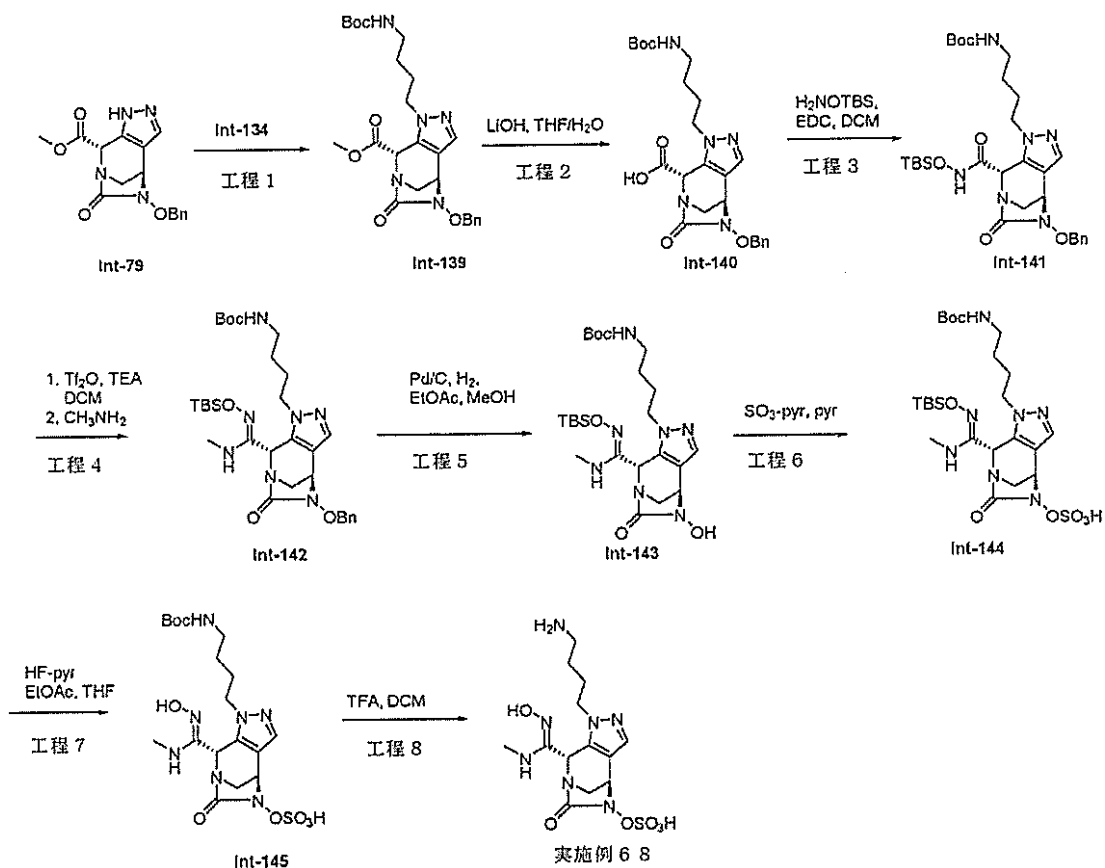
【0382】

スキーム30

【0383】

【化75】

20



30

40

【0384】

Int - 139

攪拌しているメチル((4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 8 - カルボキシレート(Int - 79、700mg、2.13mmol)のDMF

50

(8 m L) 溶液に 4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチルメタンスルホ
 ナート (I n t - 1 3 4 , 1 4 2 4 m g , 2 . 1 3 m m o l) および $C s_2 C O_3$ (4 .
 1 7 g , 1 2 . 8 m m o l) を加えた。反応物を 8 0 で 2 0 分間加熱し、室温まで冷却
 した。反応混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄
 し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマ
 トグラフィー (ヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % の E t O A c) により精製してメチル ((4 R ,
 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミ
 ノ) ブチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾ
 ロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシレート (2 3 0 m g , 収率 2 1
 . 6 %) を白色の固体として得た。MS : 5 0 0 E S + ($C_{25}H_{33}N_5O_6$) 。

10

【 0 3 8 5 】

I n t - 1 4 0

メチル ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (4 - ((t e r t - ブトキシ
 カルボニル) アミノ) ブチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 ,
 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシレート (I n
 t - 1 3 9 , 2 3 0 m g , 0 . 4 6 m m o l) を T H F (5 m L) および水 (1 m L) に
 溶かした 0 の溶液に水酸化リチウム (0 . 4 8 m L , 0 . 4 8 m m o l) を加えた。反
 応混合物を室温まで温め、室温で 1 時間攪拌した。T H F を除去した。水層に 1 N H C
 l を加えて pH 約 3 ~ 4 に調整し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナ
 トリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して (4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 -
 (4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 ,
 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン
 - 8 - カルボン酸 (2 0 0 m g , 8 9 . 5 %) を白色の固体として得た。MS : 4 8 6 E
 S + ($C_{24}H_{31}N_5O_6$) 。

20

【 0 3 8 6 】

I n t - 1 4 1

室温の (4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (4 - ((t e r t - ブトキシカ
 ルボニル) アミノ) ブチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7
 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボン酸 (I n t - 1 4
 0 , 2 0 0 m g , 0 . 4 1 m m o l) の D C M (5 m L) 溶液に O - (t e r t - ブチル
 ジメチルシリル) ヒドロキシルアミン (7 8 . 9 m g , 0 . 5 4 m m o l) および E D C
 (9 4 . 8 m g , 0 . 4 9 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 4 0 分間攪拌した。
 反応混合物を直接シリカゲルにかけ、フラッシュクロマトグラフィー (2 0 g シリカゲル
 、 0 % ~ 5 0 % の酢酸エチル / ヘキサン) により精製して t e r t - ブチル (4 - ((4
 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル)
 オキシ) カルバモイル) - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 -
 メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 1 - イル) ブチル) カルバマート
 (1 0 3 m g , 4 0 . 6 %) を白色の泡状物質として得た。MS : 6 1 5 E S + ($C_{30}H_{46}N_6O_6Si$) 。

30

【 0 3 8 7 】

I n t - 1 4 2

- 7 8 の t e r t - ブチル (4 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - (((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) カルバモイル) - 6 - オキソ - 4 , 5 ,
 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼ
 ピン - 1 - イル) ブチル) カルバマート (I n t - 1 4 1 , 1 0 0 m g , 0 . 1 6 m m o
 l) とトリエチルアミン (0 . 0 9 0 m L , 0 . 6 5 m m o l) の D C M (2 m L) 溶液
 にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0 . 0 5 5 m L , 0 . 3 3 m m o l) を加えた
 。反応混合物を 5 分間攪拌した。この溶液にメチルアミン (0 . 3 6 m L , 0 . 7 2 m m
 o l , T H F 中 2 N) を滴加した。次いで、反応混合物を放置して室温まで温め、2 時間
 攪拌した。反応混合物を D C M で希釈し、飽和塩化アンモニウム溶液で 1 回洗浄した。有

40

50

機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0%～50%の酢酸エチル/ヘキサン）により *tert*-ブチル（4-（（4*R*, 8*S*）-5-（ベンジルオキシ）-8-（（*Z*）-*N*'-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）-*N*-メチルカルバムイミドイル）-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1*H*-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-*e*][1, 3]ジアゼピン-1-イル）ブチル）カルバマートを白色の泡状物質（18 mg、17.7%）として得た。MS：628 ES + (C₃₁H₄₉N₇O₅Si)。

【0388】

Int-143

tert-ブチル（4-（（4*R*, 8*S*）-5-（ベンジルオキシ）-8-（（*Z*）-*N*'-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）-*N*-メチルカルバムイミドイル）-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1*H*-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-*e*][1, 3]ジアゼピン-1-イル）ブチル）カルバマート（Int-142、18 mg、0.0287 mmol）の酢酸エチル（3 mL）溶液を窒素で脱気し、Pd/C（3.6 mg、0.0057 mmol）を加えた。混合物を再び脱気し、水素バルーン下に置いた。反応混合物を2時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して *tert*-ブチル（4-（（4*R*, 8*S*）-8-（（*Z*）-*N*'-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）-*N*-メチルカルバムイミドイル）-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1*H*-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-*e*][1, 3]ジアゼピン-1-イル）ブチル）カルバマート（14 mg、収率90.8%）を無色の油として得た。MS：538 ES + (C₂₄H₄₃N₇O₅Si)。

【0389】

Int-144

室温の *tert*-ブチル（4-（（4*R*, 8*S*）-8-（（*Z*）-*N*'-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）-*N*-メチルカルバムイミドイル）-5-ヒドロキシ-6-オキソ-4, 5, 6, 8-テトラヒドロ-1*H*-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-*e*][1, 3]ジアゼピン-1-イル）ブチル）カルバマート（Int-143、14 mg、0.03 mmol）のピリジン（2 mL）溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体（33.15 mg、0.21 mmol）を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いでDCMで希釈し、ろ過して固体を除去した。ろ液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（DCM中0～100%のアセトン）により精製して（4*R*, 8*S*）-1-（4-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）-8-（（*Z*）-*N*'-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）-*N*-メチルカルバムイミドイル）-6-オキソ-4, 8-ジヒドロ-1*H*-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-*e*][1, 3]ジアゼピン-5（6*H*）-イル硫酸水素（13 mg、80.8%）を無色の油として得た。MS：616 ES - (C₂₄H₄₃N₇O₈SiS)。

【0390】

Int-145

（4*R*, 8*S*）-1-（4-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）-8-（（*Z*）-*N*'-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）-*N*-メチルカルバムイミドイル）-6-オキソ-4, 8-ジヒドロ-1*H*-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-*e*][1, 3]ジアゼピン-5（6*H*）-イル硫酸水素（Int-144、13 mg、0.021 mmol）を酢酸エチル（1 mL）およびTHF（0.5 mL）に溶かした室温の溶液にHF・ピリジン（0.0006 mL、0.023 mmol）を加えた。反応混合物を30分間攪拌した。30分後、反応混合物を濃縮して（4*R*, 8*S*）-1-（4-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）-8-（（*Z*）-*N*'-ヒドロキシ-*N*-メチルカルバムイミドイル）-6-オキソ-4, 8-ジヒドロ-1*H*-4, 7-メタノピラゾロ[3, 4-*e*][1, 3]ジアゼピン-5（6*H*）-イル硫酸水素（11 mg、100%）を白色の固体として得た。MS：504 ES + (C₁₈H₂₉N₇O₈S)。

10

20

30

40

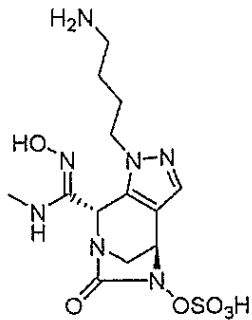
50

【 0 3 9 1 】

実施例 6 8

【 0 3 9 2 】

【 化 7 6 】



10

【 0 3 9 3 】

0 の (4 R , 8 S) - 1 - (4 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) - 8 - ((Z) - N ' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (I n t - 1 4 5 , 1 0 m g , 0 . 0 1 9 9 m m o l) の D C M (1 m L) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0 . 0 7 6 m L , 0 . 9 9 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を D C M 数回濃縮して過剰の T F A を除去した。残渣を p H 約 7 の緩衝液に溶かし、逆相クロマトグラフィー (S e p a b e a d s , 0 ~ 5 0 % の A C N / 水) により精製して (4 R , 8 S) - 1 - (4 - アミノブチル) - 8 - ((Z) - N ' - ヒドロキシ - N - メチルカルバムイミドイル) - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (3 . 5 m g , 3 7 . 1 %) を白色の固体として得た。M S : 4 0 4 E S + (C 1 3 H 2 1 N 7 O 6 S) ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D 2 O) : 1 . 4 2 - 1 . 7 5 (m , 2 H) ; 1 . 7 9 - 2 . 0 4 (m , 2 H) ; 2 . 9 4 (m , 2 H) ; 3 . 1 0 (s , 3 H) ; 3 . 5 1 - 3 . 7 2 (m , 2 H) ; 3 . 8 8 - 4 . 1 4 (m , 2 H) ; 4 . 9 9 (m , 1 H) ; 5 . 6 2 (s , 1 H) ; 7 . 6 9 (s , 1 H) 。

20

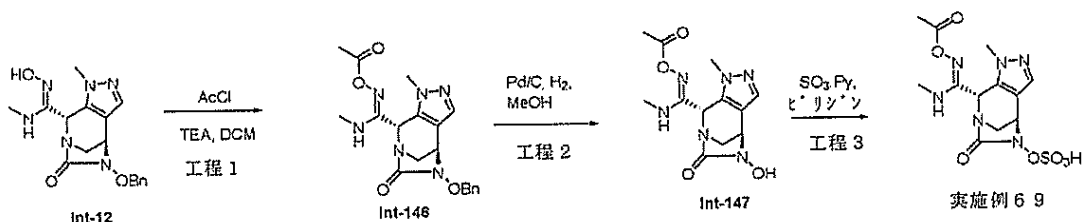
30

【 0 3 9 4 】

スキーム 3 1

【 0 3 9 5 】

【 化 7 7 】



40

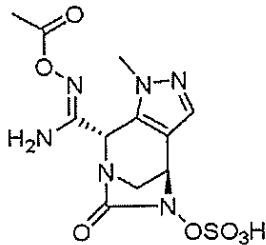
【 0 3 9 6 】

I n t - 1 4 6

攪拌している (4 R , 8 S , Z) - 5 - (ベンジルオキシ) - N ' - ヒドロキシ - N , 1 - ジメチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - カルボキシイミドアミド (I n t - 1 2 , 1 1 0 m g , 0 . 3 1 m m o l) の D C M (1 0 m L) 溶液に T E A (0 . 0 6 4 m L , 0 . 4 6 m m o l) および塩化アセチル (0 . 0 2 9 m L , 0 . 3 7 m m o l) を加えた。反応物を室温で 3 0 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加えて反応を停止させた。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して

50

【化 7 9】



【 0 4 0 3】

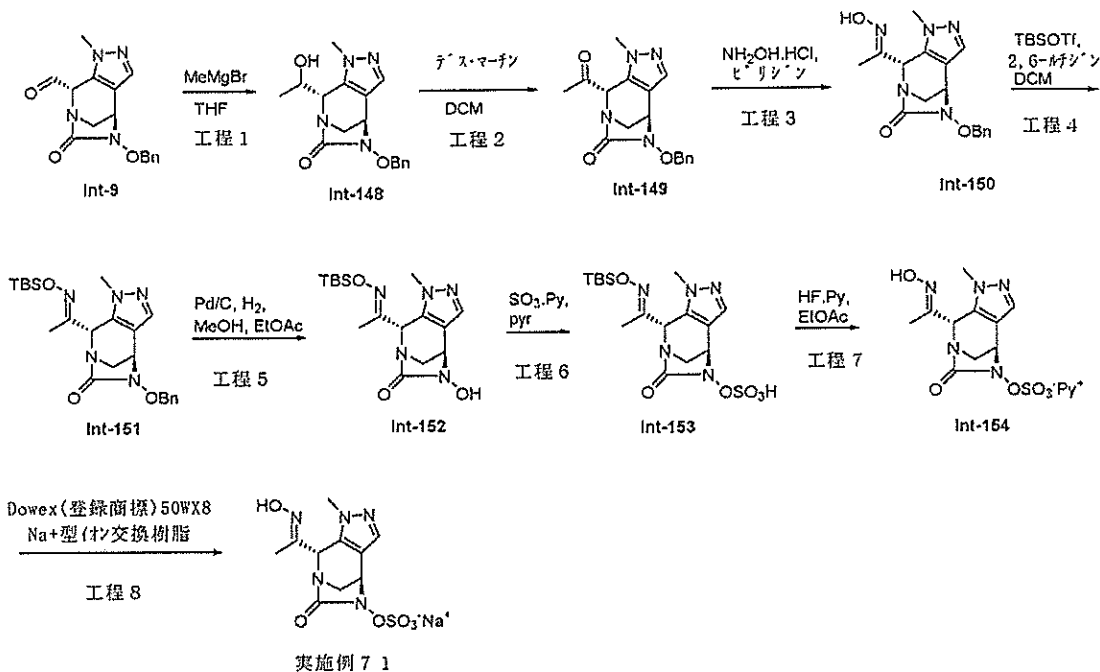
実施例 69 に関して示したものと同一反応に従い、スキーム 1 の工程 12 でアンモニアの THF 溶液を用いて (4R, 8S) - 8 - ((Z) - N' - アセトキシカルバムイミドイル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 8 - ジヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 5 (6H) - イル硫酸水素ピリジウムを合成した。MS 373 ES - (C₁₁H₁₄N₆O₇S)¹H NMR 300 MHz, DMSO - d₆) : 2.03 (s, 3H); 3.34 (m, 2H); 3.68 (s, 3H); 4.67 (m, 1H); 5.22 (s, 1H); 6.84 (bs, 2H); 7.31 (s, 1H); 7.90 (m, 3H); 8.39 (m, 1.5H); 8.86 (m, 3H) 化合物 / ピリジン比 (1 : 1.5)。

【 0 4 0 4】

スキーム 32

【 0 4 0 5】

【化 8 0】



【 0 4 0 6】

Int - 148

攪拌している 0 の (4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - カルボアルデヒド (Int - 9、200 mg、0.64 mmol) の THF (10 mL) 溶液に MeMgBr (0.38 mL、1.15 mmol、Et₂O 中 3N) を滴加した。反応物を 0 で 4 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加えて反応を停止させた。酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無

水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して(4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6 H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 6 - オン(100 mg、47.6%)を白色の固体として得た。これを次の工程に直接使用した。MS: 329 ES + (C₁₇H₂₀N₄O₃)。

【0407】

Int - 149

周囲温度の(4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6 H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 6 - オン(Int - 148、100 mg、0.30 mmol)のジクロロメタン(10 mL)溶液にデス・マーチンペルヨージン(155 mg、0.37 mmol)を加えた。反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液(1N)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、15分間攪拌した。二相性の混合物を分離し、ジクロロメタンで水性抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(0%~100%の酢酸エチル/ヘキサン)により(4R, 8S) - 8 - アセチル - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6 H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 6 - オン(40 mg、40.2%)を白色の固体として得た。MS: 327 ES + (C₁₇H₁₈N₄O₃)。

【0408】

Int - 150

周囲温度の(4R, 8S) - 8 - アセチル - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6 H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 6 - オン(Int - 149、40 mg、0.12 mmol)のピリジン(2 mL)溶液に塩酸ヒドロキシルアミン(10.2 mg、0.15 mmol)を加えた。反応混合物を30分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して(4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - (E) - 1 - (ヒドロキシイミノ)エチル - 1 - メチル - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6 H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 6 - オン(30 mg、71.7%)を白色の固体として得た。これを次の工程に直接使用した。MS: 342 ES + (C₁₇H₁₉N₅O₃)。

【0409】

Int - 151

0 の(4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - (E) - 1 - (ヒドロキシイミノ)エチル - 1 - メチル - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6 H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 6 - オン(Int - 150、30 mg、0.088 mmol)のDCM(5 mL)溶液にtert - ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート(0.022 mL、0.097 mmol)および2, 6 - ルチジン(0.012 mL、0.11 mmol)を加えた。反応混合物を室温まで温め、2時間攪拌した。DCMおよび飽和塩化アンモニウム溶液を加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~100%のEtOAc/ヘキサン)により精製して(4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - (E) - 1 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)イミノ)エチル - 1 - メチル - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ - 6 H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 6 - オン(25 mg、62.4%)を白色の固体として得た。MS: 456 ES + (C₂₃H₃₃N₅O₃Si)。

【0410】

Int - 152

(4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 8 - (E) - 1 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)イミノ)エチル - 1 - メチル - 1, 4, 5, 8 - テトラヒドロ

10

20

30

40

50

- 6 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 6 - オン (I n t - 1 5 1 , 2 5 m g , 0 . 0 5 5 m m o l) の M e O H (1 0 m L) 溶液に窒素を 3 回パージし、10% Pd / C (5 . 8 4 m g , 0 . 0 0 5 5 m m o l) を加えた。反応混合物に窒素を 3 回パージし、次いで水素雰囲気下、周囲温度で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して (4 R , 8 S) - 8 - ((E) - 1 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) イミノ) エチル) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 8 - テトラヒドロ - 6 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 6 - オン (1 7 m g , 8 4 . 7 %) を白色の固体として得た。M S : 3 6 6 E S + (C 1 6 H 2 7 N 5 O 3 S i) 。

【 0 4 1 1 】

I n t - 1 5 3

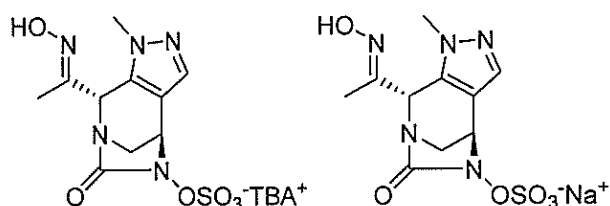
周囲温度の (4 R , 8 S) - 8 - ((E) - 1 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) イミノ) エチル) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 1 , 4 , 5 , 8 - テトラヒドロ - 6 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 6 - オン (I n t - 1 5 2 , 1 7 m g , 0 . 0 4 7 m m o l) のピリジン (2 m L) 溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (1 3 3 8 m g , 8 . 4 1 m m o l) を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この物質を D C M で研和し、固体をさらにろ過により除去した。ろ液を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0 % ~ 1 0 0 % のアセトン / D C M) により精製して (4 R , 8 S) - 8 - ((E) - 1 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) イミノ) エチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (1 8 m g , 8 6 . 9 %) を白色の固体として得た。M S : 4 4 6 E S + (C 1 6 H 2 7 N 5 O 6 S S i) 。

【 0 4 1 2 】

I n t - 1 5 4 および実施例 7 1

【 0 4 1 3 】

【 化 8 1 】



【 0 4 1 4 】

周囲温度の (4 R , 8 S) - 8 - ((E) - 1 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) イミノ) エチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素 (I n t - 1 5 3 , 1 8 m g , 0 . 0 4 0 m m o l) の T H F (2 m L) 溶液に T B A F (0 . 0 1 4 m L , 0 . 0 4 9 m m o l , T H F 中 1 N) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (S e p a b e a d s , 0 ~ 5 0 % の A C N / 水) により精製して (4 R , 8 S) - 8 - ((E) - 1 - (ヒドロキシイミノ) エチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6 H) - イル硫酸水素のテトラブチルアンモニウム塩 I n t - 1 5 4 を白色の固体として得た。次いで、これを水 (2 m L) に溶かし、Dowex (登録商標) 5 0 W X 8 N a ⁺ 型イオン交換樹脂カートリッジで溶離液の水により溶離させた。生成物を含む画分をプールし、凍結乾燥させて (4 R , 8 S) - 8 - ((E) - 1 - (ヒドロキシイミノ) エチル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 8 - ジヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 5 (6

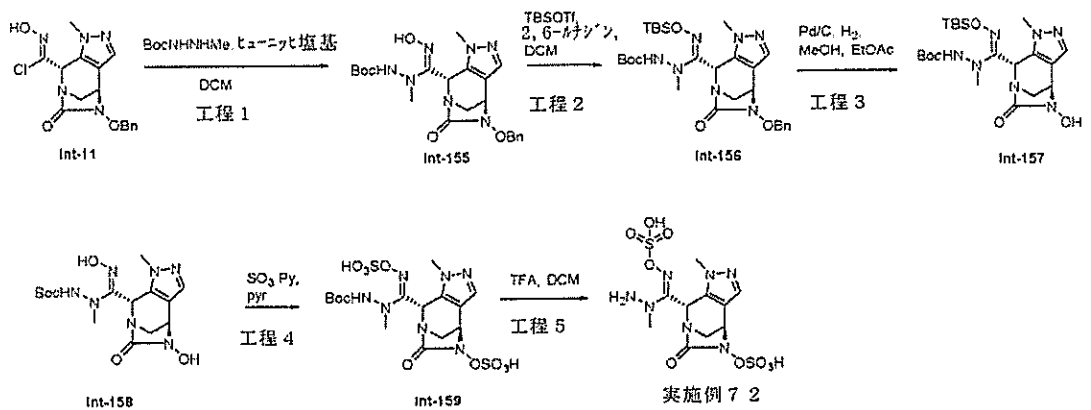
H) - イル硫酸水素のナトリウム塩 (10 mg、67.2%) を白色の固体として得た。
 MS: 332 ES + (C₁₀H₁₃N₅O₆S)¹HNMR (300 MHz, DMSO-d₆) : 3.04 (m, 1H); 3.25 (m, 1H); 3.30 (s, 3H); 3.54 (s, 3H); 4.62 (m, 1H); 5.23 (s, 1H); 7.30 (s, 1H); 11.16 (s, 1H)。

【0415】

スキーム 33

【0416】

【化82】



【0417】

Int-155

室温の((4R, 8S, Z)-5-(ベンジルオキシ)-N-ヒドロキシ-1-メチル-6-オキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-カルビミドイルクロリド(Int-11、80 mg、0.221 mmol)のDCM(10 mL)溶液にtert-ブチルN-(メチルアミノ)カルバマート(48.5 mg、0.332 mmol)およびヒューニツヒ塩基(85.7 mg、0.66 mmol)を加えた。反応混合物を周囲温度で30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液およびDCMを加えた。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮してtert-ブチル2-((Z)-((4R, 8S)-5-(ベンジルオキシ)-1-メチル-6-オキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-イル)(ヒドロキシイミノ)メチル)-2-メチルヒドラジン-1-カルボキシレート(60 mg、57.5%)を白色の固体として得た。これを次の工程に直接使用した。MS: 357 ES + (C₂₂H₂₉N₇O₅)。

【0418】

Int-156

0 のtert-ブチル2-((Z)-((4R, 8S)-5-(ベンジルオキシ)-1-メチル-6-オキソ-4,5,6,8-テトラヒドロ-1H-4,7-メタノピラゾロ[3,4-e][1,3]ジアゼピン-8-イル)(ヒドロキシイミノ)メチル)-2-メチルヒドラジン-1-カルボキシレート(Int-155、60 mg、0.127 mmol)のDCM(8 mL)溶液にtert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホナート(0.064 mL、0.28 mmol)および2,6-ルチジン(0.037 mL、0.32 mmol)を加えた。反応混合物を室温まで温め、室温で1時間攪拌した。DCMおよび飽和塩化アンモニウム溶液を加えた。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(0%~100%の酢酸エチル/ヘキサン)によりtert-ブチル(Z)-4-((4R, 8S)-5-(ベンジルオキシ)-1-メチル-6-オキソ-4,5,6,8-テトラヒド

10

20

30

40

50

口 - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 3 , 7 , 7 , 8 , 8 - ペンタメチル - 6 - オキサ - 2 , 3 , 5 - トリアザ - 7 - シラノン - 4 - エノアート (30 mg、収率 40.2%) を白色の固体として得た。MS : 586 ES + (C₂₈H₄₃N₇O₅Si)。

【 0419 】

Int - 157 および Int - 158

tert - ブチル (Z) - 4 - ((4 R , 8 S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 3 , 7 , 7 , 8 , 8 - ペンタメチル - 6 - オキサ - 2 , 3 , 5 - トリアザ - 7 - シラノン - 4 - エノアート (Int - 156、28 mg、0.0478 mmol) を MeOH (2 mL) および酢酸エチル (4 mL) に溶かした溶液に窒素を 3 回パージし、10% Pd / C (10.1 mg、0.0096 mmol) を加えた。反応混合物に窒素を 3 回パージし、次いで水素雰囲気下、周囲温度で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して tert - ブチル (Z) - 4 - ((4 R , 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 3 , 7 , 7 , 8 , 8 - ペンタメチル - 6 - オキサ - 2 , 3 , 5 - トリアザ - 7 - シラノン - 4 - エノアート (Int - 157)、MS : 496 ES + (C₂₁H₃₇N₇O₅Si) と tert - ブチル 2 - ((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (ヒドロキシイミノ) メチル) - 2 - メチルヒドラジン - 1 - カルボキシラート (Int - 158) の混合物を白色の固体 (18 mg) として得た。MS : 382 ES + (C₁₅H₂₃N₇O₅)。

【 0420 】

Int - 159

周囲温度の tert - ブチル (Z) - 4 - ((4 R , 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) - 3 , 7 , 7 , 8 , 8 - ペンタメチル - 6 - オキサ - 2 , 3 , 5 - トリアザ - 7 - シラノン - 4 - エノアート (Int - 157) と tert - ブチル 2 - ((Z) - ((4 R , 8 S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキサ - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) (ヒドロキシイミノ) メチル) - 2 - メチルヒドラジン - 1 - カルボキシラート (Int - 158) の混合物 (18 mg) のピリジン (2 mL) 溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (17.3 mg、0.11 mmol) を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。これを DCM で研和し、固体をろ過により除去した。ろ液を濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー (Sepabeads、0 ~ 50% の ACN / 水) により精製して (((Z) - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - メチルヒドラジンイル) ((4 R , 8 S) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (スルホオキシ) - 4 , 5 , 6 , 8 - テトラヒドロ - 1 H - 4 , 7 - メタノピラゾロ [3 , 4 - e] [1 , 3] ジアゼピン - 8 - イル) メチレン) アミノ) オキシ) スルホン酸 (18 mg、86.9%) を白色の固体として得た。MS : 539 ES - (C₁₅H₂₃N₇O₁₁S₂)。

【 0421 】

実施例 72

【 0422 】

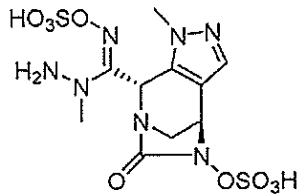
10

20

30

40

【化 8 3】



【 0 4 2 3】

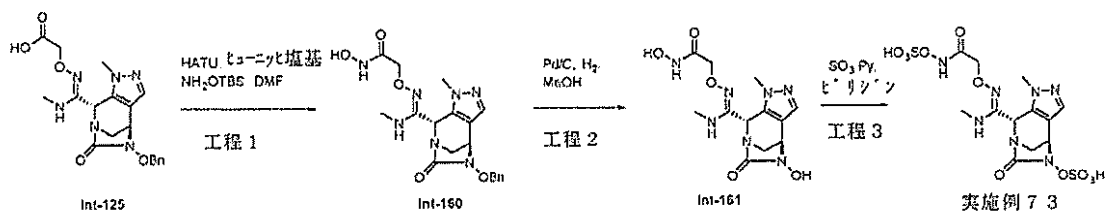
室温の(((Z) - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 1 - メチルヒドラジンイル) ((4R, 8S) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (スルホオキシ) - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 8 - イル)メチレン)アミノ)オキシ)スルホン酸(Int - 159、2mg、0.037mmol)のDCM(2mL)溶液にトリフルオロ酢酸(0.0283mL、0.369mmol)を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物をDCMで数回濃縮して過剰のTFAを除去した。残渣をACN/水に溶かし、凍結乾燥機で乾燥させて(((Z) - ((4R, 8S) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (スルホオキシ) - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 8 - イル) (1 - メチルヒドラジンイル)メチレン)アミノ)オキシ)スルホン酸のTFA塩(2.2mg、100%)を白色の固体として得た。MS: 442 ES + (C₁₀H₁₅N₇O₉S₂)¹HNMR(300MHz, D₂O): 3.23 - 4.95(m, 8H); 5.02(m, 1H); 5.99(m, 1H); 7.67(s, 1H); 8.09(m, 1.36H); 8.66(m, 0.68H); 8.80(m, 1.36H)化合物/ピリジン比(1:0.68)。

【 0 4 2 4】

スキーム 3 4

【 0 4 2 5】

【化 8 4】



【 0 4 2 6】

Int - 160

0 の2 - (((Z) - ((4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ)メチレン)アミノ)オキシ)酢酸(Int - 125、60mg、0.14mmol)のDMF(3mL)溶液にHATU(110mg、0.29mmol)、O - (tert - ブチルジメチルシリル)ヒドロキシアミン(31.9mg、0.22mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.050mL、0.299mmol)を加えた。反応混合物を室温まで温め、室温で30分間攪拌した。酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム溶液を加えた。有機層を分離し、水、ブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをフラッシュクロマトグラフィー(0 ~ 100%のアセトン/DCM)により精製して2 - (((Z) - ((4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ[3, 4 - e][1, 3]ジアゼピ

ン - 8 - イル) (メチルアミノ)メチレン)アミノ)オキシ) - N - ヒドロキシアセトアミド (30 mg、収率 48.3%) を白色の固体として得た。MS: 430 ES⁺ (C₁₉H₂₇N₃O₅)。

【0427】

Int - 161

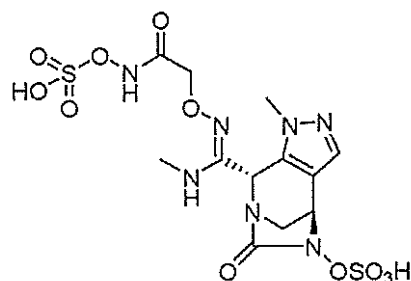
2 - (((Z) - (4R, 8S) - 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ)メチレン)アミノ)オキシ) - N - ヒドロキシアセトアミド (Int - 160、25 mg、0.058 mmol) の MeOH (3 mL) 溶液に窒素を 3 回パージし、10% Pd/C (6.19 mg、0.0058 mmol) を加えた。反応混合物に窒素を 3 回パージし、次いで水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過した。ろ液を濃縮して N - ヒドロキシ - 2 - (((Z) - (4R, 8S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ)メチレン)アミノ)オキシ)アセトアミド (16 mg、80.9%) を白色の固体として得た。MS: 338 ES⁻ (C₁₂H₁₇N₇O₅)。

【0428】

実施例 73

【0429】

【化 85】



【0430】

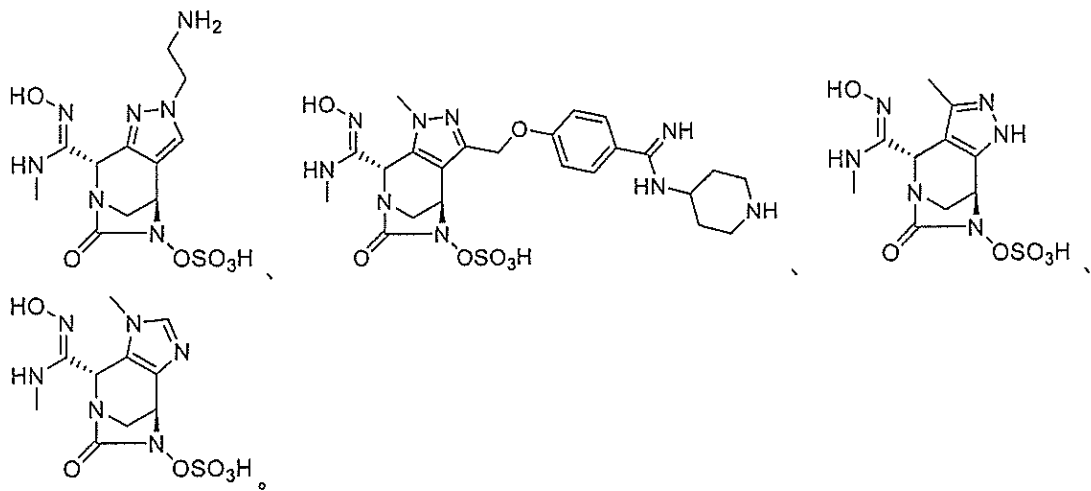
室温の N - ヒドロキシ - 2 - (((Z) - (4R, 8S) - 5 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ)メチレン)アミノ)オキシ)アセトアミド (Int - 161、16 mg、0.047 mmol) のピリジン (2 mL) 溶液に三酸化硫黄ピリジン錯体 (22.5 mg、0.14 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この物質を DCM で研和し、固体をろ過により除去した。ろ液を濃縮して粗生成物を得た。これを逆相クロマトグラフィー (Sepabeads、0 ~ 50% の ACN / 水) により 2 回精製して ((2 - (((Z) - (4R, 8S) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 5 - (スルホオキシ) - 4, 5, 6, 8 - テトラヒドロ - 1H - 4, 7 - メタノピラゾロ [3, 4 - e] [1, 3] ジアゼピン - 8 - イル) (メチルアミノ)メチレン)アミノ)オキシ)アセトアミド)オキシ)スルホン酸ピリジウム (6 mg、21.6%) を白色の固体として得た。MS: 498 ES⁻ (C₁₂H₁₇N₇O₁₁S₂)¹HNMR (300 MHz, D₂O) : 3.13 (s, 3H); 3.58 (m, 2H); 3.64 (s, 3H); 4.50 (m, 2H); 4.98 (m, 1H); 5.72 (s, 1H); 7.67 (s, 1H); 8.11 (m, 2H); 8.67 (m, 1H); 8.82 (m, 2H) 化合物 / ピリジン比 (1 : 1)。

【0431】

本明細書に記載される方法と同じ方法または文献にみられる方法に従って、以下の追加的化合物を作製することができる：

【 0 4 3 2 】

【 化 8 6 】



10

【 0 4 3 3 】

緑膿菌 (*P. aeruginosa*) PBP 1a、PBP 2およびPBP 3に関するアシル化速度定数の測定

BOCILLIN FL ペニシリン蛍光異方性アッセイ法 (Anal. Biochem. 463, 15-22 (2014)) を用いて、緑膿菌 (*P. aeruginosa*) 由来の PBP 1a、PBP 2およびPBP 3のアシル化二次速度定数を測定した。いずれの場合もBOCILLIN FL (Thermo-Fisher Scientific社、ウォルサム、マサチューセッツ州) の濃度を30 nMとした。PBP濃度については、緑膿菌 (*P. aeruginosa*) PBP 1aおよびPBP 3を60 nM、緑膿菌 (*P. aeruginosa*) PBP 2を300 nMとした。アッセイ緩衝液は0.01% Triton X-100を含む0.1 Mリン酸ナトリウムとした。pHについては、pHを6.2とした緑膿菌 (*P. aeruginosa*) PBP 2を除いて、いずれのPBPも7.0とした。化合物の連続2倍希釈を用い、緑膿菌 (*P. aeruginosa*) PBP の濃度を328 ~ 0.02 μ Mの範囲とした。下の表5に結果を示す。

20

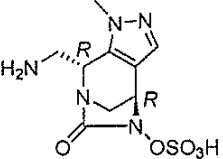
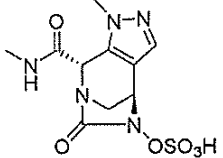
30

【 0 4 3 4 】

40

50

【表 5 - 1】

実施例番号	PBP1a アシル化速度、 $k_{(on)} (M^{-1} \cdot s^{-1})$	PBP2 アシル化速度、 $k_{(on)} (M^{-1} \cdot s^{-1})$	PBP3 アシル化速度、 $k_{(on)} (M^{-1} \cdot s^{-1})$
 対照薬 1 (キラル)	*	***	*
 対照薬 2 (ラセミ trans)	*	*	**
1	**	*	***
2	**	*	***
3	*	*	**
4	**	*	***
5	**	*	**
6	*	*	**
7	*	*	**
8	*	*	*
9	**	*	**
10	*	*	**
11	**	*	***
12	**	*	**
13	*	*	**
14	**	*	***
15	**	NT	***
16	**	NT	***
17	**	NT	***
18	**	NT	***
19	**	NT	***
20	**	NT	***
21	**	NT	***
22	**	NT	***
23	**	NT	***
24	**	NT	***
25	**	NT	***
26	**	NT	***
27	**	NT	***

【 0 4 3 5 】

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

28	**	NT	***
29	**	NT	***
30	**	NT	***
31	**	NT	***
32	**	NT	***
33	**	NT	***
34	**	NT	***
35	*	*	**
36	**	*	**
37	*	*	**
38	*	*	*
39	*	*	**
40	**	*	***
41	*	*	**
42	**	NT	***
43	**	NT	***
44	**	NT	***
45	**	NT	***
46	**	NT	***
47	**	*	***
48	*	NT	***
49	*	NT	***
50	**	NT	***
51	**	*	**
52	**	*	**
53	**	*	**
54	*	NT	***
55	*	*	*
56	**	*	**
57	**	NT	***
58	*	NT	***
59	**	NT	***
60	*	NT	***
61	*	NT	**
62	**	NT	***
63	**	NT	***
64	**	NT	**
65	**	NT	**
66	**	*	**
67	*	*	**
68	*	*	**
69	**	NT	***
70	*	*	**
71	*	*	**
72	**	*	***
73	**	NT	***

PBP1aのアシル化速度では、*は $k_{(on)} < 100 M^{-1} \cdot s^{-1}$ を表し、**は $100 \sim 10,000 M^{-1} \cdot s^{-1}$ の $k_{(on)}$ を表し、***は $k_{(on)} > 10,000 M^{-1} \cdot s^{-1}$ を表し；PBP2のアシル化速度では、*は $k_{(on)} < 100 M^{-1} \cdot s^{-1}$ を表し、**は $100 \sim 5,000 M^{-1} \cdot s^{-1}$ の $k_{(on)}$ を表し、***は $k_{(on)} > 5,000 M^{-1} \cdot s^{-1}$ を表す。

s^{-1} を表し；PBP3のアシル化速度では、*は $k_{(on)} < 100 M^{-1} \cdot s^{-1}$ を表し、*は $100 \sim 10,000 M^{-1} \cdot s^{-1}$ の $k_{(on)}$ を表し、***は $k_{(on)} > 10,000 M^{-1} \cdot s^{-1}$ を表す。NT：試験を実施していない。

【0436】

グラム陰性臨床分離株に対するMIC

臨床・検査標準協会ガイドライン（CLSI）のプロス微量希釈法（CLSI M07-A10）を用いて、緑膿菌（*P. aeruginosa*）および化合物に対する最小阻害濃度（MIC）値を求めた。結果を下の表6に示す。

【0437】

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

実施例番号	<i>P. aeruginosa</i> WT (PAO1) MIC (mg/L)
<p>対照薬 (キラル)</p>	***
<p>対照薬 2 (ラセミ trans)</p>	*
1	***
2	*
3	*
4	*
5	*
6	**
7	**
8	*
9	***
10	*
11	**
12	*
13	*
14	***
15	*
16	**
17	**
18	***
19	***
20	**
21	*
22	**
23	**
24	***
25	***
26	***
27	**

【 0 4 3 8 】

10

20

30

40

50

【表 6 - 2】

28	***
29	***
30	***
31	**
32	*
33	**
34	**
35	*
36	*
37	*
38	*
39	*
40	***
41	*
42	**
43	*
44	*
45	*
46	**
47	***
48	**
49	***
50	***
51	*
52	*
53	*
54	**
55	*
56	*
57	***
58	***
59	***
60	**
61	**
62	***
63	**
64	*
65	*
66	*
67	*
68	***
69	*
70	*
71	**
72	*
73	**

*はMIC > 16 mg/Lを表し、**は8 ~ 16 mg/LのMICを表し、***はMIC < 8 mg/Lを表す。

【0439】

大腸菌 (E. coli)、肺炎桿菌 (K. pneumoniae) および A. バウマンニ (A. baumannii) に対する最小阻害濃度 (MIC) 値を下の表 7 に示す。

【0440】

10

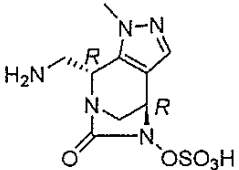
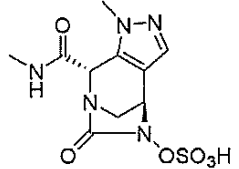
20

30

40

50

【表 7 - 1】

実施例番号	E. coli MIC (ATCC25922) (mg/L)	K. pneumoniae MIC (ATCC700603) (mg/L)	A. baumannii MIC (ARC3495) (mg/L)
 対照薬 1 (キラル)	***	***	*
 対照薬 2 (ラセミ trans)	***	*	*
1	***	***	***
2	**	**	**
3	***	***	*
4	***	*	*
5	***	*	*
6	**	*	*
7	**	**	*
8	***	*	*
9	***	**	**
10	**	**	*
11	***	***	**
12	***	*	*
13	***	*	*
14	***	***	**
15	***	*	*
16	**	*	*
17	**	**	*
18	***	**	**
19	**	*	**
20	**	*	**
21	***	*	*
22	***	**	*

【 0 4 4 1 】

【表 7 - 2】

23	**	**	*
24	**	**	**
25	**	*	**
26	***	***	***
27	***	*	*
28	***	*	**
29	**	*	**
30	**	*	**
31	***	*	*
32	***	*	*
33	**	*	**
34	**	*	*
35	***	*	*
36	***	*	*
37	***	*	*
38	**	*	*
39	***	*	*
40	***	***	***
41	***	*	*
42	**	*	**
43	***	*	*
44	**	*	*
45	***	*	*
46	**	**	*
47	***	***	***
48	***	*	*
49	**	**	**
50	***	***	**
51	***	*	*
52	***	*	*
53	***	*	*
54	***	*	*
55	***	*	*
56	***	*	*
57	**	**	**
58	**	**	**
59	**	*	**
60	***	*	*
61	***	*	*
62	**	**	*
63	***	*	*
64	***	*	*
65	***	*	*
66	***	*	*
67	***	*	*
68	**	*	**
69	**	**	*
70	**	*	*
71	**	*	*
72	***	*	*

73	**	**	*
----	----	----	---

*はMIC>16mg/Lを表し、**は8~16mg/LのMICを表し、***はMIC<8mg/Lを表す。

【0442】

類鼻疽菌 (*B. pseudomallei*)、鼻疽菌 (*B. mallei*)、野兔病菌 (*F. tularensis*)、ペスト菌 (*Y. pestis*) および炭疽菌 (*B. anthracis*) に対するMIC

実施例40は、類鼻疽菌 (*B. pseudomallei*)、鼻疽菌 (*B. mallei*)、野兔病菌 (*F. tularensis*)、ペスト菌 (*Y. pestis*) および炭疽菌 (*B. anthracis*) に対して阻害活性 (MIC<4mg/L) を示すことがわかった。

【0443】

10

20

30

40

50

緑膿菌 (*P. aeruginosa*) PBP 阻害剤の *in vivo* プロファイリング
対照薬 1 (PBP 2 標的化合物) および本開示の実施例 40 の緑膿菌 (*P. aeruginosa*) 臨床分離株 (ARC 6347、AmpC⁺、PoxB⁺) に対する *in vivo* 効果を好中球減少マウス大腿モデルで評価した。図 1 および 2 を参照されたい。実施例 40 と対照薬 1 との間の唯一の構造上の差は、アミノメチル基が N - メチル - アミドキシム基に置き換わっていることである。しかし、PBP 2 標的化合物 (対照薬 1) は活性を示さなかった (100% の MIC 超過時間の曝露でも静止が得られなかった) が、PBP 3 阻害化合物 (実施例 40) は強力な効果 (57% の MIC 超過時間の曝露で 2 Log (CFU/g) を上回る低下) を示した。

【0444】

Charles River Laboratories の雌 CD - 1 マウスを試験前 5 日間にわたって馴化させた。1 ケージあたり 5 匹を餌料と水を自由摂取させて飼育した。一過性の好中球減少症の状態を誘導するため、4 日目および 1 日目に、マウスにシクロホスファミドをそれぞれ 150 mg/kg および 100 mg/kg の用量で腹腔内に 2 回投与した。いずれの処置も、IACUC の方法およびガイドラインならびに OLAW の基準を用いて企業の動物福祉ポリシーに沿うよう実施した。感染させる緑膿菌 (*P. aeruginosa*) 株 ARC 6347 (AmpC⁺、PoxB⁺) を一晩の平板培養により調製した。平板培養物の一部を無菌生理食塩水に再懸濁させ、625 nm の OD が 0.1 になるよう調整した。調整した細菌懸濁液を感染接種材料約 5.0×10^5 CFU/マウスを目標にさらに希釈した。接種材料のプレートカウントを実施して接種材料濃度を確認した。調製した細菌接種材料 100 μ L をマウスの左右両方の大腿筋肉内に感染させた。被験物質、陽性対照の抗生物質 (レボフロキサシン) またはビヒクルを感染の 2 時間後から開始してマウスに投与した。実施例 40、対照薬 1 またはビヒクルを投与するマウスには、3 時間の間隔を空けて 10 mL/kg を皮下に 8 回投与した。レボフロキサシンを投与する動物には、感染の 2 時間後に 160 mg/kg を単回経口投与した。

【0445】

グループ / 濃度ごとに 3 匹の動物に投与した。マウス 3 匹からなる 1 グループを治療開始時 (T - Rx) に安楽死させ、CFU を求めた。感染の 26 時間後に残りのすべてのマウスを安楽死させた。両大腿を無菌的に取り出し、重量を計測し、均一の粘度にホモジナイズし、連続希釈し、細菌増殖培地上に置いた。一晩インキュベートした後、CFU を数えた。

【0446】

本願全体を通じて引用される全参考文献 (参考文献、発行済み特許、公開特許出願および同時係属特許出願を含む) の内容は、その全体が参照により明示的に本明細書に組み込まれる。特に明記されない限り、本明細書で使用される技術用語および科学用語は、当業者に一般的に知られている意味を有するものとする。

10

20

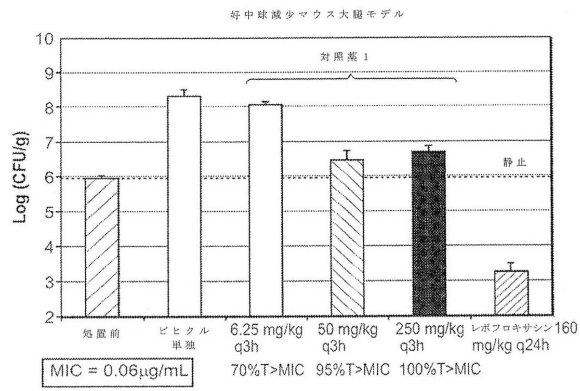
30

40

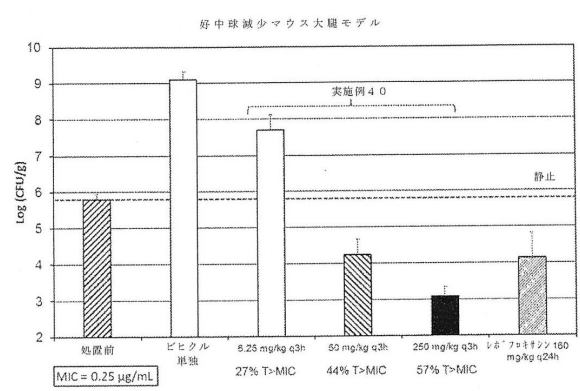
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/5395(2006.01)

F I

A 6 1 K 31/5395

弁理士 中濱 明子

(72)発明者 コミタ - プレボア, ジャネール

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 5 3 2, ノースバラ, プロスペクト・ストリート 1 1

(72)発明者 デュラン - レビル, トマス・フランソワ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 7 8, ベルモント, パーチ・ヒル・ロード 3 4

(72)発明者 ギュラー, サテニグ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5

(72)発明者 ロメロ, ジャン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 7 4, アーリントン, ラングリー・ロード 8

(72)発明者 シルベスター, マーク

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5

(72)発明者 トンマーシ, ルーベン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 7 7 5, ストウ, サラマンダー・レーン 1 6

(72)発明者 ベレス - ベガ, カミロ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5

(72)発明者 ウー, シャオユン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 5 8 1, ウェストボロー, ハンドレッズ・ロード 3

(72)発明者 チャン, ジン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 7 7 6, サドベリー, ラン・ブルック・サークル 1 1

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表 2 0 0 6 - 5 1 2 3 3 5 (J P , A)

特表 2 0 1 2 - 5 0 5 1 9 5 (J P , A)

特表 2 0 1 4 - 5 2 5 4 3 4 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)