

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7591155号
(P7591155)

(45)発行日 令和6年11月27日(2024.11.27)

(24)登録日 令和6年11月19日(2024.11.19)

(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	31/18 (2006.01)	A 6 1 P	31/18		
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/04		
A 6 1 K	31/551(2006.01)	A 6 1 K	31/551		
C 0 7 D	491/22 (2006.01)	C 0 7 D	491/22		
請求項の数 94 (全278頁) 最終頁に続く					
(21)出願番号 特願2023-543136(P2023-543136)			(73)特許権者 500029420		
(86)(22)出願日 令和4年1月18日(2022.1.18)			ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド		
(65)公表番号 特表2024-503116(P2024-503116 A)			アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3		
(43)公表日 令和6年1月24日(2024.1.24)			(74)代理人 100078282		
(86)国際出願番号 PCT/US2022/012773			弁理士 山本 秀策		
(87)国際公開番号 WO2022/159387			(74)代理人 100113413		
(87)国際公開日 令和4年7月28日(2022.7.28)			弁理士 森下 夏樹		
審査請求日 令和5年7月27日(2023.7.27)			(74)代理人 100181674		
(31)優先権主張番号 63/139,237			弁理士 飯田 貴敏		
(32)優先日 令和3年1月19日(2021.1.19)			(74)代理人 100181641		
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)			弁理士 石川 大輔		
(31)優先権主張番号 63/190,461			(74)代理人 230113332		
(32)優先日 令和3年5月19日(2021.5.19)					
最終頁に続く			最終頁に続く		

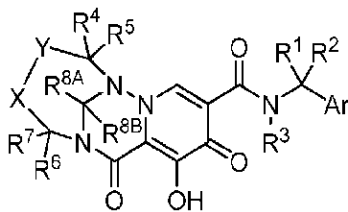
(54)【発明の名称】 置換ピリドトリアジン化合物及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物であって、

【化201】



式I

式中、

Arが、C₆～C₁₀アリール、又はN、O、及びSから選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する6～10員ヘテロアリールであり、前記C₆～C₁₀アリール又は6～10員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、及びC₁～C₆アルキルオキシからなる群から独立して選択される1～4個の置換基により置換されており、

R¹が、H、C₁～C₃アルキル、又はフェニルであり、

R^2 が、H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^3 が、H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^4 及び R^5 が、各々独立して、H、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は N、O 及び S から選択される 1 個、2 個、若しくは 3 個のヘテロ原子を含有する 6 ～ 10 員ヘテロアリールであり、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は 6 ～ 10 員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基により置換されているか、あるいは

R^4 及び R^5 が、一緒に連結して、N、O、及び S から選択される 1 個のヘテロ原子を含む 3 ～ 6 員炭素環式環又は 4 ～ 6 員複素環式環を形成し、

R^6 が、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

R^7 が、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

R^{8A} 及び R^{8B} が、独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はベンジルであり、

$-X-Y-$ が、 $-(CR^{13A}R^{13B})_p-CR^9=CR^{10}-$ であり、式中、

R^9 が、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシであり、

R^{10} が、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシであり、

R^{13A} 、及び R^{13B} が、各々独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

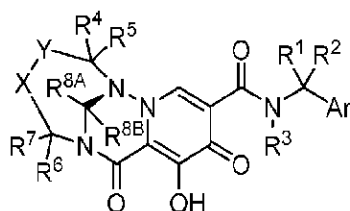
p が、0 又は 1 である、

化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

前記化合物が、式 I a の化合物である、

【化 202】

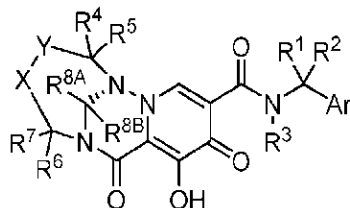


式Ia

あるいは

前記化合物が、式 I b の化合物である、

【化 203】



式Ib

請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

Ar が、C₆～C₁₀ アリール、又は N、O、及び S から選択される 1 個のヘテロ原子を含有する 6～10 員ヘテロアリールであり、前記 C₆～C₁₀ アリール又は 6～10 員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、C₁～C₆ アルキル、及び C₁～C₆ アルキルオキシからなる群から独立して選択される 1～4 個の置換基により置換されている、請求項 1～2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

Ar が、C₆～C₁₀ アリール、又は N、O、及び S から選択される 1 個のヘテロ原子を含有する 6～10 員ヘテロアリールであり、前記 C₆～C₁₀ アリール又は 6～10 員ヘテロアリールが、任意選択で、1～4 個のハロゲンにより置換されている、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 5】

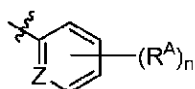
Ar が、C₆～C₁₀ アリール、又は N、O 及び S から選択される 1 個のヘテロ原子を含有する 6～10 員ヘテロアリールであり、前記 C₆～C₁₀ アリール又は 6～10 員ヘテロアリールが、任意選択で、Cl 及び F から独立して選択される 1～3 個の置換基により置換されている、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

Ar が、以下の式の基であり、

【化 204】

20



式中、Z が、N 又は CR^A であり、n が、0、1、2、3、又は 4 であり、各 R^A が、独立して、ハロゲン、C₁～C₆ アルキル、及び C₁～C₆ アルキルオキシである、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

Z が、CH 又は N である、請求項 6 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

Z が、CH である、請求項 6 若しくは 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

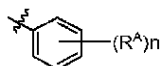
【請求項 9】

Z が、N である、請求項 6 若しくは 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

Ar が、

【化 205】



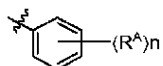
40

であり、n が、1、2、3、又は 4 であり、各 R^A が、独立して、ハロゲン及び C₁～C₆ アルキルオキシから選択される、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

Ar が、

【化 206】



であり、n が、1、2、3、又は 4 であり、各 R^A が、独立して、ハロ又は -O-C₁-

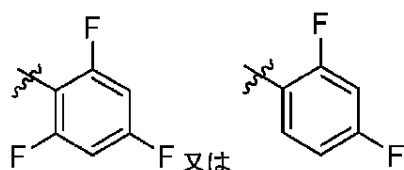
50

4 アルキルである、請求項 1 ～ 8 及び 10 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

Ar が、

【化 207】



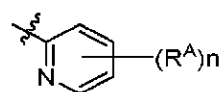
10

である、請求項 1 ～ 8、10、及び 11 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

Ar が、

【化 208】



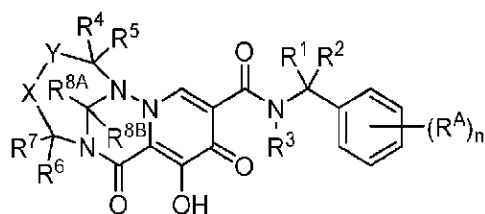
20

であり、n が、1、2、又は 3 であり、各 R^A が、独立して、フルオロ又はクロロである、請求項 1 ～ 7 及び 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

前記化合物が、式 II を有し、

【化 209】



30

式II

式中、

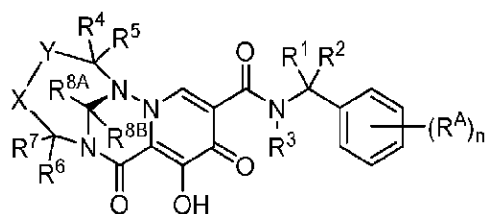
n が、0、1、2、3、又は 4 であり、

各 R^A が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである、請求項 1 ～ 8 及び 10 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

前記化合物が、式 IIa を有し、

【化 210】



式IIa

50

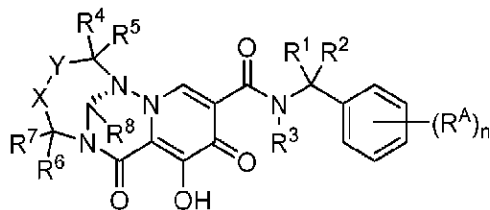
式中、

n が、0、1、2、3、又は4であり、

各 R^A が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである、あるいは

前記化合物が、式IIbを有し、

【化211】



式IIb

10

式中、

n が、0、1、2、3、又は4であり、

各 R^A が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである、

請求項1～8、10～12、及び14のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項16】

—X—Y—が、— $CR^{13A}R^{13B}-CR^9=CR^{10}$ —である、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

—X—Y—が、— $CH_2-CR^9=CR^{10}$ —である、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

—X—Y—が、— $CR^9=CR^{10}$ —である、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

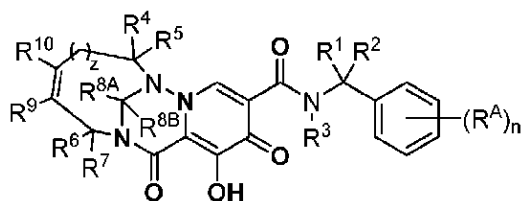
【請求項19】

R^9 が、H又はハロゲンであり、 R^{10} が、H又はハロゲンである、請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項20】

前記化合物が、式IVを有し、

【化215】



式IV

40

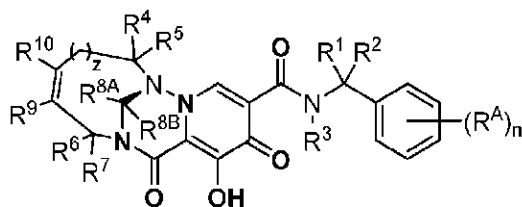
式中、 z が、0又は1である、請求項1～19のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項21】

前記化合物が、式IVaを有し、

50

【化 2 1 6】

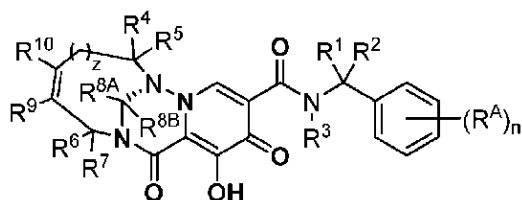


式IVa

式中、 z が、0 又は 1 である、あるいは
前記化合物が、式 IV b を有し、

10

【化 2 1 7】



式IVb

20

式中、 z が、0 又は 1 である、

請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 2】

各 R^9 及び R^{10} が、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

z が、0 であり、

R^1 、 R^2 、及び R^3 が、各々、H であり、

R^4 及び R^5 が、独立して、H、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は N、O、及び S から選択される 1 個、2 個、若しくは 3 個のヘテロ原子を含有する 6 ～ 10 員ヘテロアリールであり、

30

R^6 及び R^7 が、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

R^{8A} 及び R^{8B} が、両方とも H であり、

R^9 及び R^{10} が、各々独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

各 R^A が、独立して、フルオロ又はクロロであり、

n が、1、2、又は 3 である、請求項 2 0 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 2 4】

z が、0 であり、

R^1 、 R^2 、及び R^3 が、各々、H であり、

R^4 及び R^5 が、独立して、H、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシであり、

R^6 及び R^7 が、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

R^{8A} 及び R^{8B} が、両方とも H であり、

R^9 及び R^{10} が、各々独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

50

各 R^A が、独立して、フルオロ又はクロロであり、
 n が、1、2、又は3である、請求項 20 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

z が、0であり、
 R^1 、 R^2 、及び R^3 が、各々、Hであり、
 R^4 及び R^5 が、独立して、H、ハロゲン、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 R^6 及び R^7 が、独立して、H、ハロゲン、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
 R^{8A} 及び R^{8B} が、両方ともHであり、
 R^9 及び R^{10} が、各々独立して、H、ハロゲン、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、
各 R^A が、独立して、フルオロ又はクロロであり、
 n が、1、2、又は3である、請求項 20 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 26】

R^{8B} が、Hである、請求項 1 ～ 25 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

R^{8A} が、Hである、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

R^3 が、Hである、請求項 1 ～ 27 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 29】

R^1 及び R^2 が、両方ともHである、請求項 1 ～ 28 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

各 R^4 及び R^5 が、独立して、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されている、請求項 1 ～ 29 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 31】

R^4 が、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されており、 R^5 が、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

R^4 が、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されており、 R^5 が、Hである、請求項 1 ～ 31 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 33】

R^4 及び R^5 が、独立して、H、Me、OMe、又は $-CH_2F$ である、請求項 1 ～ 29 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 34】

R^4 及び R^5 が、一緒に連結して、N、O、及びSから選択される1個のヘテロ原子を含む4～6員複素環式環を形成している、請求項 1 ～ 29 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 35】

R^6 が、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、請求

50

項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 6】

R⁶ が、H、C₁ ～ C₆ アルキル、又は C₁ ～ C₆ ハロアルキルである、請求項 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 7】

R⁶ が、H、メチル、又は C H₂ F である、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 8】

R⁶ が、H、ハロゲン、又は C₁ ～ C₆ アルキルである、請求項 1 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 9】

R⁶ が、ハロゲン又は C₁ ～ C₆ アルキルである、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 0】

R⁶ が、C₁ ～ C₆ アルキルである、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 1】

R⁶ が、メチルである、請求項 1 ～ 4 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 2】

R⁶ が、H である、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 3】

R⁷ が、H、ハロゲン、C₁ ～ C₆ アルキル、又は C₁ ～ C₆ ハロアルキルである、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 4】

R⁷ が、H、ハロゲン、又は C₁ ～ C₆ アルキルである、請求項 1 ～ 4 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 5】

R⁷ が、ハロゲン又は C₁ ～ C₆ アルキルである、請求項 1 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 6】

R⁷ が、C₁ ～ C₆ アルキルである、請求項 1 ～ 4 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 7】

R⁷ が、H である、請求項 1 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 8】

R^{13A}、及び R^{13B} が、各々独立して、H、ハロゲン、C₁ ～ C₆ アルキル、又は C₁ ～ C₆ アルキルオキシである、請求項 1 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 9】

R^{13A}、及び R^{13B} が、各々独立して、H、ハロゲン、又は C₁ ～ C₆ アルキルオキシである、請求項 1 ～ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 0】

R^{13A}、及び R^{13B} が、各々独立して、H、ハロゲン、又はメトキシである、請求項 1 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5 1】

R^{13A}、及び R^{13B} が、各々独立して、H、フルオロ、又はメトキシである、請求項

10

20

30

40

50

1～50のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項52】

前記化合物が、(1S, 2R, 5S) - 8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項53】

前記化合物が、(1S, 2S, 5S) - 8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項54】

前記化合物が、(1S, 2R, 5S) - N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項55】

前記化合物が、(1S, 2S, 5S) - N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項56】

前記化合物が、(1S, 2S, 5S) - N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-(フルオロメチル)-8-ヒドロキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項57】

前記化合物が、(1S, 2R, 5S) - N-(3-クロロ-2, 4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項58】

前記化合物が、(1S, 2R, 5S) - 2-エチル-8-ヒドロキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項59】

前記化合物が、(1S, 2S, 5S) - 2-(フルオロメチル)-8-ヒドロキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項60】

治療有効量の請求項1～59のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項61】

追加の治療剤を更に含む、請求項60に記載の医薬組成物。

【請求項62】

前記追加の治療剤が、抗HIV剤である、請求項61に記載の医薬組成物。

【請求項63】

50

前記追加の治療剤が、H I Vプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、H I Vカプシド阻害剤、g p 4 1阻害剤、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤、C C R 5阻害剤、潜伏感染再活性剤、カプシド重合阻害剤、H I V b N A b、T L R 7アゴニスト、薬物動態増強剤、又はそれらの組み合わせである、請求項6 1又は6 2に記載の医薬組成物。

【請求項 6 4】

前記追加の治療剤が、レナカパビル、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項6 1～6 3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 5】

前記追加の治療剤が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、G S - 5 8 9 4、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項6 1～6 3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 6】

前記医薬組成物が、経口投与又は非経口投与用である、請求項6 1～6 5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 7】

請求項 1～5 9のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、使用説明書と、を含む、キット。

【請求項 6 8】

追加の治療剤を更に含む、請求項6 7に記載のキット。

【請求項 6 9】

前記追加の治療剤が、抗H I V剤である、請求項6 8に記載のキット。

【請求項 7 0】

前記追加の治療剤が、H I Vプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、H I Vカプシド阻害剤、g p 4 1阻害剤、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤、C C R 5阻害剤、潜伏感染再活性剤、カプシド重合阻害剤、H I V b N A b、T L R 7アゴニスト、薬物動態増強剤、又はそれらの組み合わせである、請求項6 8又は6 9に記載のキット。

【請求項 7 1】

前記追加の治療剤が、レナカパビル、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項6 8～7 0のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 7 2】

前記追加の治療剤が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、G S - 5 8 9 4、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項6 8～7 0のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 7 3】

H I V感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいて前記感染症を治療するための、請求項 1～5 9のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む組成物、又は請求項6 0～6 6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7 4】

追加の治療剤と組み合わせて前記ヒトに投与されることを特徴とする、請求項7 3に記載の組成物。

【請求項 7 5】

前記追加の治療剤が、抗H I V剤である、請求項7 4に記載の組成物。

【請求項 7 6】

前記追加の治療剤が、H I Vプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、H I Vカプシド阻害剤、g p 4 1阻害剤、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤

10

20

30

40

50

、CCR5阻害剤、潜伏感染再活性剤、カプシド重合阻害剤、HIV bNAb、TLR7アゴニスト、薬物動態増強剤、又はそれらの組み合わせである、請求項74又は75に記載の組成物。

【請求項77】

前記追加の治療剤が、レナカパビル、イストラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項74～76のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項78】

前記追加の治療剤が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、GS-5894、イストラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項74～76のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項79】

前記投与が、経口、静脈内、皮下、又は筋肉内である、請求項73～78のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項80】

医学療法に使用するための、請求項1～59のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む組成物、又は請求項60～66のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項81】

HIV感染症の治療に使用するための、請求項1～59のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む組成物、又は請求項60～66のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項82】

追加の治療剤と組み合わせて使用するためのものである、請求項81に記載の組成物。

【請求項83】

前記追加の治療剤が、抗HIV剤である、請求項82に記載の組成物。

【請求項84】

前記追加の治療剤が、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、HIVカプシド阻害剤、gp41阻害剤、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、CCR5阻害剤、潜伏感染再活性剤、カプシド重合阻害剤、HIV bNAb、TLR7アゴニスト、薬物動態増強剤、又はそれらの組み合わせである、請求項82又は83に記載の組成物。

30

【請求項85】

前記追加の治療剤が、レナカパビル、イストラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項82～84のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項86】

前記追加の治療剤が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、GS-5894、イストラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項82～84のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項87】

経口、静脈内、皮下、又は筋肉内投与によって使用するためのものである、請求項81～86のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項88】

HIV感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいて前記感染症を治療するための医薬の製造における、請求項1～59のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項60～66のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項89】

前記医薬が、治療有効量の追加の治療剤とともに使用するためのものである、請求項88に記載の使用。

50

【請求項 90】

前記追加の治療剤が、抗 HIV 剤である、請求項 89 に記載の使用。

【請求項 91】

前記追加の治療剤が、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、HIV カプシド阻害剤、gp41 阻害剤、CXCR4 阻害剤、gp120 阻害剤、CCR5 阻害剤、潜伏感染再活性剤、カプシド重合阻害剤、HIV bNAbs、TLR7 アゴニスト、薬物動態増強剤、又はそれらの組み合わせである、請求項 89 又は 90 に記載の使用。

【請求項 92】

前記追加の治療剤が、レナカパビル、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 89～91 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 93】

前記追加の治療剤が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、GS-5894、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 89～91 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 94】

前記化合物が、経口、静脈内、皮下、又は筋肉内投与によって使用するためのものである、請求項 88～93 のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2021年1月19日に提出された米国特許仮出願第63/139,237号及び2021年5月19日に提出された同第63/190,461号の優先権を主張し、これらのそれぞれは、全ての目的のために、それらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、概して、ある特定の2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン化合物、当該化合物を含む医薬組成物、並びに当該化合物及び医薬組成物を作製及び使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

ヒト免疫不全ウイルス感染症及び関連疾患は、世界中で大きな公衆衛生問題である。ヒト免疫不全ウイルスは、ウイルス複製に必要とされる3つの酵素：逆転写酵素、プロテアーゼ、及びインテグラーゼをコードする。逆転写酵素及びプロテアーゼを標的とする薬物は広く使用されており、特に組み合わせで用いられる場合に有用性を示しているものの、毒性及び耐性株の発達により、それらの有効性が制限され得る(Parella, et al. N. Engl. J. Med. (1998) 338:853-860, Richman, D. D. Nature (2001) 410:995-1001)。したがって、HIVの複製を阻害する、新しい薬剤が必要とされている。

【0004】

抗レトロウイルス療法の方法は、HIV感染患者におけるウイルス抑制を達成することである。United States Department of Health and Human Servicesによって公開されている現在の治療ガイドラインは、ウイルス抑制の達成には、併用療法の使用、すなわち、少なくとも2つ以上の薬物クラスからのいくつかの薬物の使用を必要とすることを提示している(Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Hum

10

20

30

40

50

an Services. <https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>にて入手可能。2020年2月20日にアクセス）。加えて、患者が他の医学的状態の治療を必要とする場合、HIV感染患者の治療に関する決定は複雑化する。標準治療は、HIVを抑制するために、並びに患者が経験し得る他の状態を治療するために、複数の異なる薬物の使用を必要とすることから、薬物相互作用の可能性が薬物レジメンを選択するための基準である。したがって、薬物相互作用の可能性が低下した、抗レトロウイルス療法が必要とされている。

【0005】

加えて、HIVウイルスは、感染した対象において変異することが知られている（Tang, et al. *Drugs* (2012) 72 (9) e1-e25）。HIVウイルスは変異する傾向があることから、様々な既知のHIVバリエントに対して有効となる抗HIV薬が必要とされている（Hurt, et al. *HIV/AIDS CID* (2014) 58, 423-431）。

ある特定の患者にとって、例えば、医療へのアクセスが難しいか又は限定される患者にとって、毎日の経口治療又は予防レジメンを順守することは困難であり得る。好ましい医薬特性（例えば、改善された効力、長時間作用薬物動態、低溶解度、低クリアランス、及び／又は他の特性）を提供する薬物は、より少ない頻度の投与に適しており、より良好な患者コンプライアンスを提供する。そのような改善により、今度は薬物曝露の最適化、及び薬物耐性の出現の制限が得られる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【文献】Palella, et al. *N. Engl. J. Med.* (1998) 338: 853-860、

【文献】Richman, D. D. *Nature* (2001) 410: 995-1001

【文献】Tang, et al. *Drugs* (2012) 72 (9) e1-e25

【文献】Hurt, et al. *HIV/AIDS CID* (2014) 58, 423-431

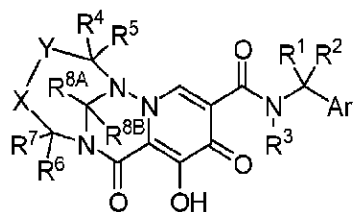
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物であって、

【化1】



式I

式中、

Arが、C₆～C₁₀アリール、又はN、O、及びSからなる群から選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する6～10員ヘテロアリールであり、C₆～C₁₀アリール又は6～10員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、及びC₁～C₆アルキルオキシからなる群から独立して選択される1～4個の置換基により置換されており、

R¹が、H、C₁～C₃アルキル、又はフェニルであり、

R²が、H又はC₁～C₃アルキルであり、

R^3 が、H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、

R^4 及び R^5 が、各々独立して、H、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は N、O 及び S から選択される 1 個、2 個若しくは 3 個のヘテロ原子を含有する 6 ～ 10 員ヘテロアリールであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は 6 ～ 10 員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基により置換されているか、あるいは

R^4 及び R^5 が、一緒に連結して、N、O、及び S から選択される 1 個のヘテロ原子を含む 3 ～ 6 員炭素環式環又は 4 ～ 6 員複素環式環を形成し、

R^6 が、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

R^7 が、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

R^{8A} 及び R^{8B} が、独立して、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はベンジルであり、

$-X-Y-$ が、 $-(CR^{13A}R^{13B})_p-CR^9=CR^{10}-$ 、 $-$ 、又は $-(CR^{13A}R^{13B})_q-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$ であり、式中、

R^9 が、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシであり、

R^{10} が、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシであるか、あるいは

R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、フェニル、又は N、O、及び S から独立して選択される 1 個、2 個、若しくは 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ～ 6 員複素芳香族環を形成し、フェニル又は 5 ～ 6 員複素芳香族環が、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基により置換されており、

R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{12A} 、 R^{12B} 、 R^{13A} 、及び R^{13B} が、各々独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであるか、あるいは

R^{11A} 、 R^{12A} 、 R^{13A} 、及び R^{13B} が、各々独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、 R^{11B} 及び R^{12B} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、3 ～ 6 員炭素環式環を形成し、3 ～ 6 員炭素環式環が、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基により置換されており、

p が、0 又は 1 であり、

q が、0 又は 1 であり、

$-X-Y-$ が $-(CR^{13A}R^{13B})_q-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$ である場合、

(i) R^4 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は N、O、及び S から選択される 1 個、2 個、若しくは 3 個のヘテロ原子を含有する 6 ～ 10 員ヘテロアリールであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は 6 ～ 10 員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基により置換されており、 R^5 が、H、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は N、O、及び S から選択される 1 個、2 個、若しくは 3 個のヘテロ原子を含有する 6 ～ 10 員ヘテロアリールであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は 6 ～ 10 員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基により置換されているか、あるいは

(i i) R^4 及び R^5 が、一緒に連結して、1 個のヘテロ原子を有する 3 ～ 6 員炭素環式環又は 4 ～ 6 員複素環式環を形成するか、あるいは

(i i i) R^{8A} が、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はベンジルであるか、あるいは

(i v) R^6 が、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、化合物、又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示される。

【0008】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療有効量の式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物を提供する。

【0009】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、使用説明書と、を含む、キットを提供する。

【0010】

いくつかの実施形態では、本開示は、HIV 感染症を有するか又はそれを有するリスクのあるヒトにおいてその感染症を治療する方法であって、治療有効量の式 I の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物をそのヒトに投与することを含む、方法を提供する。

【0011】

いくつかの実施形態では、本開示は、HIV 感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいてその感染症を治療するための、式 I の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0012】

いくつかの実施形態では、本開示は、医学療法に使用するための、式 I の化合物、その薬学的に許容される塩、又は任意のその医薬組成物を提供する。

【0013】

いくつかの実施形態では、本開示は、HIV 感染症の治療に使用するための、式 I の化合物、その薬学的に許容される塩、又は任意のその医薬組成物を提供する。

【0014】

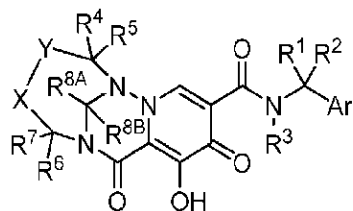
いくつかの実施形態では、本開示は、HIV 感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいてその感染症を治療するための医薬の製造における、式 I の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I の化合物であって、

【化 201】



式I

式中、

Ar が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は N、O、及び S から選択される 1 個、2 個、若しくは 3 個のヘテロ原子を含有する 6 ～ 10 員ヘテロアリールであり、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は 6 ～ 10 員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される 1 ～ 4 個の置換基により置換されており、

R^1 が、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はフェニルであり、

10

20

30

40

50

R²が、H又はC₁～C₃アルキルであり、

R³が、H又はC₁～C₃アルキルであり、

R⁴及びR⁵が、各々独立して、H、ハロゲン、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルオキシ、C₆～C₁₀アリール、又はN、O及びSから選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する6～10員ヘテロアリールであり、前記C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルオキシ、C₆～C₁₀アリール、又は6～10員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、C₁～C₃アルキルオキシ、又はC₁～C₃ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されているか、あるいは

R⁴及びR⁵が、一緒に連結して、N、O、及びSから選択される1個のヘテロ原子を含む3～6員炭素環式環又は4～6員複素環式環を形成し、

R⁶が、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルオキシ、又はC₁～C₆ハロアルキルであり、

R⁷が、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルオキシ、又はC₁～C₆ハロアルキルであり、

R^{8A}及びR^{8B}が、独立して、H、C₁～C₃アルキル、又はベンジルであり、

—X—Y—が、—(CR^{13A}AR^{13B})_p—CR⁹=CR¹⁰—、—、又は—(CR^{13A}AR^{13B})_q—CR^{11A}R^{11B}—CR^{12A}R^{12B}—であり、式中、

R⁹が、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、又はC₁～C₆アルキルオキシであり、

R¹⁰が、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、又はC₁～C₆アルキルオキシであるか、あるいは

R⁹及びR¹⁰が、それらが結合している炭素と一緒にあって、フェニル、又はN、O、及びSから独立して選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する5～6員複素芳香族環を形成し、前記フェニル又は前記5～6員複素芳香族環が、任意選択で、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃ハロアルキル、及びC₁～C₃アルキルオキシからなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基により置換されており、

R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}、及びR^{13B}が、各々独立して、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルオキシ、又はC₁～C₆ハロアルキルであるか、あるいは

R^{11A}、R^{12A}、R^{13A}、及びR^{13B}が、各々独立して、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルオキシ、又はC₁～C₆ハロアルキルであり、R^{11B}及びR^{12B}が、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6員炭素環式環を形成し、前記3～6員炭素環式環が、任意選択で、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃ハロアルキル、及びC₁～C₃アルキルオキシからなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基により置換されており、

pが、0又は1であり、

qが、0又は1であり、

—X—Yが—(CR^{13A}AR^{13B})_q—CR^{11A}R^{11B}—CR^{12A}R^{12B}—である場合、

(v) R⁴が、ハロゲン、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルオキシ、C₆～C₁₀アリール、又はN、O、及びSから選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する6～10員ヘテロアリールであり、前記C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルオキシ、C₆～C₁₀アリール、又は6～10員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、C₁～C₃アルキルオキシ、又はC₁～C₃ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されており、R⁵が、H、ハロゲン、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルオキシ、C₆～C₁₀アリール、又はN、O、及びSから選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する6～10員ヘテロアリールであり、前記C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルオキシ、C₆～C₁₀

10

20

30

40

50

アリール、又は6～10員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されているか、あるいは

(v i) R^4 及び R^5 が、一緒に連結して、1個のヘテロ原子を有する3～6員炭素環式環又は4～6員複素環式環を形成するか、あるいは

(v i i) R^{8A} が、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はベンジルであるか、あるいは

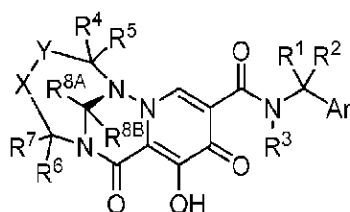
(v i i i) R^6 が、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目2)

前記化合物が、式I aの化合物である、項目1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【化202】



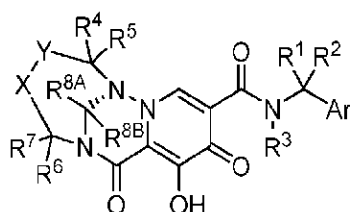
式Ia

20

(項目3)

前記化合物が、式I bの化合物である、項目1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【化203】



式Ib

30

(項目4)

Arが、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又はN、O、及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する6～10員ヘテロアリールであり、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は6～10員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1～4個の置換基により置換されている、項目1～3のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

(項目5)

Arが、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又はN、O、及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する6～10員ヘテロアリールであり、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は6～10員ヘテロアリールが、任意選択で、1～4個のハロゲンにより置換されている、項目1～4のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目6)

Arが、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又はN、O及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する6～10員ヘテロアリールであり、前記 $C_6 \sim C_{10}$ アリール又は6～10員ヘテロアリールが、任意選択で、Cl及びFから独立して選択される1～3個の置換基により置換されている、項目1～5のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される

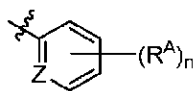
50

塩。

(項目 7)

Ar が、以下の式の基であり、

【化 2 0 4】



式中、Z が、N 又は C R^A であり、n が、0、1、2、3、又は 4 であり、各 R^A が、独立して、ハロゲン、C₁～C₆ アルキル、及び C₁～C₆ アルキルオキシである、項目 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

(項目 8)

Z が、CH 又は N である、項目 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 9)

Z が、CH である、項目 7 若しくは 8 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

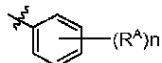
(項目 10)

Z が、N である、項目 7 若しくは 8 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 11)

Ar が、

【化 2 0 5】



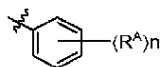
であり、n が、1、2、3、又は 4 であり、各 R^A が、独立して、ハロゲン及び C₁～C₆ アルキルオキシから選択される、項目 1～9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

(項目 12)

Ar が、

【化 2 0 6】



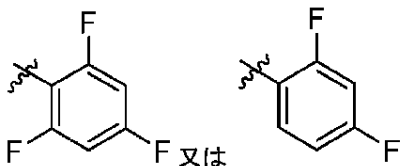
であり、n が、1、2、3、又は 4 であり、各 R^A が、独立して、ハロ又は -O-C₁～C₄ アルキルである、項目 1～9 及び 11 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

(項目 13)

Ar が、

【化 2 0 7】



40

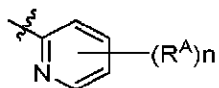
である、項目 1～9、11、及び 12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 14)

Ar が、

50

【化 2 0 8】

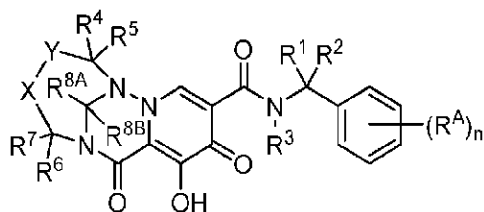


であり、 n が、1、2、又は3であり、各 R^A が、独立して、フルオロ又はクロロである、項目1～8及び10のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目15)

前記化合物が、式IIを有し、

【化 2 0 9】



式II

式中、

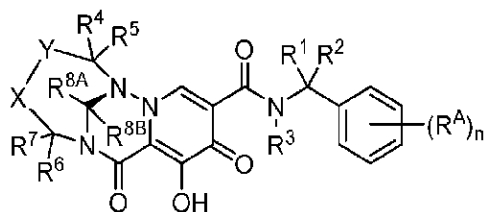
n が、0、1、2、3、又は4であり、

各 R^A が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである、項目1～9及び11～13のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目16)

前記化合物が、式IIaを有し、

【化 2 1 0】



式IIa

式中、

n が、0、1、2、3、又は4であり、

各 R^A が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである、項目1～9、11～13、及び15のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目17)

前記化合物が、式IIbを有し、

10

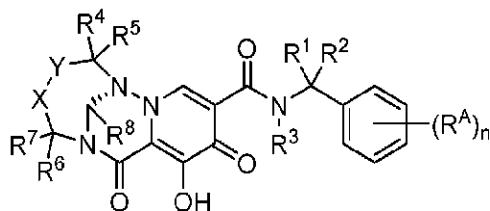
20

30

40

50

【化 2 1 1】



式IIb

10

式中、

n が、0、1、2、3、又は4であり、

各 R^A が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである、項目 1 ～ 9、11 ～ 13、及び 15 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 18)

$-X-Y-$ が、 $-(CR^{13A}R^{13B})_q-CR^9=CR^{10}-$ である、項目 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 19)

$-X-Y-$ が、 $-CR^{13A}R^{13B}-CR^9=CR^{10}-$ である、項目 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

(項目 20)

$-X-Y-$ が、 $-CH_2-CR^9=CR^{10}-$ である、項目 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 21)

$-X-Y-$ が、 $-CR^9=CR^{10}-$ である、項目 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 22)

R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に、フェニル、又は N、O、及び S から独立して選択される 1 個、2 個、若しくは 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ～ 6 員複素芳香族環を形成し、前記フェニル又は前記 5 ～ 6 員複素芳香族環が、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基により置換されている、項目 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

(項目 23)

R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に、フェニル、又は N 及び O から独立して選択される 1 個、2 個、若しくは 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ～ 6 員複素芳香族環を形成し、前記フェニル又は前記 5 ～ 6 員複素芳香族環が、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基により置換されている、項目 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

(項目 24)

R^9 が、H 又はハロゲンであり、 R^{10} が、H 又はハロゲンであるか、あるいは R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に、フェニルを形成し、前記フェニルが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基により置換されている、項目 1 ～ 23 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 25)

R^9 が、H 又はハロゲンであり、 R^{10} が、H 又はハロゲンであるか、あるいは R^9 及び

50

R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に、フェニルを形成し、前記フェニルが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシからなる群から選択される1個の置換基により置換されている、項目1～24のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

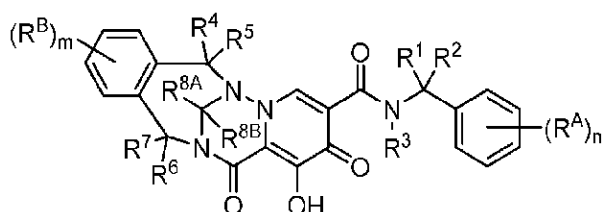
(項目26)

R^9 が、H又はハロゲンであり、 R^{10} が、H又はハロゲンであるか、あるいは R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に、フェニルを形成し、前記フェニルが、任意選択で、1個のハロゲンにより置換されている、項目1～25のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目27)

前記化合物が、式IIIを有し、

【化212】



式III

式中、

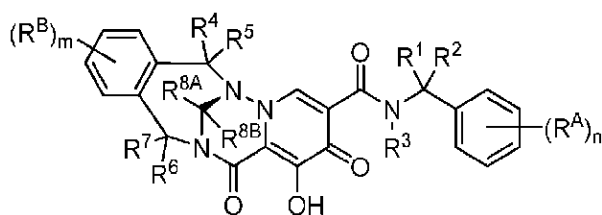
mが、0、1、2、又は3であり、

各 R^B が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシである、項目1～26のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目28)

前記化合物が、式IIIaを有し、

【化213】



式IIIa

式中、

mが、0、1、2、又は3であり、

各 R^B が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシである、項目1～26及び27のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目29)

前記化合物が、式IIIbを有し、

10

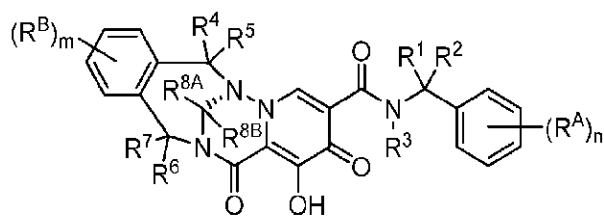
20

30

40

50

【化 2 1 4】



式IIIb

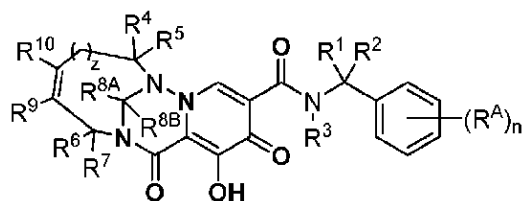
10

式中、mが、0、1、2、又は3であり、

各R^Bが、独立して、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃ハロアルキル、又はC₁～C₃アルキルオキシである、項目1～26及び27のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目30)前記化合物が、式IVを有し、

【化 2 1 5】



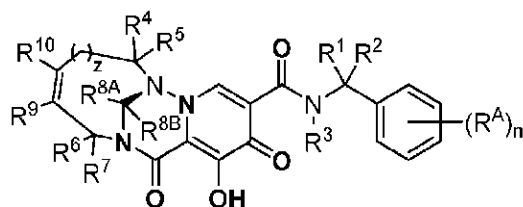
式IV

20

式中、zが、0又は1である、項目1～26のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目31)前記化合物が、式IVaを有し、

【化 2 1 6】



式IVa

30

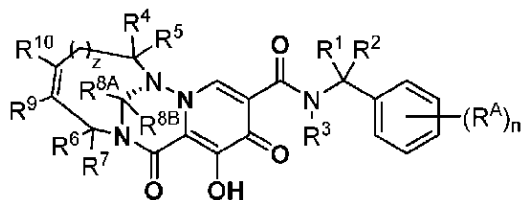
式中、zが、0又は1である、項目1～26及び30のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目32)前記化合物が、式IVbを有し、

40

50

【化 2 1 7】



式IVb

式中、 z が、0 又は 1 である、項目 1 ～ 2 6 及び 3 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 3)

各 R^9 及び R^{10} が、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである、項目 1 ～ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 4)

各 R^9 及び R^{10} が、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、項目 1 ～ 3 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 5)

各 R^9 及び R^{10} が、独立して、H 又はハロゲンである、項目 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 6)

z が、0 である、項目 2 9 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 7)

z が、1 である、項目 2 9 ～ 3 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 8)

z が、0 であり、
 R^1 、 R^2 、及び R^3 が、各々、H であり、
 R^4 及び R^5 が、独立して、H、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は N、O、及び S から選択される 1 個、2 個、若しくは 3 個のヘテロ原子を含有する 6 ～ 10 員ヘテロアリールであり、
 R^6 及び R^7 が、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、
 R^{8A} 及び R^{8B} が、両方とも H であり、
 R^9 及び R^{10} が、各々独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、
各 R^A が、独立して、フルオロ又はクロロであり、
 n が、1、2、又は 3 である、項目 3 0 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 9)

z が、0 であり、
 R^1 、 R^2 、及び R^3 が、各々、H であり、
 R^4 及び R^5 が、独立して、H、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシであり、
 R^6 及び R^7 が、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、
 R^{8A} 及び R^{8B} が、両方とも H であり、

R^9 及び R^{10} が、各々独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

各 R^A が、独立して、フルオロ又はクロロであり、

n が、1、2、又は3である、項目30に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目40)

z が、0であり、

R^1 、 R^2 、及び R^3 が、各々、Hであり、

R^4 及び R^5 が、独立して、H、ハロゲン、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^6 及び R^7 が、独立して、H、ハロゲン、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^{8A} 及び R^{8B} が、両方ともHであり、

R^9 及び R^{10} が、各々独立して、H、ハロゲン、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^A が、独立して、フルオロ又はクロロであり、

n が、1、2、又は3である、項目30に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目41)

$-X-Y-$ が、 $-(CR^{13A}R^{13B})_q-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$ である、項目1～17のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目42)

$-X-Y-$ が、 $-CR^{13A}R^{13B}-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$ である、項目1～17及び41のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

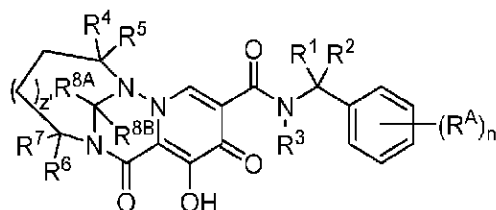
(項目43)

$-X-Y-$ が、 $-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$ である、項目1～17及び41のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目44)

前記化合物が、式Vの化合物であり、

【化218】



式V

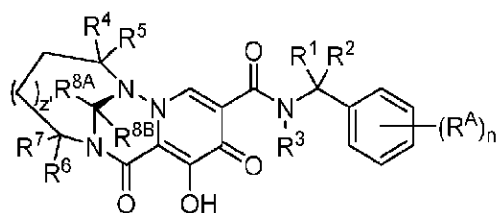
式V

式中、 z' が、1又は2である、項目1～17及び43のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目45)

前記化合物が、式Vaの化合物であり、

【化219】



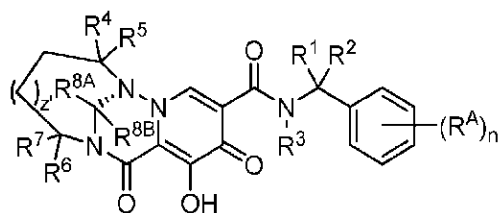
式Va

式中、 z' が、1又は2である、項目1～17、43、及び44のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目46)

前記化合物が、式Vbの化合物であり、

【化220】



式Vb

10

式中、 z' が、1又は2である、項目1～17、43、及び44のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目47)

z' が、1である、項目44～46のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目48)

z' が、2である、項目44～46のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目49)

R^{8B} が、Hである、項目1～48のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目50)

R^{8A} が、Hである、項目1～49のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目51)

R^3 が、Hである、項目1～50のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目52)

R^1 及び R^2 が、両方ともHである、項目1～51のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目53)

各 R^4 及び R^5 が、独立して、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されている、項目1～52のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目54)

R^4 が、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されており、 R^5 が、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目1～53のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目55)

R^4 が、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されており、 R^5 が、Hである、項目1～54のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目56)

20

30

40

50

R⁴及びR⁵が、独立して、H、Me、OMe、又は-CH₂Fである、項目1～52のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目57)

R⁴及びR⁵が、一緒に連結して、N、O、及びSから選択される1個のヘテロ原子を含む4～6員複素環式環を形成している、項目1～52のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目58)

R⁶が、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、又はC₁～C₆ハロアルキルである、項目1～57のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目59)

R⁶が、H、C₁～C₆アルキル、又はC₁～C₆ハロアルキルである、項目1～55のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目60)

R⁶が、H、メチル、又はCH₂Fである、項目1～59のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目61)

R⁶が、H、ハロゲン、又はC₁～C₆アルキルである、項目1～58のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目62)

R⁶が、ハロゲン又はC₁～C₆アルキルである、項目1～61のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目63)

R⁶が、C₁～C₆アルキルである、項目1～62のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目64)

R⁶が、メチルである、項目1～63のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目65)

R⁶が、Hである、項目1～61のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目66)

R⁷が、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、又はC₁～C₆ハロアルキルである、項目1～65のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目67)

R⁷が、H、ハロゲン、又はC₁～C₆アルキルである、項目1～66のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目68)

R⁷が、ハロゲン又はC₁～C₆アルキルである、項目1～67のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目69)

R⁷が、C₁～C₆アルキルである、項目1～68のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目70)

R⁷が、Hである、項目1～67のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目71)

R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}、及びR^{13B}が、各々独立して、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、又はC₁～C₆アルキルオキシである、項目1～70のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目72)

10

20

30

40

50

(項目 7 3)

(項目 7 4)

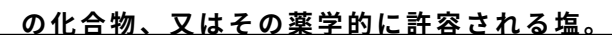
(項目 7 5)

【化 2 2 1】



20

【化 2 2 2】



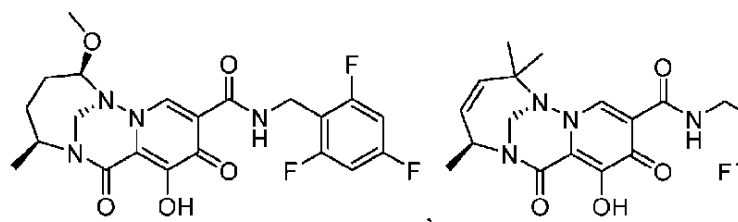
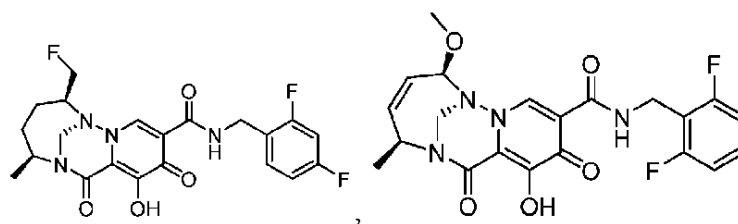
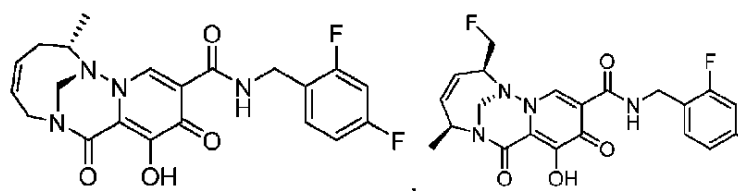
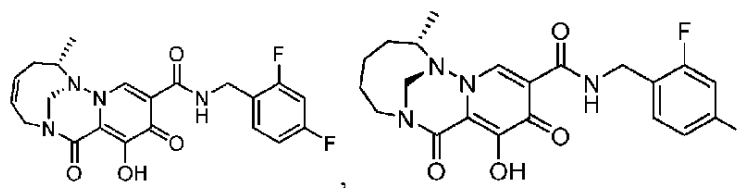
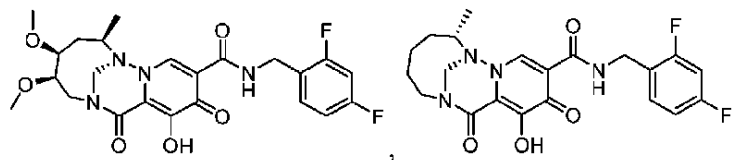
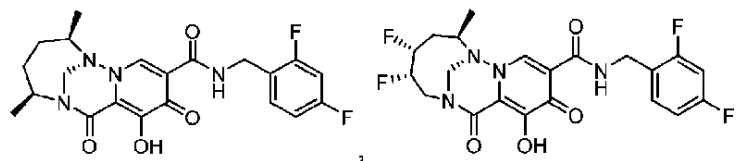
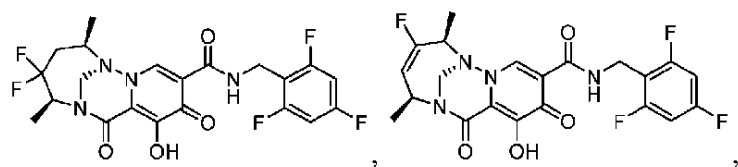
(項目 7 6)

【化 2 2 3】



40

【化 2 2 4】



10

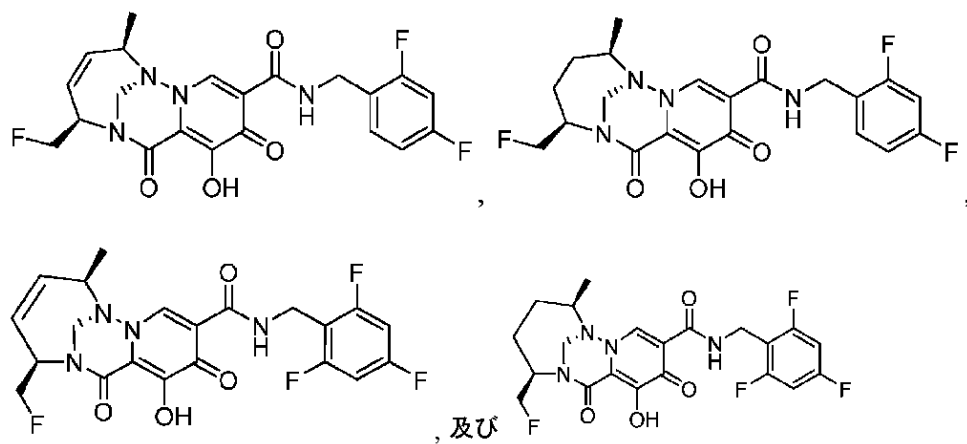
20

30

40

50

【化 2 2 5】



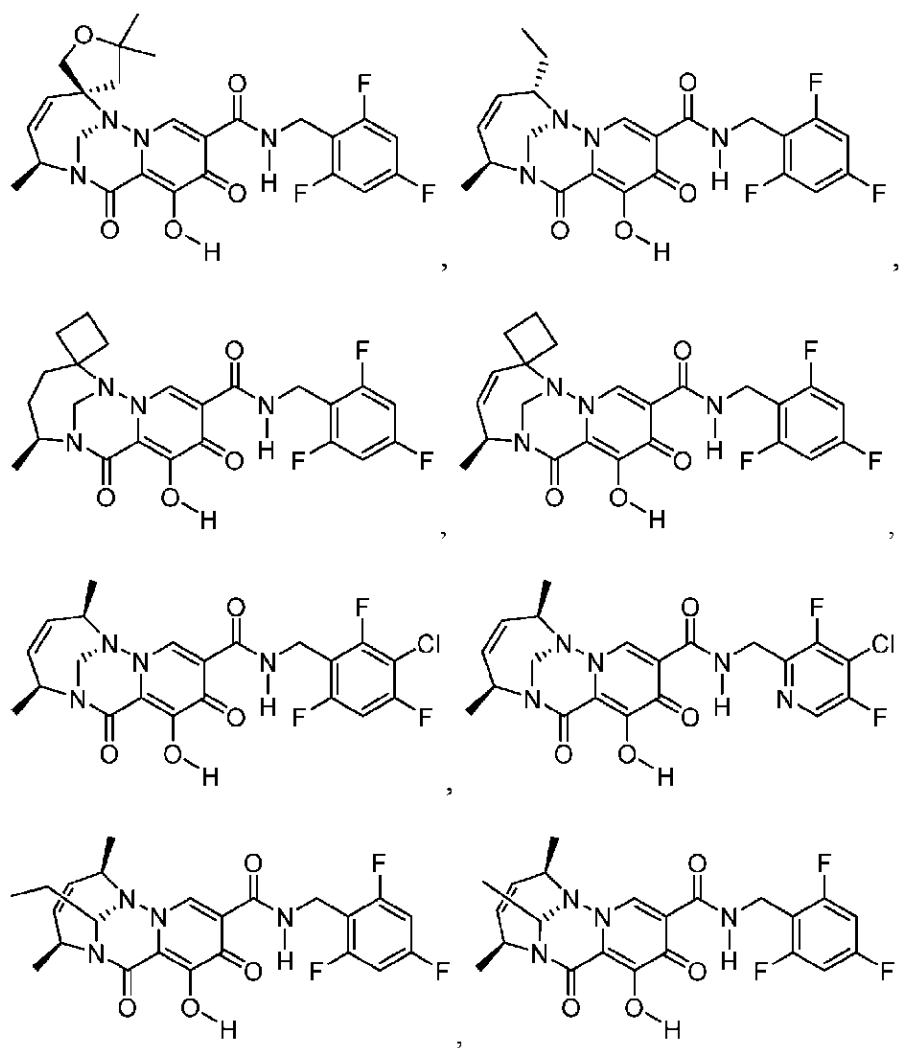
10

からなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 7 7)

前記化合物が、

【化 2 2 6】



20

30

40

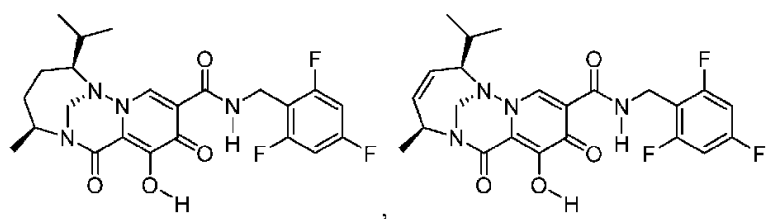
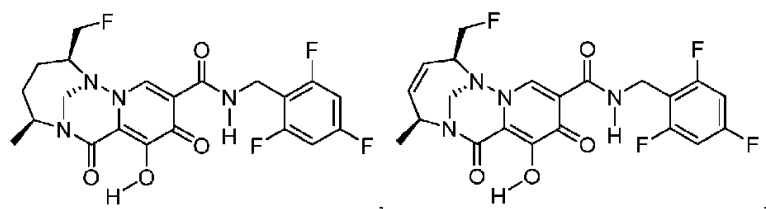
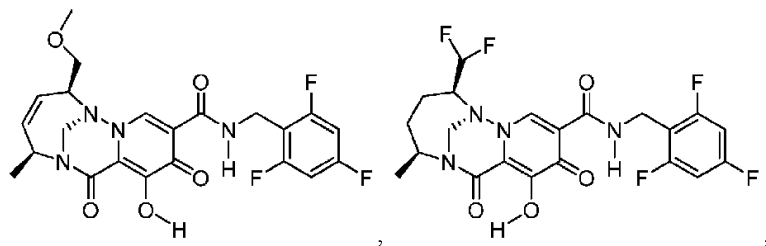
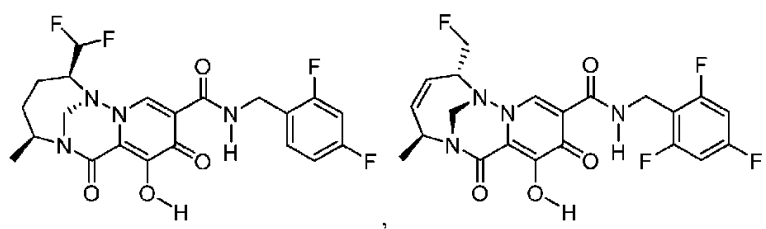
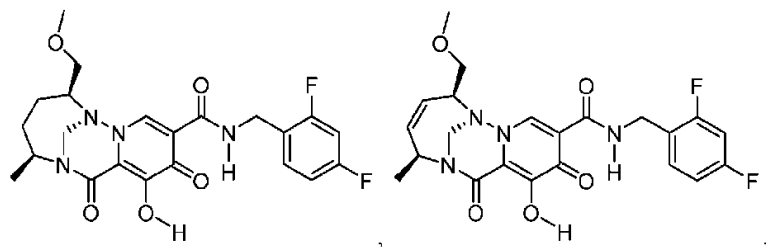
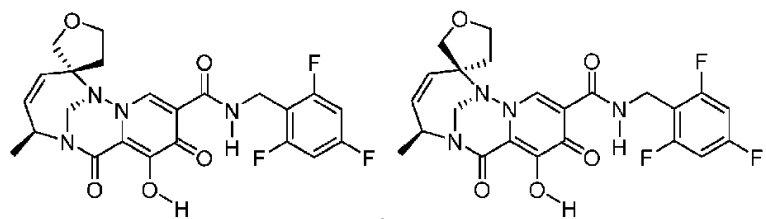
50

Figure 1 displays 12 chemical structures, numbered 1 through 12, arranged in a 4x3 grid. Each structure is a derivative of a 6-membered ring system (likely a piperidine or morpholine) substituted with a 2,4,6-trifluorophenyl group and a 2,4,6-trifluorophenyl amide group. The structures vary in the substituents on the 6-membered ring and the amide group.

- Structure 1: 2,4,6-trifluorophenyl amide, 2,4,6-trifluorophenyl substituent.
- Structure 2: 2,4,6-trifluorophenyl amide, 2,4,6-trifluorophenyl substituent.
- Structure 3: 2,4,6-trifluorophenyl amide, 2,4,6-trifluorophenyl substituent.
- Structure 4: 2,4,6-trifluorophenyl amide, 2,4,6-trifluorophenyl substituent.
- Structure 5: 2,4,6-trifluorophenyl amide, 2,4,6-trifluorophenyl substituent.
- Structure 6: 2,4,6-trifluorophenyl amide, 2,4,6-trifluorophenyl substituent.
- Structure 7: 2,4,6-trifluorophenyl amide, 2,4,6-trifluorophenyl substituent.
- Structure 8: 2,4,6-trifluorophenyl amide, 2,4,6-trifluorophenyl substituent.
- Structure 9: 2,4,6-trifluorophenyl amide, 2,4,6-trifluorophenyl substituent.
- Structure 10: 2,4,6-trifluorophenyl amide, 2,4,6-trifluorophenyl substituent.
- Structure 11: 2,4,6-trifluorophenyl amide, 2,4,6-trifluorophenyl substituent.
- Structure 12: 2,4,6-trifluorophenyl amide, 2,4,6-trifluorophenyl substituent.

40

【化 2 2 8】



10

20

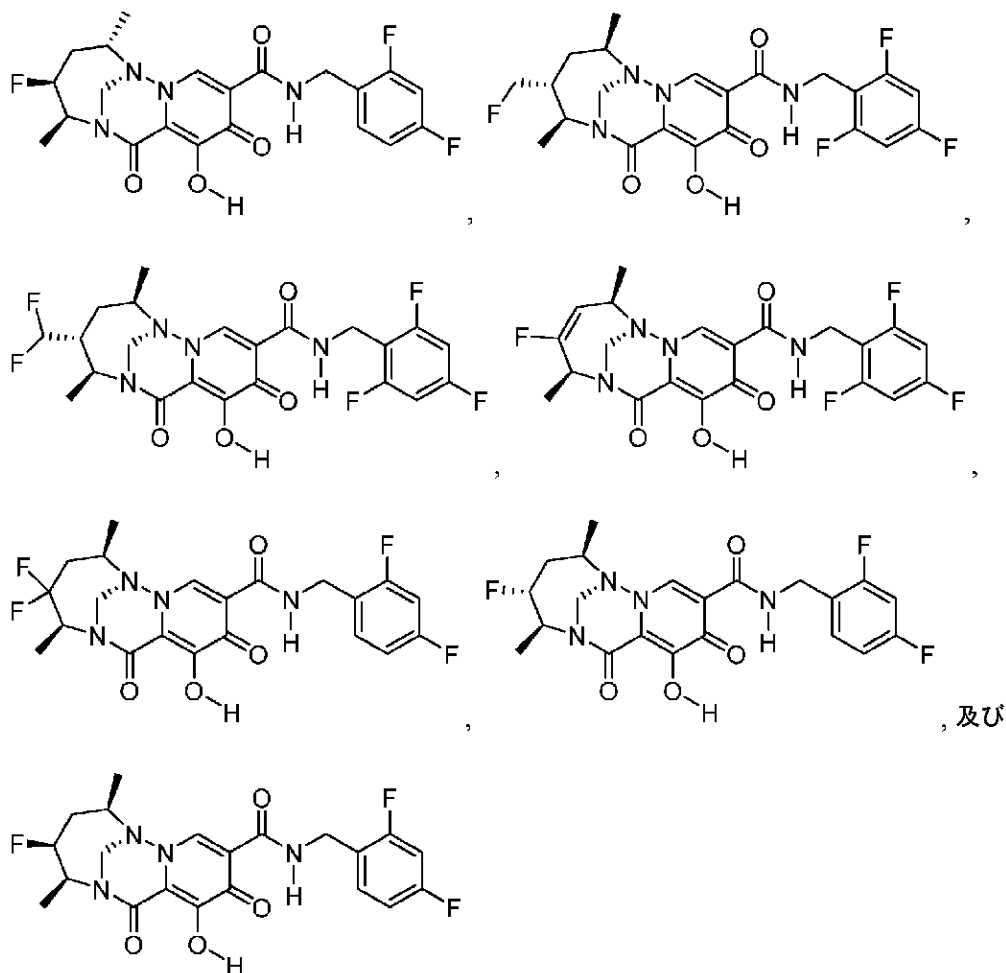
30

40

50

40

【化 2 3 0】

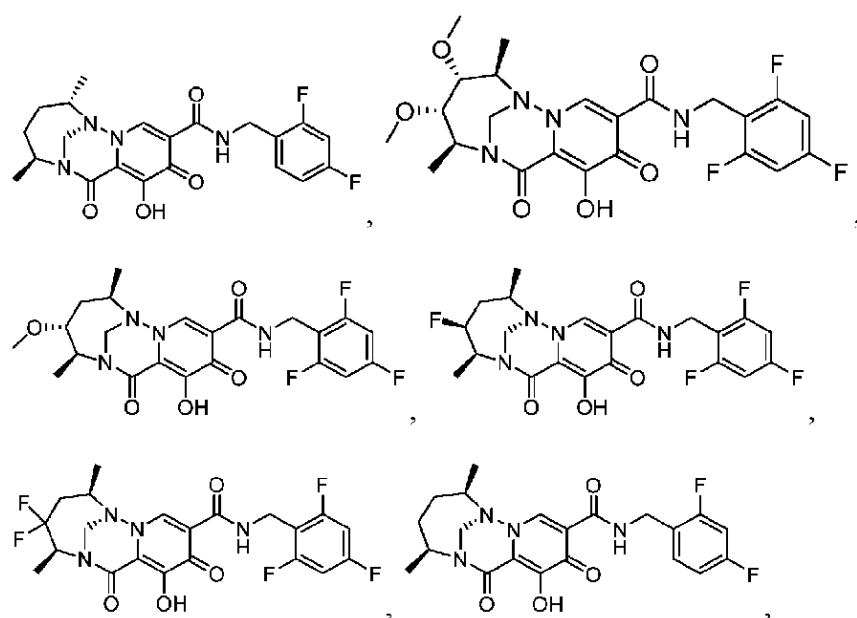


からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 7 8)

前記化合物が、

【化 2 3 1】



10

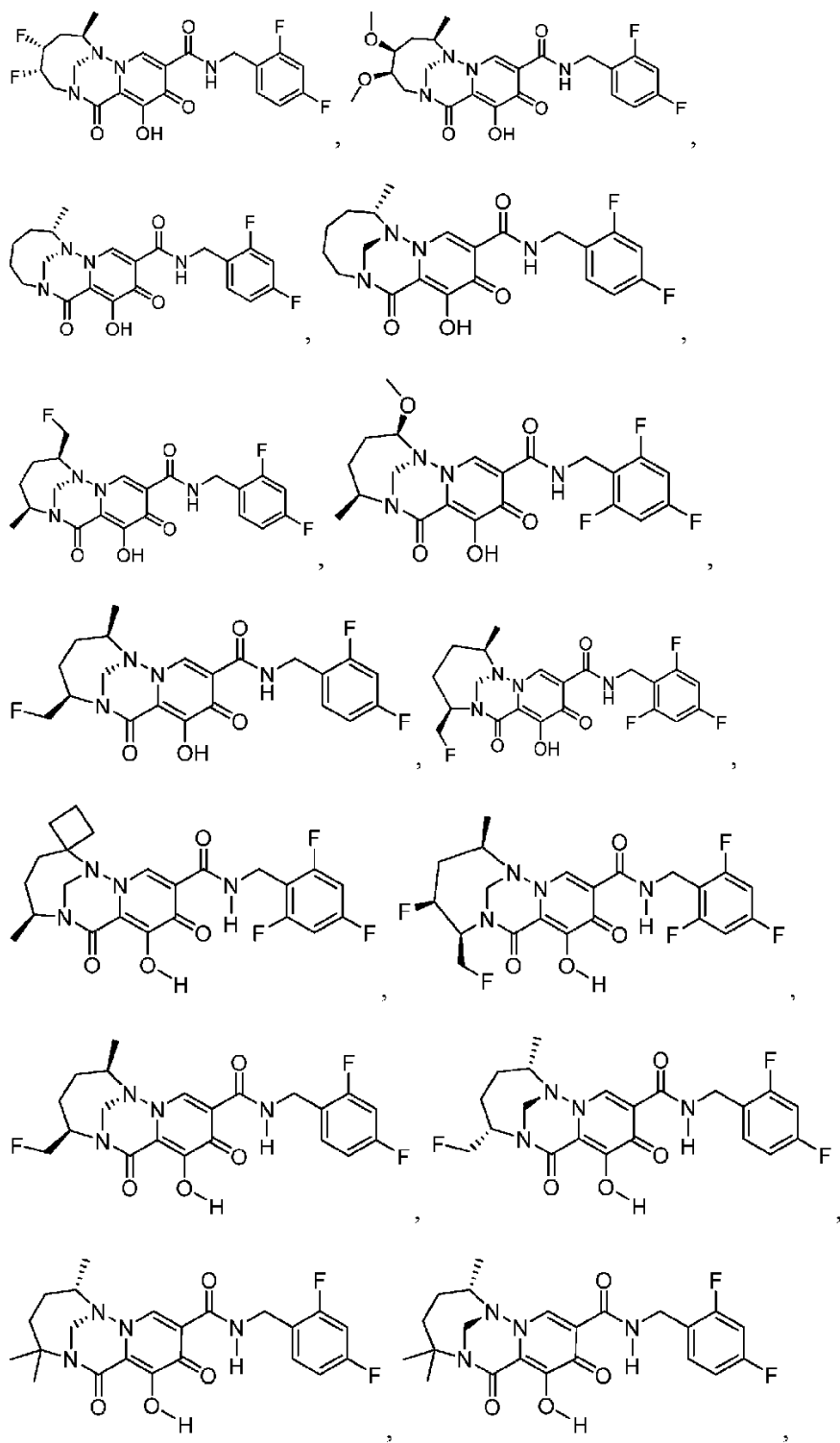
20

30

40

50

【化 2 3 2】



10

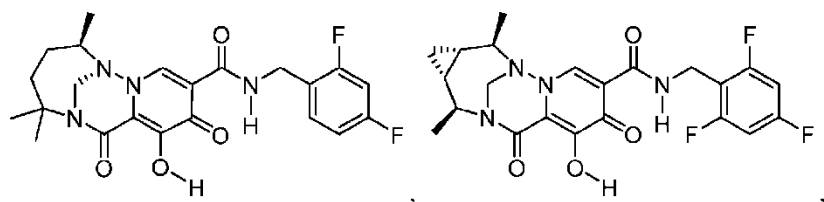
20

30

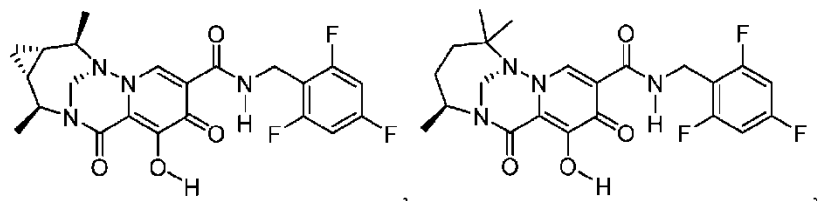
40

50

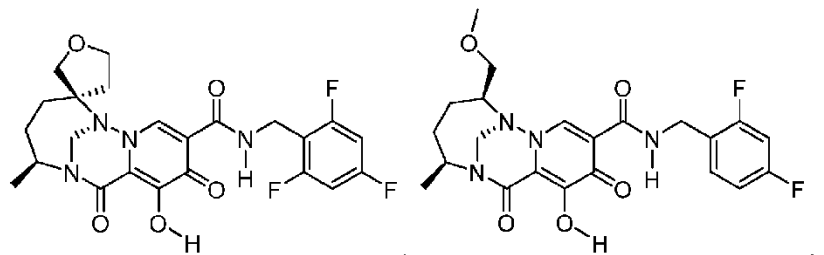
【化 2 3 3】



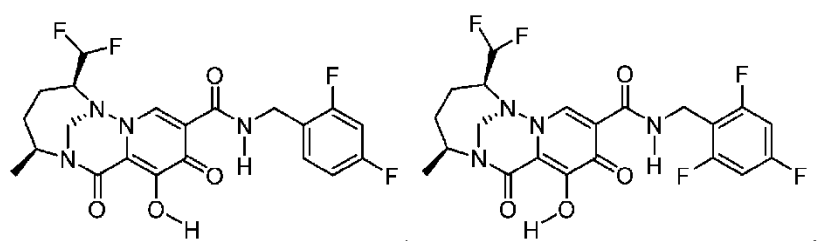
,



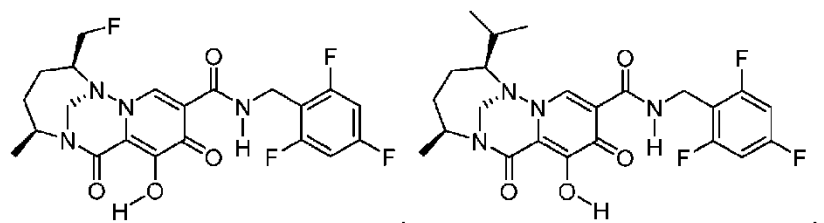
,



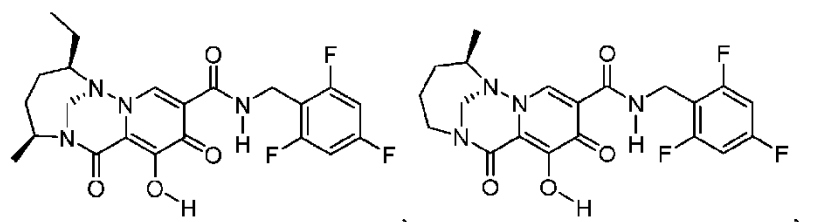
,



,



,



,

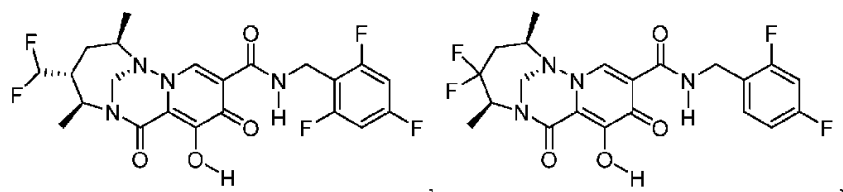
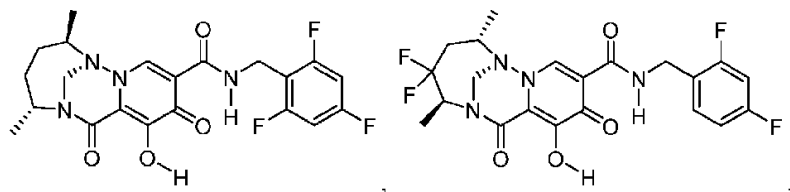
10

20

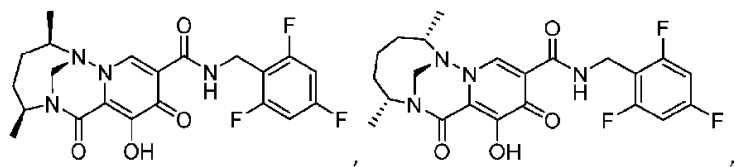
30

40

50

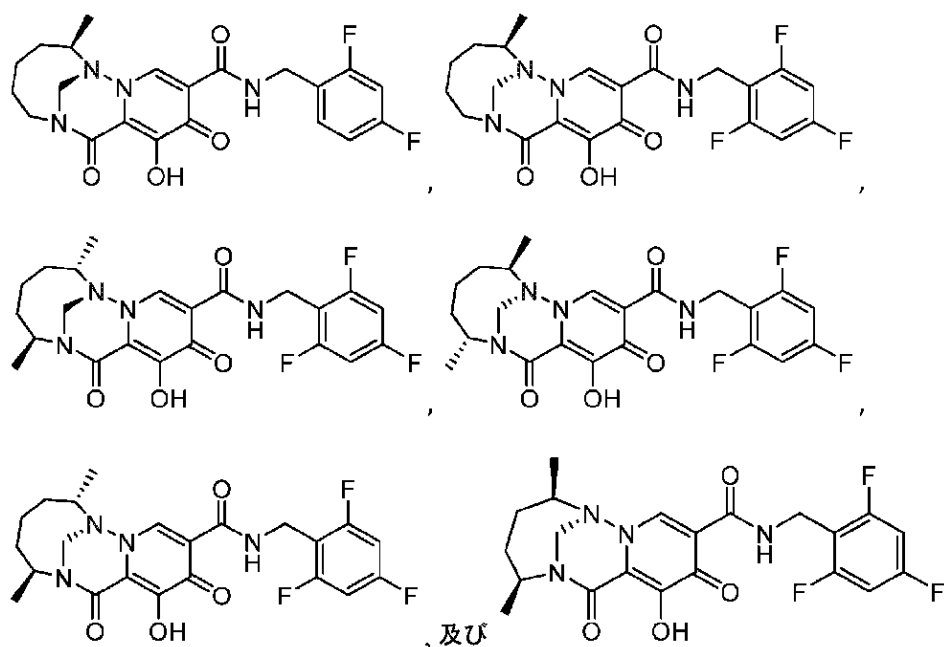


Chemical structures of two compounds, 1 and 2, which are 2,6-difluorophenylamides of a bicyclic pyrimidine derivative. Compound 1 has a benzyl group on the nitrogen, and compound 2 has a 1-methyl-2-propyl group on the nitrogen.



40

【化 2 3 5】



10

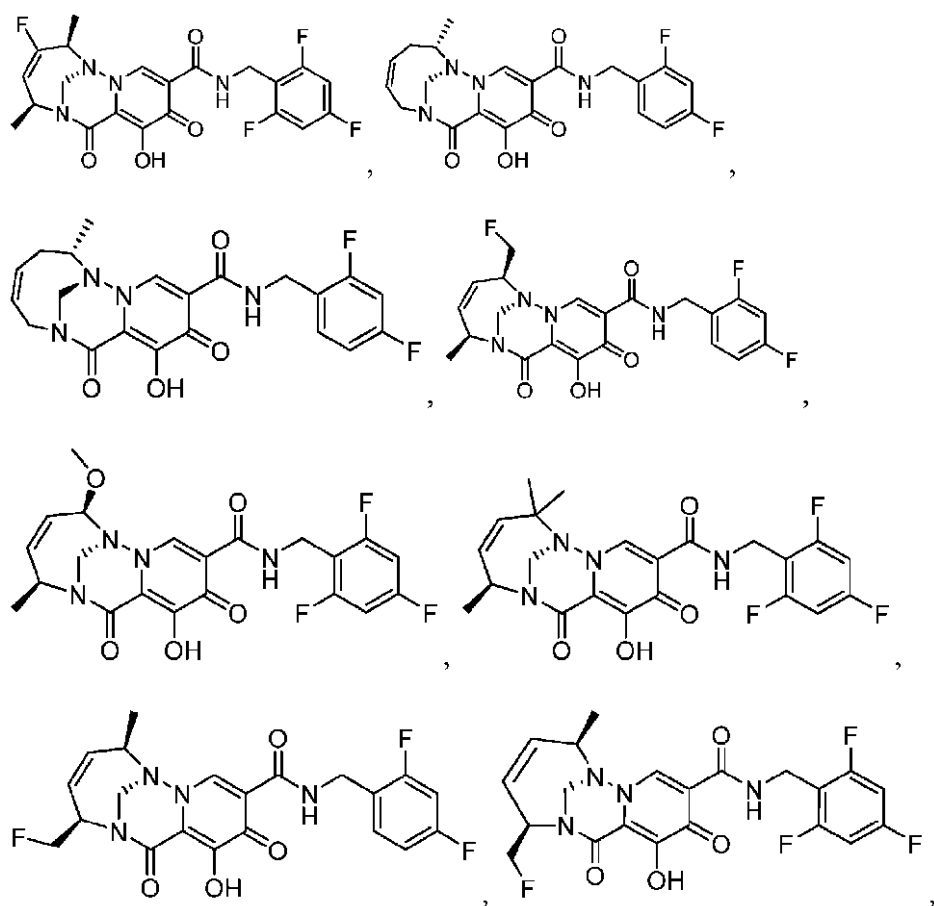
からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

(項目 7 9)

前記化合物が、

【化 2 3 6】

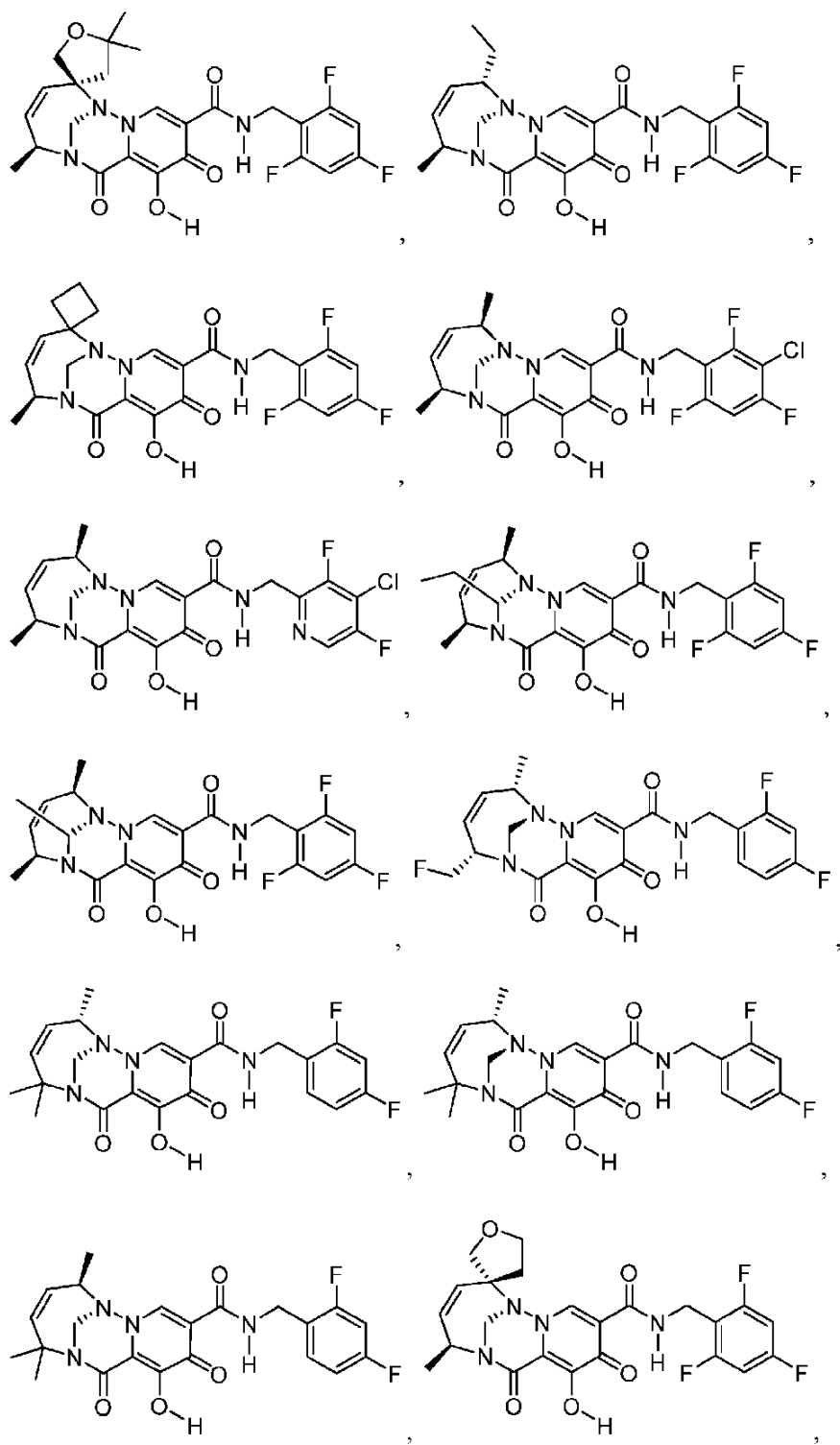


30

40

50

【化 2 3 7】



10

20

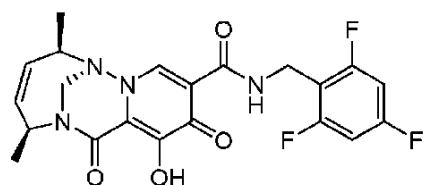
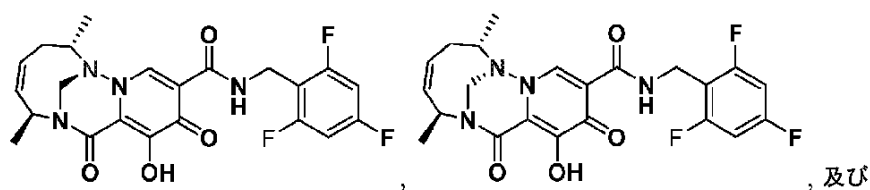
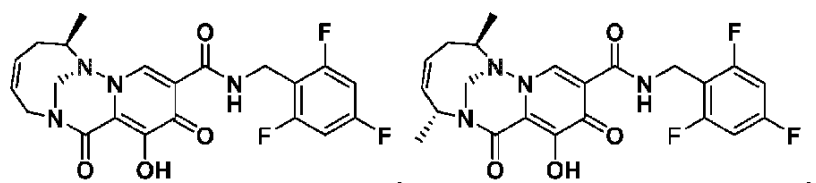
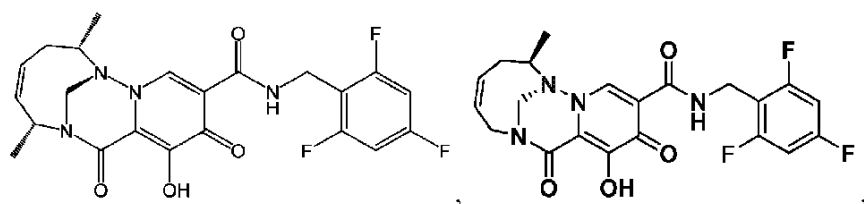
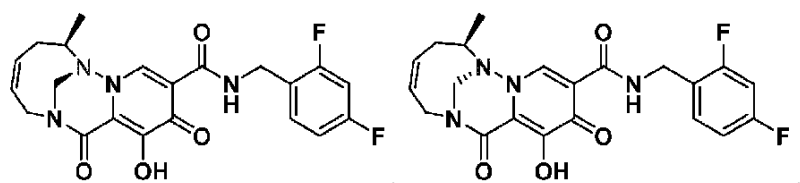
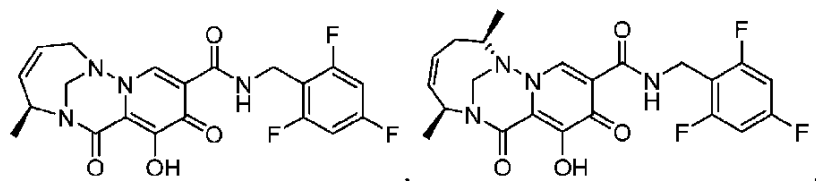
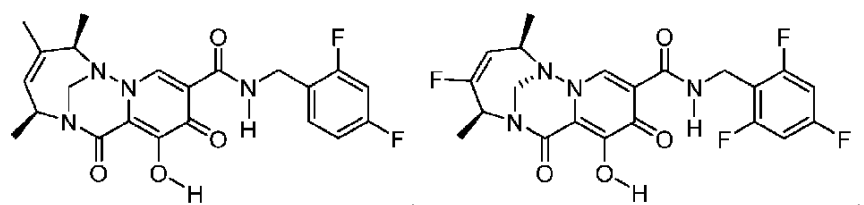
30

40

50

40

【化 2 3 9】



からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 8 0)

前記化合物が、

10

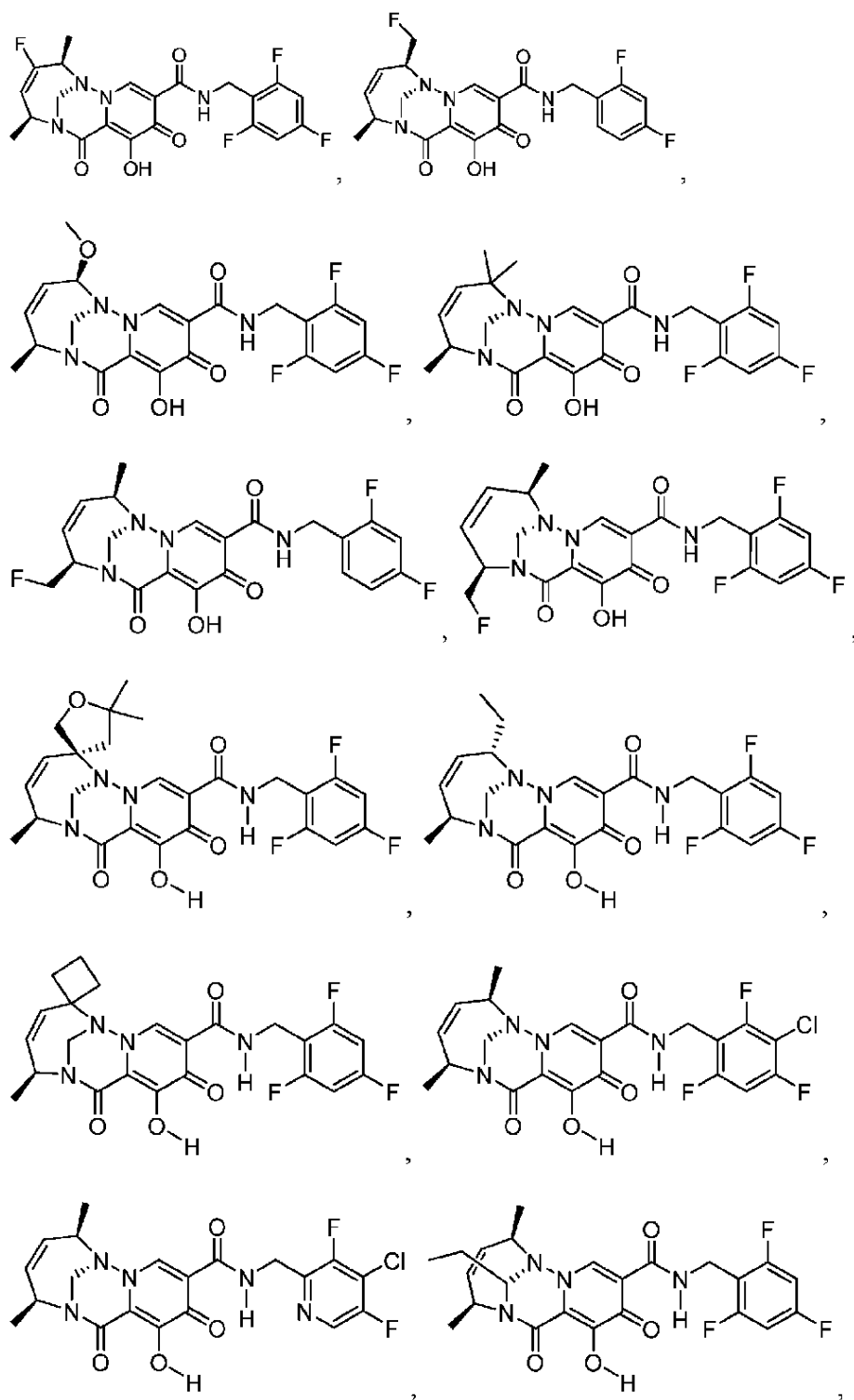
20

30

40

50

【化 2 4 0】



10

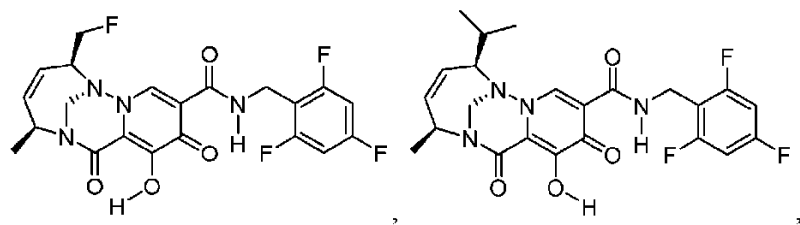
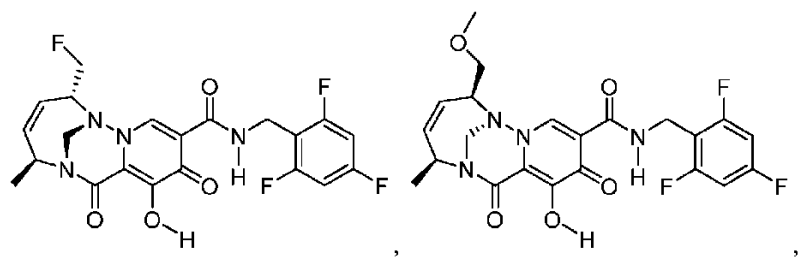
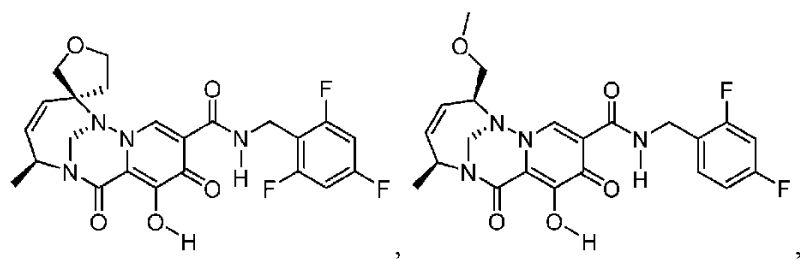
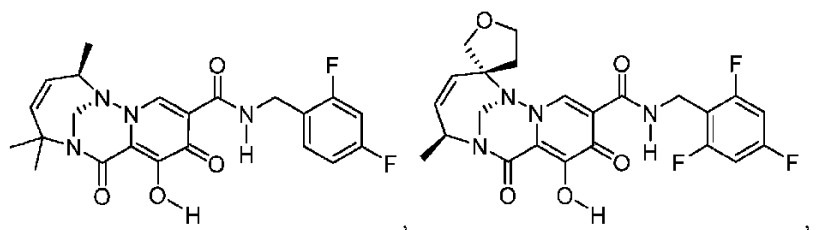
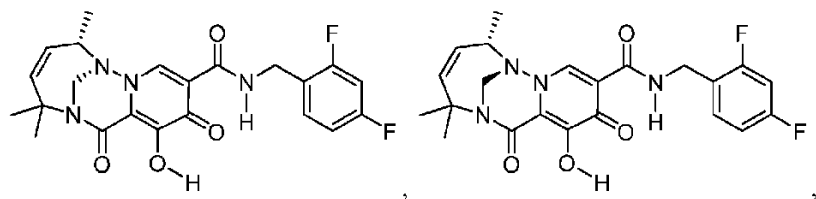
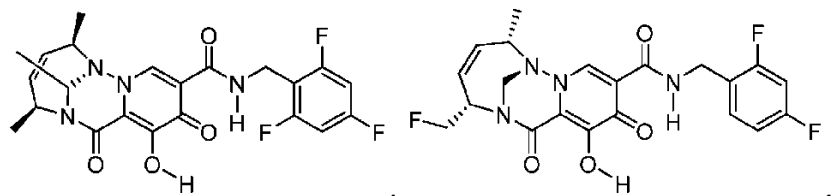
20

30

40

50

【化 2 4 1】



10

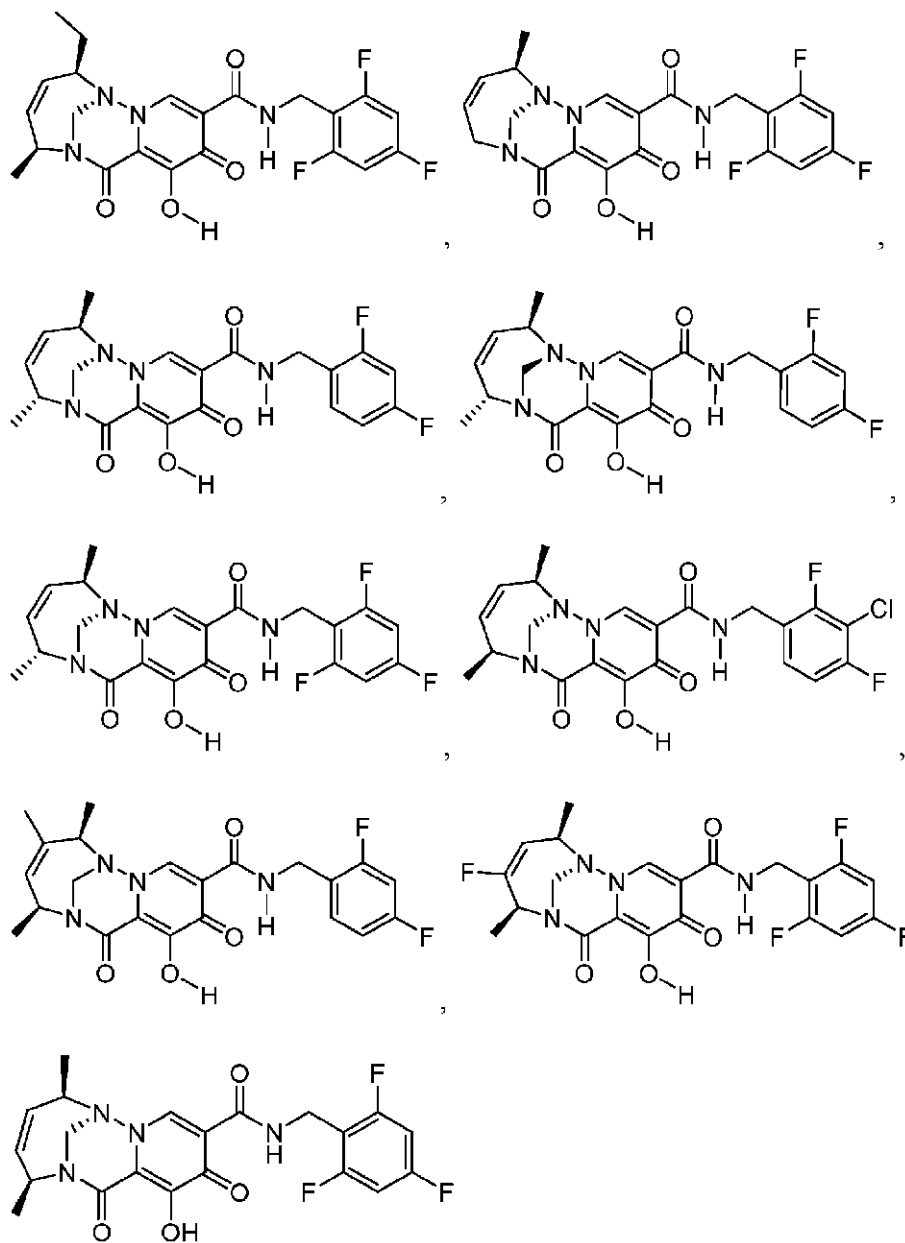
20

30

40

50

【化 2 4 2】



10

20

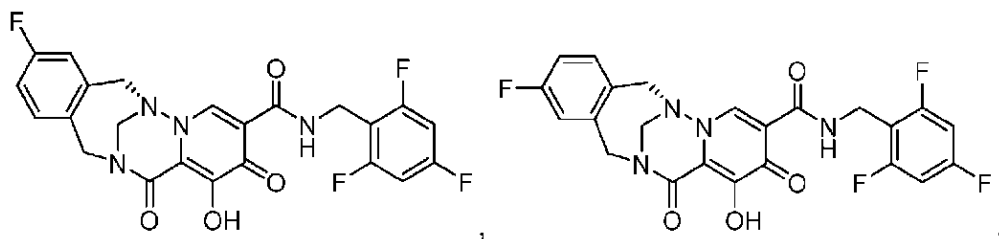
30

からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 8 1)

前記化合物が、

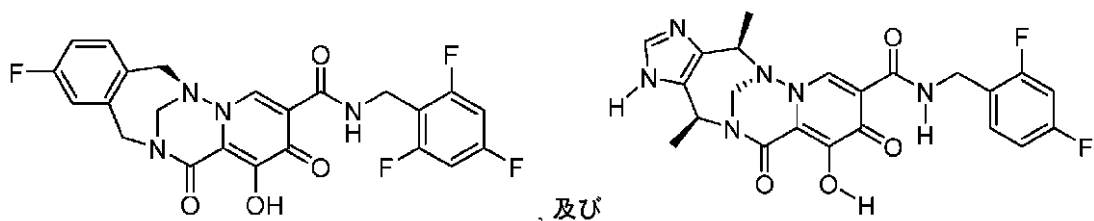
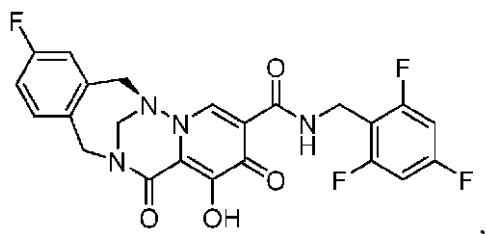
【化 2 4 3】



40

50

【化 2 4 4】



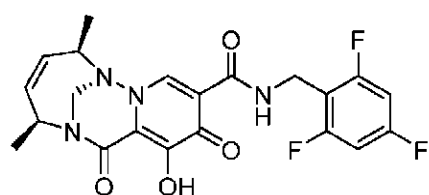
10

からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 8 2)

前記化合物が、

【化 2 4 5】



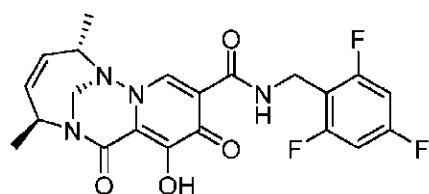
20

である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 8 3)

前記化合物が、

【化 2 4 6】



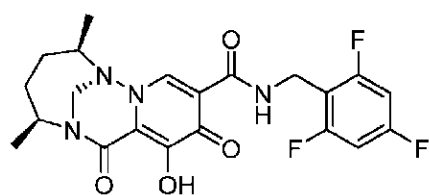
30

である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 8 4)

前記化合物が、

【化 2 4 7】



40

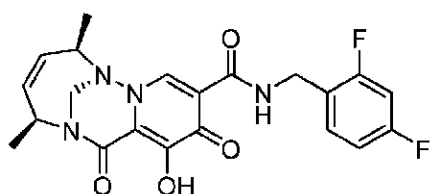
である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 8 5)

前記化合物が、

50

【化 2 4 8】



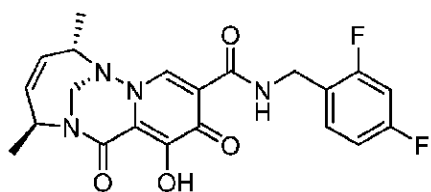
である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 8 6)

前記化合物が、

10

【化 2 4 9】



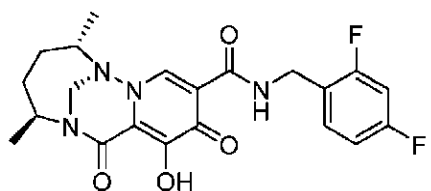
である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 8 7)

前記化合物が、

20

【化 2 5 0】



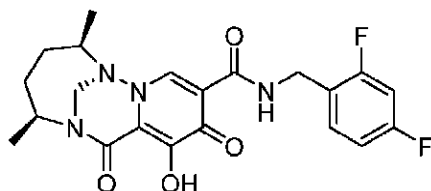
である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 8 8)

前記化合物が、

30

【化 2 5 1】



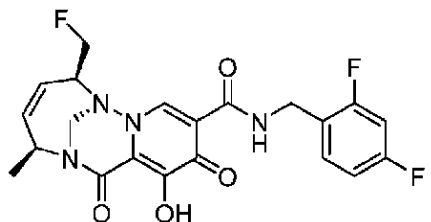
である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 8 9)

前記化合物が、

40

【化 2 5 2】



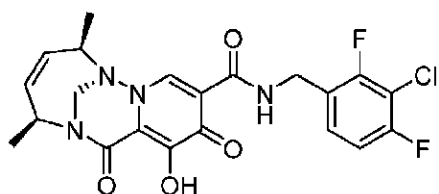
である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 9 0)

50

前記化合物が、

【化 2 5 3】

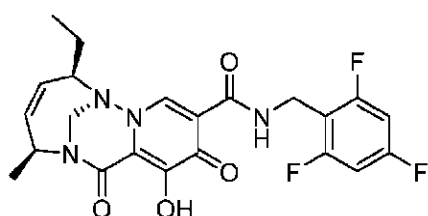


である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 9 1)

前記化合物が、

【化 2 5 4】

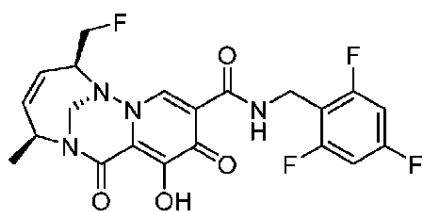


である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 9 2)

前記化合物が、

【化 2 5 5】

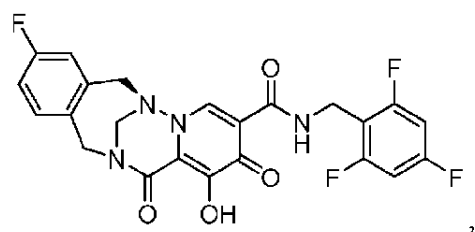
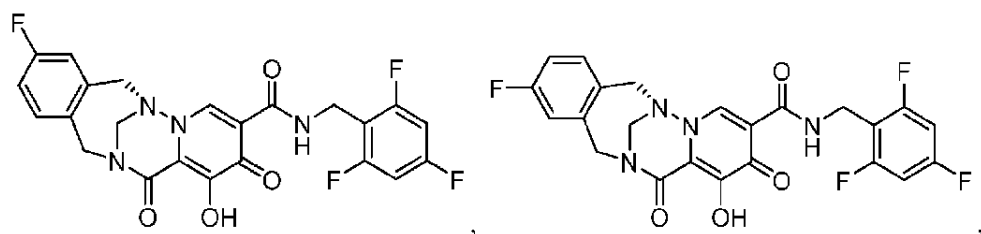


である、項目 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

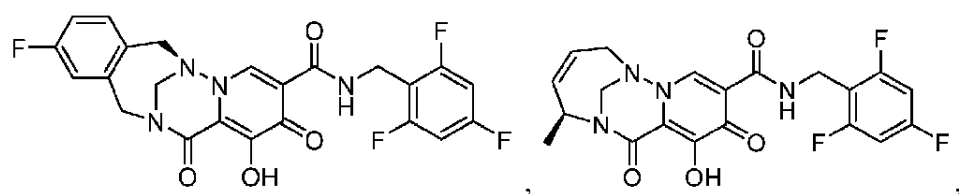
(項目 9 3)

化合物であって、

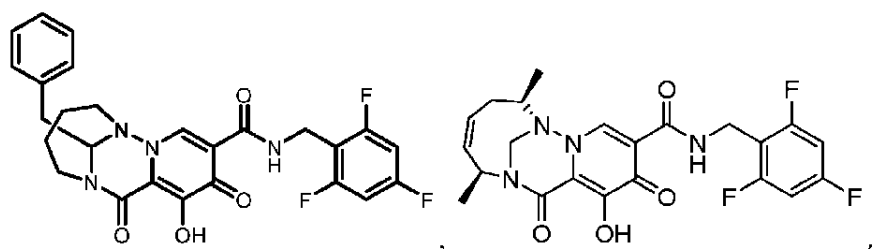
【化 2 5 6】



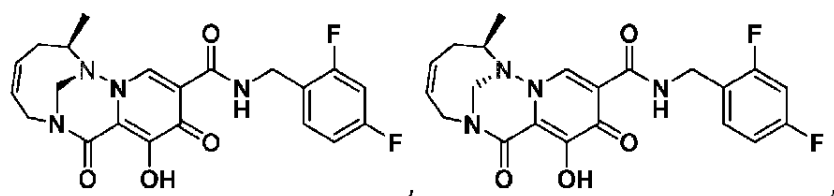
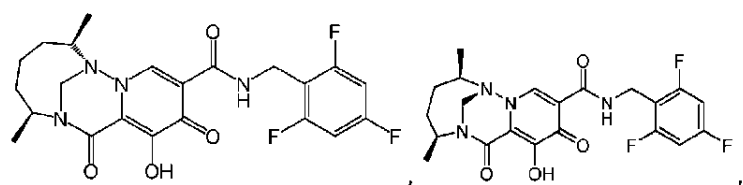
10



20



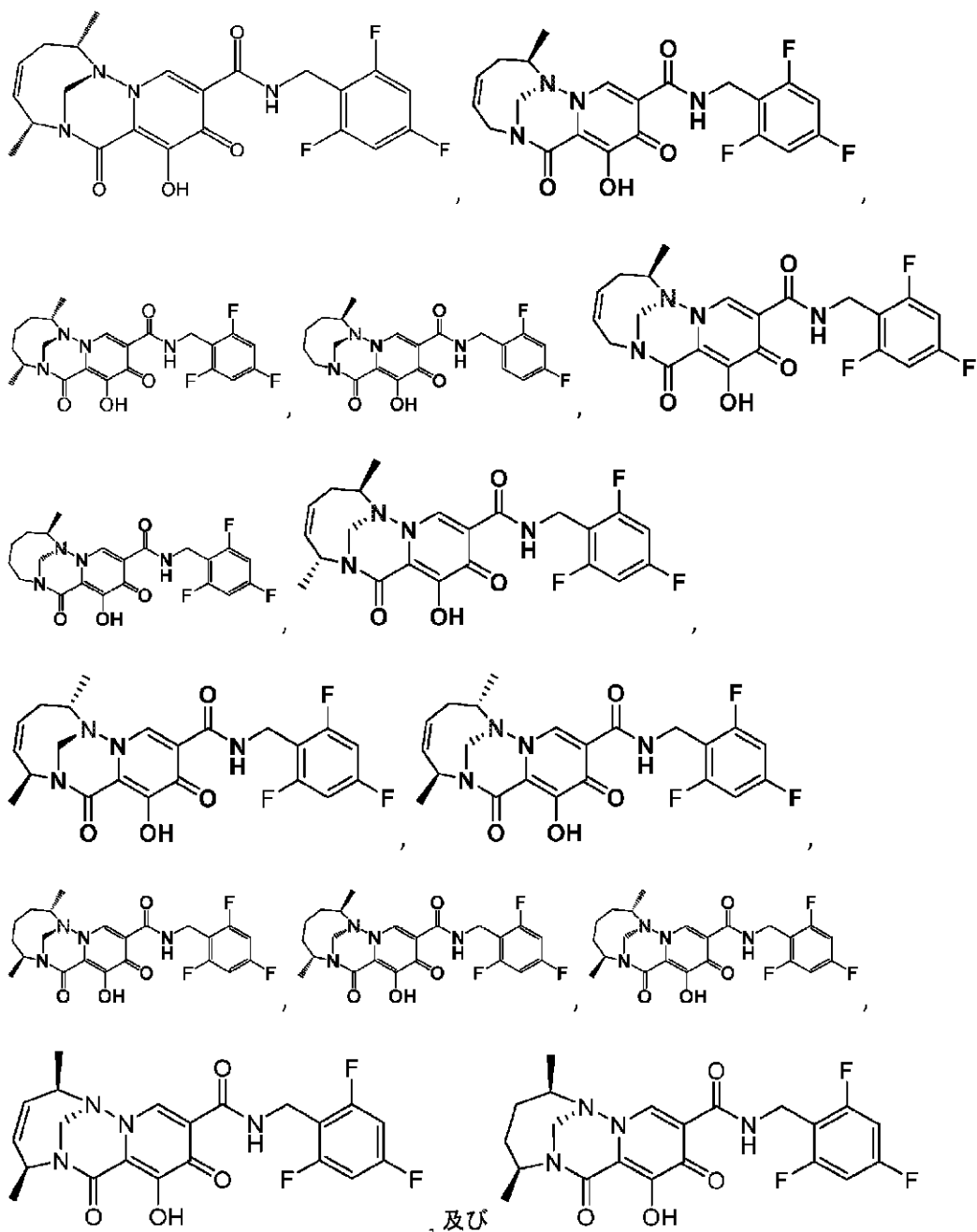
30



40

50

【化 2 5 7】



からなる群から選択される、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

(項目 9 4)

治療有効量の項目 1 ～ 9 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

(項目 9 5)

追加の治療剤を更に含む、項目 9 4 に記載の医薬組成物。

(項目 9 6)

前記追加の治療剤が、抗 HIV 剤である、項目 9 5 に記載の医薬組成物。

(項目 9 7)

前記追加の治療剤が、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、HIV カプシド阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、潜伏感染再活性剤、カプシド重合阻害剤、HIV b N A b、T L R 7 アゴニスト、薬物動態増強剤、又はそれらの組み合わせである、項目 9 5 又は 9 6 に記

載の医薬組成物。

(項目 9 8)

前記追加の治療剤が、レナカパビル、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目 9 5 ～ 9 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 9 9)

前記追加の治療剤が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、G S - 5 8 9 4、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目 9 5 ～ 9 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 0 0)

前記医薬組成物が、経口投与又は非経口投与用である、項目 9 5 ～ 9 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 0 1)

項目 1 ～ 9 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、使用説明書と、を含む、キット。

(項目 1 0 2)

追加の治療剤を更に含む、項目 1 0 1 に記載のキット。

(項目 1 0 3)

前記追加の治療剤が、抗 H I V 剤である、項目 1 0 2 に記載のキット。

(項目 1 0 4)

前記追加の治療剤が、H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、H I V カプシド阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、潜伏感染再活性化剤、カプシド重合阻害剤、H I V b N A b、T L R 7 アゴニスト、薬物動態増強剤、又はそれらの組み合わせである、項目 1 0 2 又は 1 0 3 に記載のキット。

(項目 1 0 5)

前記追加の治療剤が、レナカパビル、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目 1 0 2 ～ 1 0 4 のいずれか一項に記載のキット。

(項目 1 0 6)

前記追加の治療剤が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、G S - 5 8 9 4、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目 1 0 2 ～ 1 0 4 のいずれか一項に記載のキット。

(項目 1 0 7)

H I V 感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいて前記感染症を治療する方法であって、治療有効量の項目 1 ～ 9 3 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は項目 9 4 ～ 1 0 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記ヒトに投与することを含む、方法。

(項目 1 0 8)

治療有効量の追加の治療剤を前記ヒトに投与することを更に含む、項目 1 0 7 に記載の方法。

(項目 1 0 9)

前記追加の治療剤が、抗 H I V 剤である、項目 1 0 8 に記載の方法。

(項目 1 1 0)

前記追加の治療剤が、H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、H I V カプシド阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、潜伏感染再活性化剤、カプシド重合阻害剤、H I V b N A b、T L R 7 アゴニスト、薬物動態増強剤、又はそれらの組み合わせである、項目 1 0 8 又は 1 0 9 に記載の方法。

(項目 1 1 1)

10

20

30

40

50

前記追加の治療剤が、レナカパビル、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目108～110のいずれか一項に記載の方法。

(項目112)

前記追加の治療剤が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、GS-5894、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目108～110のいずれか一項に記載の方法。

(項目113)

前記投与が、経口、静脈内、皮下、又は筋肉内である、項目107～112のいずれか一項に記載の方法。

(項目114)

HIV感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいて前記感染症を治療するための、項目1～93のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は項目94～100のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

(項目115)

前記化合物が、治療有効量の追加の治療剤とともに使用するためのものである、項目114に記載の使用。

(項目116)

前記追加の治療剤が、抗HIV剤である、項目115に記載の使用。

(項目117)

前記追加の治療剤が、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、HIVカプシド阻害剤、gp41阻害剤、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、CCR5阻害剤、潜伏感染再活性剤、カプシド重合阻害剤、HIV bNAbs、TLR7アゴニスト、薬物動態増強剤、又はそれらの組み合わせである、項目115又は116に記載の使用。

(項目118)

前記追加の治療剤が、レナカパビル、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目115～117のいずれか一項に記載の使用。

(項目119)

前記追加の治療剤が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、GS-5894、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目115～117のいずれか一項に記載の使用。

(項目120)

前記化合物が、経口、静脈内、皮下、又は筋肉内投与によって使用するためのものである、項目115～119のいずれか一項に記載の使用。

(項目121)

医学療法に使用するための、項目1～93のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は項目94～100のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目122)

HIV感染症の治療に使用するための、項目1～93のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は項目94～100のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目123)

前記化合物が、治療有効量の追加の治療剤とともに使用するためのものである、項目122に記載の化合物。

(項目124)

前記追加の治療剤が、抗HIV剤である、項目123に記載の化合物。

(項目125)

前記追加の治療剤が、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド若しくはヌクレオチド

10

20

30

40

50

阻害剤、H I Vカプシド阻害剤、g p 4 1阻害剤、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤、C C R 5阻害剤、潜伏感染再活性剤、カプシド重合阻害剤、H I V b N A b、T L R 7アゴニスト、薬物動態増強剤、又はそれらの組み合わせである、項目1 2 3又は1 2 4に記載の化合物。

(項目1 2 6)

前記追加の治療剤が、レナカパビル、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目1 2 3～1 2 5のいずれか一項に記載の化合物。

(項目1 2 7)

前記追加の治療剤が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、G S - 5 8 9 4、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目1 2 3～1 2 5のいずれか一項に記載の化合物。

10

(項目1 2 8)

前記化合物が、経口、静脈内、皮下、又は筋肉内投与によって使用するものである、項目1 2 2～1 2 7のいずれか一項に記載の化合物。

(項目1 2 9)

H I V感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいて前記感染症を治療するための医薬の製造における、項目1～9 3のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は項目9 4～1 0 0のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

(項目1 3 0)

20

前記医薬が、治療有効量の追加の治療剤とともに使用するものである、項目1 2 9に記載の使用。

(項目1 3 1)

前記追加の治療剤が、抗H I V剤である、項目1 3 0に記載の使用。

(項目1 3 2)

前記追加の治療剤が、H I Vプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のH I V非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のH I Vヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、H I Vカプシド阻害剤、g p 4 1阻害剤、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤、C C R 5阻害剤、潜伏感染再活性剤、カプシド重合阻害剤、H I V b N A b、T L R 7アゴニスト、薬物動態増強剤、又はそれらの組み合わせである、項目1 3 0又は1 3 1に記載の使用。

30

(項目1 3 3)

前記追加の治療剤が、レナカパビル、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目1 3 0～1 3 2のいずれか一項に記載の使用。

(項目1 3 4)

前記追加の治療剤が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、G S - 5 8 9 4、イスラトラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目1 3 0～1 3 2のいずれか一項に記載の使用。

(項目1 3 5)

前記化合物が、経口、静脈内、皮下、又は筋肉内投与によって使用するものである、項目1 2 9～1 3 4のいずれか一項に記載の使用。

40

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 5】

以下の説明では、本明細書に開示される様々な実施形態の完全な理解を提供するために、ある特定の具体的な詳細が記載される。しかしながら、当業者は、本明細書に開示される実施形態がこれらの詳細なしで実施され得ることを理解するであろう。以下のいくつかの実施形態の説明は、本開示が、請求項に記載した主題の例示として考慮されるべきであり、添付の特許請求の範囲を例示される特定の実施形態に限定することを意図したものであるのではないとの理解で行われる。本開示全体を通して用いられる見出しは便宜のためだけに提供され、決して特許請求の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。いずれかの見

50

出しの下に例示される実施形態を、他のいずれかの見出しの下で例示される実施形態と組み合わせることができる。

I. 定義

【0016】

文脈により別段に要求されない限り、本明細書及び特許請求の範囲全体を通して、「含む (comprise)」という単語及びその変形、例えば「含む (comprises)」、「すなわち「含む (comprising)」は、オープンかつ包括的な意味で、すなわち「含むが、限定されない」として解釈されるべきである。

【0017】

本明細書全体を通して「一実施形態」又は「実施形態」への言及は、実施形態に関連して説明される特定の特徵、構造、又は特性が、本明細書に開示される少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書全体を通して様々な箇所における「一実施形態では」又は「実施形態では」という語句の出現は、必ずしも全てが同じ実施形態を指すものではない。更に、特定の特徵、構造、又は特性は、1つ以上の実施形態では任意の好適な様式で組み合わせられ得る。

【0018】

「アミノ」は、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0019】

「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は、 $-OH$ ラジカルを指す。

【0020】

「オキソ」は、 $=O$ 置換基を指す。

【0021】

「 $C_u \sim v$ 」又は「 $(C_u \sim C_v)$ 」などの接頭辞は、後に続く基が $u \sim v$ 個の炭素原子を有することを示す。例えば、「 $C_{1 \sim 6}$ アルキル」又は「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」は、アルキル基が 1～6 個の炭素原子を有することを示す。

【0022】

「アルキル」は、飽和であり、1～12 個の炭素原子を有し ($C_{1 \sim 12}$ アルキル)、ある特定の実施形態では、1～8 個の炭素原子を有し ($C_{1 \sim 8}$ アルキル)、又は 1～6 個の炭素原子を有し ($C_{1 \sim 6}$ アルキル)、又は 1～4 個の炭素原子を有し ($C_{1 \sim 4}$ アルキル)、単結合により分子の残り部分に結合している、炭素及び水素原子からなる直鎖又は分枝鎖炭化水素ラジカルを指し、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、1-メチルエチル (イソ-プロピル)、 n -ブチル、1-メチルプロピル (sec-ブチル)、2-メチルプロピル (イソブチル)、1, 1-ジメチルエチル (tert-ブチル)、 n -ペンチル、ヘキシル、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシルなどである。

【0023】

「アルキレン」は、親アルカンの同じ又は 2 個の異なる炭素原子からの 2 個の水素原子の除去によって得られる、2 個の一価ラジカル中心を有する飽和した分枝鎖若しくは直鎖又は環状の炭化水素ラジカルを指す。例えば、アルキレン基は、1～20 個の炭素原子、1～10 個の炭素原子、又は 1～6 個の炭素原子を有することができる。典型的なアルキレンラジカルには、メチレン ($-CH_2-$)、1, 1エチル ($-CH(CH_3)-$)、1, 2-エチル ($-CH_2CH_2-$)、1, 1-プロピル ($-CH(CH_2CH_3)-$)、1, 2-プロピル ($-CH_2CH(CH_3)-$)、1, 3-プロピル ($-CH_2CH_2CH_2-$)、1, 4-ブチル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) などが含まれるが、これらに限定されない。

【0024】

「アリール」又は「芳香族環」は、単環 (例えば、単環式) 又は縮合系を含む多環 (例えば、二環式又は三環式) を有する芳香族炭素環を指す。本明細書で使用される場合、アリールは、6～20 個の炭素環原子を有し (すなわち、 $C_{6 \sim 20}$ アリール)、6～12 個の炭素環原子を有し (すなわち、 $C_{6 \sim 12}$ アリール)、又は 6～10 個の炭素環原子を有する (すなわち、 $C_{6 \sim 10}$ アリール)。アリール基の非限定的な例としては、フェニル、

10

20

30

40

50

ナフチル、フルオレニル、及びアントリルなどが挙げられるが、これらに限定されない。しかしながら、アリールは、以下に定義されるヘテロアリールを、いかようにも包含せず、かつこのヘテロアリールと重複しない。

【0025】

「シアノ」又は「カルボニトリル」は、 $-CN$ 基を指す。

【0026】

「シクロアルキル」又は「炭素環式環」は、単環又は縮合環系、架橋環系、及びスピロ環系を含む多環を有する、飽和又は部分飽和環状アルキル基を指す。「シクロアルキル」という用語は、シクロアルケニル基（すなわち、少なくとも1つの二重結合を有する環状基）を含む。本明細書で使用される場合、シクロアルキルは、3～20個の炭素環原子を有し（すなわち、 $C_{3\sim 20}$ シクロアルキル）、3～12個の炭素環原子を有し（すなわち、 $C_{3\sim 12}$ シクロアルキル）、3～10個の炭素環原子を有し（すなわち、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル）、3～8個の炭素環原子を有し（すなわち、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル）、又は3～6個の炭素環原子を有する（すなわち、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル）。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられる。「ハロシクロアルキル」は、1個以上のハロゲンにより置換されたシクロアルキルを指す。

10

【0027】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、ブromo、クロロ、フルオロ、又はヨードを指す。

【0028】

「ハロアルキル」は、上記で定義された1個以上のハロラジカルによって置換された、上記で定義されたアルキル基を指し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブromo-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブromoエチルなどである。

20

【0029】

「ヘテロアリール」又は「複素芳香族環」は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する、単環、多環、又は縮合多環を有する芳香族基を指す。本明細書で使用される場合、ヘテロアリールは、5～20個の環原子を含み（5～20員複素芳香族環）、5～12個の環原子を含み（5～12員複素芳香族環）、5～10個の環原子を含み（5～10員複素芳香族環）、又は5～6個の環原子を含み（5～6員複素芳香族環）、かつ、独立して窒素、酸素、及び硫黄から選択される、1～5個の環ヘテロ原子、1～4個の環ヘテロ原子、1～3個の環ヘテロ原子、1～2個の環ヘテロ原子、又は1個の環ヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基の例としては、ピリミジニル、プリンル、ピリジニル、ピリダジニル、ベンゾチアゾリル、及びピラゾリルが挙げられる。ヘテロアリールは、先に定義したようにアリールを包含せず、かつアリールと重複しない。

30

【0030】

「ヘテロシクリル」又は「複素環式環」は、3～15個の原子を有する非芳香族のラジカル又は環であって、1～6個の原子が、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択され、単結合により分子の残り部分に結合しているヘテロ原子である、非芳香族の基又は環を指す。ある特定の実施形態では、「ヘテロシクリル」は、1～4個の原子が、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である、3～10個の原子、又は1～2個の原子が、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である、3～7個の原子を有する。ヘテロシクリル中の窒素、炭素、又は硫黄原子は、任意選択で酸化され得、窒素原子は、任意選択で、四級化され得る。本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」又は「複素環式環」は、別段に示されない限り、飽和環を指し、例えば、いくつかの実施形態では、「ヘテロシクリル」又は「複素環式環」は、飽和環、又は指定のある場合には部分的に飽和した環を指す。そのようなヘテロシクリルの例としては、ジオキサソラニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、2-オキサピペラジニル、2-オキサピペリジニル、2-オキサピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリ

40

50

ジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフラン、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、及び1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0031】

本明細書に開示される実施形態はまた、1個以上の原子を異なる原子質量又は質量数を有する原子で置き換えることによって同位体標識された式Iの薬学的に許容される化合物を全て包含することを意味する。開示された化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、及び ^{125}I が挙げられる。ある実施形態では、これらの放射性標識化合物は、例えば、作用の部位若しくは様式、又は薬理学的に重要な作用部位に対する結合親和性を特徴付けることによって、化合物の有効性を決定又は測定するのに役立つ。式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、又はVbのある特定の同位体標識化合物、例えば、放射性同位元素を組み込んだものは、薬物及び／又は基質組織分布研究において有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち、 ^3H 、及び炭素-14、すなわち、 ^{14}C は、それらの組み込みの簡便さ及び容易な検出手段の点で、この目的に特に有用である。

10

【0032】

ある特定の実施形態では、重水素、すなわち、 ^2H などのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性に起因するある特定の治療上の利点をもたらし得る。例えば、インビボ半減期が増加するか、又は必要な投与量が減少し得る。したがって、いくつかの状況では、より重い同位体が好ましいことがある。

20

【0033】

陽電子放出同位体での置換、例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、及び ^{13}N は、基質受容体占有率を調べるための陽電子断層撮像法 (Positron Emission Topography、PET) 研究において有用であり得る。式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、又はVbの同位体標識化合物は、当業者に既知の技術により、又は従来用いられている非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して以下に示される実施例に記載のものと類似したプロセスにより、調製することができる。

30

【0034】

本明細書で提供される方法、組成物、キット、及び製造物品は、炭素原子に結合した1～n個の水素原子が重水素原子すなわちDによって置き換えられ得、nが分子中の水素原子の数である化合物 (例えば、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、又はVbの化合物) 若しくはその薬学的に許容される塩を使用するか、又はこれらを含む。当該技術分野において既知であるように、重水素原子は、水素原子の非放射性同位体である。そのような化合物は、代謝に対する耐性を高めるので、哺乳動物に投与されたときに化合物又はその薬学的に許容される塩の半減期を増加させるのに有用である。例えば、Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci., 5 (12): 524-527 (1984) を参照されたい。そのような化合物は、当該技術分野で既知の手段によって、例えば、1個以上の水素原子を重水素によって置き換えた出発物質を用いることによって合成することができる。

40

【0035】

本明細書に開示される実施形態はまた、本開示の化合物のインビボ代謝産物を包含することを意味する。そのような産物は、例えば、主に酵素的プロセスによる、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生じ得る。したがって、本明細書に開示される実施形態は、本明細書に開示される実施形態による化合物を、その代

50

謝産物を得るのに十分な期間にわたって哺乳動物に投与することを含む、プロセスによって生成される化合物を含む。そのような生成物は、典型的には、本明細書に開示される実施形態による放射性標識化合物を、ラット、マウス、モルモット、サル、又はヒトなどの動物に検出可能な用量で投与し、代謝が生じるのに十分な時間を置いて、尿、血液、又は他の生体試料からその転化生成物を単離することによって同定される。

【0036】

「哺乳動物」は、ヒト、並びに家畜、例えば、実験動物及び家庭用ペット（例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウサギ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ）及び野生動物などの非家畜動物の両方を含む。

【0037】

「任意選択の」又は「任意選択で」という用語は、その後に記載される事象又は状況が発生してもしなくてもよいこと、及びその説明が、当該事象又は状況が発生する場合と、当該事象又は状況が発生しない場合と、を含むことを意味する。例えば、「任意選択で置換されたヘテロシクリル」は、ヘテロシクリルラジカルが置換されていても置換されていなくてもよく、その記載は、置換ヘテロシクリルラジカル及び置換されていないヘテロシクリルラジカルの両方を含むことを意味する。

【0038】

「薬学的に許容される賦形剤」には、任意の担体、賦形剤、流動促進剤、甘味剤、希釈剤、保存剤、染料／着色剤、香料、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒、乳化剤、又は医薬組成物の薬理学的に活性な成分と組み合わせて製剤化され、製剤の他の成分と適合性があり、かつ、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしにヒト又は家畜での使用に好適である、他の薬理学的に不活性な物質が含まれるが、これらに限定されない。

【0039】

本明細書に開示の化合物の「薬学的に許容される塩」の例としては、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウム、及び NX_4^+ （式中、Xは $C_{1\sim 4}$ アルキルである）などの適切な塩基に由来する塩が挙げられる。窒素原子又はアミノ基の薬学的に許容される塩には、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、酪酸、樟脳酸、桂皮酸、クエン酸、ジグルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリセロリン酸、ギ酸、ヘキサノ酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、マンデル酸、イセチオン酸、ラクチオン酸、ニコチン酸、シュウ酸、パモ酸、ペクチン酸、フェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸、ピバル酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、スルファニル酸、酒石酸、ウンデカン酸、及びコハク酸などの有機カルボン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、カンファースルホン酸、メシチレンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、及び2-ナフタレンスルホン酸などの有機スルホン酸、並びに塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、及びスルファミン酸などの無機酸の塩が含まれる。ヒドロキシ基の化合物の薬学的に許容される塩には、 Na^+ 及び NX_4^+ （Xは、H又は $C_{1\sim 4}$ アルキル基から独立して選択される）などの好適なカチオンと組み合わせた当該化合物のアニオンが含まれる。

【0040】

治療用途のために、本明細書に開示される化合物の活性成分の塩は、典型的には薬学的に許容され、すなわち、生理学的に許容される酸又は塩基に由来する塩である。しかしながら、薬学的に許容されない酸又は塩基の塩も、例えば、式Iの化合物又は本明細書に開示される実施形態の別の化合物の調製又は精製において用途を見出し得る。全ての塩は、生理学的に許容される酸又は塩基に由来するかどうかに関わらず、本明細書に開示される実施形態の範囲内である。

【0041】

金属塩は、典型的には、金属水酸化物を本明細書に開示される実施形態による化合物と

10

20

30

40

50

反応させることによって調製される。このようにして調製される金属塩の例は、 Li^+ 、 Na^+ 、及び K^+ を含有する塩である。好適な金属化合物を添加することにより、溶解性のより低い金属塩を溶解性のより高い塩の溶液から沈殿させることができる。

【0042】

加えて、塩は、ある特定の有機酸及び無機酸、例えば、 HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 、又は有機スルホン酸を、塩基中心、典型的にはアミンに酸付加することから形成され得る。最後に、本明細書の組成物は、非イオン化形態及び双性イオン形態の本明細書に開示される化合物を含むことを理解されたい。

【0043】

「医薬組成物」は、本明細書に開示される実施形態の化合物と、生物学的に活性な化合物を哺乳動物、例えば、ヒトに送達するために当該技術分野で一般に受け入れられている媒体との製剤を指す。そのような媒体には、全ての薬学的に許容される賦形剤が含まれる。

【0044】

「有効量」又は「治療有効量」は、本明細書に開示される実施形態による化合物の量であって、それを必要とする患者に投与したときに、本明細書に開示される病状、状態、又は障害の治療をもたらすのに十分である量を指す。そのような量は、研究者又は臨床医によって求められる組織系又は患者の生物学的又は医学的応答を誘発するのに十分なものであろう。治療有効量を構成する本明細書に開示される実施形態による化合物の量は、化合物及びその生物学的活性、投与のために使用される組成物、投与時間、投与経路、化合物の排泄速度、治療期間、治療される病状又は障害のタイプ及びその重症度、本明細書に開示される実施形態の化合物と組み合わせて使用される又は同時に使用される薬物、並びに患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別、及び食事などの要因によって異なることになる。そのような治療有効量は、当業者が、自身の知識、最新技術、及び本開示を考慮して決定することができる。

【0045】

本明細書で使用される「治療すること」及び「治療」という用語は、 HIV 感染症の1つ以上の症状を軽減若しくは排除するため、及び／又は患者におけるウイルス負荷を低減するために、本明細書に開示される本実施形態による化合物又は組成物を投与することを意味するように意図される。ある特定の実施形態では、「治療すること」及び「治療」という用語はまた、個人がウイルスに曝露された後であるが、疾患の症状が現れる前、及び／又はウイルスが血液中で検出される前に、疾患の症状が現れるのを防止するために、かつ／又はウイルスが血液中で検出可能なレベルに達するのを防止するために、本明細書に開示される本実施形態による化合物又は組成物を投与することと、出産前の母親及び生後数日以内の子供に投与することにより、母親から乳児への HIV の周産期感染を防止するために、本明細書に開示される本実施形態による化合物又は組成物を投与することと、を包含する。「治療すること」及び「治療」という用語はまた、個人がウイルスに曝露された場合に HIV 感染症が定着するのを防止するために、かつ／又はウイルスが永久的な感染症を確立するのを妨げるために、かつ／又は疾患の症状が現れるのを防止するために、かつ／又はウイルスが血液中で検出可能なレベルに達するのを防止するために、個人がウイルスに曝露される前に本明細書に開示される本実施形態による化合物又は組成物を投与すること（曝露前予防（pre-exposure prophylaxis、 PrEP ）とも呼ばれる）を包含する。「治療すること」及び「治療」という用語はまた、個人がウイルスに曝露される前及び後の両方に、本明細書に開示される本実施形態による化合物又は組成物を投与することを包含する。

【0046】

本明細書で使用される場合、「防止すること」及び「防止」という用語は、ヒトがウイルスに曝露される前又は曝露後であるが、疾患の症状が現れる前、及び／又は血液中にウイルスが検出される前に、本開示による化合物、組成物、又は薬学的に許容される塩を投与することを指す。この用語はまた、疾患の症状が現れるのを防止すること、及び／又はウイルスが血液中で検出可能なレベルに達するのを防止することを指す。この用語は、曝

10

20

30

40

50

露前予防（P r E P）、並びに曝露後予防（post-exposure prophylaxis、P E P）及び事象駆動（event driven）又は「オンデマンド」予防の両方を含む。これらの用語はまた、出産前の母親及び生後数日以内の子供に投与することによって、母親から乳児へのH I Vの周産期感染を予防することを指す。この用語はまた、輸血によるH I V感染症を予防することを指す。

【0047】

本明細書で使用される「抗ウイルス剤」という用語は、ヒトにおけるウイルスの形成及び／又は複製に必要な宿主又はウイルスいずれかの作用機序を妨げる薬剤を含むがこれらに限定されない、ヒトにおけるウイルスの形成及び／又は複製を阻害するのに有効な薬剤（化合物又は生物学的製剤）を意味することが意図される。

【0048】

本明細書で使用される「H I V複製阻害剤」という用語は、インビトロ、エキスピボ、又はインビボに関わらず、宿主細胞におけるH I Vの複製能力を低減又は排除することができる薬剤を意味することが意図される。

【0049】

本明細書に開示される実施形態の化合物又はそれらの薬学的に許容される塩は、1つ以上の不斉中心を含有し得、したがって、絶対立体化学に関して、（R）－若しくは（S）－として、又はアミノ酸について（D）－若しくは（L）－として定義され得る鏡像異性体、ジアステレオマー、及び他の立体異性体形態を生じさせ得る。本開示は、全てのこのような可能な異性体、並びにこれらのラセミ体形態、スケールミック（scalemic）形態、及び光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学活性な（+）及び（－）、（R）－及び（S）－、又は（D）－及び（L）－異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を使用して調製され得るか、又はクロマトグラフィ及び分別結晶などの方法を使用して分割され得る。個々の鏡像異性体の調製／単離のための技術には、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、又は例えばキラル高圧液体クロマトグラフィ（highpressure liquid chromatography、H P L C）を使用したラセミ化合物（又は塩若しくは誘導体のラセミ化合物）の分割が含まれる。本明細書に記載の化合物が、オレフィン性二重結合、又は他の幾何学的不斉中心を含有するとき、かつ別段特定されない限り、これらの化合物は、E及びZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性体形態もまた含まれることが意図される。

【0050】

「立体異性体」は、同じ結合によって結合している同じ原子で構成されているが、互換的ではない、異なる三次元構造を有する化合物を指す。本開示は、様々な立体異性体及びこれらの混合物を意図し、その分子が互いに重ね合わせることができない鏡像である2つの立体異性体を指す「鏡像異性体」を含む。本明細書に開示される実施形態のうちのいずれかにおいて、本明細書に開示される化合物は、その立体異性体の形態であり得る。

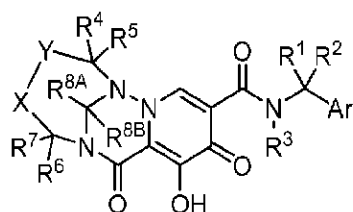
【0051】

「部分的に不飽和」は、少なくとも1つの二重結合を含有するが芳香族ではない環状基を指す。

【0052】

置換基及び多価基は、安定な化合物を生成するために、任意の位置及び任意の向きで分子の残部に結合することができる。例えば、式Iの化合物であって、

【化2】



10

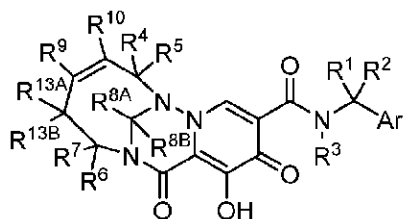
20

30

40

50

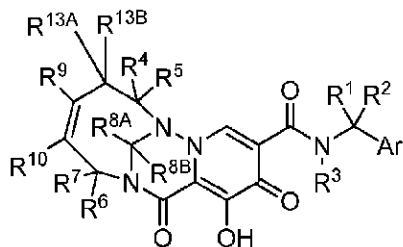
式中、 $-X-Y-$ が、式
【化 3】



の化合物及び式

10

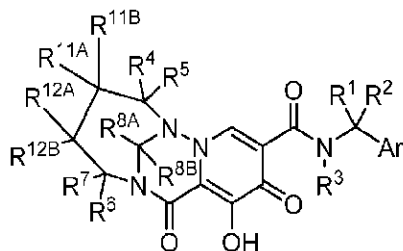
【化 4】



の化合物を含む、 $-CR^{13A}R^{13B}-CR^9=CR^{10}-$ として定義される、化合物
。同様に、式 I の化合物であって、式中、 $-X-Y-$ が、式

20

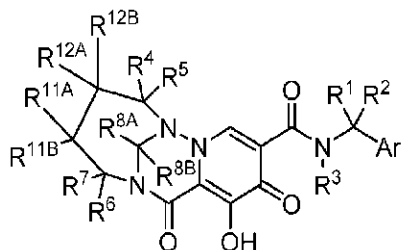
【化 5】



の化合物及び式

30

【化 6】



の化合物を含む、 $-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$ である、化合物。

40

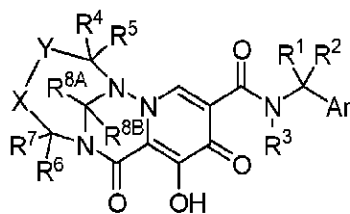
II. 化合物

【0053】

式 I の化合物であって、

50

【化 7】



式I

式中、

Arが、C₆～C₁₀アリール、又はN、O、及びSからなる群から選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する6～10員ヘテロアリールであり、C₆～C₁₀アリール又は6～10員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、及びC₁～C₆アルキルオキシからなる群から独立して選択される1～4個の置換基により置換されており、

R¹が、H、C₁～C₃アルキル、又はフェニルであり、

R²が、H又はC₁～C₃アルキルであり、

R³が、H又はC₁～C₃アルキルであり、

R⁴及びR⁵が、各々独立して、H、ハロゲン、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルオキシ、C₆～C₁₀アリール、又はN、O及びSから選択される1個、2個若しくは3個のヘテロ原子を含有する6～10員ヘテロアリールであり、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルオキシ、C₆～C₁₀アリール、又は6～10員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、C₁～C₃アルキルオキシ、又はC₁～C₃ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されているか、あるいは

R⁴及びR⁵が、一緒に連結して、N、O、及びSから選択される1個のヘテロ原子を含む3～6員炭素環式環又は4～6員複素環式環を形成し、

R⁶が、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルオキシ、又はC₁～C₆ハロアルキルであり、

R⁷が、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルオキシ、又はC₁～C₆ハロアルキルであり、

R^{8A}及びR^{8B}が、各々独立して、H、C₁～C₃アルキル、又はベンジルであり、
 -X-Y-が、-(CR^{13A}AR^{13B})_p-CR⁹=CR¹⁰-又は-(CR^{13A}AR^{13B})_q-CR^{11A}AR^{11B}-CR^{12A}AR^{12B}-であり、式中、

R⁹が、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、又はC₁～C₆アルキルオキシであり、

R¹⁰が、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、又はC₁～C₆アルキルオキシであるか、あるいは

R⁹及びR¹⁰が、それらが結合している炭素と一緒に、フェニル、又はN、O、及びSから独立して選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する5～6員複素芳香族環を形成し、フェニル又は5～6員複素芳香族環が、任意選択で、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃ハロアルキル、及びC₁～C₃アルキルオキシからなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基により置換されており、

R^{11A}、R^{11B}、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}、及びR^{13B}が、各々独立して、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルオキシ、又はC₁～C₆ハロアルキルであるか、あるいは

R^{11A}、R^{12A}、R^{13A}、及びR^{13B}が、各々独立して、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルキルオキシ、又はC₁～C₆ハロアルキルであり、R^{11B}及びR^{12B}が、それらが結合している炭素と一緒に、3～6員炭素環式環を形成し、3～6員炭素環式環が、任意選択で、ハロゲン、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃ハロアル

10

20

30

40

50

キル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基により置換されており、

p が、0 又は 1 であり、

q が、0 又は 1 であり、

$-X-Y$ が $-(CR^{13A}R^{13B})_q-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$ である場合、

(i) R^4 が、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は N、O、及び S から選択される 1 個、2 個、若しくは 3 個のヘテロ原子を含有する 6～10 員ヘテロアリールであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は 6～10 員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基により置換されており、 R^5 が、H、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は N、O、及び S から選択される 1 個、2 個、若しくは 3 個のヘテロ原子を含有する 6～10 員ヘテロアリールであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は 6～10 員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される 1 個、2 個、又は 3 個の基により置換されているか、あるいは

(ii) R^4 及び R^5 が、一緒に連結して、1 個のヘテロ原子を有する 3～6 員炭素環式環又は 4～6 員複素環式環を形成するか、あるいは

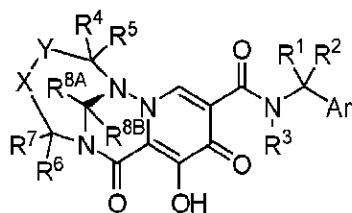
(iii) R^{8A} が、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はベンジルであるか、あるいは

(iv) R^6 が、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、化合物、又はその薬学的に許容される塩が本明細書に開示される。

【0054】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される式 I の化合物は、式 Ia を有する。

【化 8】

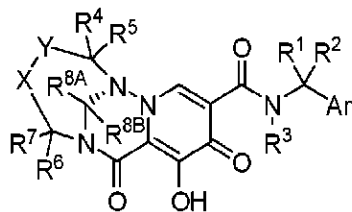


式 Ia

【0055】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される式 I の化合物は、式 Ib を有する。

【化 9】



式 Ib

【0056】

式 I、式 Ia、及び式 Ib の化合物のいくつかの実施形態では、Ar は、 $C_6 \sim C_{10}$ ア

リール、又はN、O及びSから選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する6～10員ヘテロアリールであり、C₆～C₁₀アリール又は6～10員ヘテロアリールが、任意選択で、1～4個のハロゲンにより置換されている。いくつかの実施形態では、Arは、C₆～C₁₀アリール、又はN、O、及びSから選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する6～10員ヘテロアリールであり、C₆～C₁₀アリール又は6～10員ヘテロアリールが、任意選択で、Cl及びFから独立して選択される1～3個の置換基により置換されている。

【0057】

式I、式Ia、及び式Ibの化合物のいくつかの実施形態では、Arは、C₆～C₁₀アリール、又はN、O、及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する6～10員ヘテロアリールであり、C₆～C₁₀アリール又は6～10員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、及びC₁～C₆アルキルオキシからなる群から独立して選択される1～4個の置換基により置換されている。いくつかの実施形態では、Arは、C₆～C₁₀アリール、又はN、O、及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する6～10員ヘテロアリールであり、C₆～C₁₀アリール又は6～10員ヘテロアリールが、任意選択で、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、及びC₁～C₆アルキルオキシからなる群から独立して選択される1～4個の置換基により置換されている。いくつかの実施形態では、Arは、C₆～C₁₀アリール、又はN、O、及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する6～10員ヘテロアリールであり、C₆～C₁₀アリール又は6～10員ヘテロアリールが、任意選択で、1～4個のハロゲンにより置換されている。いくつかの実施形態では、Arは、C₆～C₁₀アリール、又はN、O、及びSから選択される1個のヘテロ原子を含有する6～10員ヘテロアリールであり、C₆～C₁₀アリール又は6～10員ヘテロアリールが、任意選択で、Cl及びFから独立して選択される1～3個の置換基により置換されている。

【0058】

式I、式Ia、及び式Ibの化合物のいくつかの実施形態では、Arは、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、及びC₁～C₆アルキルオキシからなる群から独立して選択される1～4個の置換基により任意選択で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Arは、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、及びC₁～C₆アルキルオキシからなる群から独立して選択される1～4個の置換基により任意選択で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Arは、1～4個のハロゲンにより任意選択で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Arは、Cl及びFから独立して選択される1～3個の置換基により任意選択で置換されたフェニルである。

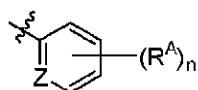
【0059】

式I、式Ia、及び式Ibの化合物のいくつかの実施形態では、Arは、ハロゲン及びC₁～C₆アルキルオキシから独立して選択される1個、2個、3個、又は4個の置換基により任意選択で置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Arは、ハロ及びC₁～C₄アルキルオキシから独立して選択される1個、2個、3個、又は4個の置換基により置換されたフェニルである。いくつかの実施形態では、Arは、Cl及びFから独立して選択される1個、2個、3個、又は4個の置換基により置換されたフェニルである。

【0060】

式I、式Ia、及び式Ibの化合物のいくつかの実施形態では、Arは、

【化10】



であり、

式中、Zが、N又はCR^Aであり、

10

20

30

40

50

n が、0、1、2、3、又は4であり、

R^A が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである。

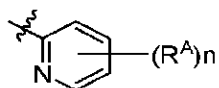
【0061】

式I、式I a、及び式I bの化合物のいくつかの実施形態では、 Z は、 CH 又は N である。いくつかの実施形態では、 Z は、 CH である。いくつかの実施形態では、 Z は、 N である。

【0062】

式I、式I a、及び式I bの化合物のいくつかの実施形態では、 A_r は、

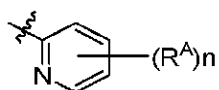
【化11】



10

であり、 n は、1、2、3、又は4であり、各 R^A は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである。式I、式I a、及び式I bの化合物のいくつかの実施形態では、 A_r は、

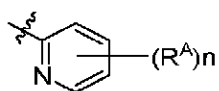
【化12】



20

であり、 n は、1、2、3、又は4であり、各 R^A は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである。式I、式I a、及び式I bの化合物のいくつかの実施形態では、 A_r は、

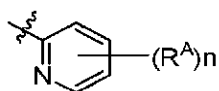
【化13】



30

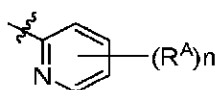
であり、 n は、1、2、3、又は4であり、各 R^A は、独立して、ハロゲン及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである。いくつかの実施形態では、 A_r は、

【化14】



であり、 n は、1、2、3、又は4であり、各 R^A は、独立して、ハロゲン及び $C_1 \sim C_4$ アルキルオキシである。いくつかの実施形態では、 A_r は、

【化15】



40

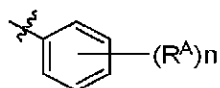
であり、 n は、1、2、又は3であり、各 R^A は、独立して、フルオロ又はクロロである。

【0063】

式I、式I a、及び式I bの化合物のいくつかの実施形態では、 A_r は、

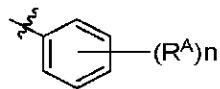
50

【化 1 6】



であり、 n は、1、2、3、又は4であり、各 R^A は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである。式 I、式 I a、及び式 I b の化合物のいくつかの実施形態では、 $A r$ は、

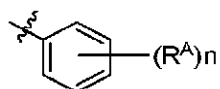
【化 1 7】



10

であり、 n は、1、2、3、又は4であり、各 R^A は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである。式 I、式 I a、及び式 I b の化合物のいくつかの実施形態では、 $A r$ は、

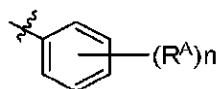
【化 1 8】



20

であり、 n は、1、2、3、又は4であり、各 R^A は、独立して、ハロゲン及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである。いくつかの実施形態では、 $A r$ は、

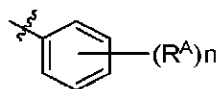
【化 1 9】



であり、 n は、1、2、3、又は4であり、各 R^A は、独立して、ハロゲン及び $C_1 \sim C_4$ アルキルオキシである。いくつかの実施形態では、 $A r$ は、

30

【化 2 0】



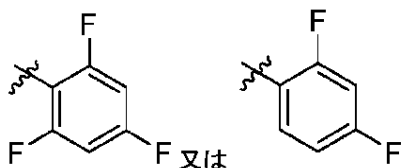
であり、 n は、1、2、又は3であり、各 R^A は、独立して、フルオロ又はクロロである。

【0 0 6 4】

式 I、式 I a、及び式 I b の化合物のいくつかの実施形態では、 $A r$ は、

【化 2 1】

40



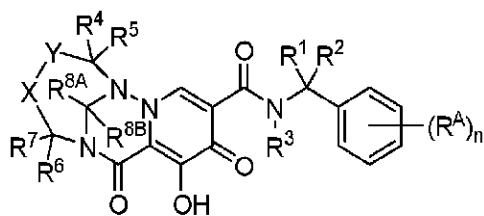
である。

【0 0 6 5】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式 I、式 I a、及び式 I b の化合物は、式 I I を有し、

50

【化 2 2】



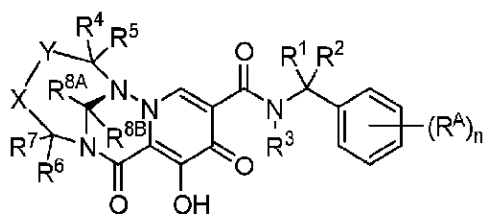
式II

式中、 n が、0、1、2、3、又は4であり、各 R^A が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである。

【0066】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式I、式I a、式I b、及び式IIの化合物は、式II aを有し、

【化 2 3】



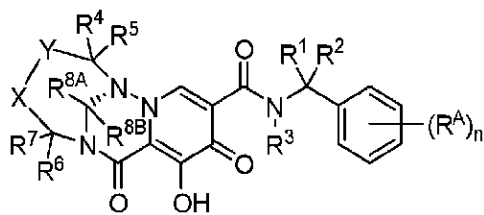
式IIa

式中、 n が、0、1、2、3、又は4であり、各 R^A が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである。

【0067】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される式I、式I b、及び式IIの化合物は、式II bを有し、

【化 2 4】



式IIb

式中、 n が、0、1、2、3、又は4であり、各 R^A が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである。

【0068】

式I、I a、I b、II、II a、及びII bの化合物のいくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CR^{13A}CR^{13B}-CR^9=CR^{10}-$ であり、式中、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13A} 、及び R^{13B} が、各々独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシであるか、あるいは R^{13A} 及び R^{13B} が、各々独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシであり、 R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒に、フェニル、又はN、O、及びSから独立して選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する5～6員複素芳香族環を形成し、フェニル又は5～6員複素芳香族

環が、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基により置換されている。

【0069】

式I、Ia、Ib、II、IIa、及びIIbの化合物のいくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CR^9=CR^{10}-$ であり、式中、各 R^9 及び R^{10} が、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシであるか、又は R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、フェニル、又はN、O、及びSから独立して選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する5～6員複素芳香族環を形成し、フェニル又は5～6員複素芳香族環が、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基により置換されている。

10

【0070】

式I、Ia、Ib、II、IIa、及びIIbの化合物のいくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ が、 $-CH_2-CR^9=CR^{10}-$ であり、式中、 R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、フェニル、又はN、O、及びSから独立して選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する5～6員複素環式環を形成し、フェニル又は5～6員複素芳香族環が、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基により置換されている。いくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CH_2-CR^9=CR^{10}-$ であり、式中、 R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する5～6員複素芳香族環を形成し、5～6員複素芳香族環が、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基により置換されている。

20

【0071】

式I、Ia、Ib、II、IIa、及びIIbの化合物のいくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ が、 $-CR^9=CR^{10}-$ であり、式中、 R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、フェニル、又はN、O、及びSから独立して選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する5～6員複素環式環を形成し、フェニル又は5～6員複素芳香族環が、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基により置換されている。いくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CR^9=CR^{10}-$ であり、式中、 R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する5～6員複素芳香族環を形成し、5～6員複素芳香族環が、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基により置換されている。

30

40

【0072】

式I、Ia、Ib、II、IIa、及びIIbの化合物のいくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ が、 $-CH_2-CR^9=CR^{10}-$ であり、 R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する5～6員複素芳香族環を形成し、5～6員複素芳香族環が、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基により置換されている。

【0073】

式I、Ia、Ib、II、IIa、及びIIbの化合物のいくつかの実施形態では、 $-$

50

X-Y-が、 $-CR^9=CR^{10}-$ であり、式中、 R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する5～6員複素芳香族環を形成し、5～6員複素芳香族環が、任意選択で、ハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1\sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基により置換されている。

【0074】

式I、Ia、Ib、II、IIa、及びIIbの化合物のいくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ が、 $-CH_2-CR^9=CR^{10}-$ であり、式中、 R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、及びOから独立して選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含有する5～6員複素芳香族環を形成し、5～6員複素芳香族環が、任意選択で、ハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1\sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基により置換されている。

【0075】

式I、Ia、Ib、II、IIa、及びIIbの化合物のいくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ が、 $-CR^9=CR^{10}-$ であり、式中、 R^9 及び R^{10} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、及びOから独立して選択される1個、2個、若しくは3個のヘテロ原子を含有する5～6員複素芳香族環を形成し、5～6員複素芳香族環が、任意選択で、ハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1\sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基により置換されている。

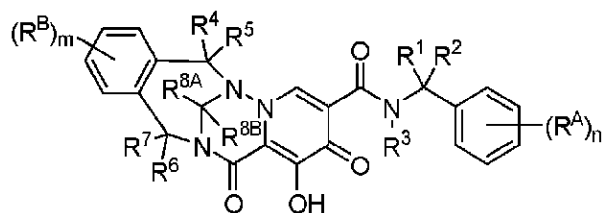
【0076】

式I、Ia、Ib、II、IIa、及びIIbの化合物のいくつかの実施形態では、 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{12A} 、 R^{12B} 、 R^{13A} 、及び R^{13B} が、各々独立して、H、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、又は $C_1\sim C_6$ アルキルオキシである。いくつかの実施形態では、 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{12A} 、 R^{12B} 、 R^{13A} 、及び R^{13B} が、各々独立して、H、ハロゲン、又は $C_1\sim C_6$ アルキルオキシである。いくつかの実施形態では、 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{12A} 、 R^{12B} 、 R^{13A} 、及び R^{13B} が、各々独立して、H、ハロゲン、又はメトキシである。いくつかの実施形態では、 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{12A} 、 R^{12B} 、 R^{13A} 、及び R^{13B} が、各々独立して、H、フルオロ、又はメトキシである。

【0077】

式I、Ia、Ib、II、IIa、又はIIbの化合物のいくつかの実施形態では、式IIIを有し、

【化25】



式III

式中、

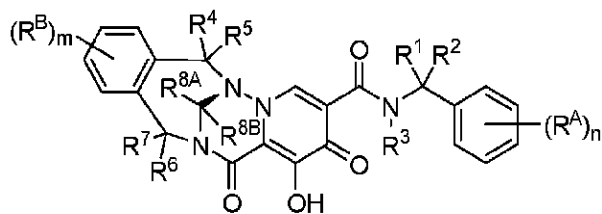
m が、0、1、2、又は3であり、

各 R^B が、独立して、ハロゲン、 $C_1\sim C_3$ アルキル、 $C_1\sim C_3$ ハロアルキル、又は $C_1\sim C_3$ アルキルオキシである。

【0078】

式I、Ia、II、IIa、及びIIIの化合物のいくつかの実施形態では、式IIIaを有し、

【化 2 6】



式IIIa

式中、

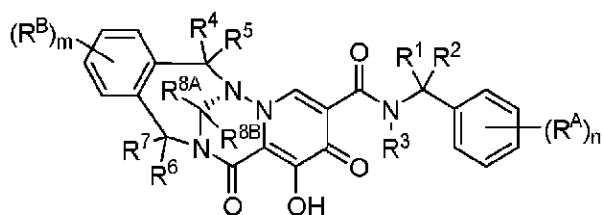
m が、0、1、2、又は3であり、

各 R^B が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシである。

【0079】

式 I、I b、I I、I I b、及び I I I の化合物のいくつかの実施形態では、式 I I I b を有し、

【化 2 7】



式IIIb

式中、

m が、0、1、2、又は3であり、

各 R^B が、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシである。

【0080】

式 I I I、I I I a、及び I I I b の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、0、1、又は2である。いくつかの実施形態では、 m は、0又は1である。いくつかの実施形態では、 m は、1又は2である。いくつかの実施形態では、 m は、0である。いくつかの実施形態では、 m は、1である。いくつかの実施形態では、 m は、2である。いくつかの実施形態では、 m は、3である。

【0081】

式 I I I、I I I a、及び I I I b の化合物のいくつかの実施形態では、各 R^B は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシである。いくつかの実施形態では、各 R^B は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^B は、独立して、ハロゲン又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^B が、独立して、ハロゲンである。

【0082】

式 I I I、I I I a、及び I I I b の化合物のいくつかの実施形態では、 m は、0、1、又は2であり、各 R^B は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシである。いくつかの実施形態では、 m は、0、1、又は2であり、各 R^B は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 m は、0、1、又は2であり、各 R^B は、独

立して、ハロゲン又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 m は、0、1、又は2であり、各 R^B は、独立して、ハロゲンである。

【0083】

式III、III a、及びIII bの化合物のいくつかの実施形態では、 m は、0又は1であり、各 R^B は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシである。いくつかの実施形態では、 m は、0又は1であり、各 R^B は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 m は、0又は1であり、各 R^B は、独立して、ハロゲン又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 m は、0又は1であり、各 R^B は、独立して、ハロゲンである。

10

【0084】

式III、III a、及びIII bの化合物のいくつかの実施形態では、 m は、1又は2であり、各 R^B は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシである。いくつかの実施形態では、 m は、1又は2であり、各 R^B は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 m は、1又は2であり、各 R^B は、独立して、ハロゲン又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 m は、1又は2であり、各 R^B は、独立して、ハロゲンである。

【0085】

式III、III a、及びIII bの化合物のいくつかの実施形態では、 m は、1であり、 R^B は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシである。いくつかの実施形態では、 m であり、 R^B は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 m は、1であり、 R^B は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 m は、1であり、 R^B は、ハロゲンである。

20

【0086】

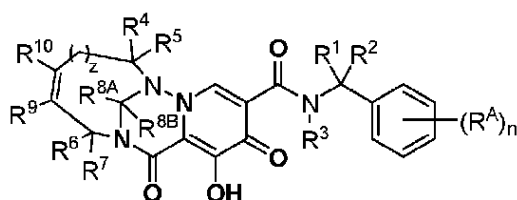
式III、III a、及びIII bの化合物のいくつかの実施形態では、 m は、2であり、各 R^B は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシである。いくつかの実施形態では、 m は、2であり、各 R^B は、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 m は、2であり、各 R^B は、独立して、ハロゲン又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 m は、2であり、各 R^B は、独立して、ハロゲンである。

30

【0087】

式I、I a、I b、II、II a、又はII bの化合物のいくつかの実施形態では、式IVを有し、

【化28】



式IV

40

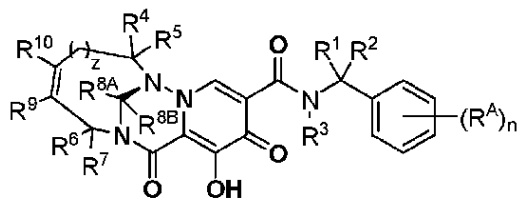
式中、 z が、0又は1である。

【0088】

式I、I a、II、II a、及びIVの化合物のいくつかの実施形態では、式IV aを有し、

50

【化 2 9】



式IVa

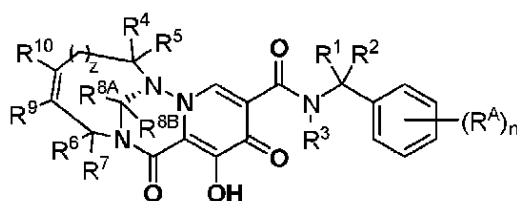
式中、 z が、0 又は 1 である。

10

【0089】

式 I、I b、II、II b、及び IV の化合物のいくつかの実施形態では、式 IV b を有し、

【化 3 0】



式IVb

20

式中、 z が、0 又は 1 である。

【0090】

式 I、I a、I b、II、II a、及び II b の化合物のいくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CR^9=CR^{10}-$ であり、式中、各 R^9 及び R^{10} が、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシである。いくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CR^9=CR^{10}-$ であり、式中、各 R^9 及び R^{10} が、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CR^9=CR^{10}-$ であり、式中、各 R^9 及び R^{10} が、独立して、H、ハロゲン、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CR^9=CR^{10}-$ であり、式中、各 R^9 及び R^{10} が、独立して、H 又はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CR^9=CR^{10}-$ であり、式中、各 R^9 及び R^{10} が、独立して、H 又は F である。

30

【0091】

式 I、I a、I b、II、II a、及び II b の化合物のいくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$ であり、式中、各 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{12A} 、及び R^{12B} が、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであるか、あるいは各 R^{11A} 及び R^{12A} が、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、 R^{11B} 及び R^{12B} が、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員炭素環式環を形成し、3～6 員炭素環式環が、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される 1 個、2 個、又は 3 個の置換基により置換されている。

40

【0092】

式 I、I a、I b、II、II a、及び II b の化合物のいくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$ であり、式中、各 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{12A} 、及び R^{12B} が、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$ であり、式中、各 R^{11A} 、 R^{11B} 、

50

R^{12A} 、及び R^{12B} が、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$ であり、式中、各 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{12A} 、及び R^{12B} が、独立して、H、ハロゲン、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$ であり、式中、各 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{12A} 、及び R^{12B} が、独立して、H又はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$ であり、式中、各 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{12A} 、及び R^{12B} が、独立して、H又はFである。いくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$ であり、式中、各 R^{11A} 、 R^{11B} 、 R^{12A} 、及び R^{12B} が、Hである。

10

【0093】

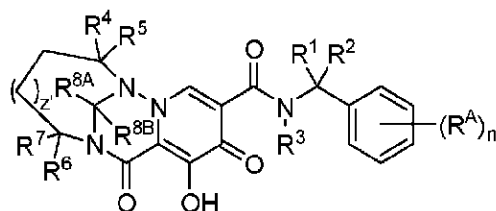
式I、Ia、Ib、II、IIa、及びIIbの化合物のいくつかの実施形態では、 $-X-Y-$ は、 $-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$ であり、式中、各 R^{11A} 及び R^{12A} が、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、 R^{11B} 及び R^{12B} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6員炭素環式環を形成し、3～6員炭素環式環が、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシからなる群から独立して選択される1個、2個、又は3個の置換基により置換されている。

【0094】

式I、Ia、Ib、II、IIa、及びIIbの化合物のいくつかの実施形態では、式Vを有し、

20

【化31】



式V

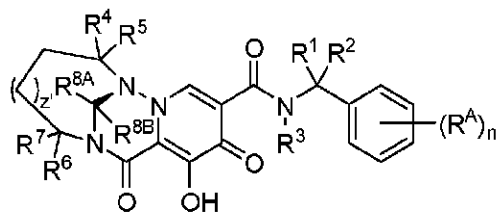
30

式中、 z' が、1又は2である。

【0095】

式I、Ia、II、IIa、及びVの化合物のいくつかの実施形態では、式Vaを有し、

【化32】



式Va

40

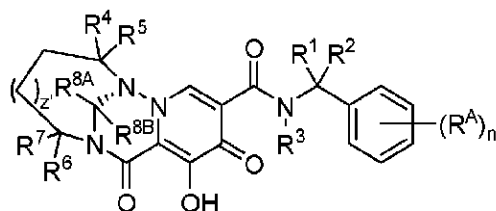
式中、 z' が、1又は2である。

【0096】

式I、Ib、II、IIb、及びVの化合物のいくつかの実施形態では、式Vbを有し、

50

【化 3 3】



式Vb

式中、 z' が、1 又は 2 である。

【0097】

本明細書に記載の式 V、V a、及び V b の化合物のいくつかの実施形態では、 z' は、1 である。いくつかの実施形態では、 z' は、2 である。

【0098】

本明細書に記載の式 I、I a、I b、II、II a、II b、III、III a、II I b、IV、IV a、IV b、V、V a、及び V b の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{8A} は、H であり、 R^{8B} は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はベンジルである。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、H であり、 R^{8B} は、H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、H であり、 R^{8B} は、H 又はベンジルである。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、H であり、 R^{8B} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はベンジルである。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、H であり、 R^{8B} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、H であり、 R^{8B} は、ベンジルである。いくつかの実施形態では、 R^{8A} 及び R^{8B} は、両方とも H である。

【0099】

本明細書に記載の式 I、I a、I b、II、II a、II b、III、III a、II I b、IV、IV a、IV b、V、V a、及び V b の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{8A} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{8B} は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はベンジルである。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{8B} は、H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{8B} は、H 又はベンジルである。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{8B} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又はベンジルである。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{8B} は、H である。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{8B} は、ベンジルである。いくつかの実施形態では、 R^{8A} 及び R^{8B} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0100】

本明細書に記載の式 I、I a、I b、II、II a、II b、III、III a、II I b、IV、IV a、IV b、V、V a、及び V b の化合物のいくつかの実施形態では、 R^{8A} は、ベンジルであり、 R^{8B} は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はベンジルである。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、ベンジルであり、 R^{8B} は、H 又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、ベンジルであり、 R^{8B} は、H 又はベンジルである。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、ベンジルであり、 R^{8B} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はベンジルである。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、ベンジルであり、 R^{8B} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{8A} は、ベンジルであり、 R^{8B} は、H である。いくつかの実施形態では、 R^{8A} 及び R^{8B} は、両方ともベンジルである。

【0101】

本明細書に記載の式 I、I a、I b、II、II a、II b、III、III a、II I b、IV、IV a、IV b、V、V a、及び V b の化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はフェニルであり、 R^2 は、H である。いくつかの実

施形態では、 R^1 は、H又はフェニルであり、 R^2 は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、H又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^2 は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又はフェニルであり、 R^2 は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、両方ともHである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^2 は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニルであり、 R^2 は、Hである。

【0102】

本明細書に記載の式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIIa、IIIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、及びVbの化合物のいくつかの実施形態では、 R^1 は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又はフェニルであり、 R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、Hであり、 R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、H又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又はフェニルであり、 R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、Hであり、 R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^1 及び R^2 は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニルであり、 R^2 は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 R^1 及び R^2 は、独立して、H又は $C_1 \sim C_3$ アルキルである。

【0103】

本明細書に記載の式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIIa、IIIIb、IV、IVa、及びIVbの化合物のいくつかの実施形態では、各 R^4 及び R^5 は、独立して、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されている。いくつかの実施形態では、 R^4 は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されており、 R^5 が、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、H又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されており、 R^5 が、Hである。

【0104】

本明細書に記載の式IV、IVa、及びIVbの化合物のいくつかの実施形態では、 R^4 は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されており、 R^5 が、H、ハロゲン、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されている。いくつかの実施形態では、 R^4 は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されており、 R^5 が、H、ハロゲン、又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、ハロゲン又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 $C_1 \sim C_6$ アルキルが、任意選択で、ハロゲン、 $C_1 \sim C_3$ アルキルオキシ、又は $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルオキシから独立して選択される1個、2個、又は3個の基により置換されており、 R^5 が、Hである。

【0105】

本明細書に記載の式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIIa、IIIIb、IV、IVa、又はIVbの化合物のいくつかの実施形態では、各 R^4 及び R^5 は、独立して、H、Me、OMe、又は CH_2F である。いくつかの実施形態では、 R^4 は

、H、Me、OMe、又はCH₂Fであり、R⁵は、Hである。

【0106】

本明細書に記載の式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、II Ib、IV、IVa、IVb、V、Va、及びVbの化合物のいくつかの実施形態では、R⁴及びR⁵は、一緒に連結して、N、O、及びSから選択される1個のヘテロ原子を含む4～6員複素環式環を形成する。

【0107】

本明細書に記載の式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、II Ib、IV、IVa、IVb、V、Va、及びVbの化合物のいくつかの実施形態では、R⁴及びR⁵は、一緒に連結して、3～6員炭素環式環を形成する。

【0108】

本明細書に記載の式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、II Ib、IV、IVa、IVb、V、Va、及びVbの化合物のいくつかの実施形態では、R⁶は、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、又はC₁～C₆ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R⁶は、H、ハロゲン、又はC₁～C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R⁶は、ハロゲン又はC₁～C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R⁶は、C₁～C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R⁶は、Hである。

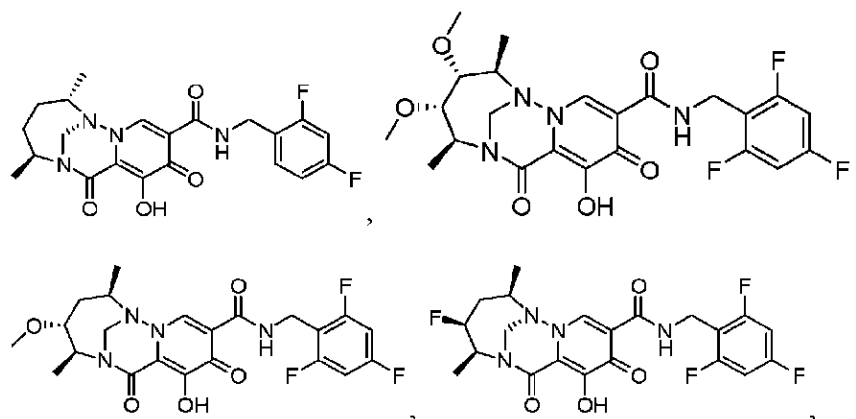
【0109】

本明細書に記載の式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、II Ib、IV、IVa、及びIVbの化合物のいくつかの実施形態では、R⁷は、H、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、又はC₁～C₆ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R⁷は、H、ハロゲン、又はC₁～C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R⁷は、ハロゲン又はC₁～C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R⁷は、C₁～C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R⁷は、Hである。

【0110】

いくつかの実施形態では、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、II Ib、IV、IVa、IVb、V、Va、又はVbの化合物は、

【化34】



10

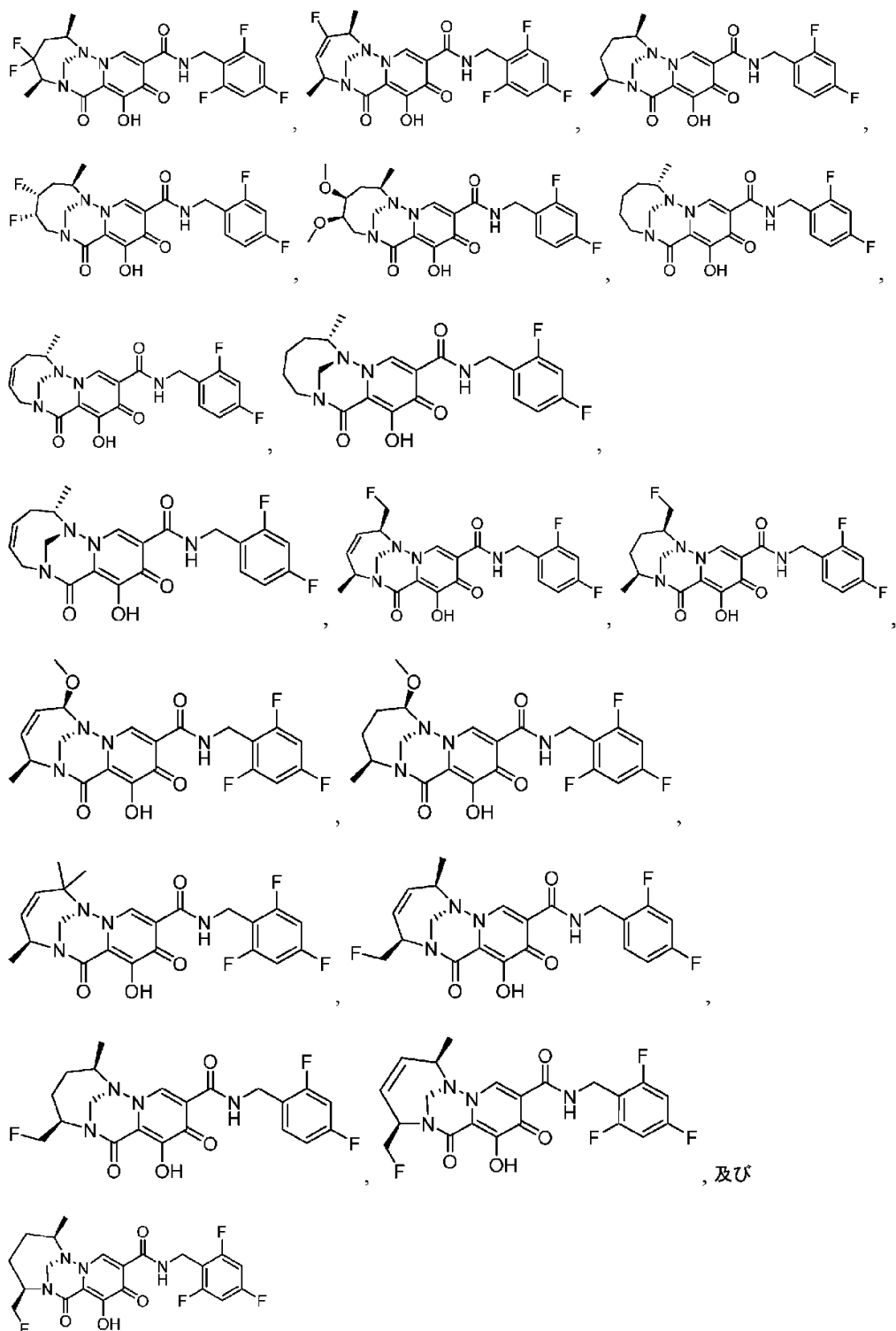
20

30

40

50

【化 3 5】

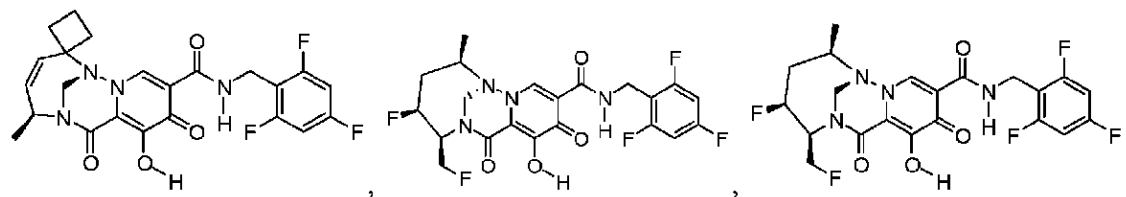
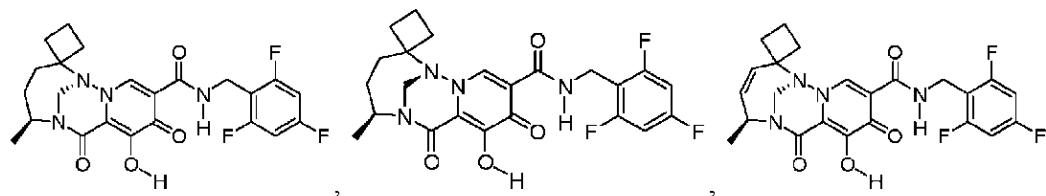
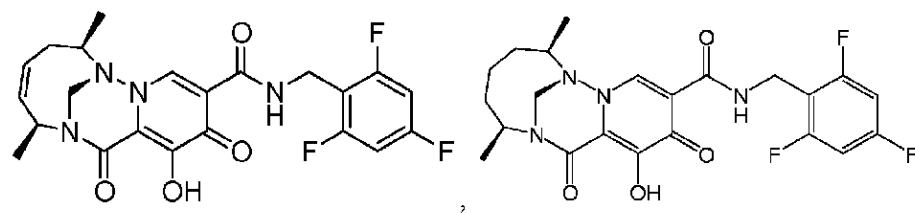
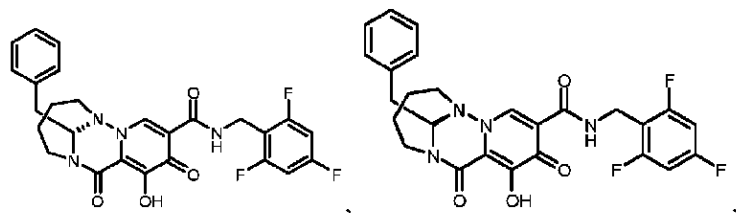
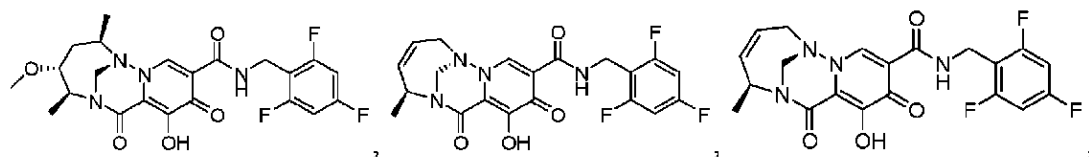
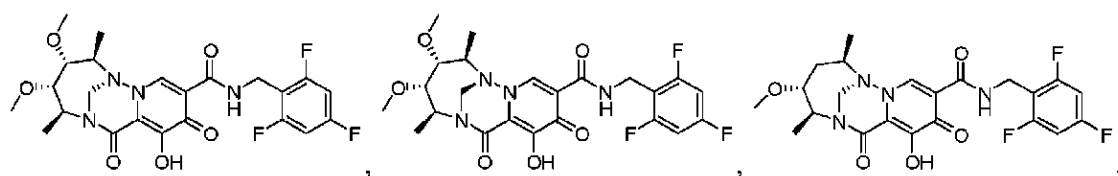


からなる群から選択される。

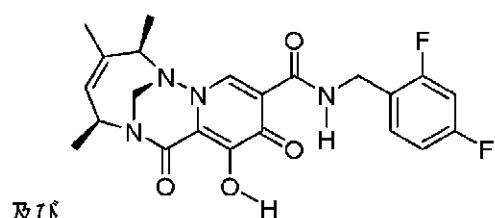
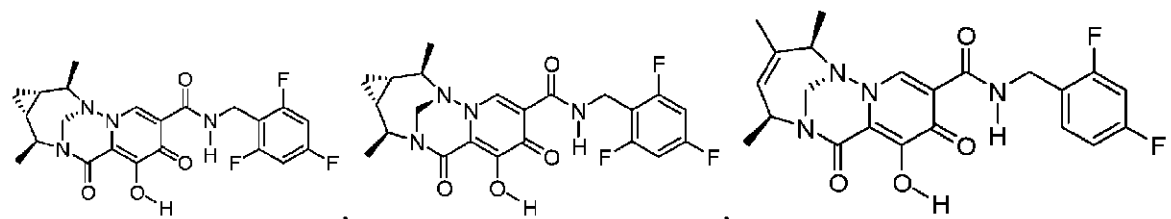
【0111】

いくつかの実施形態では、式Ⅰ、Ⅰa、Ⅰb、Ⅱ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ、Ⅲa、Ⅲb、Ⅳ、Ⅳa、Ⅳb、Ⅴ、Ⅴa、又はⅤbの化合物は、

【化 3 6】



【化 3 7】



及び

10

20

30

40

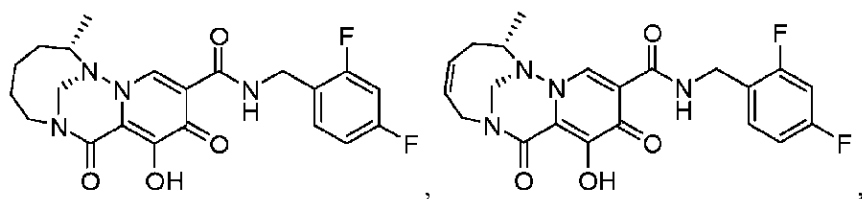
50

からなる群から選択される。

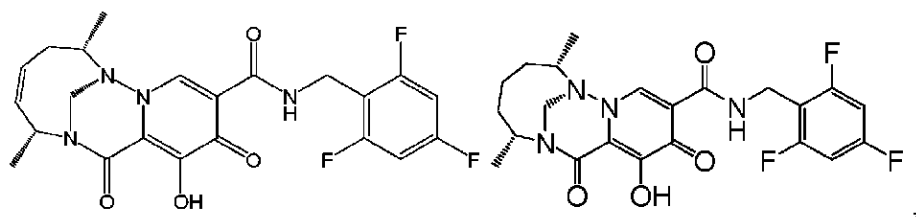
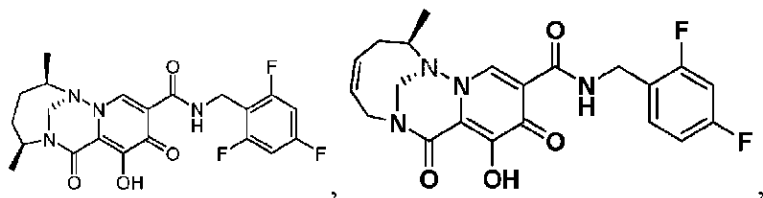
【0112】

いくつかの実施形態では、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、又はVbの化合物は、

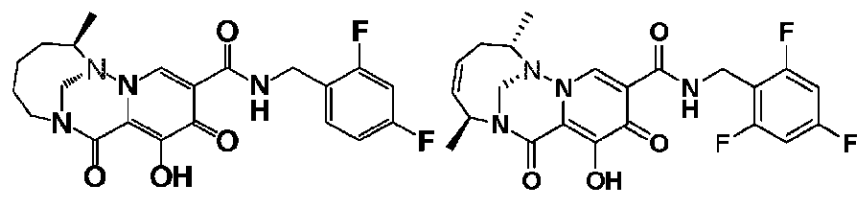
【化38】



10



20

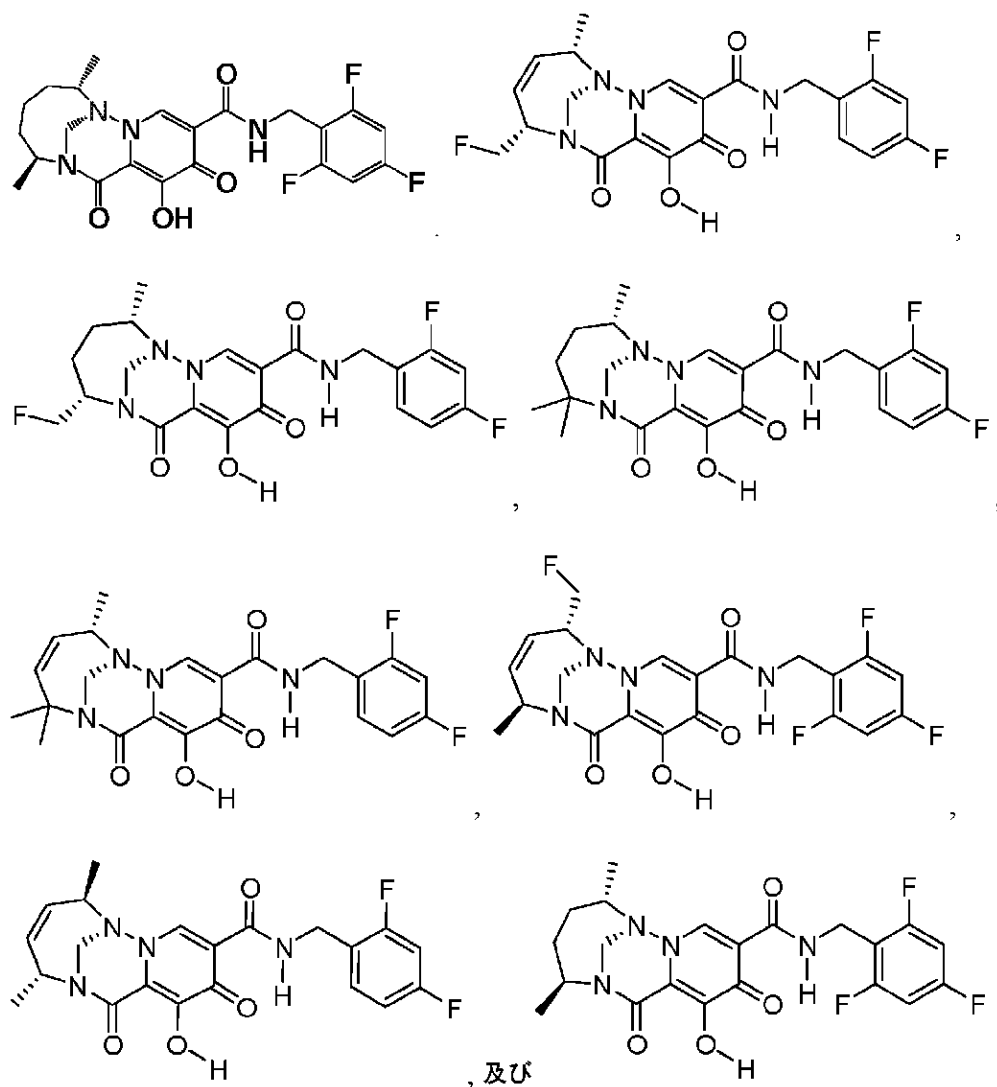


30

40

50

【化 3 9】

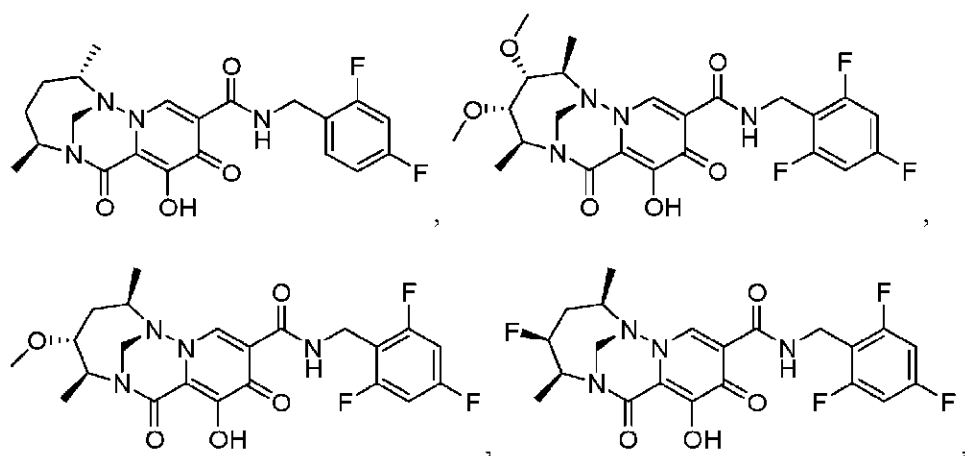


からなる群から選択される。

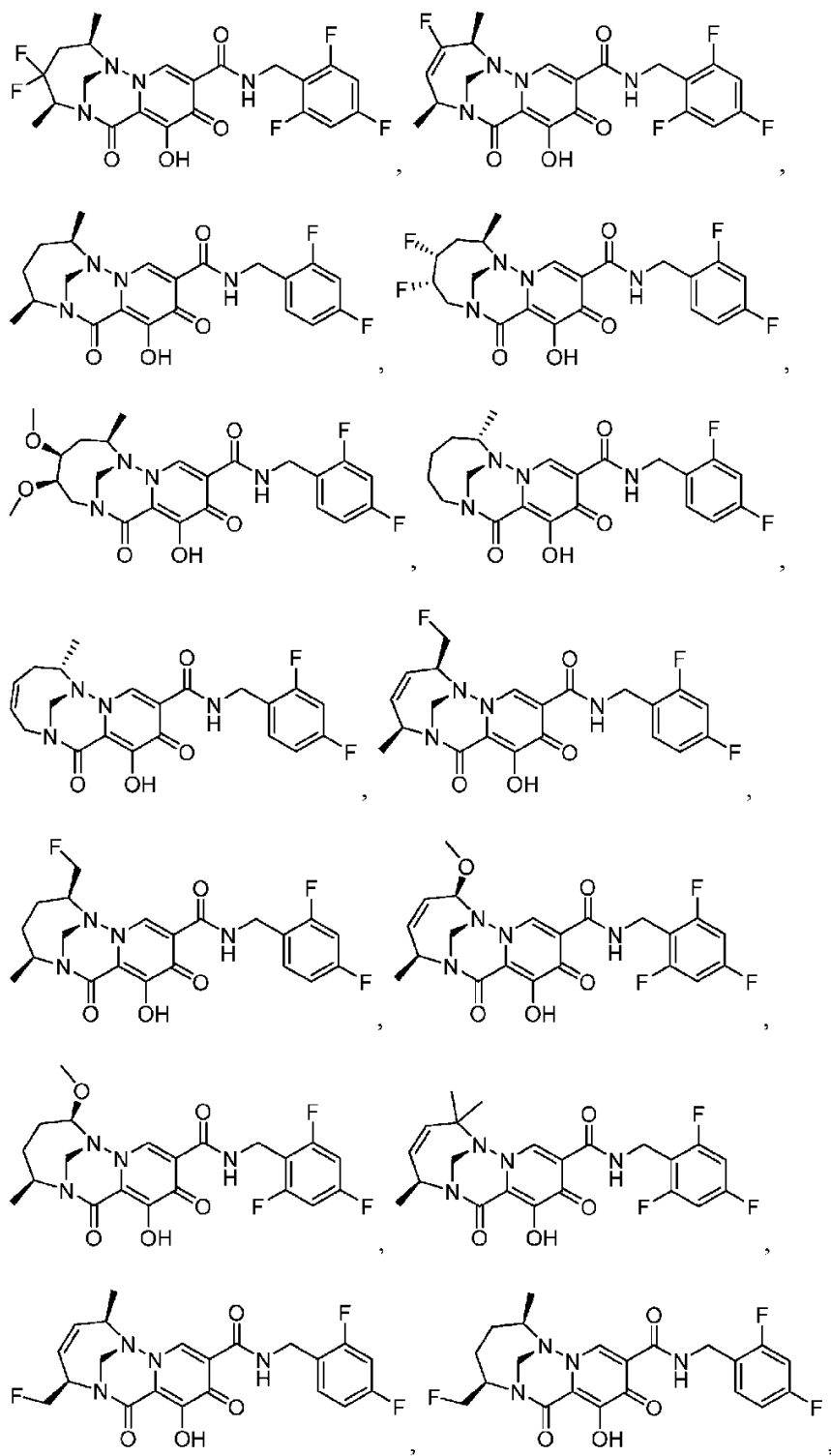
【 0 1 1 3】

いくつかの実施形態では、式 I、I a、I b、II、II a、II b、III、III a、III b、IV、IV a、IV b、V、V a、又は V b の化合物は、

【化 4 0】



【化 4 1】



10

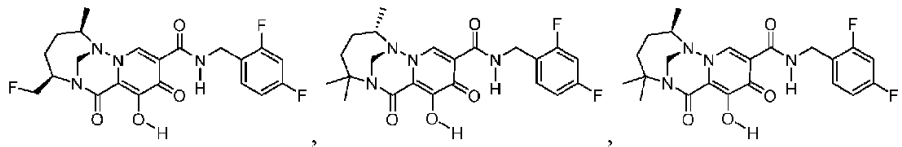
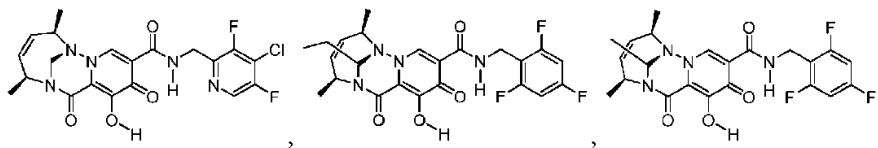
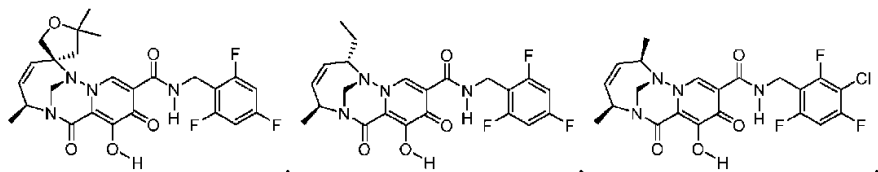
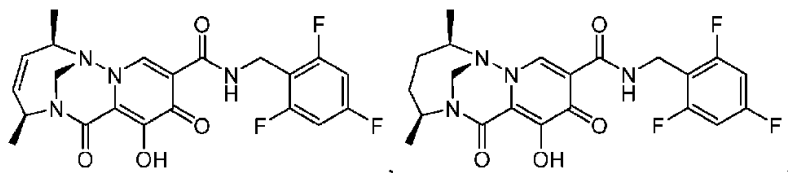
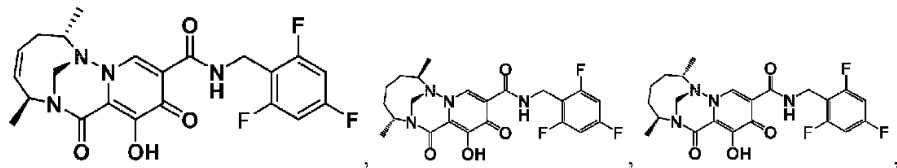
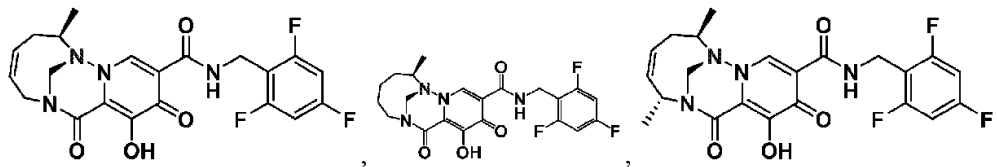
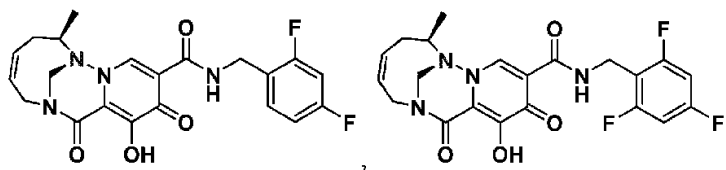
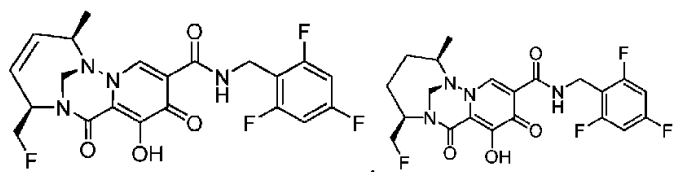
20

30

40

50

【化 4 2】



10

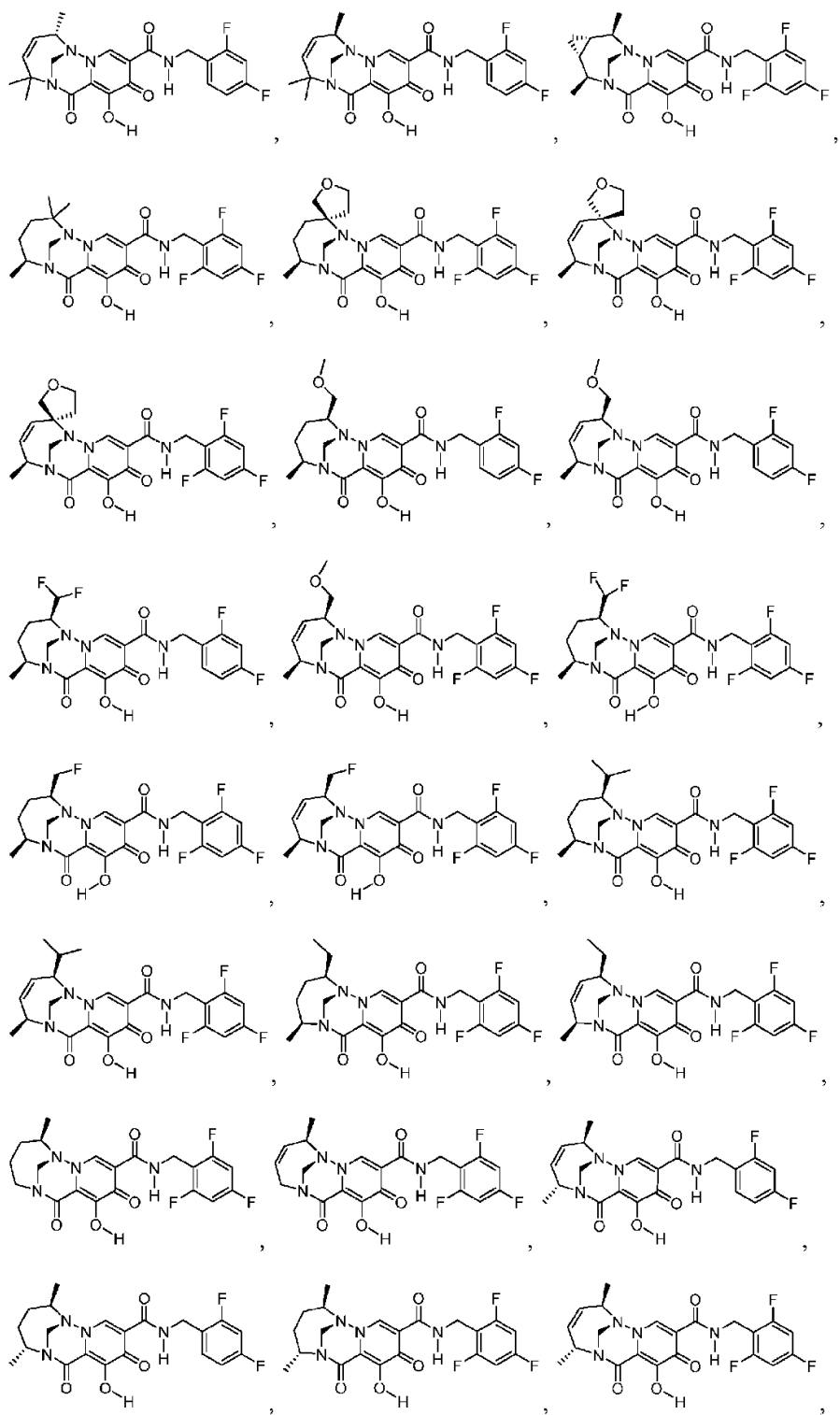
20

30

40

50

【化 4 3】



10

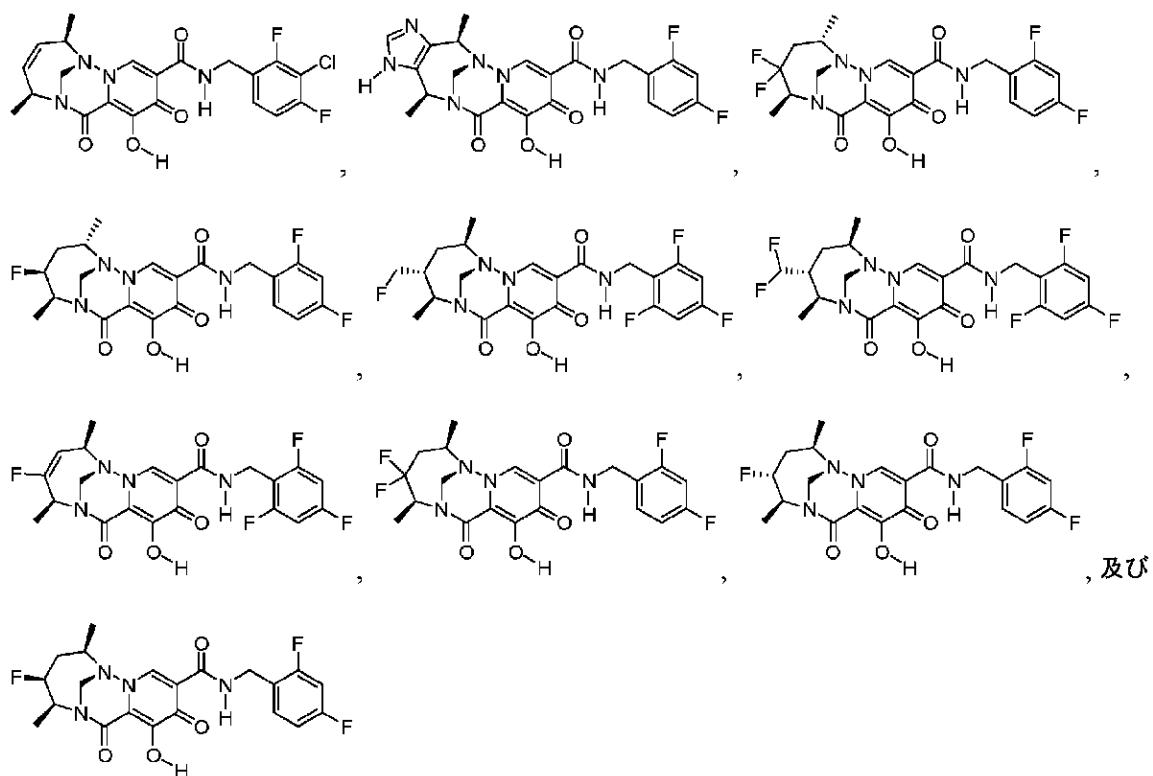
20

30

40

50

【化 4 4】

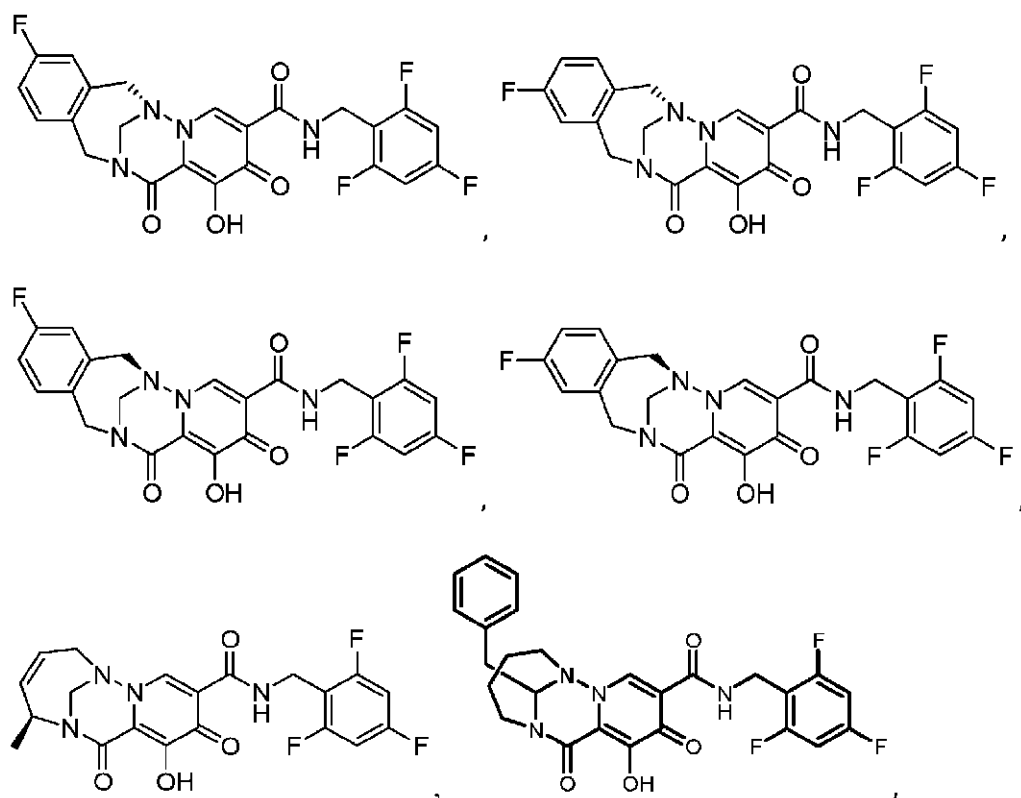


からなる群から選択される。

【0114】

いくつかの実施形態では、式Ⅰ、Ⅰa、Ⅰb、Ⅱ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ、Ⅲa、Ⅲb、Ⅳ、Ⅳa、Ⅳb、Ⅴ、Ⅴa、又はⅤbの化合物は、

【化 4 5】



10

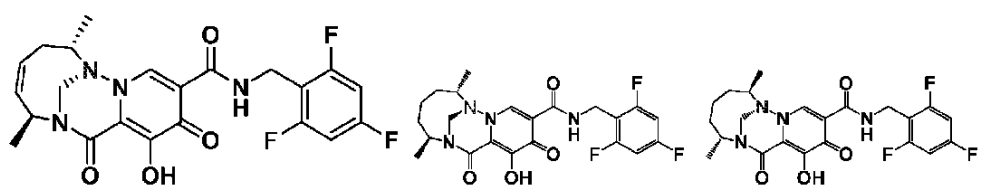
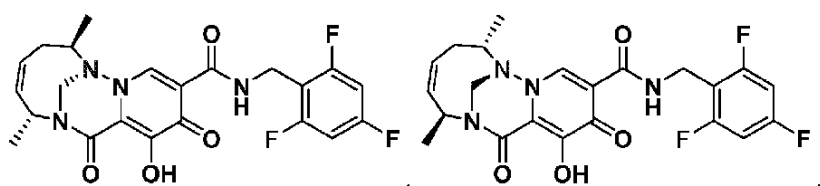
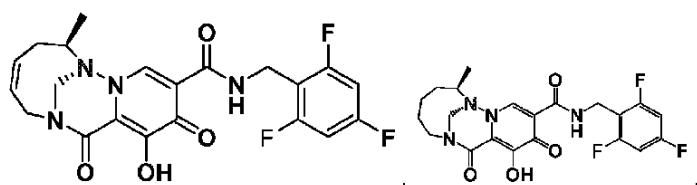
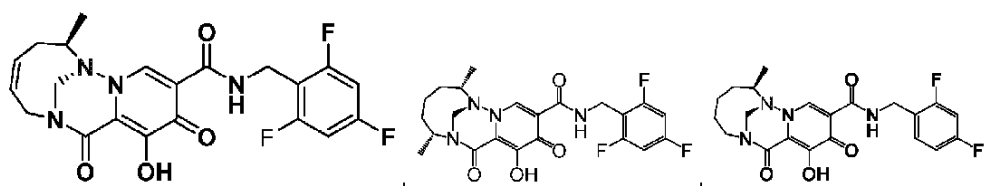
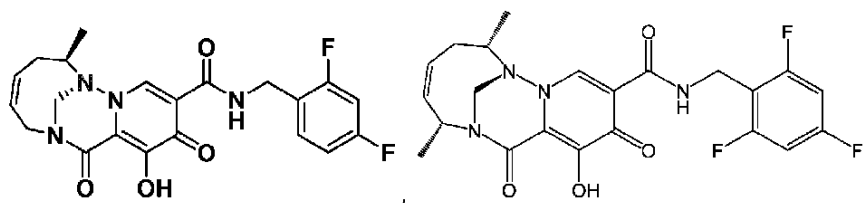
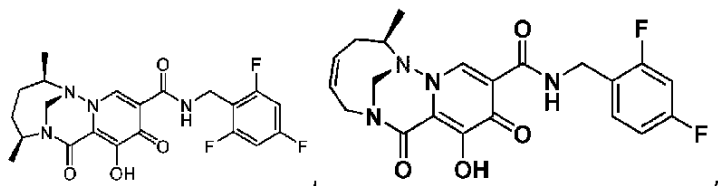
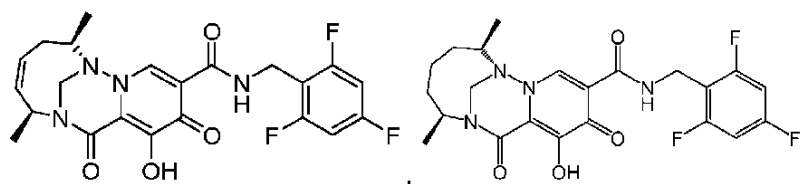
20

30

40

50

【化 4 6】



10

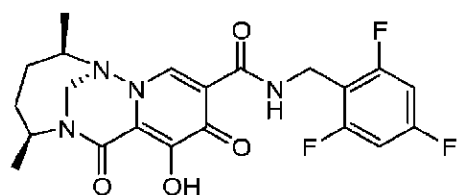
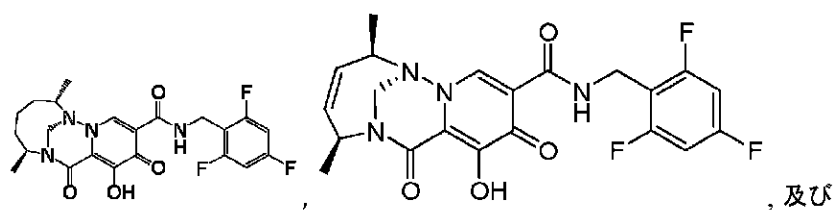
20

30

40

50

【化 4 7】

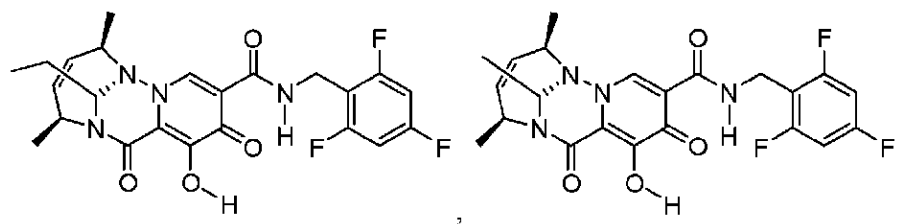
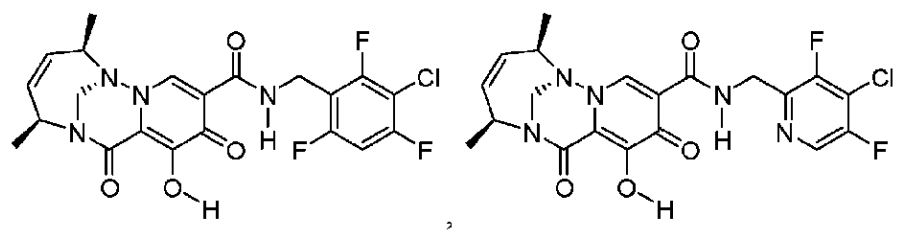
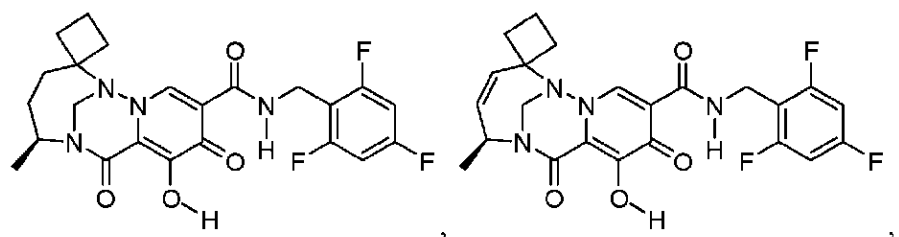
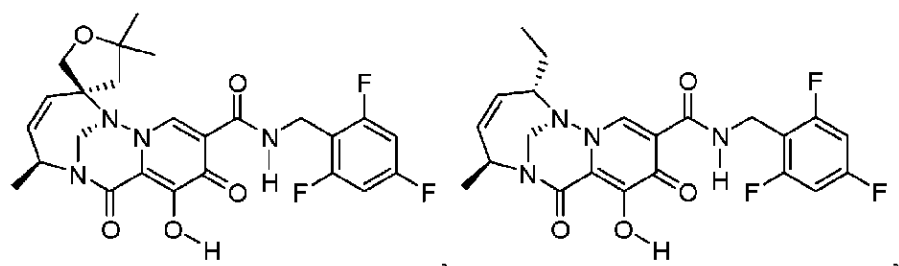


からなる群から選択される。

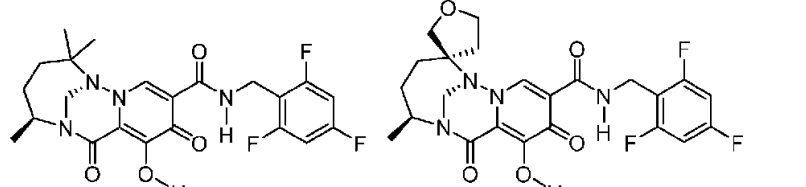
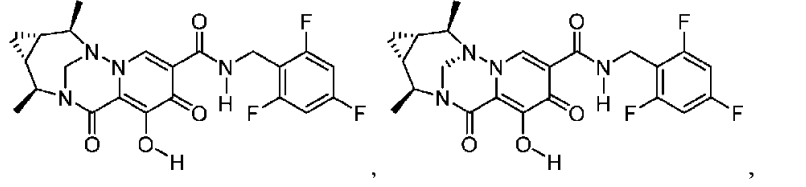
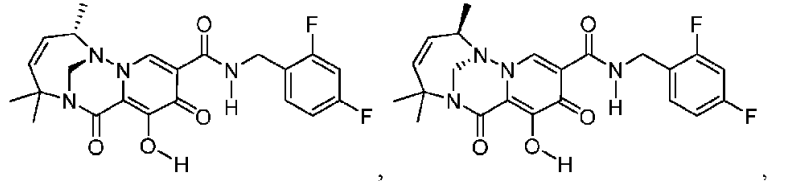
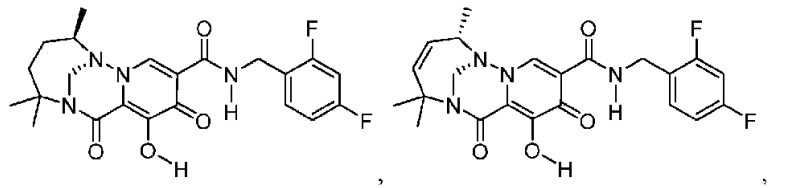
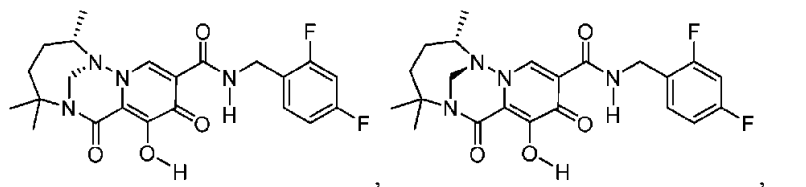
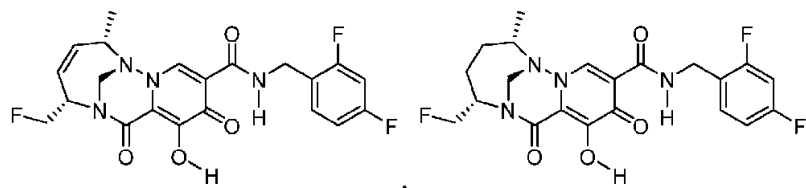
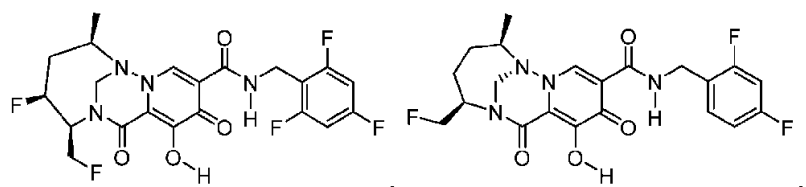
【0115】

いくつかの実施形態では、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、又はVbの化合物は、

【化 4 8】



【化 49】



10

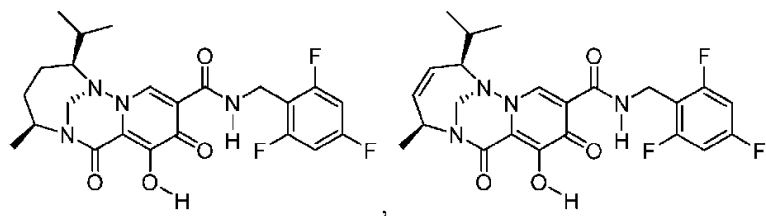
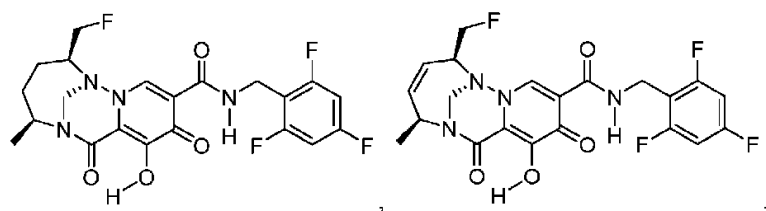
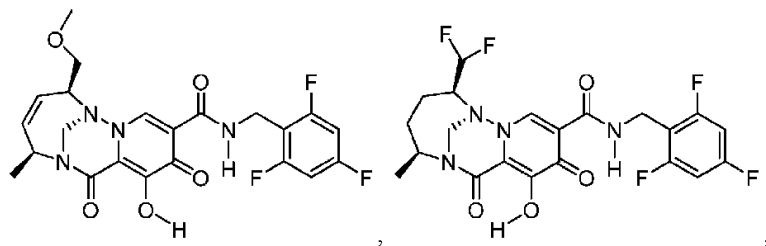
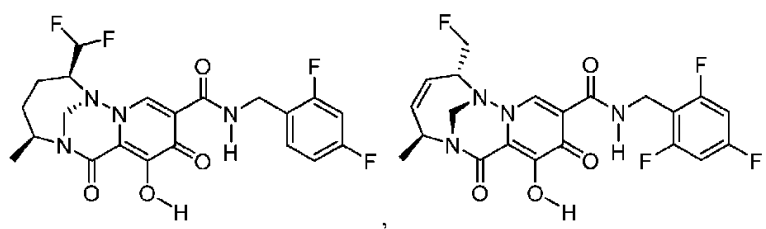
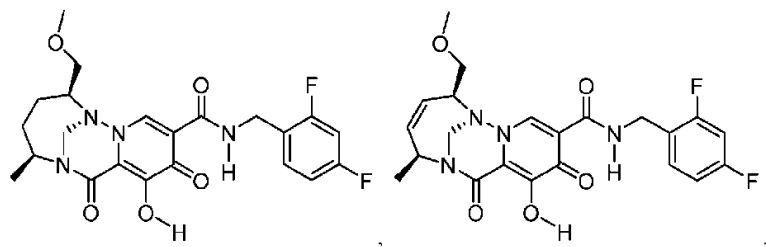
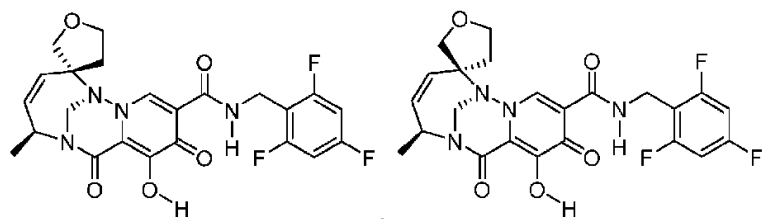
20

30

40

50

【化 5 0】



10

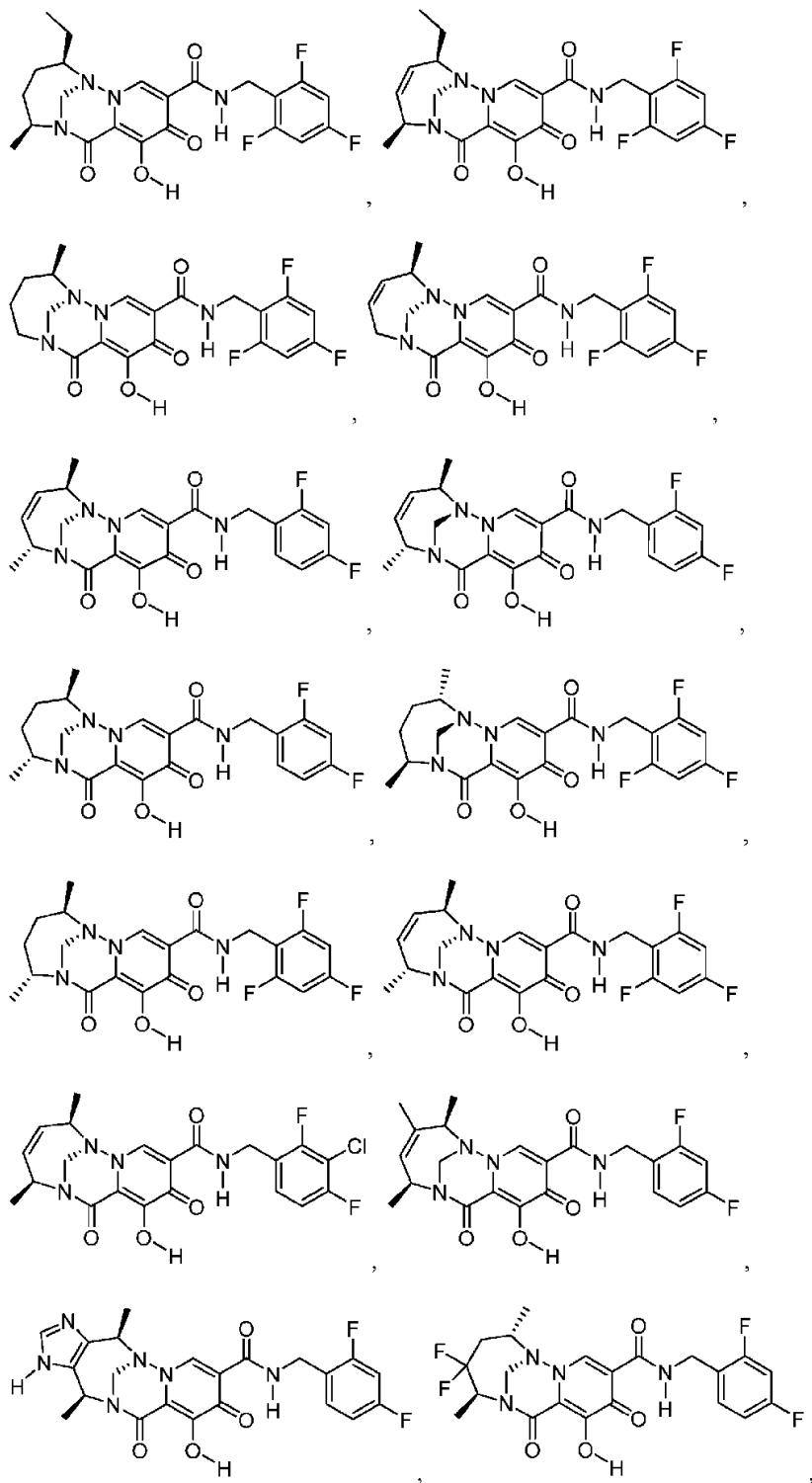
20

30

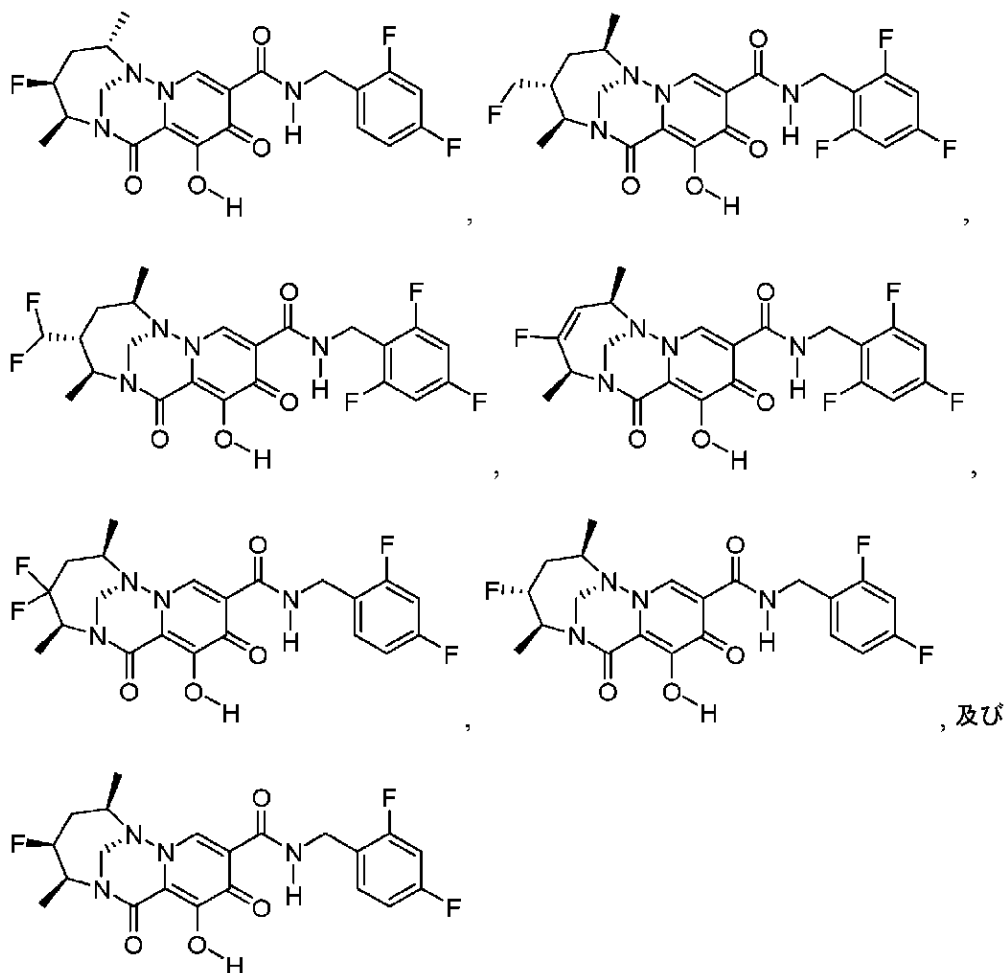
40

50

【化 5 1】



【化 5 2】



10

20

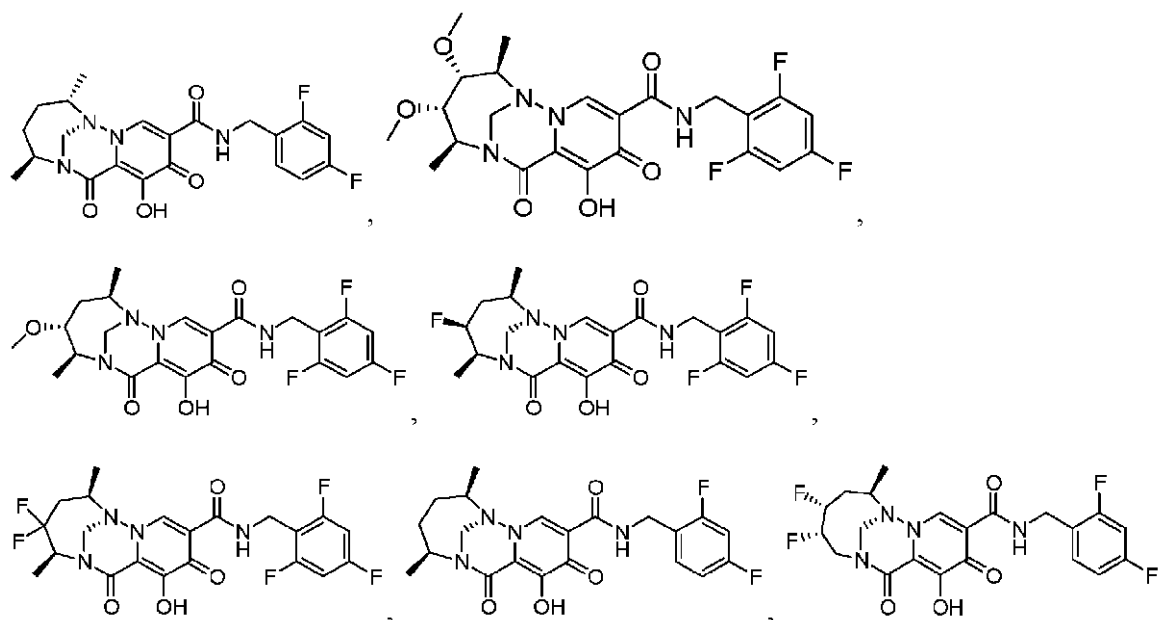
からなる群から選択される。

【0116】

いくつかの実施形態では、式Ⅰ、Ⅰa、Ⅰb、Ⅱ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ、Ⅲa、Ⅲb、Ⅳ、Ⅳa、Ⅳb、Ⅴ、Ⅴa、又はⅤbの化合物は、

30

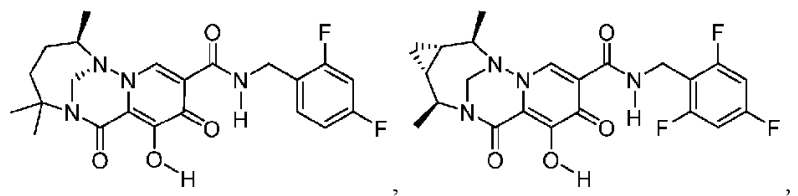
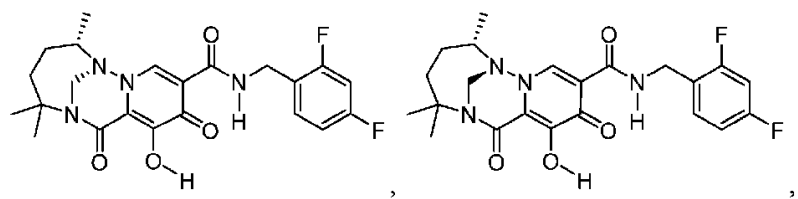
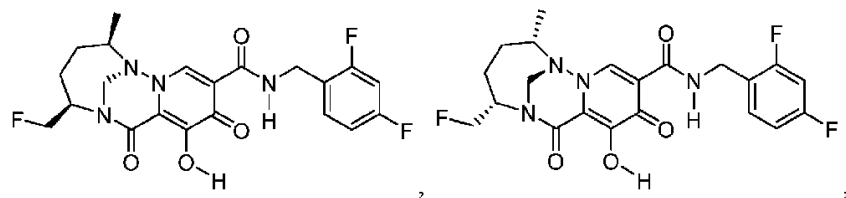
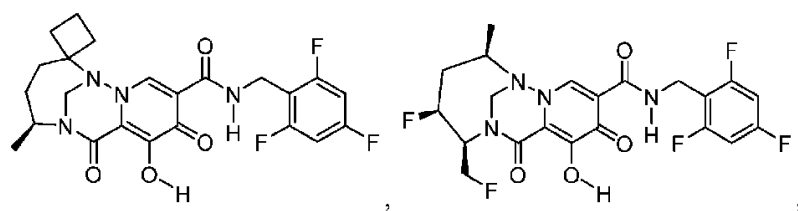
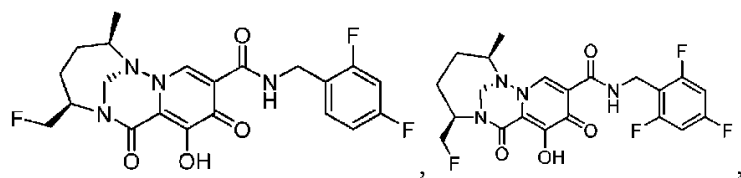
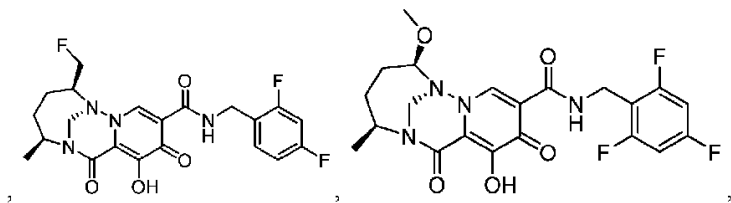
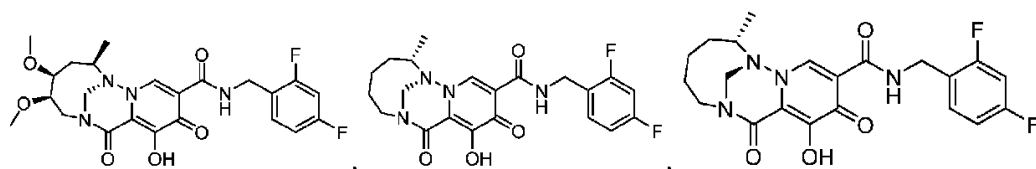
【化 5 3】



40

50

【化 5 4】



10

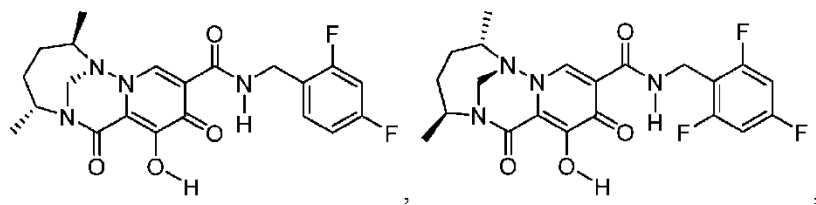
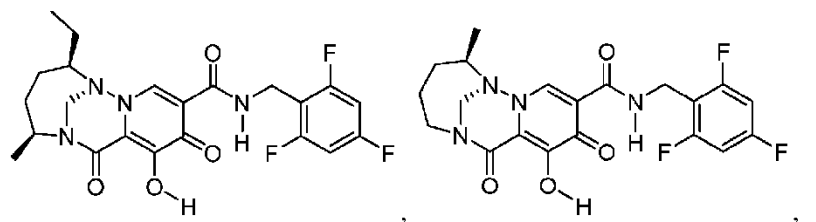
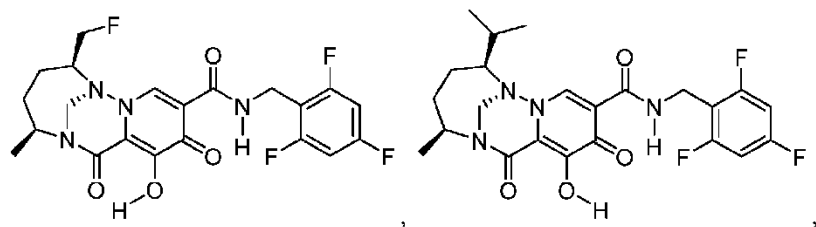
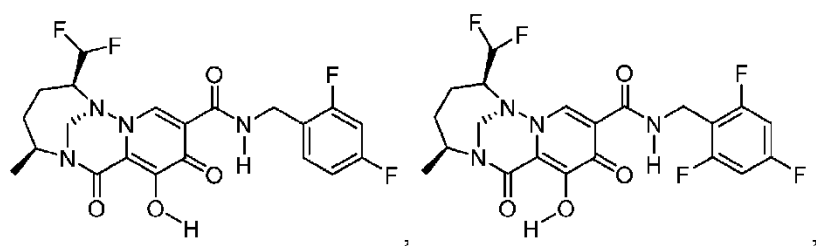
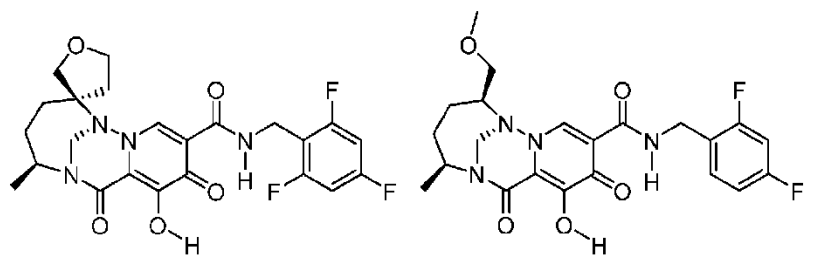
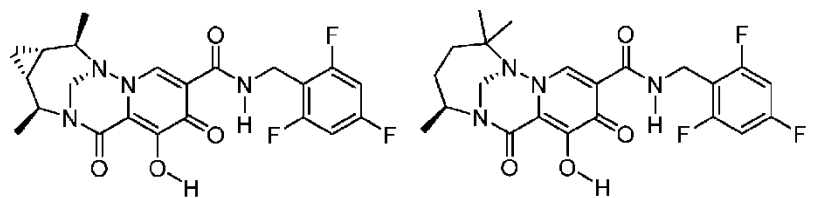
20

30

40

50

【化 5 5】



10

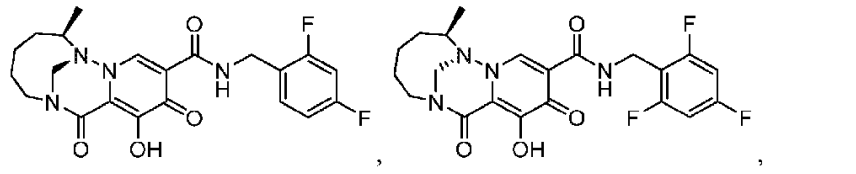
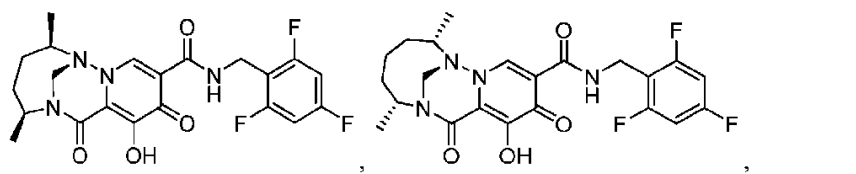
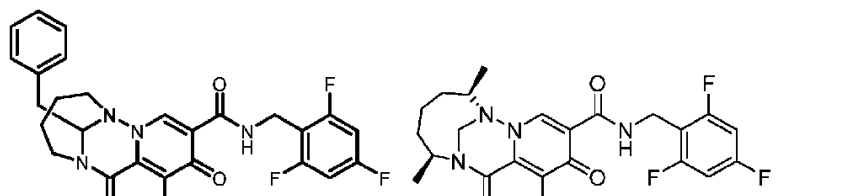
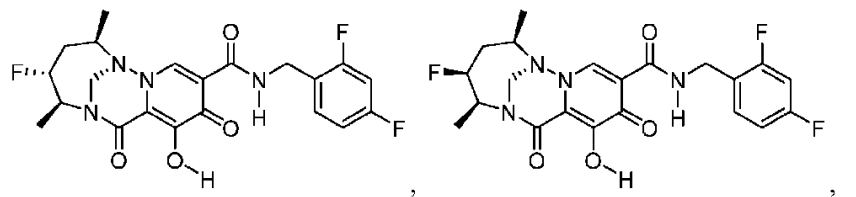
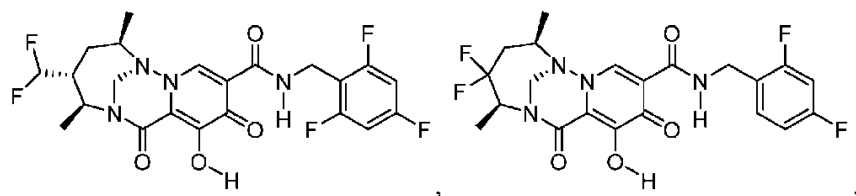
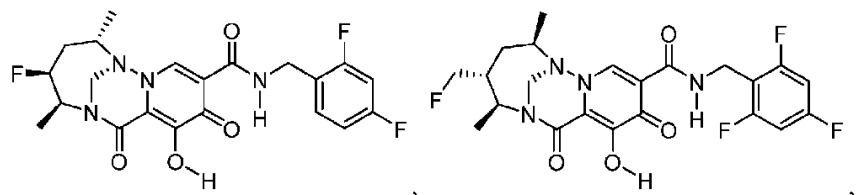
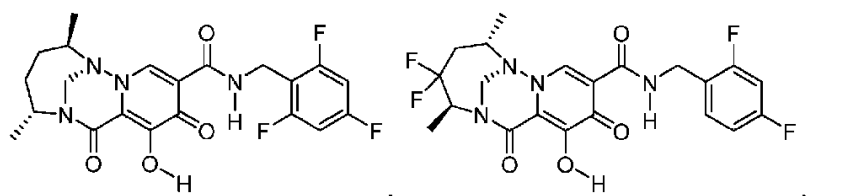
20

30

40

50

【化 5 6】



10

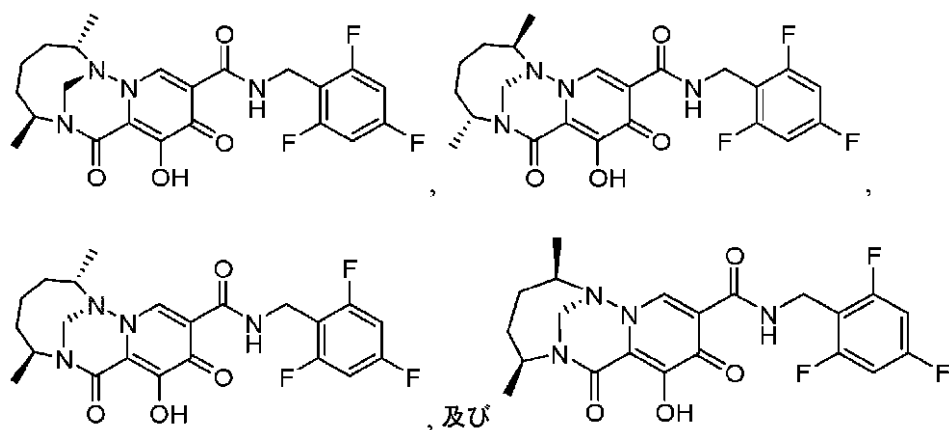
20

30

40

50

【化 5 7】

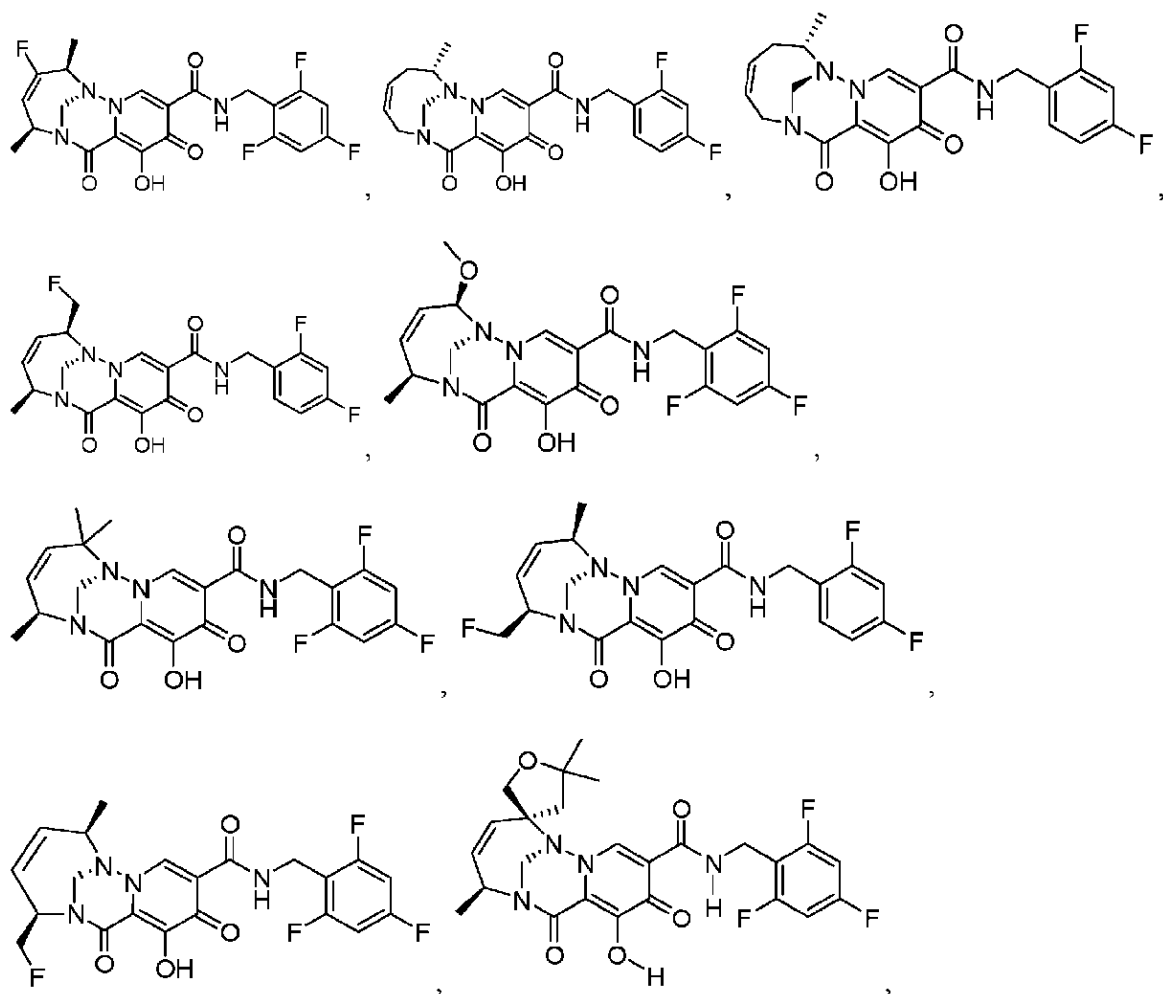


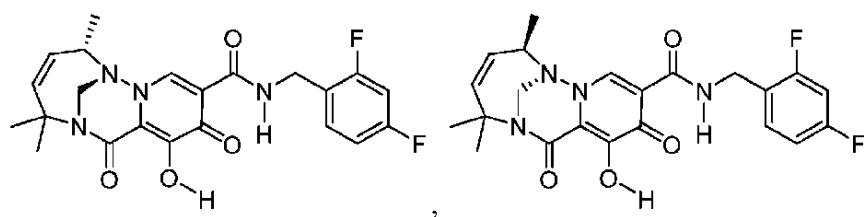
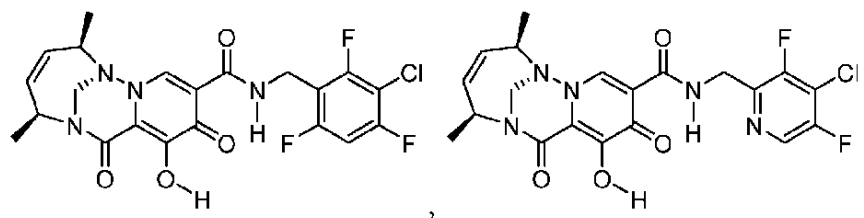
からなる群から選択される。

【0117】

いくつかの実施形態では、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、又はVbの化合物は、

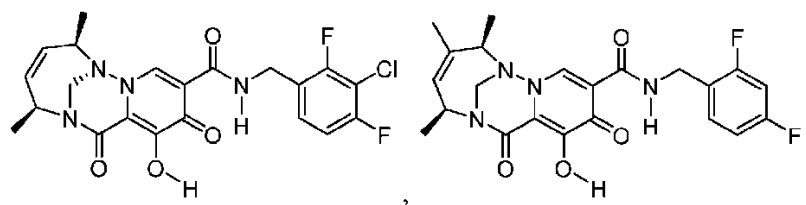
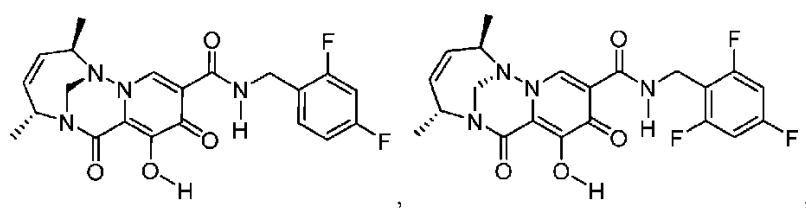
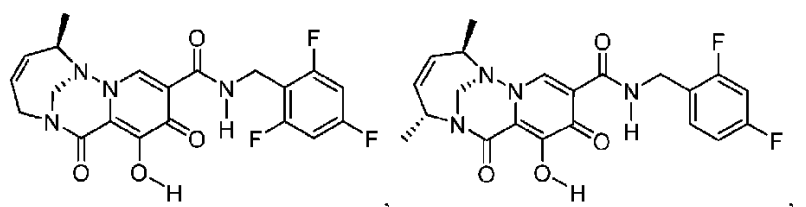
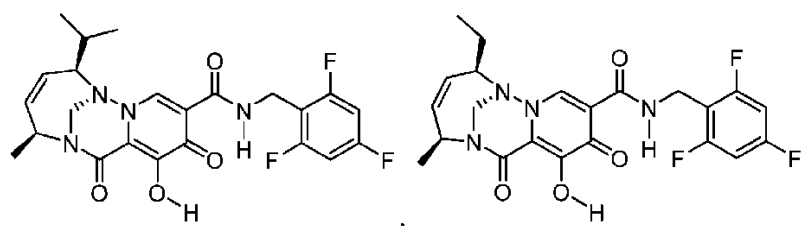
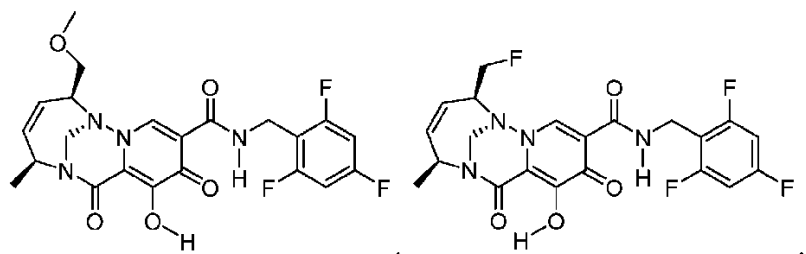
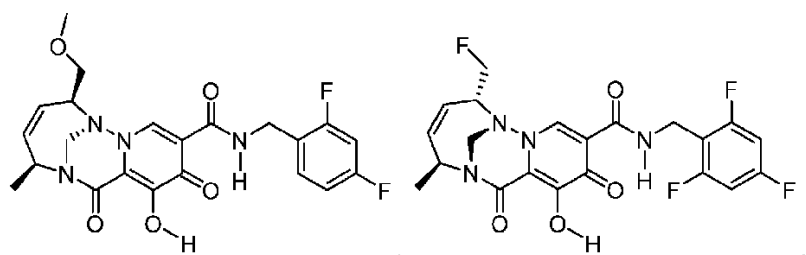
【化 5 8】





40

【化 6 0】



10

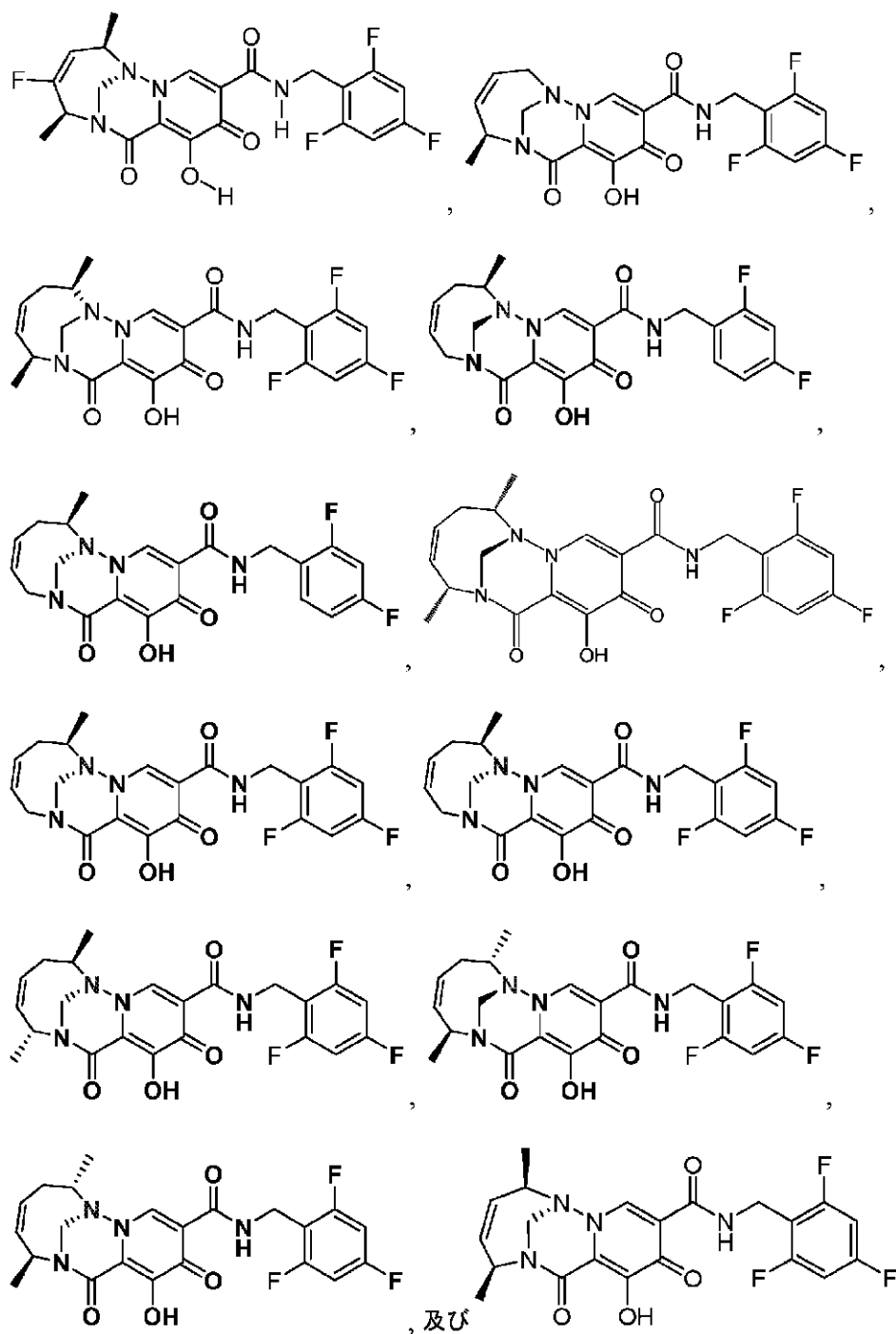
20

30

40

50

【化 6 1】



からなる群から選択される。

【0118】

いくつかの実施形態では、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、又はVbの化合物は、

10

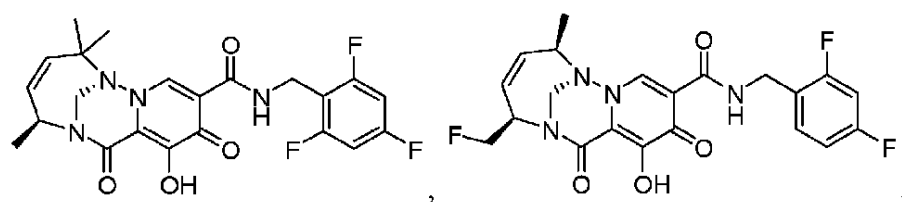
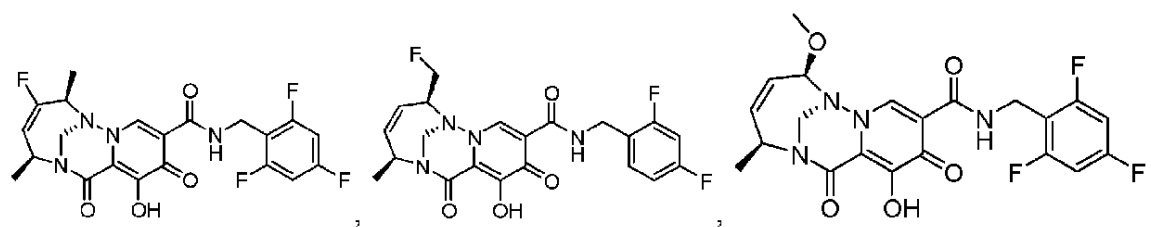
20

30

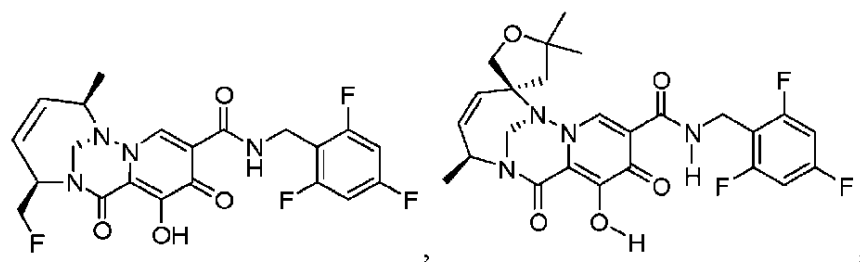
40

50

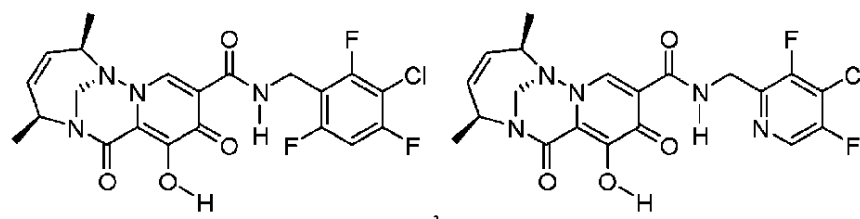
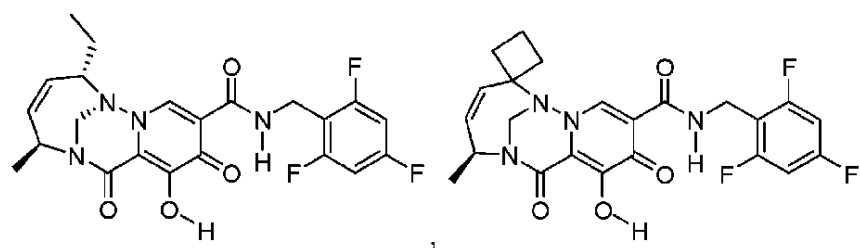
【化 6 2】



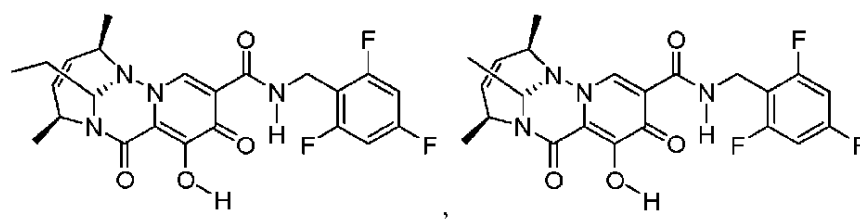
10



20



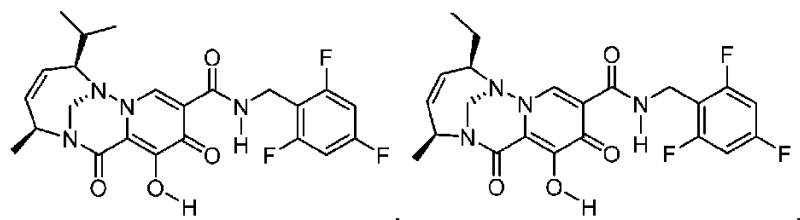
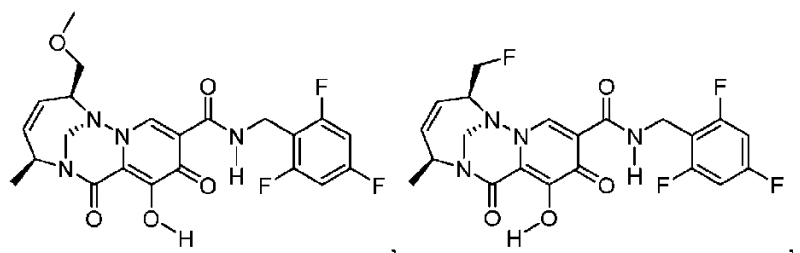
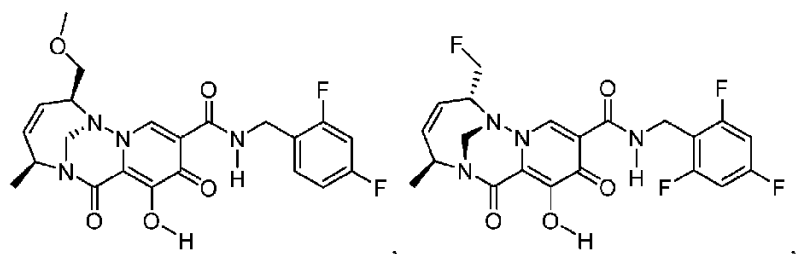
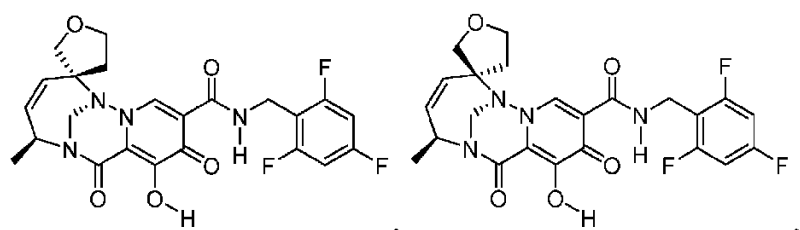
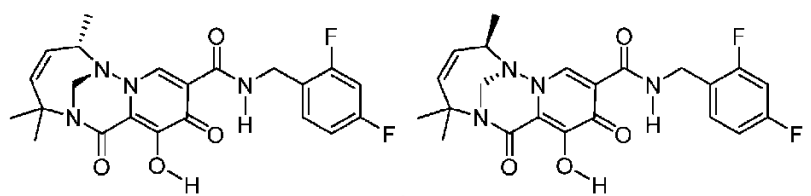
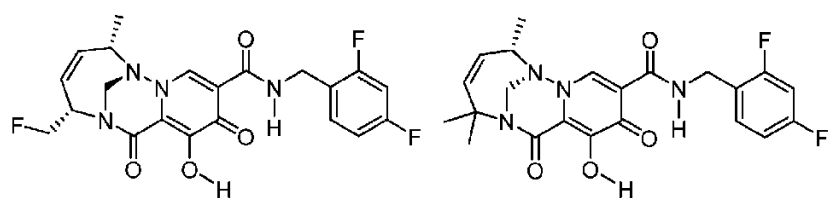
30



40

50

【化 6 3】



10

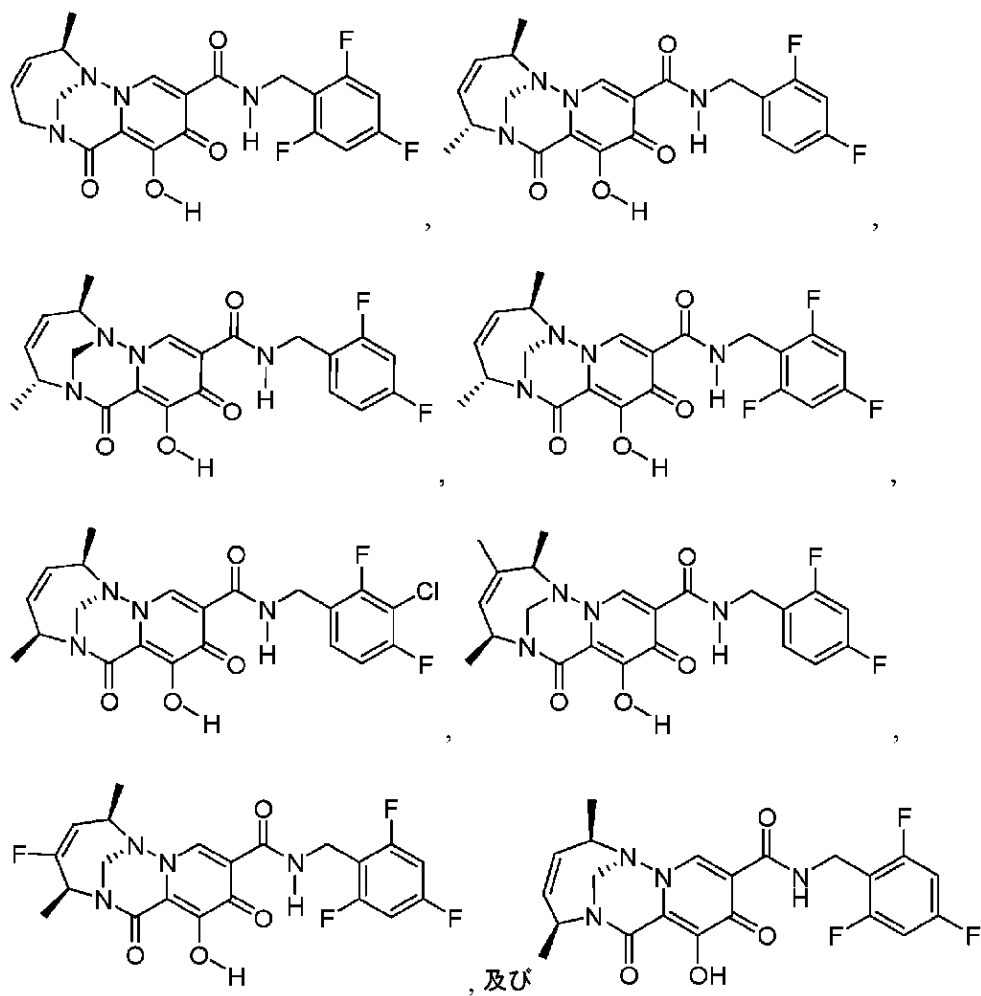
20

30

40

50

【化 6 4】

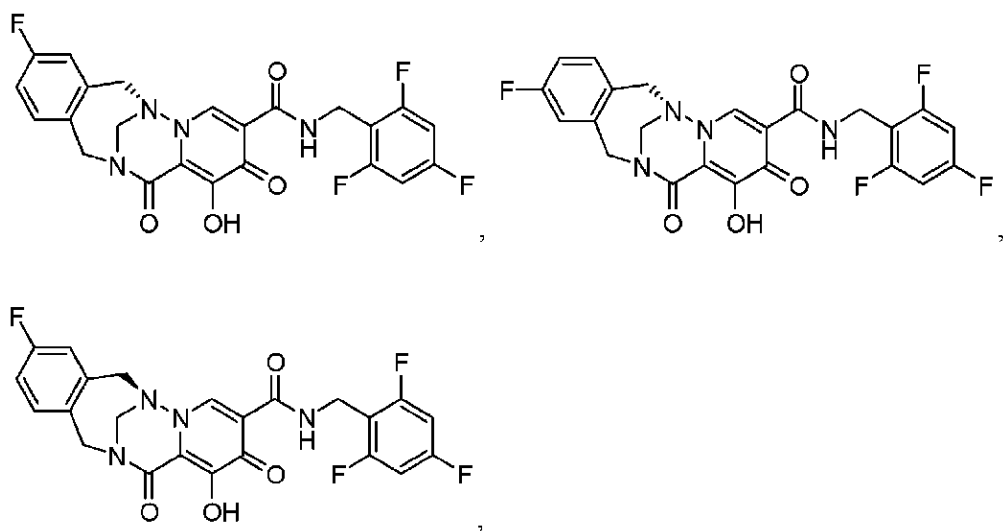


からなる群から選択される。

【0119】

いくつかの実施形態では、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、又はVbの化合物は、

【化 6 5】



10

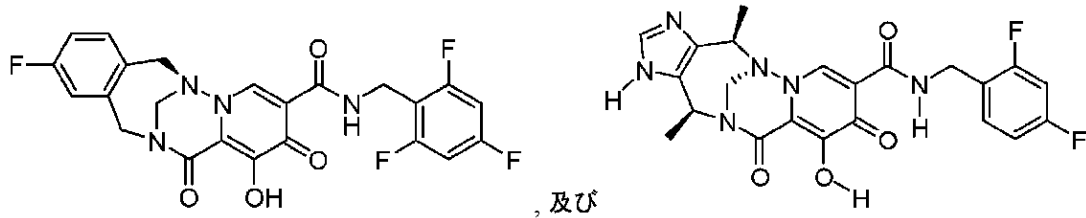
20

30

40

50

【化 6 6】



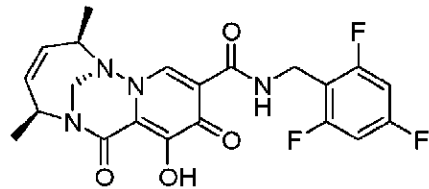
, 及び

からなる群から選択される。

【0120】

いくつかの実施形態では、式Ⅰ、Ⅰa、Ⅰb、Ⅱ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ、Ⅲa、Ⅲb、Ⅳ、Ⅳa、Ⅳb、Ⅴ、Ⅴa、又はⅤbの化合物は、

【化 6 7】

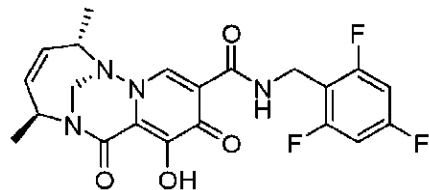


である。

【0121】

いくつかの実施形態では、式Ⅰ、Ⅰa、Ⅰb、Ⅱ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ、Ⅲa、Ⅲb、Ⅳ、Ⅳa、Ⅳb、Ⅴ、Ⅴa、又はⅤbの化合物は、

【化 6 8】

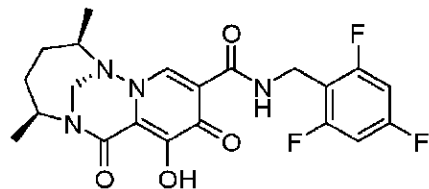


である。

【0122】

いくつかの実施形態では、式Ⅰ、Ⅰa、Ⅰb、Ⅱ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ、Ⅲa、Ⅲb、Ⅳ、Ⅳa、Ⅳb、Ⅴ、Ⅴa、又はⅤbの化合物は、

【化 6 9】



である。

【0123】

いくつかの実施形態では、式Ⅰ、Ⅰa、Ⅰb、Ⅱ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ、Ⅲa、Ⅲb、Ⅳ、Ⅳa、Ⅳb、Ⅴ、Ⅴa、又はⅤbの化合物は、

10

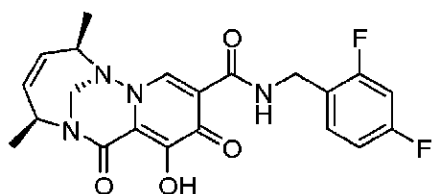
20

30

40

50

【化 7 0】



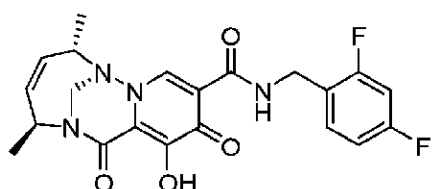
である。

【0124】

いくつかの実施形態では、式 I、I a、I b、II、II a、II b、III、III a、III b、IV、IV a、IV b、V、V a、又は V b の化合物は、

10

【化 7 1】



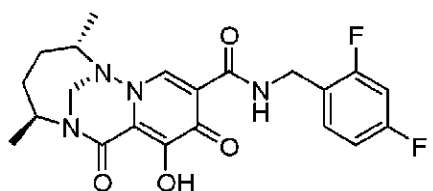
である。

【0125】

いくつかの実施形態では、式 I、I a、I b、II、II a、II b、III、III a、III b、IV、IV a、IV b、V、V a、又は V b の化合物は、

20

【化 7 2】



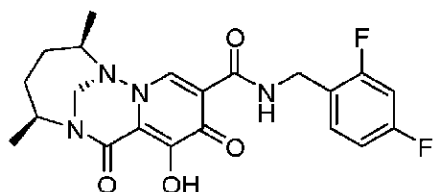
である。

【0126】

いくつかの実施形態では、式 I、I a、I b、II、II a、II b、III、III a、III b、IV、IV a、IV b、V、V a、又は V b の化合物は、

30

【化 7 3】



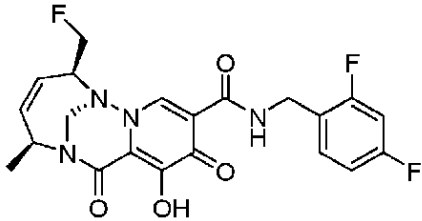
である。

【0127】

いくつかの実施形態では、式 I、I a、I b、II、II a、II b、III、III a、III b、IV、IV a、IV b、V、V a、又は V b の化合物は、

40

【化 7 4】

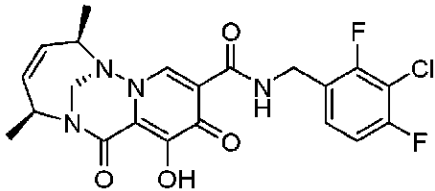


である。

【0128】

いくつかの実施形態では、式Ⅰ、Ⅰa、Ⅰb、Ⅱ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ、Ⅲa、Ⅲb、Ⅳ、Ⅳa、Ⅳb、Ⅴ、Ⅴa、又はⅤbの化合物は、

【化 7 5】

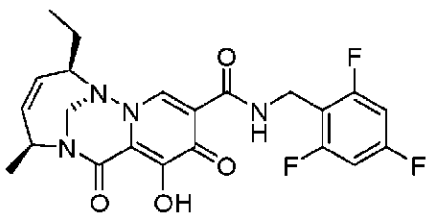


である。

【0129】

いくつかの実施形態では、式Ⅰ、Ⅰa、Ⅰb、Ⅱ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ、Ⅲa、Ⅲb、Ⅳ、Ⅳa、Ⅳb、Ⅴ、Ⅴa、又はⅤbの化合物は、

【化 7 6】

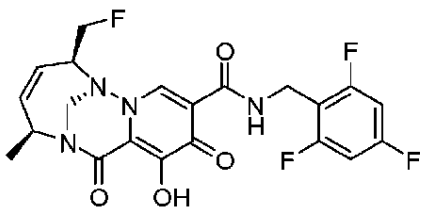


である。

【0130】

いくつかの実施形態では、式Ⅰ、Ⅰa、Ⅰb、Ⅱ、Ⅱa、Ⅱb、Ⅲ、Ⅲa、Ⅲb、Ⅳ、Ⅳa、Ⅳb、Ⅴ、Ⅴa、又はⅤbの化合物は、

【化 7 7】



である。

Ⅲ. 組成物及びキット

【0131】

本明細書で提供される化合物は通常、医薬組成物の形態で投与される。したがって、本明細書で提供される化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、異性体、若しくは混合物のうちの1つ以上と、担体、補助剤、及び賦形剤から選択される1つ以上の薬学的に許容されるビヒクルと、を含む医薬組成物も本明細書で提供される。本明細書で提供される

10

20

30

40

50

化合物は、唯一の活性成分であり得るか、又は医薬組成物の活性成分のうちの1つであり得る。好適な医薬として許容され得るビヒクルとしては、例えば、不活性固体希釈剤及び充填剤、無菌水溶液及び様々な有機溶媒を含む希釈剤、浸透促進剤、可溶化剤、並びにアジュバントを挙げることができる。このような組成物は、医薬分野で周知の様式で調製される。例えば、Remington's Pharmaceutical Science, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985)、及びModern Pharmaceuticals, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds. を参照されたい)。

【0132】

一態様では、本明細書で提供される化合物（例えば、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、又はVbの化合物）、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤又は担体と、を含む医薬組成物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の本明細書で提供される化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤又は担体と、を含む。

【0133】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される医薬組成物は、1つ以上（例えば、1つ；2つ；3つ；4つ；1つ若しくは2つ；1つ～3つ；又は1つ～4つ）の追加の治療剤、又はその薬学的に許容される塩を更に含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の1つ以上（例えば、1つ；2つ；3つ；4つ；1つ若しくは2つ；1つ～3つ；又は1つ～4つ）の追加の治療剤、又はその薬学的に許容される塩を更に含む。

【0134】

医薬組成物は、単回用量又は複数回用量のいずれかで投与され得る。医薬組成物は、例えば、直腸、口腔、鼻腔内、及び経皮の経路を含む様々な方法によって投与され得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、動脈内注射によって、静脈内に、腹腔内に、非経口的に、筋肉内に、皮下に、経口的に、局所的に、又は吸入剤として投与され得る。

【0135】

投与のための1つの様式は、非経口的であり、例えば、注射による。本開示に記載の医薬組成物を注射による投与のために組み込むことができる形態としては、例えば、水性懸濁液又は油性懸濁液、又はゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、若しくはラッカセイ油を有するエマルション、又はエリキシル剤、マンニトール、デキストロース、若しくは滅菌水溶液、及び類似の医薬ビヒクルがある。

【0136】

経口投与は、本明細書で提供される化合物の投与のための別の経路であり得る。投与は、例えば、カプセル又は腸溶性コーティングされた錠剤によるものであり得る。本明細書で提供される少なくとも1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、異性体、若しくは混合物を含む医薬組成物を製造する際、活性成分（本明細書で提供される化合物など）は、通常、賦形剤によって希釈され、及び／又はカプセル、サシェ、紙、若しくは他の容器の形態であり得る担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として機能するとき、賦形剤は、活性成分のビヒクル、担体、又は媒体として作用する固体、半固体又は液体の材料の形態にあることができる。したがって、医薬組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体として又は液体の媒体中）、例えば最高10重量%の活性化合物を含有する軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル剤、無菌注射用溶剤、及び無菌包装された散剤の形態であり得る。

【0137】

好適な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリ

10

20

30

40

50

ドン、微結晶セルロース、滅菌水、シロップ、及びメチルセルロース、又はそれらの任意のそれらの組み合わせが挙げられる。医薬組成物は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱油などの滑沢剤；湿潤剤；乳化剤及び懸濁化剤；ヒドロキシ安息香酸メチル及びヒドロキシ安息香酸プロピルなどの保存剤；甘味剤、並びに香味剤；又はそれらの任意の組み合わせを更に含むことができる。

【0138】

本明細書に記載の少なくとも1つの化合物又はその薬学的に許容される塩、異性体、若しくは混合物を含む医薬組成物は、当技術分野で既知の手順を使用することにより、対象への投与後に活性成分（本明細書で提供される化合物など）の迅速な放出、持続的放出、又は遅延放出を提供するように製剤化することができる。経口投与のための制御放出薬物送達システムには、浸透圧ポンプシステム、及びポリマー被覆リザーバ又は薬物-ポリマーマトリックス製剤を含有する溶体化システムが含まれる。制御放出システムの例は、米国特許第3,845,770号、同第4,326,525号、同第4,902,514号、及び同第5,616,345号に示されている。本開示の方法で使用するための別の製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を採用する。このような経皮パッチは、本明細書で提供される化合物の連続的又は非連続的な注入を制御された量で提供するために使用され得る。医薬品を送達するための経皮パッチの構築及び使用は、当該技術分野において周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、同第4,992,445号、及び同第5,001,139号を参照されたい。このようなパッチは、医薬剤の連続的な、パルス化した、又はオンデマンドの送達のために構築され得る。

【0139】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分を医薬賦形剤と混合して、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、異性体、若しくは混合物の均一な混合物を含有する固体予備製剤化（preformulation）組成物を形成し得る。これらの予備製剤化組成物を均質と称するとき、活性成分は、組成物全体に均一に分散され得、その結果、組成物は、錠剤、丸剤、及びカプセル剤などの均等に有効な単位剤形に容易に細分され得る。

【0140】

本明細書に記載の化合物の錠剤又は丸剤は、長期作用の利点をもたらす剤形を提供するために、又は胃の酸性状態から保護するために、コーティングされ得るか、又は別の方法で配合され得る。例えば、錠剤又は丸剤は、内側投与量成分及び外側投与量成分を含むことができ、後者は、前者の上を覆い包むエンベロープの形態にある。2つの成分は、腸溶性層によって分離され得、腸溶性層は、胃内の崩壊に抵抗し、かつ内側成分が十二指腸内へ無傷に通過するか、又は放出が遅延することを可能にするように機能する。このような腸溶性層又は腸溶性コーティングには、様々な材料を使用することができ、このような材料には、多くの高分子酸、及び高分子酸とシェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースなどの材料との混合物が含まれる。

【0141】

吸入又は吹送用の医薬組成物には、薬学的に許容される水性溶媒若しくは有機溶媒中又はそれらの混合物中の溶液及び懸濁液、並びに散剤が含まれ得る。液体又は固体組成物は、上記のような好適な薬学的に許容される賦形剤を含有し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、局所的又は全身的效果のために、経口又は鼻呼吸経路によって投与される。他の実施形態では、医薬として許容され得る溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によって霧化され得る。霧化した溶液は、噴霧装置から直接吸入され得るか、又は噴霧装置は、フェイスマスク Tent 若しくは断続的な陽圧呼吸模擬装置に取り付けられ得る。溶液、懸濁液、又は散剤の組成物は、製剤を適切な様式で送達する装置から好ましくは経口で又は経鼻で投与され得る。

【0142】

一態様では、本明細書で提供される化合物（例えば、式 I、I a、I b、II、II a、II b、III、III a、III b、IV、IV a、IV b、V、V a、又は V b の

化合物)、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、プロドラッグ、若しくは溶媒和物と、好適な包装と、を含むキットが本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、キットは、使用説明書を更に含む。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書で提供される化合物(例えば、式I、I a、I b、II、II a、II b、III、III a、III b、IV、IV a、IV b、V、V a、又はV bの化合物)、又はそれらの薬学的に許容される塩、立体異性体、プロドラッグ、若しくは溶媒和物と、本明細書に記載の疾患又は状態を含む適応症の治療における化合物の使用のためのラベル及び／又は説明書と、を含む。

【0143】

いくつかの実施形態では、キットは、1つ以上(例えば、1つ; 2つ; 3つ; 4つ; 1つ若しくは2つ; 1つ~3つ; 又は1つ~4つ)の追加の治療剤、又はその薬学的に許容される塩を更に含む。

【0144】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、異性体、若しくは混合物を好適な容器中に含む製造物品が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、容器は、バイアル、広口瓶、アンプル、充填済み注射器、又は点滴用バッグであり得る。

IV. 方法

【0145】

一実施形態では、HIV(例えば、HIV-1及び／又はHIV-2)感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいてその感染症を治療する方法であって、治療有効量の式I、I a、I b、II、II a、II b、III、III a、III b、IV、IV a、IV b、V、V a、若しくはV bの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩、又は式I、I a、I b、II、II a、II b、III、III a、III b、IV、IV a、IV b、V、V a、若しくはV bの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩の医薬組成物をそのヒトに投与することを含む、方法が提供される。

【0146】

いくつかの実施形態では、方法は、治療有効量の1、2、3、又は4つの追加の治療剤をそのヒトに投与することを更に含む。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、抗HIV剤である。特定の実施形態では、追加の治療剤は、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、HIVカプシド阻害剤、gp41阻害剤、CCR4阻害剤、gp120阻害剤、CCR5阻害剤、潜伏感染再活性化剤、カプシド重合阻害剤、HIV bNAbs(広域中和HIV抗体)、TLR7アゴニスト、薬物動態増強剤、HIVを治療するための他の薬物、又はそれらの組み合わせである。一実施形態では、追加の治療剤は、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である。一実施形態では、追加の治療剤は、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、GS-5894、イストラビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、レナカパビル、イストラビルである。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、レナカパビルである。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、イストラビルである。

【0147】

別の実施形態では、HIV(例えば、HIV-1及び／又はHIV-2)感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいてその感染症を治療するための、式I、I a、I b、II、II a、II b、III、III a、III b、IV、IV a、IV b、V、V a、若しくはV bの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩、又は式I、I a、I b、II、II a、II b、III、III a、III b、IV、IV a、IV b、V、V a、若しくはV bの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩の医薬組成物の使用が提供される。

10

20

30

40

50

【0148】

別の実施形態では、医学療法で使用するための、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIIa、IIIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩、又は式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIIa、IIIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供される。

【0149】

別の実施形態では、HIV感染症の治療に使用するための、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIIa、IIIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩、又は式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIIa、IIIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供される。

10

【0150】

別の実施形態では、HIV感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいてその感染症を治療する方法に使用するための、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIIa、IIIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩、又は式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIIa、IIIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供される。

20

【0151】

別の実施形態では、HIV感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいてその感染症を治療する方法に使用するための、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIIa、IIIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩、又は式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIIa、IIIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供され、当該方法は、1つ、2つ、3つ、又は4つの追加の治療剤をそのヒトに投与することを更に含む。

【0152】

別の実施形態では、HIV感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいてその感染症を治療する方法に使用するための、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIIa、IIIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩、又は式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIIa、IIIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供され、当該方法は、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、HIVカプシド阻害剤、gp41阻害剤、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、CCR5阻害剤、潜伏感染再活性化剤、カプシド重合阻害剤、HIV bNAb、TLR7アゴニスト、薬物動態増強剤、HIVを治療するための他の薬剤、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される1つ、2つ、3つ、又は4つの追加の治療剤をそのヒトに投与することを更に含む。一実施形態では、1つ、2つ、3つ、又は4つの追加の治療剤は、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド又はヌクレオチド阻害剤、潜伏感染再活性化剤、HIVカプシド阻害剤、HIV bNAb、TLR7アゴニスト、及びそれらの組み合わせから選択される。

30

40

【0153】

別の実施形態では、HIV感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいてその感染症を治療する方法に使用するための、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIIa、IIIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩、又は式I、Ia、Ib、II、IIa、

50

I I b、I I I、I I I a、I I I b、I V、I V a、I V b、V、V a、若しくはV bの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供され、当該方法は、治療有効量のテノホビルジソプロキシル及びエムトリシタビンをそのヒトに投与することを更に含む。

【0154】

別の実施形態では、H I V感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいてその感染症を治療する方法に使用するための、式I、I a、I b、I I、I I a、I I b、I I I、I I I a、I I I b、I V、I V a、I V b、V、V a、若しくはV bの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩、又は式I、I a、I b、I I、I I a、I I b、I I I、I I I a、I I I b、I V、I V a、I V b、V、V a、若しくはV bの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供され、当該方法は、治療有効量のテノホビルアラフェナミド及びエムトリシタビンをそのヒトに投与することを更に含む。

10

【0155】

別の実施形態では、H I V感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいてその感染症を治療する方法に使用するための、式I、I a、I b、I I、I I a、I I b、I I I、I I I a、I I I b、I V、I V a、I V b、V、V a、若しくはV bの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩、又は式I、I a、I b、I I、I I a、I I b、I I I、I I I a、I I I b、I V、I V a、I V b、V、V a、若しくはV bの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供され、当該方法は、治療有効量のテノホビルジソプロキシルをそのヒトに投与することを更に含む。

20

【0156】

別の実施形態では、H I V感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいてその感染症を治療する方法に使用するための、式I、I a、I b、I I、I I a、I I b、I I I、I I I a、I I I b、I V、I V a、I V b、V、V a、若しくはV bの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩、又は式I、I a、I b、I I、I I a、I I b、I I I、I I I a、I I I b、I V、I V a、I V b、V、V a、若しくはV bの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供され、当該方法は、治療有効量のテノホビルアラフェナミドをそのヒトに投与することを更に含む。

【0157】

別の実施形態では、療法において式I、I a、I b、I I、I I a、I I b、I I I、I I I a、I I I b、I V、I V a、I V b、V、V a、又はV bの化合物を使用する方法が提供される。特に、哺乳動物（例えば、ヒト）においてH I Vウイルスの増殖を治療する、A I D Sを治療する、又はA I D S若しくはA R C症状の発症を遅延させる方法であって、式I、I a、I b、I I、I I a、I I b、I I I、I I I a、I I I b、I V、I V a、I V b、V、V a、若しくはV bの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を哺乳動物に投与することを含む、方法が提供される。

30

【0158】

別の実施形態では、哺乳動物（例えば、ヒト）においてH I Vウイルスの増殖を治療する、A I D Sを治療する、又はA I D S若しくはA R C症状の発症を遅延させる方法に使用するための、式I、I a、I b、I I、I I a、I I b、I I I、I I I a、I I I b、I V、I V a、I V b、V、V a、若しくはV bの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む組成物が提供される。

40

【0159】

一実施形態では、H I V感染症の防止に使用するための、式I、I a、I b、I I、I I a、I I b、I I I、I I I a、I I I b、I V、I V a、I V b、V、V a、若しくはV bの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩、又は式I、I a、I b、I I、I I a、I I b、I I I、I I I a、I I I b、I V、I V a、I V b、V、V a、若しくはV bの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供される。

50

【0160】

例えば、一実施形態では、個人がウイルスに曝露された場合にHIV感染症が定着するのを防止するために、かつ／又はウイルスが永久的な感染症を確立するのを妨げるために、かつ／又は疾患の症状が現れるのを防止するために、かつ／又はウイルスが血液中で検出可能なレベルに達するのを防止するために、曝露前予防（PrEP）に使用するための、すなわち、個人がHIVウイルスに曝露される前に使用するための、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩、又は式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、若しくはそれらの薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供される。

10

【0161】

別の実施形態では、HIV感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいてその感染症を治療するための医薬の製造のための、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用が開示される。

【0162】

別の実施形態では、研究ツールとしての、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用が開示される。

20

【0163】

別の実施形態では、HIV感染症を治療するのに有効な組成物を含む製造物品、並びに組成物がHIVによる感染症を治療するために使用することができることを示すラベルを含む包装材料が開示される。例示的な組成物は、式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩を含む。

【0164】

更に別の実施形態では、HIVの複製を阻害する方法が開示される。この方法は、HIVの複製が阻害される条件下で、ウイルスを有効量の式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、又はその塩に曝露することを含む。

30

【0165】

別の実施形態では、HIVインテグラーゼ酵素の活性を阻害するための式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、又はVbの化合物の使用が開示される。

【0166】

別の実施形態では、HIVの複製を阻害するための式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、又はその塩の使用が開示される。

V. 投与

40

【0167】

本開示の化合物（本明細書では活性成分とも称される）は、治療される健康不良状態に適切な任意の経路によって投与することができる。好適な経路としては、経口、直腸、鼻、局所（頬側及び舌下を含む）、経皮、膣及び非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内及び硬膜外を含む）などが挙げられる。好ましい経路は、例えば、レシピエントの状態によって変化し得ることが理解されよう。本明細書に開示されるある特定の化合物の利点は、それらが経口的に生物学的に利用可能であり、経口投与され得ることである。

【0168】

本開示の化合物は、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約6ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月以上など、所望の期間又は持続時間にわ

50

たって、有効な投与計画に従って個体に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、個体の寿命の期間にわたって毎日又は断続的なスケジュールで投与される。

【0169】

任意の特定の対象のための本開示の化合物の具体的な用量レベルは、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康、性別、食事、投与時間、投与経路、及び排泄速度、薬物の組み合わせ、並びに療法を受けている対象における特定の疾患の重症度を含む様々な要因に依存するであろう。例えば、投与量は、対象の体重1キログラム当たりの本明細書に記載の化合物のミリグラム数 (mg/kg) として表され得る。約0.1~150 mg/kg の投与量が適切であり得る。いくつかの実施形態では、約0.1及び100 mg/kg が適切であり得る。他の実施形態では、0.5~60 mg/kg の投与量が適切であり得る。対象の体重によって正規化することは、小児及び成人両方のヒトにおいて薬物を使用するとき、又はイヌなどの非ヒト対象における有効投与量をヒト対象に好適な投与量に変換するときに起こるような、広く異なるサイズの対象間で投与量を調整するときに特に有用である。

10

【0170】

1日投与量はまた、1回の投与当たり又は1日当たり投与される本明細書に記載の化合物の総量として記載され得る。式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、若しくはVbの化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的に許容される互変異性体の1日投与量は、約1 $\text{mg} \sim 4,000 \text{ mg}$ 、約2,000~4,000 $\text{mg}/\text{日}$ 、約1~2,000 $\text{mg}/\text{日}$ 、約1~1,000 $\text{mg}/\text{日}$ 、約10~500 $\text{mg}/\text{日}$ 、約20~500 $\text{mg}/\text{日}$ 、約50~300 $\text{mg}/\text{日}$ 、約75~200 $\text{mg}/\text{日}$ 、又は約15~150 $\text{mg}/\text{日}$ であり得る。

20

【0171】

本開示の化合物の投与量又は投与頻度は、投与医師の判断に基づいて、治療の過程にわたって調整され得る。

【0172】

本開示の化合物は、治療有効量で個体（例えば、ヒト）に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、1日1回投与される。

【0173】

本明細書で提供される化合物は、経口又は非経口（例えば、静脈内）投与などの任意の有用な経路及び手段によって投与され得る。化合物の治療有効量には、1日当たり約0.00001 mg/kg 体重~1日当たり約10 mg/kg 体重、例えば、1日当たり約0.0001 mg/kg 体重~1日当たり約10 mg/kg 体重、又は例えば1日当たり約0.001 mg/kg 体重~1日当たり約1 mg/kg 体重、又は例えば1日当たり約0.01 mg/kg 体重~1日当たり約1 mg/kg 体重、又は1日当たり約0.05 mg/kg 体重~1日当たり約0.5 mg/kg 体重が含まれ得る。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物の治療有効量には、1日当たり約0.3 $\text{mg} \sim$ 約30 mg 、又は1日当たり約30 $\text{mg} \sim$ 約300 mg 、又は1日当たり約0.3 $\mu\text{g} \sim$ 約30 mg 、又は1日当たり約30 $\mu\text{g} \sim$ 約300 μg が含まれ得る。

30

【0174】

本開示の化合物は、本開示の化合物の任意の投与量（例えば、1 $\text{mg} \sim$ 1000 mg の化合物）で1つ以上の追加の治療剤と組み合わせることができる。治療有効量には、用量当たり約0.1 $\text{mg} \sim$ 用量当たり約1000 mg 、例えば用量当たり約50 $\text{mg} \sim$ 用量当たり約500 mg 、又は例えば用量当たり約100 $\text{mg} \sim$ 用量当たり約400 mg 、又は例えば用量当たり約150 $\text{mg} \sim$ 用量当たり約350 mg 、又は例えば用量当たり約200 $\text{mg} \sim$ 用量当たり約300 mg 、又は例えば用量当たり約0.01 $\text{mg} \sim$ 用量当たり約1000 mg 、又は例えば用量当たり約0.01 $\text{mg} \sim$ 用量当たり約100 mg 、又は例えば用量当たり約0.1 $\text{mg} \sim$ 用量当たり約100 mg 、又は例えば用量当たり約1 $\text{mg} \sim$ 用量当たり約100 mg 、又は例えば用量当たり約1 $\text{mg} \sim$ 用量当たり約1000 mg が含まれ得る。式I、Ia、I

40

50

b、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、又はVbの化合物の他の治療有効量は、用量当たり約1mg、又は用量当たり約2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、若しくは約100mgである。本開示の化合物の他の治療有効量は、用量当たり約100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、又は約1000mgである。

【0175】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、約1～500mgの初期1日用量の本明細書の化合物pを対象に投与することと、臨床的有效性が達成されるまで、用量を増分ずつ増加させることと、を含む。約5、10、25、50、又は100mgの増分を使用して、用量を増加させることができる。投与量は、毎日、1日置き、週に2回、週に1回、2週間に1回、3週間に1回、又は月に1回増加させることができる。

【0176】

経口投与する場合、ヒト対象のための総1日投与量は、約1mg～1,000mg、約10～500mg/日、約50～300mg/日、約75～200mg/日、又は約100～150mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約100、200、300、400、500、600、700、800、900、又は1000mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約200、300、400、500、600、700、又は800mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約300、400、500、又は600mg/日であり得る。

【0177】

いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約100mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約150mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約200mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回投与で投与される約250mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約300mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約350mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約400mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約450mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約500mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約550mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約600mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約650mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約700mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約750mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約800mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約850mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約900mg/日であり得る。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日

10

20

30

40

50

投与量は、単回用量で投与される約1000mg／日であり得る。

【0178】

単回用量は、毎時、毎日、毎週、又は毎月投与することができる。例えば、単回投与量は、1、2、3、4、6、8、12、16時間ごとに1回、又は24時間ごとに1回投与することができる。単回投与量はまた、1、2、3、4、5、6日ごとに1回、又は7日ごとに1回投与することもできる。単回投与量はまた、1、2、3週間ごとに1回、又は4週間ごとに1回投与することもできる。いくつかの実施形態では、単回投与は、毎週1回投与され得る。単回投与量は、毎月1回投与することもできる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物は、本明細書に開示の方法で1日1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物は、本明細書に開示の方法で1日2回投与される。

10

【0179】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、10日ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、15日ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、20日ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、10～15日ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、15～20日ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、10～20日ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、毎月1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、2ヶ月ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、3ヶ月ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、4ヶ月ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、5ヶ月ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、6ヶ月ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、8ヶ月ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、10ヶ月ごとに1回投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、毎年1回投与される。

20

【0180】

本開示の化合物の投与の頻度は、個々の患者の必要性によって決定され、例えば、1日1回又は1日2回若しくはそれ以上であり得る。化合物の投与は、HBV感染症、HIV感染症、がん、過剰増殖性疾患、又は本明細書に記載の任意の他の適応症を治療するために必要な限り継続する。例えば、化合物は、HBVに感染しているヒトに、20日～180日の期間、又は例えば20日～90日の期間、又は例えば30日～60日の期間投与することができる。

30

【0181】

投与は、患者が、本開示の化合物の1日用量を受ける数日以上の間、それに続く患者が化合物の1日用量を受けない数日以上の間を伴って、断続的であり得る。例えば、患者は、ある用量の化合物を、1日置きに、又は1週間当たり3回受けることができる。更に一例として、患者は、ある用量の化合物を1～14日間の期間にわたって毎日受け、続いて7～21日の期間の間、患者はある用量の化合物を受けず、続いてその後の期間（例えば、1～14日）の間、患者は再び1日用量の化合物を受けることができる。化合物の投与、続いて化合物の非投与の交互の期間は、患者を治療するために臨床的に必要とされるように繰り返され得る。

40

【0182】

本開示の化合物又はその医薬組成物は、上記の任意の好適な様式を使用して、1日1回、2回、3回、又は4回投与され得る。また、化合物による投与又は治療は、数日間継続され得、例えば、通常、治療は、1つの治療サイクルについて、少なくとも7日間、14日間、又は28日間継続するであろう。治療サイクルは、がん化学療法において周知であり、サイクル間で約1～28日間、一般的には約7日間又は約14日間の休止期間と頻繁

50

に交互になる。治療サイクルはまた、他の実施形態では、連続的であり得る。

VI. 併用療法

【0183】

ある特定の実施形態では、HIV感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいてその感染症を治療又は防止するための方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量の1つ以上（例えば、1つ；2つ；3つ；1つ若しくは2つ；又は1つ～3つ）の追加の治療剤と組み合わせてそのヒトに投与することを含む、方法が提供される。一実施形態では、HIV感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいてその感染症を治療するための方法であって、治療有効量の本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量の1つ以上（例えば、1つ；2つ；3つ；1つ若しくは2つ；又は1つ～3つ）の追加の治療剤と組み合わせてそのヒトに投与することを含む、方法が提供される。

10

【0184】

一実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩を、1つ又は複数（例えば、1、2、3、1若しくは2、又は1～3）の追加の治療剤と組み合わせて、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。

【0185】

ある特定の実施形態では、本開示は、HIV感染症を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩を、治療有効量の、HIV感染症を治療するのに好適な1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法が提供される。

20

【0186】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩は、1つ、2つ、3つ、4つ、又はそれより多くの追加の治療剤と組み合わせられる。ある実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩は、2つの追加の治療剤と組み合わせられる。他の実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩は、3つの追加の治療剤と組み合わせられる。更なる実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩は、4つの追加の治療剤と組み合わせられる。1つ、2つ、3つ、4つ、又はそれより多くの追加の治療剤は、同じクラスの治療剤から選択される異なる治療剤であり得、かつ／又は異なるクラスの治療剤から選択され得る。

30

HIV併用療法の投与

【0187】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1つ以上の追加の治療剤とともに投与される。本明細書に開示される化合物と1つ以上の追加の治療剤との共投与は、概して、治療有効量の本明細書に開示される化合物及び1つ以上の追加の治療剤が両方とも患者の体内に存在するように、本明細書に開示される化合物と1つ以上の追加の治療剤とを同時又は連続投与することを指す。連続的に投与される場合、組み合わせは、2回以上の投与で投与され得る。

【0188】

共投与は、1つ以上の追加の治療剤の単位用量の投与前又は投与後の、本明細書に開示される化合物の単位用量の投与を含む。例えば、本明細書に開示される化合物は、1つ以上の追加の治療剤の投与の数秒、数分、又は数時間以内に投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物の単位用量を最初に投与し、続いて数秒又は数分以内に1つ以上の追加の治療剤の単位用量を投与する。あるいは、他の実施形態では、1つ以上の追加の治療剤の単位用量を最初に投与し、続いて本明細書に開示される化合物の単位用量を数秒又は数分以内に投与する。他の実施形態では、本明細書に開示される化合物の単位用量を最初に投与し、続いて数時間（例えば、1～12時間）後に、1つ又は複数の追加の治療剤の単位用量を投与する。更に他の実施形態では、1つ又は複数の追加の治療剤の単位用量を最初に投与し、続いて、数時間（例えば、1～12時間）後に、本明

40

50

細書に開示される化合物の単位用量を投与する。

【0189】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、例えば経口投与のための固体剤形として、対象への同時投与のための単位剤形において1つ以上の追加の治療剤と組み合わせられる。

【0190】

ある特定の実施形態では、式Iの化合物は、HIVの治療に有用な1つ以上の他の化合物を任意選択で含有し得る錠剤として製剤化される。ある実施形態では、錠剤は、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド又は非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド又はヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位（又はアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、薬物動態増強剤、及びこれらの組み合わせなどの、HIVを治療するための別の活性成分を含有することができる。

【0191】

ある実施形態では、このような錠剤は、1日1回の投与に好適である。

HIV併用療法

【0192】

上記の実施形態では、追加の治療剤は、抗HIV剤であり得る。HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位（又はアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、HIV侵入阻害剤、HIV成熟阻害剤、免疫調節剤、免疫療法剤、抗体-薬物コンジュゲート、遺伝子修飾剤、遺伝子編集剤（CRISPR/Cas9、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、ホーミングヌクレアーゼ、合成ヌクレアーゼ、TALENなど）、細胞療法（キメラ抗原受容体T細胞、CAR-T、及び操作されたT細胞受容体、TCR-T、自己T細胞療法など）、潜伏感染再活性化剤、HIVカプシドを標的化する化合物、免疫系療法、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（phosphatidylinositol 3-kinase、PI3K）阻害剤、HIV抗体、二重特異性抗体及び「抗体様」治療タンパク質、HIV p17マトリックスタンパク質阻害剤、IL-13アンタゴニスト、ペプチジル-プロリルシス-トランスイソメラーゼAモジュレータ、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ阻害剤、補体C5a受容体アンタゴニスト、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、HIV vif遺伝子モジュレータ、Vif二量体化アンタゴニスト、HIV-1ウイルス感染性因子阻害剤、TATタンパク質阻害剤、HIV-1 Nefモジュレータ、Hckチロシンキナーゼモジュレータ、混合系統キナーゼ-3（mixedlineage kinase-3、MLK-3）阻害剤、HIV-1スプライシング阻害剤、Revタンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、ヌクレオタンパク質阻害剤、スプライシング因子モジュレータ、COMMドメイン含有タンパク質1モジュレータ、CD4モジュレータ、CD4アンタゴニスト、HIVリボヌクレアーゼH阻害剤、レトロサイクリンモジュレータ、CDK-9阻害剤、CCR5ケモカインアンタゴニスト、CCR5遺伝子モジュレータ、樹状ICAM-3グラビング非インテグリン1阻害剤、HIV GAGタンパク質阻害剤、HIV POLタンパク質阻害剤、ヒアルロニダーゼ阻害剤、Nefアンタゴニスト、Nef阻害剤、プロテアーゼ活性化受容体-1アンタゴニスト、TNFアルファリガンド阻害剤、PDE4阻害剤、補体因子Hモジュレータ、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジンキナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、プロタンパク質転換酵素PC9刺激因子、ATP依存性RNAヘリカーゼDDX3X阻害剤、逆転写酵素プライミング複合体阻害剤、G6PD及びNADH-オキシダーゼ阻害剤、薬物動態増強剤、HIV遺伝子療法、HIVワクチン、並びにこれらの組み合わせ。

【0193】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、HIV併用薬、HIVを治療するための他の薬物、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV逆転写酵素阻害剤、HIVインテグラーゼ阻

10

20

30

40

50

害剤、H I V非触媒部位（又はアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、H I V侵入（融合）阻害剤、H I V成熟阻害剤、潜伏感染再活性剤、カプシド阻害剤、免疫系療法、P I 3 K阻害剤、H I V抗体、及び二重特異性抗体、及び「抗体様」治療タンパク質、並びにこれらの組み合わせからなる群から選択される。

H I V併用薬

【0194】

併用薬の例としては、A T R I P L A（登録商標）（エファビレンツ、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、及びエムトリシタビン）；B I K T A R V Y（登録商標）（ビクテグラビル、エムトリシタビン、テノホビルアラフェナミド）；C O M P L E R A（登録商標）（E V I P L E R A（登録商標）；リルピビリン、テノホビルジソプロキシルフマレート、及びエムトリシタビン）；S T R I B I L D（登録商標）（エルビテグラビル、コビシスタット、テノホビルジソプロキシルフマレート、及びエムトリシタビン）；T R U V A D A（登録商標）（テノホビルジソプロキシルフマレート及びエムトリシタビン；T D F + F T C）；D E S C O V Y（登録商標）（テノホビルアラフェナミド及びエムトリシタビン）；O D E F S E Y（登録商標）（テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン、及びリルピビリン）；G E N V O Y A（登録商標）（テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン、コビシスタット、及びエルビテグラビル）；S Y M T U Z A（登録商標）（ダルナビル、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタビン、及びコビシスタット）；S Y M F I T M（エファビレンツ、ラミブジン、及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩）；C I M D U T M（ラミブジン及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩）；テノホビル及びラミブジン；テノホビルアラフェナミド及びエムトリシタビン；テノホビルアラフェナミドヘミフマレート及びエムトリシタビン；テノホビルアラフェナミドヘミフマレート、エムトリシタビン、及びリルピビリン；テノホビルアラフェナミドヘミフマレート、エムトリシタビン、コビシスタット、及びエルビテグラビル；C O M B I V I R（登録商標）（ジドブジン及びラミブジン；A Z T + 3 T C）；E P Z I C O M（登録商標）（L I V E X A（登録商標）；アバカビル硫酸塩及びラミブジン；A B C + 3 T C）；K A L E T R A（登録商標）（A L U V I A（登録商標）、ロピナビル及びリトナビル）、T R I U M E Q（登録商標）（ドルテグラビル、アバカビル、及びラミブジン）；T R I Z I V I R（登録商標）（アバカビル硫酸塩、ジドブジン、及びラミブジン；A B C + A Z T + 3 T C）；アタザナビル及びコビシスタット；アタザナビル硫酸塩及びコビシスタット；アタザナビル硫酸塩及びリトナビル；ダルナビル及びコビシスタット；ドルテグラビル及びリルピビリン；ドルテグラビル及びリルピビリン塩酸塩；ドルテグラビル、アバカビル硫酸塩、及びラミブジン；ラミブジン、ネビラピン、及びジドブジン；ラルテグラビル及びラミブジン；ドラビリン、ラミブジン、及びテノホビルジソプロキシルフマレート；ドラビリン、ラミブジン、及びテノホビルジソプロキシル；ダピビリン＋レボノルゲストレル、ドルテグラビル＋ラミブジン、ドルテグラビル＋エムトリシタビン＋テノホビルアラフェナミド、エルスルファビリン＋エムトリシタビン＋テノホビルジソプロキシル、ラミブジン＋アバカビル＋ジドブジン、ラミブジン＋アバカビル、ラミブジン＋テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ラミブジン＋ジドブジン＋ネビラピン、ロピナビル＋リトナビル、ロピナビル＋リトナビル＋アバカビル＋ラミブジン、ロピナビル＋リトナビル＋ジドブジン＋ラミブジン、テノホビル＋ラミブジン、及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩＋エムトリシタビン＋リルピビリン塩酸塩、ロピナビル、リトナビル、並びにジドブジンが挙げられる。

他のH I V薬

【0195】

H I Vを治療するための他の薬物の例としては、アセマンナン、アリスポリビル、アストドリマー、B a n L e c、C C - 1 1 0 5 0、デフェリプロン、G a m i m u n e、グリフィスシン、メテンケファリン、ナルトレキソン、P r o l a s t i n、R E P 9、R P I - M N、V o r a p a x a r、V S S P、H 1 v i r a l、S B - 7 2 8 - T、1、5 - ジカフェオイルキナ酸、r H I V 7 - s h l - T A R - C C R 5 R Z、M a z F 遺伝

10

20

30

40

50

子療法、MK-8527、BlockAide、PSC-RANTES、ABX-464、AG-1105、APH-0812、BIT-225、CYT-107、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、IMO-3100、IND-02、MK-1376、MK-2048、MK-4250、MK-8507、MK-8591、NOV-205、PA-1050040 (PA-040)、PGN-007、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、Immuglo、及びVIR-576が挙げられる。

HIVプロテアーゼ阻害剤

【0196】

HIVプロテアーゼ阻害剤の例としては、アンブレナビル、アタザナビル、ブレカナビル、ダルナビル、ホスアンブレナビル、ホスアンブレナビルカルシウム、インジナビル、インジナビル硫酸塩、ロピナビル、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、チプラナビル、DG-17、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008、MK-8122、TMB-607、及びTMC-310911が挙げられる。

HIV逆転写酵素阻害剤

【0197】

逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド又は非ヌクレオチド阻害剤の例としては、ダビピリン、デラビルジン、デラビルジンメシル酸塩、ドラビリン、エファビレンツ、エトラビリン、レンチナン、MK-8583、ネビラピン、リルピピリン、TMC-278LA、ACC-007、AIC-292、KM-023、PC-1005、及びエルスルファビリン (VM-1500) が挙げられる。

【0198】

逆転写酵素のHIVヌクレオシド又はヌクレオチド阻害剤の例としては、アデホビル、アデホビルジピボキシル、アズブジン、エムトリシタビン、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、VIDEX (登録商標) 及びVIDEX EC (登録商標) (ジダノシン、ddl)、アバカビル、アバカビル硫酸塩、アロブジン、アブリシタビン、センサブジン、ジダノシン、エルブシタビン、フェスチナビル、ホサルブジンチドキシル、CMX-157、ダビピリン、ドラビリン、エトラビリン、OCR-5753、テノホビルジソプロキシルオロチン酸塩、チドキシルフォジブジン、イスラトラビル、ラミブジン、ホスファジド、スタブジン、ザルシタビン、ジドブジン、ロバフォビルエタラフェナミド (GS-9131)、GS-9148、MK-8504、MK-8591、MK-858、VM-2500、並びにKP-1461が挙げられる。

HIVインテグラーゼ阻害剤

【0199】

HIVインテグラーゼ阻害剤の例としては、エルビテグラビル、クルクミン、クルクミン誘導体、チコリン酸、チコリン酸の誘導体、3,5-ジカフェオイルキナ酸、3,5-ジカフェオイルキナ酸の誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸の誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン酸フェネチルエステルの誘導体、チルホスチン、チルホスチンの誘導体、ケルセチン、ケルセチンの誘導体、ラルテグラビル、ドルテグラビル、JTK-351、ビクテグラビル、AVX-15567、BMS-986197、カボテグラビル (長時間作用性注射)、ジケトキノリン4-1誘導体、インテグラーゼ-LEDGF阻害剤、ledgins、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、スチルベンジスルホン酸、T-169、VM-3500、及びカボテグラビルが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0200】

HIV非触媒部位又はアロステリックなインテグラーゼ阻害剤（NCINI）の例としては、CX-05045、CX-05168、及びCX-14442が挙げられる。

HIV侵入阻害剤

【0201】

HIV侵入（融合）阻害剤の例としては、セニクリビロク、CCR5阻害剤、gp41阻害剤、CD4結合阻害剤、DS-003（BMS-599793）、gp120阻害剤、及びCXCR4阻害剤が挙げられる。

【0202】

CCR5阻害剤の例としては、アブラビロク、ビクリビロク、マラビロク、セニクリビロク、レオンリマブ（PRO-140）、アダプタービル（RAP-101）、ニフェビロク（TD-0232）、抗GP120／CD4又はCCR5二重特異性抗体、B-07、MB-66、ポリペプチドC25P、TD-0680、及びvMIP（Ha imipu）が挙げられる。

10

【0203】

gp41阻害剤の例としては、アルブビルチド、エンフビルチド、BMS-986197、エンフビルチドバイオベター、エンフビルチドバイオシミラー、HIV-1融合阻害剤（P26-Bapc）、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12トリマー、及びシフビルチドが挙げられる。

【0204】

CD4結合阻害剤の例としては、イバリズマブ及びCADA類似体が挙げられる。

20

【0205】

gp120阻害剤の例としては、Radha-108（レセプトール）3B3-PE38、BanLec、ベントナイト系ナノ薬剤、フォステムサビルトロメタミン、IQP-0831、及びBMS-663068が挙げられる。

【0206】

CXCR4阻害剤の例としては、プレリキサフォル、ALT-1188、N15ペプチド、及びvMIP（Ha imipu）が挙げられる。

HIV成熟阻害剤

【0207】

HIV成熟阻害剤の例としては、BMS-955176、BMS-986197、GSK-3640254、及びGSK-2838232が挙げられる。

30

潜伏感染再活性化剤

【0208】

潜伏感染再活性化剤の例としては、ヒストン脱アセチル化酵素（histone deacetylase、HDAC）阻害剤、プロテアソーム阻害剤、例えば、ベルケイド、及びイキサゾミブクエン酸塩、プロテインキナーゼC（protein kinase C、PKC）活性化因子、Smyd2阻害剤、BET-ブロモドメイン4（bromodomain 4、BRD4）阻害剤、イオノマイシン、PMA、SAHA（スベラニロヒドロキサム酸、又はスベロイル、アニリド、及びヒドロキサム酸）、IL-15調節抗体、JQ1、ジスルフィラム、アムホテリシンB、並びにユビキチン阻害剤、例えば、ラルガゾール類似体、APH-0812、及びGSK-343が挙げられる。

40

【0209】

HDAC阻害剤の例としては、ロミデプシン、ポリノスタット、及びパノビノスタットが挙げられる。

【0210】

PKC活性化因子の例としては、インドラクタム、プロストラチン、インゲノールB、及びDAG-ラクトンが挙げられる。

カプシド阻害剤

【0211】

50

カプシド阻害剤の例としては、カプシド重合阻害剤又はカプシド破壊化合物、HIVヌクレオカプシドp7 (nucleocapsid p7、NCp7) 阻害剤、例えば、アゾジカルボンアミド、HIV p24カプシドタンパク質阻害剤、GS-6207、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301、及びAVI-CAN1-15シリーズが挙げられる。

免疫系療法

【0212】

免疫系療法の例としては、tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12、及びtlr13などのtoll様受容体モジュレータ；プログラム細胞死タンパク質1 (programmed cell death protein 1、Pd-1) モジュレータ；プログラム死リガンド1 (programmed death-ligand 1、Pd-L1) モジュレータ；IL-15モジュレータ、DermaVir；インターロイキン-7；プラケニル（ヒドロキシクロロキン）；プロロイキン（アルデスロイキン、IL-2）；インターフェロンアルファ；インターフェロンアルファ-2b；インターフェロンアルファ-n3；PEG化インターフェロンアルファ；インターフェロンガンマ；ヒドロキシ尿素；ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil、MPA) 及びそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil、MMF)；リバビリン；ポリマーポリエチレンイミン (polymerpolyethyleneimine、PEI)；gepon；IL-12；WF-10；VGV-1；MOR-22；BMS-936559；CYT-107、インターロイキン-15／Fc融合タンパク質、AM-0015、ALT-803、NIZ-985、NKTR-255、NKTR-262、NKTR-214、ノルムフェロン、ペグインターフェロンアルファ-2a、ペグインターフェロンアルファ-2b、組換えインターロイキン-15、Xmab-24306、RPI-MN、STINGモジュレータ、RIG-Iモジュレータ、NOD2モジュレータ、SB-9200、及びIR-103が挙げられる。

【0213】

TLRアゴニストの例：ベサトリモド (GS-9620)、GS-986、IR-103、レフィトリモド、チルソトリモド、リントトリモド、DSP-0509、AL-034、G-100、コビットリモド、AST-008、モトリモド、GSK-1795091、GSK-2245035、VTX-1463、GS-9688、LHC-165、BDB-001、RG-7854、テルラトリモド、RO-7020531。

ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) 阻害剤

【0214】

PI3K阻害剤の例としては、イデラリシブ、アルペリシブ、ブパリシブ、CAIオロチン酸塩、コパンリシブ、デュベリシブ、ゲダトリシブ、ネラチニブ、パヌリシブ、ペリフォシン、ピクチリシブ、ピララリシブ、プキチニブメシル酸塩、リゴセルチブ、リゴセルチブナトリウム、ソノリシド、タセリシブ、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765、及びZSTK-474が挙げられる。

アルファ-4／ベータ-7アンタゴニスト

【0215】

インテグリンアルファ-4／ベータ-7アンタゴニストの例としては、PTG-100、TRK-170、アブリルマブ、エトロリズマブ、カロテグラストメチル、及びベドリズマブが挙げられる。

HIV抗体、二重特異性抗体、及び「抗体様」治療タンパク質

【0216】

H I V抗体、二重特異性抗体、及び「抗体様」治療タンパク質の例としては、D A R T s（登録商標）、D U O B O D I E S（登録商標）、B I T E S（登録商標）、X m A b s（登録商標）、T a n d A b s（登録商標）、F a b誘導体、二重特異性抗体、三重特異性抗体、多価抗体、b n A B（広域中和H I V－1抗体）、B M S－936559、T M B－360、及びH I V g p 120又はg p 41を標的とする抗体、H I Vを標的とする抗体動員分子、抗C D 63モノクローナル抗体、C D 3二重特異性抗体、C D 16二重特異性抗体、抗G BウイルスC抗体、抗G P 120／C D 4、C C R 5二重特異性抗体、抗N e f単ドメイン抗体、抗R e v抗体、ラクダ由来抗C D 18抗体、ラクダ由来抗I C A M－1抗体、D C V a x－001、g p 140標的化抗体、g p 41系H I V治療用抗体、ヒト組換えm A b（P G T－121）、イバリズマブ、I m m u g l o、M B－66が挙げられる。

10

【0217】

そのような方法でH I Vを標的化するものの例としては、バビツキシマブ、U B－421、C 2 F 5、2 G 1 2、C 4 E 1 0、C 2 F 5＋C 2 G 1 2＋C 4 E 1 0、8 A N C 195、3 B N C 117、3 B N C 117－L S、3 B N C 60、D 1 D 2、10－1074、10－1074－L S、G S－9722、D H 411－2、B G 18、P G T 145、P G T 121、P G T 122、P G T－151、P G T－133、P G T－135、P G T－128、M D X 010（イピリムマブ）、D H 511、D H 511－2、N 6、N 6 L S、N 49P6、N 49P7、N 49P7.1、N 49P9、N 49P11、N 60P1.1、N 60P25.1、N 60P2.1、N 60P31.1、N 60P22、N I H 45－46、P G 9、P G 16、8 A N C 195、2 D m 2 m、4 D m 2 m、6 D m 2 m、V R C－01、V R C－01－L S、P G D M 1400、A 32、7 B 2、10 E 8、10 E 8 V L S、3810109、10 E 8 v 4、10 E 8.4／i M a b、V R C－01／P G D M－1400／10 E 8 v 4、I M C－H I V、i M a b m 36、10 E 8 v 4／P G T 121－V R C 01、e C D 4－I g、I O M A、C A P 256－V R C 26.25、D R V I A 7、S A R－441236、V R C－07－523、V R C 07－523 L S、V R C－H I V M A B 080－00－A B、V R C－H I V M A B 060－00－A B、P 2 G 12、及びV R C 07が挙げられる。H I V二重特異性抗体の例としては、M G D 014、T M B－二重特異性が挙げられる。

20

【0218】

A A V 8－V R C 07などのインビボ送達されるb n A Bの例；抗H I V抗体V R C 01をコードするm R N A。

30

薬物動態増強剤

【0219】

薬物動態増強剤の例としては、コビシスタット及びリトナビルが挙げられる。

追加の治療剤

【0220】

追加の治療剤の例としては、国際公開第2004／096286号（G i l e a d S c i e n c e s）、国際公開第2006／015261号（G i l e a d S c i e n c e s）、国際公開第2006／110157号（G i l e a d S c i e n c e s）、国際公開第2012／003497号（G i l e a d S c i e n c e s）、国際公開第2012／003498号（G i l e a d S c i e n c e s）、国際公開第2012／145728号（G i l e a d S c i e n c e s）、国際公開第2013／006738号（G i l e a d S c i e n c e s）、国際公開第2013／159064号（G i l e a d S c i e n c e s）、国際公開第2014／100323号（G i l e a d S c i e n c e s）、米国特許出願公開第2013／0165489号（U n i v e r s i t y o f P e n n s y l v a n i a）、米国特許出願公開第2014／0221378号（J a p a n T o b a c c o）、米国特許出願公開第2014／0221380号（J a p a n T o b a c c o）、国際公開第2009／062285号（B o e h r i n g e r I n g e l h e i m）、国際公開第2010／130034号（B o e h r i n g

40

50

er Ingelheim)、国際公開第2013/006792号(Pharma Resources)、米国特許出願公開第2014/0221356号(Gilead Sciences)、米国特許出願公開第2010/0143301号(Gilead Sciences)、及び国際公開第2013/091096号(Boehringer Ingelheim)に開示される化合物が挙げられる。

HIVワクチン

【0221】

HIVワクチンの例としては、ペプチドワクチン、組換えサブユニットタンパク質ワクチン、アレナウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(lymphocytic choriomeningitis virus、LCMV)、ピチンデウイルス、改変ワクシニアアンカラウイルス(modified vaccinia Ankara virus、MVA)、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス(aden-associated virus、AAV)、小胞性口内炎ウイルス(vesicular stomatitis virus、VSV)、及びチンパンジーアデノウイルス(Chimpanzee adenovirus、ChAd)などのウイルスベクターを使用した生ベクターワクチン、DNAワクチン、CD4由来ペプチドワクチン、ワクチンの組み合わせ、BG505 SOSIP.664 gp140、rgp120(AIDSVAX)、ALVAC HIV、(vCP1521)/AIDSVAXB/E(gp120)(RV144)、単量体gp120 HIV-1サブタイプCワクチン、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad4-Env145NFL、Ad5-ENVA-48、HB-500、DCVax-001(CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、Vacc-CRX、VVX-004、VAC-3S、マルチクラドDNA組換えアデノウイルス-5(recombinant adenovirus-5、rAd5)、rAd5 gag-pol env A/B/Cワクチン、Pennvax-G、Pennvax-GP/MVA-CMDR、HIV-TriMix-mRNAワクチン、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NACGM3/VSSP ISA-51、ポリICLCアジュバント化ワクチン、TatImmune、GTU-multiHIV(FIT-06)、gp140[デルタ]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gagワクチン、SeV-Gagワクチン、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、TVI-HIV-1、Ad-4(Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、Paxvax、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、Comb i HIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev(HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAD26.MOS1、HIV-Env、Ad26.Mod.HIVワクチン、Ad26.Mod.HIV+MVAモザイクワクチン+gp140、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001、及びウイルス様粒子ワクチン、例えば、擬似ビリオンワクチン、Comb i VICHvac、LFn-p24 B/C融合ワクチン、GTU系DNAワクチン、HIV gag/pol/nef/env DNAワクチン、抗TAT HIVワクチン、コンジュゲートポリペプチドワクチン、樹状細胞ワクチン、gag系DNAワクチン、GI-2010、gp41 HIV-1ワクチン、HIVワクチン(PIKAアジュバント)、I i-key/MHCクラスIIエピトープハイブリッドペプチドワクチン、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、マルチクラドEnvワクチン、MVAワクチン、Pennvax-GP、pp71欠損HCMVベクターHIV gagワクチン、組換えペプチドワクチン(HIV感染症)、NCI、rgp160 HIVワクチン、RNA active HIVワクチン、SCB-703、Tat Oyiワクチン、TBC-M4、治療用HIVワクチン、UBI HIV gp120、Vacc-4x+ロミデプシン、バリエントgp120ポリペプチドワクチン、rAd5 gag-p

10

20

30

40

50

ol env A/B/C ワクチン、DNA. HTI、DNA. HTI 及び MVA. HTI、VRC-HIV DNA 016-00-VP+VRC-HIV ADV 014-00-VP、INO-6145、JNJ-9220、gp145 C. 6980；eOD-GT8 60mer 系 ワクチン、PD-201401、env (A、B、C、A/E) / gag (C) DNA ワクチン、gp120 (A、B、C、A/E) タンパク質 ワクチン、PDPHV-201401、Ad4-Env CN54、Env Seq-1 Envs HIV-1 ワクチン (GLA-SE アジュバント)、HIV p24 gag プライムブーストプラスミド DNA ワクチン、アレナウイルスベクター系免疫療法 (Vaxwave、TheraT)、MVA-BN HIV-1 ワクチンレジメン、MVA. tHIV consv 4、MVA. tHIV consv 3、UBI HIV gp120、mRNA 系 予防 ワクチン、TBL-1203HI、VRC-HIV RGP 096-00-VP、VAX-3S、及び HIV MAG DNA ワクチンが挙げられる。

HIV 併用療法

【0222】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩は、ATRIPLA (登録商標) (エファビレンツ、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、及びエムトリシタビン)；COMPLERA (登録商標) (EVIPLERA (登録商標)；リルピビリン、テノホビルジソプロキシルフマレート、及びエムトリシタビン)；STRIBILD (登録商標) (エルビテグラビル、コビシスタット、テノホビルジソプロキシルフマレート、及びエムトリシタビン)；TRUVADA (登録商標) (テノホビルジソプロキシルフマレート及びエムトリシタビン；TDF+FTC)；DESCOVY (登録商標) (テノホビルアラフェナミド及びエムトリシタビン)；ODEFSEY (登録商標) (テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン、及びリルピビリン)；GENVOYA (登録商標) (テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン、コビシスタット、及びエルビテグラビル)；アデホビル；アデホビルジピボキシル；コビシスタット；エムトリシタビン；テノホビル；テノホビルジソプロキシル；テノホビルジソプロキシルフマル酸塩；テノホビルアラフェナミド；テノホビルアラフェナミドヘミフマレート；TRIUMEQ (登録商標) (ドルテグラビル、アバカビル、及びラミブジン)；ドルテグラビル、アバカビル硫酸塩、及びラミブジン；ラルテグラビル；ラルテグラビル及びラミブジン；マラビロク；エンフビルチド；ALUVIA (登録商標) (KALETRA (登録商標)；ロピナビル及びリトナビル)；COMBIVIR (登録商標) (ジドブジン及びラミブジン；AZT+3TC)；EPZICOM (登録商標) (LIVEXA (登録商標)；アバカビル硫酸塩及びラミブジン；ABC+3TC)；TRIZIVIR (登録商標) (アバカビル硫酸塩、ジドブジン、及びラミブジン；ABC+AZT+3TC)；リルピビリン；リルピビリン塩酸塩；アタザナビル硫酸塩及びコビシスタット；アタザナビル及びコビシスタット；ダルナビル及びコビシスタット；アタザナビル；アタザナビル硫酸塩；ドルテグラビル；エルビテグラビル；リトナビル；アタザナビル硫酸塩及びリトナビル；ダルナビル；ラミブジン；プロラスチン；ホサンプレナビル；ホサンプレナビルカルシウムエファビレンツ；エトラビリン；ネルフィナビル；ネルフィナビルメシル酸塩；インターフェロン；ジダノシン；スタブジン；インジナビル；インジナビル硫酸塩；テノホビル及びラミブジン；ジドブジン；ネビラピン；サキナビル；サキナビルメシル酸塩；アルデスロイキン；ザルシタビン；チプラナビル；アンプレナビル；デラビルジン；デラビルジンメシル酸塩；Radha-108 (レセプトール)；ラミブジン及びテノホビルジソプロキシルフマレート；エファビレンツ、ラミブジン、及びテノホビルジソプロキシルフマレート；ホスファジド；ラミブジン、ネビラピン、及びジドブジン；アバカビル、及びアバカビル硫酸塩から選択される1つ、2つ、3つ、4つ以上の追加の治療剤と組み合わせられる。

【0223】

上記に列挙した追加の治療剤は、上記に列挙したクラスのうちの2つ以上に含まれ得ることが、当業者には理解されるであろう。特定のクラスは、それらのクラスに列挙される

10

20

30

40

50

これらの化合物の官能性を制限することを意図していない。

【0224】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩は、逆転写酵素のHIVヌクレオシド又はヌクレオチド阻害剤及び逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド阻害剤と組み合わせられる。別の特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩は、逆転写酵素のHIVヌクレオシド又はヌクレオチド阻害剤、及びHIVプロテアーゼ阻害化合物と組み合わせられる。追加の実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩は、逆転写酵素のHIVヌクレオシド又はヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド阻害剤、及び薬物動態増強剤と組み合わせられる。ある実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩は、逆転写酵素の少なくとも1つのHIVヌクレオシド阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、及び薬物動態増強剤と組み合わせられる。別の実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩は、逆転写酵素の2つのHIVヌクレオシド又はヌクレオチド阻害剤と組み合わせられる。

10

【0225】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、アバカビル硫酸塩、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、又はテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせられる。

【0226】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、又はテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせられる。

20

【0227】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、アバカビル硫酸塩、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、及びテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群から選択される第1の追加の治療剤、並びにエムトリシタビン及びラミブジンからなる群から選択される第2の追加の治療剤と組み合わせられる。

【0228】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、及びテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群から選択される第1の追加の治療剤、並びに第2の追加の治療剤と組み合わせられ、第2の追加の治療剤は、エムトリシタビンである。

30

【0229】

本明細書に開示される化合物（例えば、式Iの任意の化合物）は、1つ以上の追加の治療剤と、任意の投与量の式Iの化合物（例えば、1mg～500mgの化合物）で組み合わせられ得る。

【0230】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、5～30mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、又はテノホビルアラフェナミド、及び200mgのエムトリシタビンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、5～10、5～15、5～20、5～25、25～30、20～30、15～30、又は10～30mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、又はテノホビルアラフェナミド、及び200mgのエムトリシタビンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、10mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、又はテノホビルアラフェナミド、及び20

40

50

0 mgのエムトリシタビンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、25 mgのテノビルアラフェナミドフマル酸塩、テノビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、又はテノビルアラフェナミド、及び200 mgのエムトリシタビンと組み合わせられる。本明細書に開示される化合物（例えば、式Iの化合物）は、本明細書で提供される薬剤と、投与量の各組み合わせが具体的かつ個々に列挙されている場合と同じく、化合物の任意の投与量（例えば、1 mg～500 mgの化合物）で組み合わせられ得る。

【0231】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、200～400 mgのテノビルジソプロキシルフマル酸塩、テノビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、又はテノビルジソプロキシル、及び200 mgのエムトリシタビンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、200～250、200～300、200～350、250～350、250～400、350～400、300～400、又は250～400 mgのテノビルジソプロキシルフマル酸塩、テノビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、又はテノビルジソプロキシル、及び200 mgのエムトリシタビンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、300 mgのテノビルジソプロキシルフマル酸塩、テノビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、又はテノビルジソプロキシル、及び200 mgのエムトリシタビンと組み合わせられる。本明細書に開示される化合物（例えば、式Iの化合物）は、本明細書で提供される薬剤と、投与量の各組み合わせが具体的かつ個々に列挙されている場合と同じく、化合物の任意の投与量（例えば、1 mg～500 mgの化合物）で組み合わせられ得る。

【0232】

一実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩を、1つ以上（例えば、1つ；2つ；3つ；1つ若しくは2つ；又は1つ～3つ）の追加の治療剤と組み合わせて含むキットが提供される。

受胎調節（避妊）併用療法

【0233】

受胎調節（避妊）に使用される治療剤には、シプロテロン酢酸塩、デソゲストレル、ジエノゲスト、ドロスピレノン、吉草酸エストラジオール、エチニルエストラジオール、エチノジオール、エトノゲストレル、レボノルゲストレル、レボノルゲストレル、リネストレノール、酢酸メドロキシプロゲステロン、メストラノール、ミフェプリストン、ミソプロストル、酢酸ノメゲストロール、ノルレゲストロミン、ノルエチンドロン、ノルチノドレル、ノルゲスチマート、オルメロキシフェン、酢酸セゲステルソン、酢酸ウリプリスタル酢酸、及びそれらの任意の組み合わせが含まれる。

遺伝子療法及び細胞療法

【0234】

遺伝子療法及び細胞療法は、遺伝子をサイレンシングするための遺伝子修飾；感染細胞を直接死滅させるための遺伝的アプローチ；感染細胞に対する免疫応答を増強するために患者自身の免疫系の大部分を置換するか、又は感染細胞を死滅するために患者自身の免疫系を活性化するか、又は感染細胞を見つけて死滅するように設計された、免疫細胞の注入；細胞活性を改変して、感染に対する内因性免疫応答性を更に変更するための遺伝的アプローチが含まれる。

【0235】

樹状細胞療法の例としては、AGS-004が挙げられる。

【0236】

CCR5遺伝子編集薬の例、例えば、SB-728T。

【0237】

CCR5遺伝子阻害剤の例、例えば、Cal-1。

【0238】

C34-CCR5/C34-CXCR4発現CD4陽性T細胞。

【0239】

AGT-103形質導入自己T細胞療法。

【0240】

AAV-eCD4-Ig遺伝子療法。

遺伝子編集剤

【0241】

ゲノム編集システムは、CRISPR/Cas9システム、ジンクフィンガーヌクレアーゼシステム、TALENシステム、ホーミングエンドヌクレアーゼシステム、及びメガヌクレアーゼシステムからなる群から選択される。

【0242】

HIV標的化CRISPR/Cas9系の例としては、EBT-101が挙げられる。

CAR-T細胞療

【0243】

キメラ抗原受容体 (chimeric antigen receptor、CAR) を発現するように操作された免疫エフェクター細胞の集団、ここで、CARはHIV抗原結合ドメインを含む。HIV抗原は、HIVエンベロープタンパク質又はその一部、gp120又はその一部、gp120上のCD4結合部位、gp120上のCD4誘導結合部位、gp120上のNグリカン、gp120のV2、gp41上の膜近位領域を含む。免疫エフェクター細胞は、T細胞又はNK細胞である。いくつかの実施形態では、T細胞は、CD4+T細胞、CD8+T細胞、又はこれらの組み合わせである。細胞は、自家であることも同種異系であることもできる。

【0244】

HIV CAR-Tの例としては、VC-CAR-T、抗CD4 CART細胞療法、CD4 CAR及びC46ペプチドを発現するように遺伝子操作された自己造血幹細胞が挙げられる。

TCR-T細胞療法

【0245】

TCR-T細胞は、ウイルス感染細胞の表面上に提示されたHIV由来ペプチドを標的化するように遺伝子操作される。

【実施例】

【0246】

VII. 実施例

本開示の例示的な化学物質は、以下の特定の実施例に提供される。当業者は、本明細書に記載の様々な化合物を得るために、出発物質は、最終的に所望される置換基が、所望の生成物を得るために必要に応じて保護を伴う又は伴わない反応スキームを通して担持されるように、好適に選択され得ることを理解するであろう。あるいは、最終的に所望される置換基の代わりに、反応スキームを通して担持され、必要に応じて所望の置換基と置き換えられ得る好適な基を用いることが必要であるか、又は望ましい場合がある。更に、当業者は、以下のスキームに示す変換が、特定のペンダント基の機能性に適合する任意の順序で実行され得ることを理解するであろう。

【0247】

本明細書で提供される実施例は、本明細書に開示の化合物の合成、並びに化合物を調製するために使用する中間体について説明する。本明細書に記載の個々の工程を組み合わせることができることを理解されたい。また、化合物の別個のバッチを組み合わせ、次いで次の合成工程に持ち越すことができることを理解されたい。

【0248】

以下の実施例の説明では、特定の実施形態が記載される。これらの実施形態は、当業者が本開示のある特定の実施形態を実施することを可能にするために十分に詳細に記載する。他の実施形態を利用することができ、本開示の範囲から逸脱することなく、論理の変更

10

20

30

40

50

及び他の変更を行うことができる。したがって、以下の説明は、本開示の範囲を限定することを意図するものではない。

実施例 1～4：

(6R) - 10 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 2, 14 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 7, 12, 14 - テトラヒドロ - 6, 13 - メタノベンゾ [g] ピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 3 - カルボキサミド (C1)

(6R) - 9 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 2, 14 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 7, 12, 14 - テトラヒドロ - 6, 13 - メタノベンゾ [g] ピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 3 - カルボキサミド (C2)

(6S) - 10 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 2, 14 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 7, 12, 14 - テトラヒドロ - 6, 13 - メタノベンゾ [g] ピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 3 - カルボキサミド (C3)

(6S) - 9 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 2, 14 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 7, 12, 14 - テトラヒドロ - 6, 13 - メタノベンゾ [g] ピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 3 - カルボキサミド (C4)

の調製

10

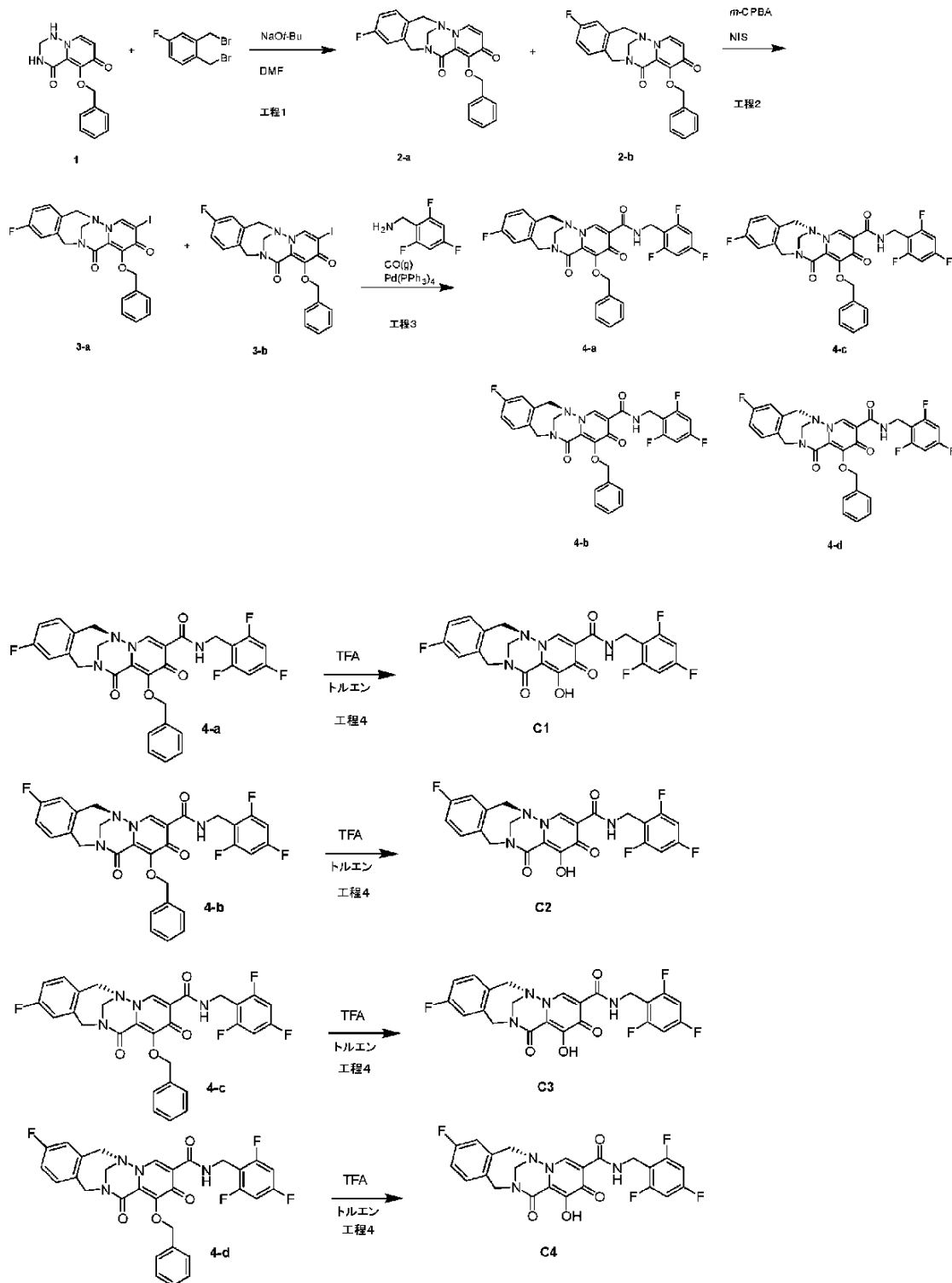
20

30

40

50

【化 7 8】



【0 2 4 9】

5-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4,6-ジオン(1)を、国際公開第2019/160883(A1)号における「中間体A」についての公開された手順に従って調製した。

工程 1: 1-(ベンジルオキシ)-10-フルオロ-7,12-ジヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-2,14-ジオン(2-a)及び1-(ベンジルオキシ)-9-フルオロ-7,12-ジヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-2,14-ジオン(2-b)の調製

【0250】

5-(ベンジルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4,6-ジオン(1)(200mg、0.737mmol)及び1,2-ビス(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン(229mg、0.811mmol)をDMF(5ml)と混合し、混合物を0℃に冷却した。NaOt-Bu(159mg、1.66mmol)を1時間かけて添加した。反応混合物を、再充填した冷浴なしで一晩攪拌した。次いで、反応混合物をEtOAcで希釈し、NH₄Cl/水で処理した。有機相を分離して濃縮した。ヘプタン中0~100%EtOAc、次いでEtOAc中10%MeOHを用いるシリカゲルクロマトグラフィで残渣を精製して、生成物の2つの位置異性体の混合物(2-a及び2-b)を得た。MS(m/z):392.1[M+H]。これらの2つの位置異性体を分離せず、次の工程に引き継いだ。

10

工程2:1-(ベンジルオキシ)-10-フルオロ-3-ヨード-7,12-ジヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-2,14-ジオン(3-a)及び1-(ベンジルオキシ)-9-フルオロ-3-ヨード-7,12-ジヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-2,14-ジオン(3-b)の調製。

【0251】

1-(ベンジルオキシ)-10-フルオロ-7,12-ジヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-2,14-ジオン(2-a)及び1-(ベンジルオキシ)-9-フルオロ-7,12-ジヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-2,14-ジオン(2-b)(50mg、0.128mmol)の混合物を、室温でMeOH(0.8ml)と混合した。m-CPBA(77%)(114mg、0.51mmol)及びNIS(114mg、0.51mmol)を順次添加した。反応バイアルを密封し、室温から80℃に30分加熱した。追加のm-CPBA(77%)(114mg、0.51mmol)及びNIS(114mg、0.51mmol)を順次添加した。反応混合物を再び80℃で30分間加熱した。次いで、反応混合物をEtOAcで希釈し、水中で、NaHCO₃/水及びNa₂S₂O₃(10%)で処理した。有機相を分離して濃縮した。0~100%EtOAc/ヘプタンを用いるシリカゲルカラム上で残渣を精製して、生成物を2つの位置異性体の混合物(3-a及び3-b)60mgとして得た。MS(m/z):518.06[M+H]。これらの2つの位置異性体を分離せず、次の工程に引き継いだ。

20

30

工程3:(6R)-1-(ベンジルオキシ)-10-フルオロ-2,14-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,7,12,14-テトラヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-3-カルボキサミド(4-a)

(6R)-1-(ベンジルオキシ)-9-フルオロ-2,14-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,7,12,14-テトラヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-3-カルボキサミド(4-b)

(6S)-1-(ベンジルオキシ)-10-フルオロ-2,14-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,7,12,14-テトラヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-3-カルボキサミド(4-c)

40

(6S)-1-(ベンジルオキシ)-9-フルオロ-2,14-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,7,12,14-テトラヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-3-カルボキサミド(4-d)の調製。

【0252】

DMSO(2ml)中の1-(ベンジルオキシ)-10-フルオロ-3-ヨード-7,12-ジヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]ト

50

リアゾニン-2, 14-ジオン (3-a) 及び 1-(ベンジルオキシ)-9-フルオロ-3-ヨード-7, 12-ジヒドロ-6, 13-メタノベンゾ [g] ピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-2, 14-ジオン (3-b) (32 mg、0.062 mmol) の混合物の溶液に、2, 4, 6-トリフルオロベンジルアミン (50 mg、0.309 mmol)、DIPEA (40 mg、0.309 mmol)、及び Pd(PPh₃)₄ (3.57 mg、0.00309 mmol) を添加した。反応混合物を CO(g) で 10 分間バブリングした。次いで、反応混合物を CO 雰囲気下、80℃で 17 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を 0.05 N の HCl で処理した。有機相を分離し、飽和重炭酸ナトリウム溶液及び食塩水で処理した。次いで、有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。ヘキサン中 0~100% EtOAc を用いるシリカゲルカラムによって残渣を精製して、所望の生成物を得た。この 4 つの異性体の混合物を SFC 分離法 (ADH 50 IPA-NH₃) に供して、保持時間の短い順に 4 つの異性体を得た：(6R)-1-(ベンジルオキシ)-10-フルオロ-2, 14-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 7, 12, 14-テトラヒドロ-6, 13-メタノベンゾ [g] ピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-3-カルボキサミド (4-a) 10 mg。MS (m/z) : 579.08 [M+H]⁺、(6R)-1-(ベンジルオキシ)-9-フルオロ-2, 14-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 7, 12, 14-テトラヒドロ-6, 13-メタノベンゾ [g] ピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-3-カルボキサミド (4-b) 6 mg。MS (m/z) : 579.08 [M+H]⁺、(6S)-1-(ベンジルオキシ)-10-フルオロ-2, 14-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 7, 12, 14-テトラヒドロ-6, 13-メタノベンゾ [g] ピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-3-カルボキサミド (4-c) 7 mg。MS (m/z) : 579.03 [M+H]⁺、及び (6S)-1-(ベンジルオキシ)-9-フルオロ-2, 14-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 7, 12, 14-テトラヒドロ-6, 13-メタノベンゾ [g] ピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-3-カルボキサミド (4-d) 4 mg。MS (m/z) : 579.02 [M+H]⁺。

工程 4：(6R)-10-フルオロ-1-ヒドロキシ-2, 14-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 7, 12, 14-テトラヒドロ-6, 13-メタノベンゾ [g] ピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-3-カルボキサミド (C1) の調製。

[0253]

(6R)-1-(ベンジルオキシ)-10-フルオロ-2, 14-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 7, 12, 14-テトラヒドロ-6, 13-メタノベンゾ [g] ピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-3-カルボキサミド (4-a) (10 mg、0.0173 mmol) を室温でトルエン (0.5 mL) 中に溶解した。TFA (0.5 mL) を一度に添加した。反応混合物を室温で 17 時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固させた。残渣を MeOH 中に取り込ませ、0.1% TFA を有する水中 0~100% CH₃CN を用いる逆相分取 HPLC で精製して、所望の生成物を得た。凍結乾燥により、生成物を TFA 塩として得た。MS (m/z) : 489.26 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.13 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.41-7.22 (m, 1H), 7.13 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.6 Hz, 1H), 6.88 (t, J=8.6 Hz, 2H), 5.56 (d, J=16.7 Hz, 1H), 4.87-4.69 (m, 2H), 4.64 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.55 (d, J=15.3 Hz, 2H), 4.13 (d, J=13.2 Hz, 1H)。

(6R)-9-フルオロ-1-ヒドロキシ-2, 14-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 7, 12, 14-テトラヒドロ-6, 13-メタノベンゾ [g] ピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-3-カルボキサミド (C2)

の調製：

【0254】

(6R)-1-(ベンジルオキシ)-10-フルオロ-2,14-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,7,12,14-テトラヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-3-カルボキサミド(4-a)の代わりに出発物質として(6R)-9-フルオロ-1-ヒドロキシ-2,14-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,7,12,14-テトラヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-3-カルボキサミド(4-b)を使用することを除いて、(C1)と同様に標記生成物の合成を行った。生成物をTFA塩として得た。MS(m/z): 489.14 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.14 (s, 1H), 8.54 (d, J=17.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.4, 5.7 Hz, 1H), 7.23-6.98 (m, 2H), 6.88 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.51 (d, J=16.5 Hz, 1H), 4.81 (p, J=14.7, 14.0 Hz, 2H), 4.64 (d, J=5.4 Hz, 2H), 4.56 (dd, J=15.0, 10.4 Hz, 2H), 4.20 (d, J=13.6 Hz, 1H)。

10

(6S)-10-フルオロ-1-ヒドロキシ-2,14-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,7,12,14-テトラヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-3-カルボキサミド(C3)の調製。

20

【0255】

(6R)-1-(ベンジルオキシ)-10-フルオロ-2,14-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,7,12,14-テトラヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-3-カルボキサミド(4-a)の代わりに出発物質として(6S)-10-フルオロ-1-ヒドロキシ-2,14-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,7,12,14-テトラヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-3-カルボキサミド(4-c)を使用することを除いて、(C1)と同様に標記生成物の合成を行った。生成物をTFA塩として得た。MS(m/z): 489.18 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.13 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.32 (dd, J=8.4, 5.8 Hz, 1H), 7.23-7.08 (m, 1H), 7.08-6.97 (m, 1H), 6.88 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.56 (d, J=16.7 Hz, 1H), 4.83-4.69 (m, 2H), 4.64 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.58-4.49 (m, 2H), 4.13 (d, J=13.3 Hz, 1H)。

30

(6S)-9-フルオロ-1-ヒドロキシ-2,14-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,7,12,14-テトラヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-3-カルボキサミド(C4)の調製：

【0256】

(6R)-1-(ベンジルオキシ)-10-フルオロ-2,14-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,7,12,14-テトラヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-3-カルボキサミド(4-a)の代わりに出発物質として(6S)-9-フルオロ-1-ヒドロキシ-2,14-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,7,12,14-テトラヒドロ-6,13-メタノベンゾ[g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-3-カルボキサミド(4-d)を使用することを除いて、(C1)と同様に標記生成物の合成を行った。生成物をTFA塩として得た。MS(m/z): 489.19 [M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.14 (s, 1H), 8.53 (d, J=14.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.5, 5.7

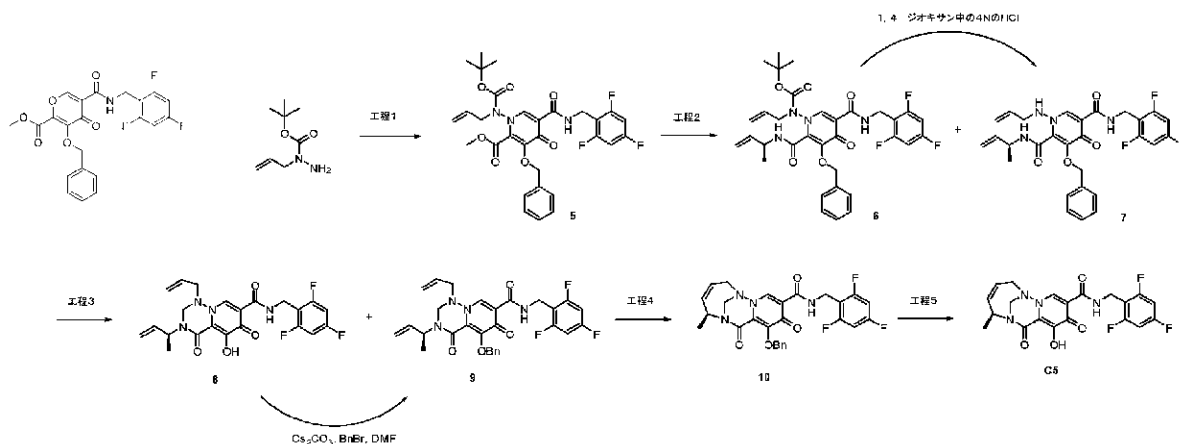
40

50

H z, 1 H), 7.28–7.01 (m, 2 H), 6.88 (t, J=8.6 Hz, 2 H), 5.51 (d, J=16.3 Hz, 1 H), 4.79 (q, J=14.5 Hz, 2 H), 4.71–4.60 (m, 2 H), 4.56 (dd, J=15.0, 10.3 Hz, 2 H), 4.20 (d, J=13.6 Hz, 1 H)。

実施例5：(10S)–6–ヒドロキシ–10–メチル–5, 8–ジオキソ–N–[(2, 4, 6–トリフルオロフェニル)メチル]–1, 2, 9–トリアザトリシクロ[7.4.1.02, 7]テトラデカ–3, 6, 11–トリエン–4–カルボキサミド(C5)の調製：

【化79】



工程1：メチル1–(アリル(tert–ブトキシカルボニル)アミノ)–3–(ベンジルオキシ)–4–オキソ–5–((2, 4, 6–トリフルオロベンジル)カルバモイル)–1, 4–ジヒドロピリジン–2–カルボキシレート(5)の合成：

【0257】

MeOH(48.0mL)及び水(8.0mL)の混合物中のメチル3–ベンジルオキシ–4–オキソ–5–[(2, 4, 6–トリフルオロフェニル)メチルカルバモイル]ピラン–2–カルボキシレート(2.0g、4.47mmol)の懸濁液に、tert–ブチルN–アリル–N–アミノ–カルバメート(0.77g、4.47mmol)及び重炭酸ナトリウム(3.76g、44.7mmol)を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。水(15.0mL)を反応物に添加し、混合物を10分間攪拌した。懸濁液を濾過し、次いで濾過ケーキを酢酸エチルと水とに分配した。水層をEtOAc(x2)で抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物を得、これを次の工程に直接送った。LCMS–ESI+(m/z)：C30H30F3N3O7のH+計算値、理論値601.20、実測値：601.99。

工程2：tert–ブチルN–アリル–N–[3–ベンジルオキシ–2–[[(1S)–1–メチルアリル]カルバモイル]–4–オキソ–5–[(2, 4, 6–トリフルオロフェニル)メチルカルバモイル]–1–ピリジル]カルバメート(443–int–2)及び1–(アリルアミノ)–3–ベンジルオキシ–N2–[(1S)–1–メチルアリル]–4–オキソ–N5–[(2, 4, 6–トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン–2, 5–ジカルボキサミド(6)の合成：

【0258】

メチル1–(アリル(tert–ブトキシカルボニル)アミノ)–3–(ベンジルオキシ)–4–オキソ–5–((2, 4, 6–トリフルオロベンジル)カルバモイル)–1, 4–ジヒドロピリジン–2–カルボキシレート(5, 2.3g、3.82mmol)を、MeOH(24.0mL)、THF(12.0mL)、及び水(12.0mL)の混合物中に溶解した。この混合物に、水酸化リチウム–水和物(1.28g、30.6mmol)を添加した。得られた混合物を、攪拌しながら60℃に3時間加熱した。反応物を室温

に冷却し、濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、1NのHCl水溶液でpH約4に酸性化し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。

【0259】

次いで、残渣を室温でDCM(17.0mL)中に溶解し、EDCI・HCl(975mg、5.11mmol)、続いてHOAt(695mg、5.11mmol)及びDIEA(1.76g、13.6mmol)で処理した。その後、(2S)-ブター-3-エン-2-アミンHCl(315mg、4.43mmol)を添加した。新たに形成した混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、反応物をDCMで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルと混合し、濃縮乾固させ、combiflash(登録商標)(24gのシリカゲル、0%~100%EtOAc/ヘキサン)によって精製した。所望の画分を合わせ、濃縮して、tert-ブチル N-アリル-N-[3-ベンジルオキシ-2-[(1S)-1-メチルアリル]カルバモイル]-4-オキソ-5-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチルカルバモイル]-1-ピリジルカルバメート(6)(LCMS-ESI+(m/z): C₃₃H₃₅F₃N₄O₆のH+計算値、理論値: 640.25、実測値: 641.05)及び1-(アリルアミノ)-3-ベンジルオキシ-N²-[(1S)-1-メチルアリル]-4-オキソ-N⁵-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド(7)(LCMS-ESI+(m/z): C₂₈H₂₇F₃N₄O₄のH+計算値、理論値: 540.20、実測値: 541.02)を得た。

【0260】

次いで、DCM(10.0mL)中6の溶液(1.0g)を室温の1,4-ジオキサン(10.0mL、40.0mmol)中4NのHClで、室温で1時間処理することによって、化合物6を化合物7に変換した。反応物を濃縮し、EtOAc×3で共蒸発させた。次いで、残渣をMeOH(20mL)中に溶解し、NaHCO₃(固体)を添加し、15分間撹拌し、濾過し、濾液を濃縮し、combiflash(登録商標)により再精製して、化合物7を得た。

工程3: 1-アリル-5-ヒドロキシ-3-[(1S)-1-メチルアリル]-4,6-ジオキソ-N-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]-2H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド(8)及び1-アリル-5-ベンジルオキシ-3-[(1S)-1-メチルアリル]-4,6-ジオキソ-N-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]-2H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド(9)の合成:

【0261】

1-(アリルアミノ)-3-ベンジルオキシ-N²-[(1S)-1-メチルアリル]-4-オキソ-N⁵-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド(7)(350mg、0.647mmol)を、ACN(3.5mL)及びDCE(3.5mL)の混合物中に室温で溶解した。この混合物に、パラホルムアルデヒド(58.4mg、0.647mmol)を添加した。得られた混合物を88℃に加熱した。この熱い混合物に酢酸(0.35mL)を滴下し、続いてTFA(0.15mL)を滴下した。反応物に蓋をし、更に30分間加熱した。反応物を室温に冷却し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃でpH約7に塩基性化した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をcombiflash(登録商標)(12gのシリカゲル、0~100%EtOAc、乾燥充填)によって精製して、所望の1-アリル-5-ベンジルオキシ-3-[(1S)-1-メチルアリル]-4,6-ジオキソ-N-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]-2H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド(9) LCMS-ESI+(m/z): C₂₉H₂₇F₃N₄O₄のH+計算値、理論値: 552.20、実測値: 552.93。脱ベンジル化形態(8)も単離した。LCMS-ESI+(m/z): C₂₂H₂₁F₃N₄O₄のH+計算値、理論値: 462.15、実測値: 463.02。

【0262】

DMF (2.6 mL) 中の化合物 8 (120 mg、0.26 mmol) を臭化ベンジル (46.6 mg、0.272 mmol) 及び炭酸セシウム (101 mg、0.31 mmol) で、室温で一晩処理することによって、化合物 8 を変換して化合物 9 に戻した。反応物を EtOAc で希釈し、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、シリカゲルと混合し、濃縮乾固させ、combiflash (登録商標) (4 g のシリカゲル、0~100% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、9 を得た。LCMS-ESI+ (m/z): C₂₉H₂₇F₃N₄O₄ の H+ 計算値、理論値: 552.20、実測値: 552.92。

工程 4: (10S)-6-ベンジルオキシ-10-メチル-5,8-ジオキソ-N-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]-1,2,9-トリアザトリシクロ[7.4.1.02,7]テトラデカ-3,6,11-トリエン-4-カルボキサミド (10) の合成:

【0263】

化合物 9 (130 mg、0.23 mmol) を DCM (29 mL) 中に溶解し、この混合物に Hoveyda-Grubbs II 触媒 (36.9 mg、0.059 mmol) を添加した。得られた混合物を窒素で 5 分間スパージした後、蓋をし、70℃で一晩加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、濃縮し、順相クロマトグラフィ (12 g のシリカゲル、0~100% EtOAc/ヘキサン) によって精製した。LCMS-ESI+ (m/z): C₂₇H₂₃F₃N₄O₄ の H+ 計算値、理論値: 524.17、実測値: 524.91。

工程 5: (10S)-6-ヒドロキシ-10-メチル-5,8-ジオキソ-N-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]-1,2,9-トリアザトリシクロ[7.4.1.02,7]テトラデカ-3,6,11-トリエン-4-カルボキサミド (C5) の合成:

【0264】

化合物 10 (8 mg、0.015 mmol) を室温で DCM (1.0 mL) 中に溶解し、TFA (1.0 mL) で、室温で 3 時間処理した。反応物を濃縮し、DMF に再溶解し、濾過し、逆相分取 HPLC によって精製した。LCMS-ESI+ (m/z): C₂₀H₁₇F₃N₄O₄ の H+ 計算値、理論値: 434.12、実測値: 435.19。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 5.75-5.66 (m, 1H), 5.46 (ddt, J=12.0, 6.2, 3.3 Hz, 1H), 5.34-5.22 (m, 1H), 4.92 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.65-4.50 (m, 3H), 4.27-4.17 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 1.29 (d, J=7.3 Hz, 3H)。

実施例 6: 13-ベンジル-8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド [1,2-b] [1,2,5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C6) の調製:

10

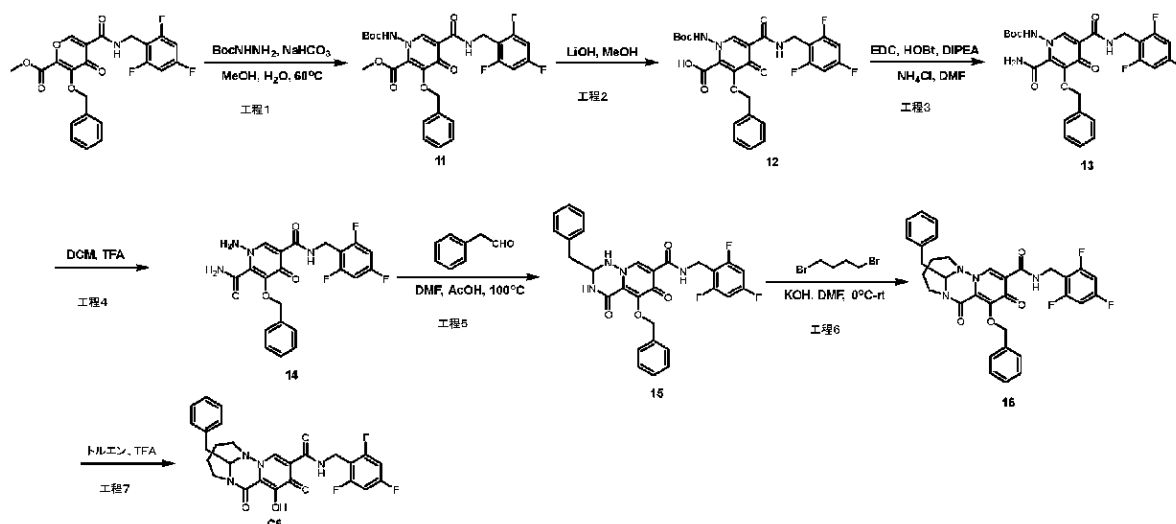
20

30

40

50

【化 80】



工程 1：メチル 3-（ベンジルオキシ）-1-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-オキソ-5-（（2,4,6-トリフルオロベンジル）カルバモイル）-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレート の合成：

【0265】

反応器に、MeOH／水（9ml／6ml）中の tert-ブチル N-アミノカルバメート（390mg、2.95mmol）、NaHCO₃（451mg、5.4mmol）を投入し、次いで、メチル 3-（ベンジルオキシ）-4-オキソ-5-（（2,4,6-トリフルオロベンジル）カルバモイル）-4H-ピラン-2-カルボキシレート（1200mg、2.68mmol）を添加した。反応混合物を 60℃ に一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、酢酸エチル（100ml）で抽出した。有機層を真空下で濃縮した。残渣を精製することなく次の工程の反応に使用した。MS（m/z）562.064 [M+H]⁺。

工程 2：3-（ベンジルオキシ）-1-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-オキソ-5-（（2,4,6-トリフルオロベンジル）カルバモイル）-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸 の合成：

【0266】

MeOH（6ml）中の上記残渣の中に、LiOH（2ml）の 2.5N の溶液を室温で添加した。室温で 2 時間後、反応物を 2N の HCl によって酸性化し、酢酸エチル（100ml）で抽出した。有機層を真空下で濃縮した。残渣を精製することなく次の工程の反応に使用した。MS（m/z）547.96 [M+H]⁺。

工程 3：tert-ブチル（3-（ベンジルオキシ）-2-カルバモイル-4-オキソ-5-（（2,4,6-トリフルオロベンジル）カルバモイル）ピリジン-1（4H）-イル）カルバメートの合成：

【0267】

DMF（12ml）中の 3-（ベンジルオキシ）-1-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-オキソ-5-（（2,4,6-トリフルオロベンジル）カルバモイル）-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸（1720mg、3.14mmol）の溶液の中に、EDC（1205mg、6.28mmol）、HOBT（722mg、4.7mmol）、DIPEA（4060mg、31.4mmol）、及び塩化アンモニウム（1680mg、31.4mmol）を室温で添加した。室温で一晩攪拌した後、反応物を酢酸エチル（100ml）で希釈し、食塩水で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィによって精製した。MS（m/z）547.029 [M+H]⁺。1H NMR（400MHz，クロロホルム-d）δ 10.12（t，J=5.7Hz，1H），8.58（s，1H），8.50（

10

20

30

40

50

s, 1H), 7.37 (dq, J=4.1, 3.0, 2.4 Hz, 5H), 6.70 (dd, J=8.7, 7.5 Hz, 3H), 5.84 (s, 1H), 5.33 (d, J=4.5 Hz, 3H), 4.68 (d, J=5.7 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0268】

工程4: 1-アミノ-3-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-N5-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1, 4-ジヒドロピリジン-2, 5-ジカルボキサミドの合成:

DCM (6 ml) 中の1-アミノ-3-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-N5-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1, 4-ジヒドロピリジン-2, 5-ジカルボキサミド (200 mg、0.366 mmol) の溶液の中に、TFA (0.5 ml) を室温で添加した。室温で2時間攪拌した後、溶媒及び過剰なTFAを真空下で除去する。得られた残渣を精製することなく次の工程の反応に使用した。MS (m/z) 447.075 [M+H]⁺。

10

工程5: 2-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4, 6-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミドの合成:

【0269】

DMF (2 ml) 中の1-アミノ-3-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-N5-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1, 4-ジヒドロピリジン-2, 5-ジカルボキサミド (165 mg、0.37 mmol) の溶液の中に、AcOH (2 ml) 及び2-フェニルアセトアルデヒド (44 mg、0.37 mmol) を室温で添加した。100℃に2時間加熱した後、真空下でDMF及び過剰なAcOHを除去する。残渣の残りをカラムクロマトグラフィによって精製した。MS (m/z) 549.065 [M+H]⁺。

20

工程6: 13-ベンジル-8-(ベンジルオキシ)-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの合成:

【0270】

固体のKOH (106 mg、1.9 mmol) をDMF (12 ml) 中に懸濁し、DMF (10 ml) 中の2-ベンジル-5-(ベンジルオキシ)-4, 6-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミド (129 mg、0.235 mmol) 及び1, 4-ジブロモブタン (56 mg、0.26 mmol) の混合溶液をシリジンプンによって0℃で2時間かけて添加した。反応混合物を、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を真空下で濃縮した。残渣を精製することなく次の工程の反応に使用した。MS (m/z) 601.033 [M+H]⁺。

30

工程7: 13-ベンジル-8-ヒドロキシ-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C6) の合成:

【0271】

トルエン (5 ml) 中の粗13-ベンジル-8-(ベンジルオキシ)-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (129 mg、0.225 mmol) の溶液の中に、室温でTFA (1 ml) を添加した。室温で一晩攪拌した後、溶媒及び過剰なTFAを除去した。得られた残渣を分取HPLCによって精製して、標記化合物のTFA塩を得た。MS (m/z) 513.253 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.37 (d, J=5.9 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.28 (s, 5H), 7.11 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.69 (t, J=8.3 Hz, 2H), 4.90-4.60 (m, 2H), 4.56-4.22 (m, 2H), 3.58-3.24 (m, 2H), 3.06-2.74 (m, 2H)。

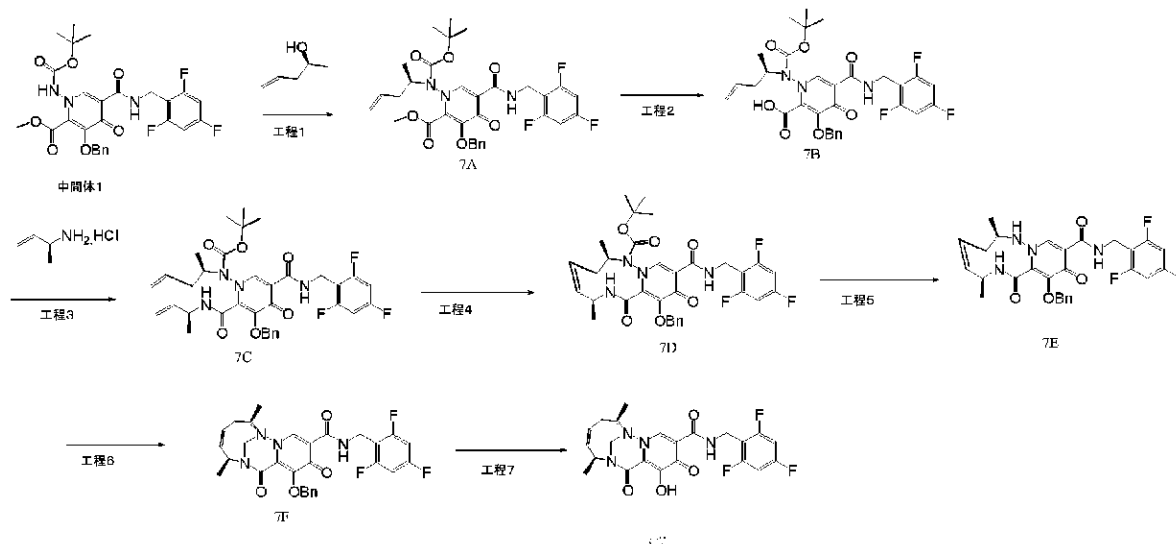
40

実施例7: (1S, 2R, 6S, Z)-9-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-8, 10

50

ージオキソ－N－（２，４，６－トリフルオロベンジル）－３，６，８，１０－テトラヒドロ－２H－１，７－メタノピリド〔１，２－b〕〔１，２，５〕トリアゼシン－１１－カルボキサミド（C7）の調製

【化81】



工程１：メチル（R）－３－（ベンジルオキシ）－１－（（tert－ブトキシカルボニル）（ペンタ－４－エン－２－イル）アミノ）－４－オキソ－５－（（２，４，６－トリフルオロベンジル）カルバモイル）－１，４－ジヒドロピリジン－２－カルボキシレート（7A）の合成：

【0272】

7 mL の THF 中のメチル 3－（ベンジルオキシ）－１－（（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）－４－オキソ－５－（（２，４，６－トリフルオロベンジル）カルバモイル）－１，４－ジヒドロピリジン－２－カルボキシレート（3.5 g、6.23 mmol）、（2S）－ペンタ－４－エン－２－オール（805 mg、9.35 mmol）及びトリフェニルホスフィン（3.27 g、12.5 mmol）の反応混合物に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（2.45 mL、12.5 mmol）を添加した。得られた反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、真空中で濃縮した。残渣を、EtOAc／ヘキサンで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィに付して、標記生成物を得た。MS（m/z）630.10 [M+H]⁺。

工程２：（R）－３－（ベンジルオキシ）－１－（（tert－ブトキシカルボニル）（ペンタ－４－エン－２－イル）アミノ）－４－オキソ－５－（（２，４，６－トリフルオロベンジル）カルバモイル）－１，４－ジヒドロピリジン－２－カルボン酸（7B）の合成：

【0273】

メチル（R）－３－（ベンジルオキシ）－１－（（tert－ブトキシカルボニル）（ペンタ－４－エン－２－イル）アミノ）－４－オキソ－５－（（２，４，６－トリフルオロベンジル）カルバモイル）－１，４－ジヒドロピリジン－２－カルボキシレート（7A、3.17 g、5.04 mmol）を、MeOH（20 mL）、THF（30 mL）、及び水（10 mL）中に溶解した。水酸化リチウム－水和物（1.05 g、25.2 mmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。それを EtOAc で希釈し、1 N の HCl で pH 約 4 に酸性化し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、標記生成物を得た。MS（m/z）：616.20 [M+H]⁺。

工程３：tert－ブチル（3－（ベンジルオキシ）－２－（（S）－ブタ－３－エン－２－イル）カルバモイル）－４－オキソ－５－（（２，４，６－トリフルオロベンジル）カルバモイル）ピリジン－１（4H）－イル）（（R）－ペンタ－４－エン－２－イル）カルバメート（7C）の合成：

【0274】

(R)-3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)(ペンタ-4-エン-2-イル)アミノ)-4-オキソ-5-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸(7B、2.1g、3.41mmol)、(2S)-ブタ-3-エン-2-アミン、塩酸塩(477mg、4.43mmol)、EDCI・HCl(977mg、5.12mmol)、及びHOAt(696mg、5.12mmol)のDCM(34mL)中の反応混合物に、N、N-ジイソプロピルエチルアミン(2.38mL、13.6mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、DCMで希釈し、飽和NH₄Cl及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルのクロマトグラフィに付して、標記生成物を得た。MS(m/z): 669.83 [M+H]⁺。

10

工程4: (2R, 6S, Z)-9-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-8,10-ジオキソ-11-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-2,3,6,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゼシン-1-カルボキシレート(7D)の合成:

【0275】

tert-ブチル(3-(ベンジルオキシ)-2-(((S)-ブタ-3-エン-2-イル)カルバモイル)-4-オキソ-5-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)ピリジン-1(4H)-イル)((R)-ペンタ-4-エン-2-イル)カルバメート(7C、1.0g、1.5mmol)及びGrubbs触媒第2世代(63.5mg、0.075mmol)の500mLのトルエン中の溶液をArガスで30分間パージする。得られた溶液を80℃の油浴で5時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をヘキサン中のEtOAcで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製して、標記生成物を得た。MS(m/z): 641.29 [M+H]⁺。

20

工程5: (2R, 6S, Z)-9-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-8,10-ジオキソ-N-((2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,6,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゼシン-11-カルボキサミド(7E)の合成:

【0276】

tert-ブチル(2R, 6S, Z)-9-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-8,10-ジオキソ-11-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-2,3,6,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゼシン-1-カルボキシレート(7D、170mg、0.265mmol)をDCM(5mL)中に溶解し、1,4-ジオキサンの4NのHCl(3mL)で、室温で3時間処理した。次いで、更なる1,4-ジオキサン中の4NのHCl(2mL)を添加し、室温で2時間攪拌した。濃縮乾固させた後、残渣をEtOAc中に溶解し、飽和NaHCO₃及び食塩水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させ、続いて高真空乾燥させて、標記生成物を得た。MS(m/z): 541.24 [M+H]⁺。

30

40

工程6: (1S, 2R, 6S)-9-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-8,10-ジオキソ-N-((2,4,6-トリフルオロベンジル)-3,4,5,6,8,10-ヘキサヒドロ-2H-1,7-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゼシン-11-カルボキサミド(7F)の合成:

【0277】

8mLの試料バイアル内で、(2R, 6S, Z)-9-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-8,10-ジオキソ-N-((2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,6,7,8,10-ヘキサヒドロ-1H-ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゼシン-11-カルボキサミド(7E、50mg、0.093)及びパラホルムアルデヒド(6.1mg、MW: 30に基づいて2.2当量)をアセトニトリル(1.25mL)及

50

びDCE（1.25mL）と室温で混合し、蓋をし、88℃で予熱したホットプレート上にすぐに置いた。それに、AcOH（0.25mL、アセトニトリル中10%）を滴下し、続いてTFA（0.25mL、DCE中10%）を滴下した。次いで、得られた反応混合物を30分間加熱し続けた。室温に冷却し、十分に攪拌したEtOAc-NaHCO₃（水溶液）の2相混合物に注いだ。有機相を分離した。水層をEtOAcで1回抽出した。合わせた有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。残渣を濃縮乾固させ、RP-HPLCによって精製して、標記生成物を得た。MS（m/z）：553.17 [M+H]⁺。

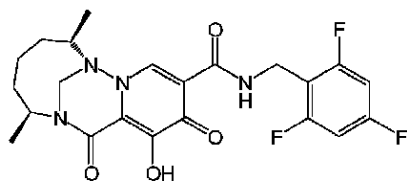
工程7：（1S, 2R, 6S, Z）-9-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N-（2, 4, 6-トリフルオロベンジル）-3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゼシン-11-カルボキサミド（C7）の合成：

【0278】

（1S, 2R, 6S, Z）-9-（ベンジルオキシ）-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N-（2, 4, 6-トリフルオロベンジル）-3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゼシン-11-カルボキサミド（7F, 30mg, 0.054mmol）を2mLのトルエン中に溶解し、それに、2mLのTFAを添加した。混合物を室温で40分間攪拌した。溶媒を除去し、RP-HPLCによって精製して、標記化合物を得た。構造をX線結晶構造解析によって確認した。MS（m/z）：463.20 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz, アセトニトリル-d₃）δ10.42（s, 1H）, 8.42（s, 1H）, 6.94-6.81（m, 2H）, 5.75-5.60（m, 2H）, 5.20（q, J=7.1, 6.7Hz, 1H）, 4.82-4.56（m, 4H）, 3.59（p, J=6.9Hz, 1H）, 2.39（dd, J=15.5, 7.3Hz, 1H）, 2.06（ddd, J=16.7, 7.9, 5.5Hz, 1H）, 1.29（t, J=7.3Hz, 6H）。

実施例8：（1S, 2R, 6S）-9-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N-（2, 4, 6-トリフルオロベンジル）-3, 4, 5, 6, 8, 10-ヘキサヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゼシン-11-カルボキサミド（C8）の調製：

【化82】



C8

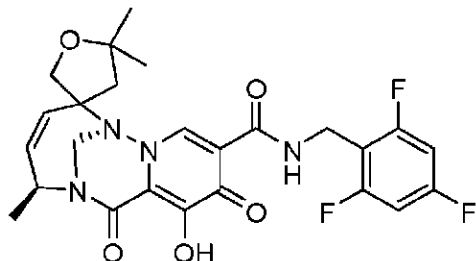
【0279】

（1S, 2R, 6S, Z）-9-（ベンジルオキシ）-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N-（2, 4, 6-トリフルオロベンジル）-3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゼシン-11-カルボキサミド（7F, 35mg, 0.063mmol）を3mLのエタノール及び3mLのEtOAcに溶解し、アルゴン雰囲気下でスパージした。パラジウム炭素（10重量%、湿潤）（13.5mg）を添加し、混合物を水素雰囲気下（1atm、バルーン）でスパージした。混合物を2時間激しく攪拌し、次いでアルゴン雰囲気下でスパージした。それをセライト（登録商標）のパッドを通して濾過した。セライト（登録商標）を無水エタノールで洗浄し、濾液を濃縮乾固させ、残渣をRP-HPLCによって精製して、標記生成物を得た。MS（m/z）：465.200 [M+H]⁺。¹H NMR（400MHz, アセトニトリル-d₃）δ10.37（s, 1H）, 8.32（s, 1H）, 6.94-6.81（m, 2H）, 4.87（d, J=14.3Hz, 1H）, 4.71-4.

5.9 (m, 3H), 4.39 (tt, $J=11.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.95 (dq, $J=8.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.10–1.97 (m, 2H), 1.87–1.72 (m, 2H), 1.63–1.49 (m, 1H), 1.30 (q, $J=12.0$ Hz, 1H), 1.13 (dd, $J=14.3, 6.5$ Hz, 6H)。

実施例9：(1'S, 5'S)–8'–ヒドロキシ–5, 5, 5'–トリメチル–7', 9'–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–4, 5, 7', 9'–テトラヒドロ–2H, 5'H–スピロ[フラン–3, 2'–[1, 6]メタノピリド[1, 2–b][1, 2, 5]トリアゾニン]–10'–カルボキサミド(C9)の調製。

【化83】



【0280】

工程1においてテトラヒドロフラン–3–カルバルデヒドの代わりに5, 5–ジメチルテトラヒドロフラン–3–カルバルデヒドを使用し、工程9において閉環メタセシス反応から1つの生成物のみを単離したことを除いて、(1'S, 5'S)–8'–ヒドロキシ–5, 5, 5'–トリメチル–7', 9'–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–4, 5, 7', 9'–テトラヒドロ–2H, 5'H–スピロ[フラン–3, 2'–[1, 6]メタノピリド[1, 2–b][1, 2, 5]トリアゾニン]–10'–カルボキサミドを実施例84と同様の方法を使用して調製した。MS (m/z) 519.24 [$M+H$] +。1H NMR (400 MHz, メタノール– d_4) δ 8.79 (s, 1H), 6.91 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.01 (dd, $J=11.9, 2.3$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J=12.0, 2.8$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.37 (dt, $J=7.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.73–3.61 (m, 2H), 2.52 (dd, $J=13.5, 1.6$ Hz, 1H), 2.07–1.94 (m, 1H), 1.87 (d, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。

実施例10及び11：(1R, 2R, Z)–N–(2, 4–ジフルオロベンジル)–9–ヒドロキシ–2–メチル–8, 10–ジオキソ–3, 6, 8, 10–テトラヒドロ–2H–1, 7–メタノピリド[1, 2–b][1, 2, 5]トリアゼシン–11–カルボキサミド(C10)及び(1S, 2R, Z)–N–(2, 4–ジフルオロベンジル)–9–ヒドロキシ–2–メチル–8, 10–ジオキソ–3, 6, 8, 10–テトラヒドロ–2H–1, 7–メタノピリド[1, 2–b][1, 2, 5]トリアゼシン–11–カルボキサミド(C11)の調製：

10

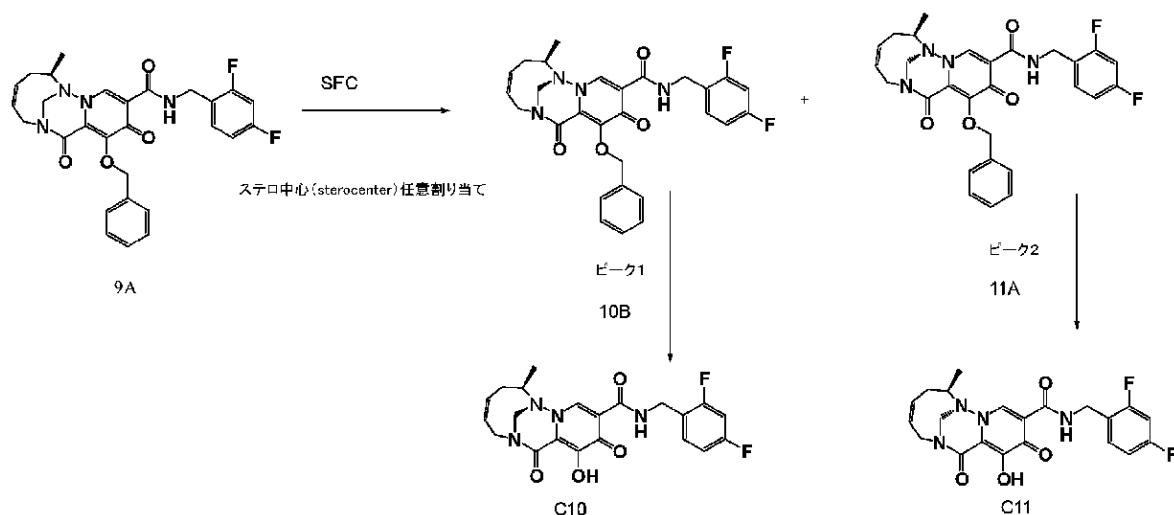
20

30

40

50

【化 8 4】



10

【0281】

工程1においてメチル3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-5-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレートの代わりにメチル3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-((2,4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレートを使用し、工程3において(2S)-ブター-3-エン-2-アミン、塩酸塩の代わりにアリルアミン、塩酸塩を使用して、(2R,Z)-9-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-メチル-8,10-ジオキソ-3,6,8,10-テトラヒドロ-2H-1,7-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゼシン-11-カルボキサミド(9A)を、(1S,2R,6S)-9-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-8,10-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-3,4,5,6,8,10-ヘキサヒドロ-2H-1,7-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゼシン-11-カルボキサミド(実施例7における7F)と同様の様式で調製した。MS(m/z): 521.20 [M+H]⁺。

20

30

【0282】

それを、共溶媒としてエタノールを使用するIAカラム上での分取SFCクロマトグラフィによってその個々のジアステレオマー(10B及び11A)に分離した。分離したジアステレオマーを1mLのトルエン及び1mLのTFA中に溶解し、室温で1時間攪拌した。濃縮後、ACN/水(0.1%TFA)で溶出するRP-HPLCによって精製して、標記化合物C10及びC11を得た。

【0283】

ピーク1: (1R,2R,Z)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-2-メチル-8,10-ジオキソ-3,6,8,10-テトラヒドロ-2H-1,7-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゼシン-11-カルボキサミド(C10): MS(m/z): 431.20 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.37(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.44(d, J=7.4Hz, 1H), 6.96(d, J=9.8Hz, 2H), 5.83(q, J=9.7, 8.6Hz, 1H), 5.66-5.58(m, 1H), 5.15(d, J=13.8Hz, 1H), 4.94(d, J=17.8Hz, 1H), 4.68-4.57(m, 3H), 3.55-3.38(m, 2H), 2.25(dt, J=16.7, 8.5Hz, 1H), 1.97-1.86(m, 1H), 1.15(d, J=6.9Hz, 3H)。

40

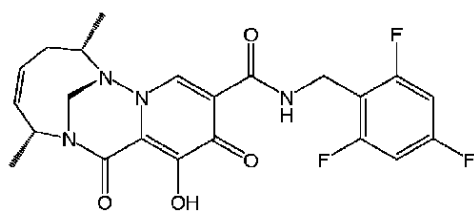
【0284】

50

ピーク 2 : (1 S, 2 R, Z) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (C 11) : MS (m/z) : 431.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル - d₃) δ 10.41 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.44 (q, J = 8.8, 8.3 Hz, 1H), 6.97 (tt, J = 10.8, 3.1 Hz, 2H), 5.79 - 5.64 (m, 2H), 4.98 - 4.88 (m, 2H), 4.69 - 4.58 (m, 3H), 3.61 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 18.0, 4.0 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 15.4, 7.1 Hz, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

10

実施例 12 : (1 R, 2 S, 6 R, Z) - 9 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (C 12) の調製
【化 8 5】



C12

20

【0285】

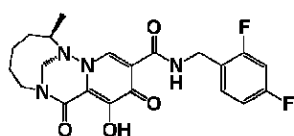
工程 1 において (2 S) - ペンタ - 4 - エン - 2 - オールの代わりに (2 R) - ペンタ - 4 - エン - 2 - オールを使用し、工程 3 において (2 S) - ブタ - 3 - エン - 2 - アミン、塩酸塩の代わりに (2 R) - ブタ - 3 - エン - 2 - アミン、塩酸塩を使用して、化合物 12 を、(1 S, 2 R, 6 S, Z) - 9 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (実施例 7 における C 7) と同様の様式で調製した。MS (m/z) : 431.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル - d₃) δ 10.43 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 5.75 - 5.60 (m, 2H), 5.20 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.84 - 4.53 (m, 4H), 3.58 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.39 (dd, J = 15.2, 7.2 Hz, 1H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 6H)。

30

実施例 13 : (1 S, 2 R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 3, 4, 5, 6, 8, 10 - ヘキサヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (C 13) の調製：

40

【化 8 6】



C13

【0286】

50

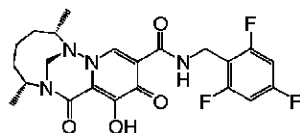
(2R, 6S, Z)-9-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-8,10-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-3,6,8,10-テトラヒドロ-2H-1,7-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゼシン-11-カルボキサミド(7F)の代わりに(1S, 2R, Z)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-2-メチル-8,10-ジオキソ-3,6,8,10-テトラヒドロ-2H-1,7-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゼシン-11-カルボキサミド(11)を使用して、化合物13を、実施例8における(1S, 2R, 6S)-9-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-8,10-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-3,4,5,6,8,10-ヘキサヒドロ-2H-1,7-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゼシン-11-カルボキサミド(C8)と同様の様式で調製した。MS(m/z): 433.20 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.57-7.20 (m, 1H), 7.03-6.91 (m, 2H), 4.86 (d, J=14.3 Hz, 1H), 4.78 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.60 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.14 (dd, J=13.4, 5.9 Hz, 1H), 3.39-2.97 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.75 (d, J=6.5 Hz, 1H), 1.63 (dt, J=16.9, 9.1 Hz, 1H), 1.55-1.20 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

10

実施例14: (1R, 2S, 6R)-9-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-8,10-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-3,4,5,6,8,10-ヘキサヒドロ-2H-1,7-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゼシン-11-カルボキサミド(C14)の調製:

20

【化87】



C14

【0287】

30

(2R, 6S, Z)-9-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-8,10-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-3,6,8,10-テトラヒドロ-2H-1,7-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゼシン-11-カルボキサミド(7F)の代わりに(1R, 2S, 6R, Z)-9-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-8,10-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-3,6,8,10-テトラヒドロ-2H-1,7-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゼシン-11-カルボキサミドを使用して、化合物14を、実施例8における(1S, 2R, 6S)-9-ヒドロキシ-2,6-ジメチル-8,10-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-3,4,5,6,8,10-ヘキサヒドロ-2H-1,7-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゼシン-11-カルボキサミド(C8)と同様の様式で調製した。MS(m/z): 465.20 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.94-6.81 (m, 2H), 4.87 (d, J=14.3 Hz, 1H), 4.74-4.58 (m, 3H), 4.39 (ddd, J=11.8, 6.7, 4.8 Hz, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 2H), 1.56 (dt, J=16.6, 10.1 Hz, 1H), 1.30 (q, J=12.0 Hz, 1H), 1.13 (dd, J=14.5, 6.5 Hz, 6H)。

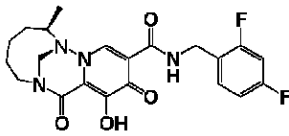
40

実施例15: (1R, 2R)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-2-メチル-8,10-ジオキソ-3,4,5,6,8,10-ヘキサヒドロ-2H-

50

1,7-メタノピリド [1,2-b] [1,2,5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (C15) の調製:

【化88】



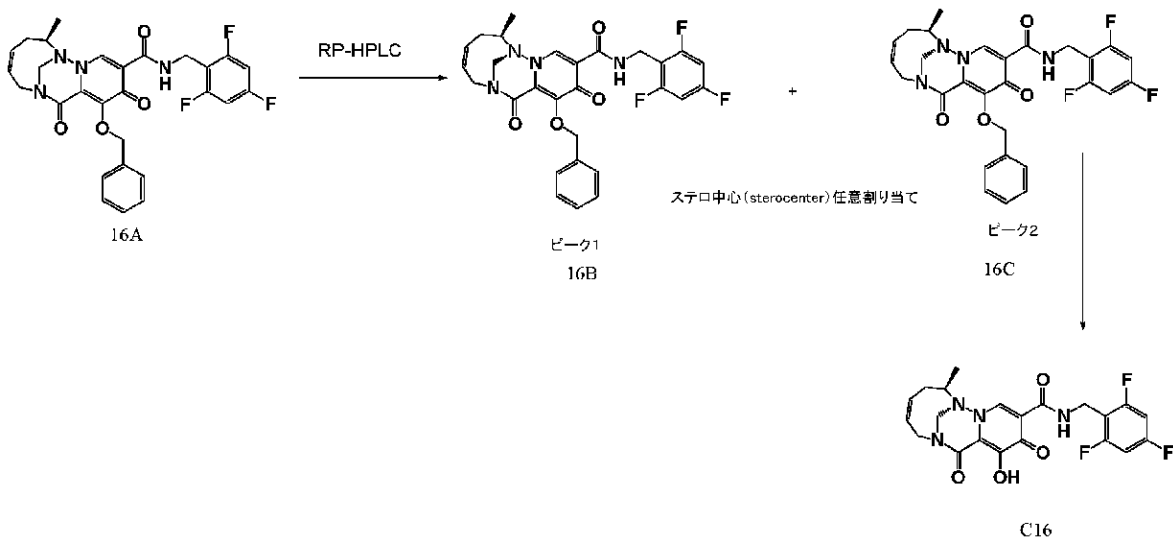
C15

【0288】

(2R,6S,Z)-9-(ベンジルオキシ)-2,6-ジメチル-8,10-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-3,6,8,10-テトラヒドロ-2H-1,7-メタノピリド [1,2-b] [1,2,5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (7F) の代わりに (1R,2R,Z)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-2-メチル-8,10-ジオキソ-3,6,8,10-テトラヒドロ-2H-1,7-メタノピリド [1,2-b] [1,2,5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (10) を使用して、化合物15を、実施例8における (1R,2R,Z)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-2-メチル-8,10-ジオキソ-3,6,8,10-テトラヒドロ-2H-1,7-メタノピリド [1,2-b] [1,2,5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (C8) と同様の様式で調製した。MS (m/z): 433.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 11.50 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.32 (d, J=16.7 Hz, 1H), 7.49-7.38 (m, 1H), 6.97 (ddt, J=13.4, 8.5, 3.0 Hz, 2H), 5.13 (d, J=14.1 Hz, 1H), 4.80 (t, J=14.9 Hz, 1H), 4.60 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.22 (dt, J=13.8, 4.6 Hz, 1H), 3.57 (p, J=7.2 Hz, 1H), 3.02 (ddd, J=14.0, 10.1, 4.2 Hz, 1H), 1.96 (d, J=2.5 Hz, 3H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.53-1.16 (m, 2H), 1.13 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

実施例16: (1S,2R,Z)-9-ヒドロキシ-2-メチル-8,10-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-3,6,8,10-テトラヒドロ-2H-1,7-メタノピリド [1,2-b] [1,2,5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (C16) の調製:

【化89】



【0289】

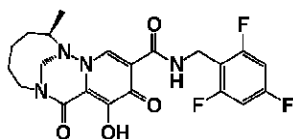
工程 3 において (2S) -ブター-3-エン-2-アミン、塩酸塩の代わりにアリルアミン、塩酸塩を使用して、(2R, Z) -9-(ベンジルオキシ)-2-メチル-8, 10-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (16A) を、(1S, 2R, 6S) -9-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3, 4, 5, 6, 8, 10-ヘキサヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (実施例 7 における 7F) と同様の様式で調製した。MS (m/z) : 539.20 [M+H]⁺。

【0290】

それを、アセトニトリル及び水 (0.1% TFA を有する) で溶出する RP-HPLC によってその個々のジアステレオマー (ピーク 1 及びピーク 2) に分離した。ピーク 2 (23 mg、0.043 mmol) を取り、0.5 mL のトルエン及び 0.5 mL の TFA 中に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。濃縮後、ACN/水 (0.1% TFA) で溶出する RP-HPLC によって精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) : 449.10 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.41 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.87 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.72 (q, J=11.7, 9.1 Hz, 2H), 4.92 (d, J=15.7 Hz, 2H), 4.64 (d, J=14.6 Hz, 3H), 3.82-3.11 (m, 2H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.08 (dt, J=13.7, 6.3 Hz, 1H), 1.28 (d, J=7.2 Hz, 3H)。

実施例 17 : (1S, 2R) -9-ヒドロキシ-2-メチル-8, 10-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3, 4, 5, 6, 8, 10-ヘキサヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (C17) の調製 :

【化 90】



C17

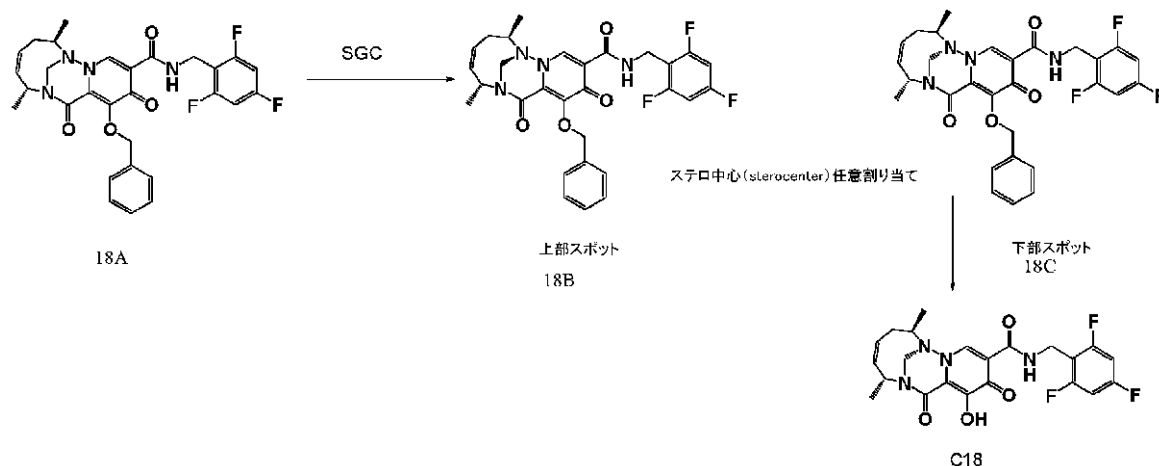
【0291】

(2R, 6S, Z) -9-(ベンジルオキシ)-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (7F) の代わりに (1S, 2R, Z) -9-ヒドロキシ-2-メチル-8, 10-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (16) を使用して、化合物 17 を、実施例 8 における (1S, 2R, 6S) -9-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3, 4, 5, 6, 8, 10-ヘキサヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (C8) と同様の様式で調製した。MS (m/z) : 451.20 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.94-6.81 (m, 2H), 4.85 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J=14.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.14 (dt, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.06 (dt, J=13.8, 4.4 Hz, 2H), 1.93 (d, J=14.4 Hz, 3H), 1.75 (t, J=8.3 Hz, 1H), 1.63 (dt, J=16.9, 8.9 Hz, 1H), 1.44 (q, J=1

0.1 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

実施例18：(1S, 2R, 6R, Z) - 9-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (C18) の調製：

【化91】



【0292】

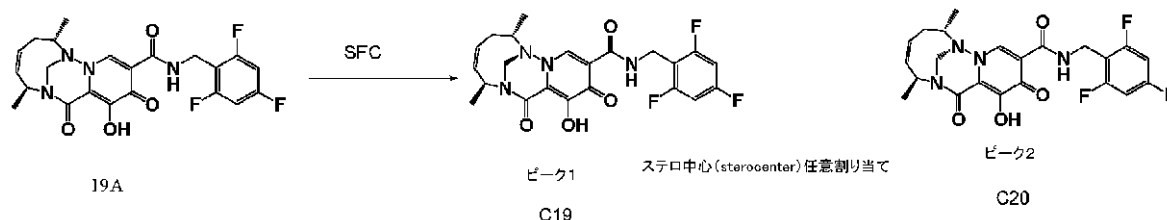
工程3において(2S)-ブター3-エン-2-アミン、塩酸塩の代わりに(2R)-ブター3-エン-2-アミン、塩酸塩を使用して、(2R, 6R, Z)-9-(ベンジルオキシ)-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (18A) を、(1S, 2R, 6S)-9-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3, 4, 5, 6, 8, 10-ヘキサヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (実施例7における7F) と同様の様式で調製した。MS (m/z) : 553.30 [M+H]⁺。

【0293】

それを、EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって、その個々のジアステレオマー (上部スポット及び下部スポット) に分離した。下部スポット (15mg、0.027mmol) を取り、0.5mLのトルエン及び0.5mLのTFA中に溶解し、室温で1時間攪拌した。濃縮後、ACN/水 (0.1% TFA) で溶出するRP-HPLCによって精製して、標記化合物 (18) を得た。MS (m/z) : 463.20 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.94-6.81 (m, 2H), 5.85-5.72 (m, 1H), 5.53 (dt, J = 11.6, 1.6 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.48-3.35 (m, 1H), 2.29-2.15 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例19及び20：(1R, 2S, 6S, Z)-9-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (C19) 及び (1S, 2S, 6S, Z)-9-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (C20) の調製：

【化 9 2】



【0 2 9 4】

工程 1 において (2 S) - ペンタ - 4 - エン - 2 - オールの代わりに (2 R) - ペンタ - 4 - エン - 2 - オールを使用して、(2 S, 6 S, Z) - 9 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (19 A) を、(1 S, 2 R, 6 S, Z) - 9 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (実施例 7 における 7) と同様の様式で調製した。MS (m/z) : 463.20 [M+H]⁺。

【0 2 9 5】

それを、共溶媒としてメタノールを使用する A Z - カラム上での分取 S F C クロマトグラフィによってその個々のジアステレオマー (ピーク 1 及びピーク 2) に分離した。

【0 2 9 6】

ピーク 1 : (1 R, 2 S, 6 S, Z) - 9 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (19) : MS (m/z) : 463.20 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル - d₃) δ 11.45 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 2H), 5.85 - 5.72 (m, 1H), 5.53 (dt, J = 11.5, 1.6 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.27 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0 2 9 7】

ピーク 2 : (1 S, 2 S, 6 S, Z) - 9 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (20) : MS (m/z) : 463.20 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル - d₃) δ 10.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.69 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 18.9, 9.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.76 - 4.42 (m, 3H), 4.06 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

実施例 21 : (1 R, 2 S, 6 S) - 9 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 3, 4, 5, 6, 8, 10 - ヘキサヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (C21) の調製 :

10

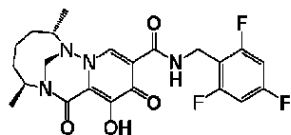
20

30

40

50

【化 9 3】



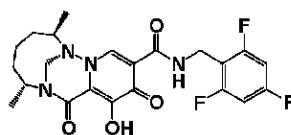
C21

【 0 2 9 8 】

(2R, 6S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (7F) の代わりに (1R, 2S, 6S, Z) - 9 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (C19) を使用して、実施例 8 における (1S, 2R, 6S) - 9 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 3, 4, 5, 6, 8, 10 - ヘキサヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (C8) と同様の様式で調製した。MS (m/z) : 465.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル - d₃) δ 10.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 4.84 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 3H), 3.57 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.80 - 1.54 (m, 3H), 1.39 (dd, J = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 1.18 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 6H)。

実施例 22 : (1S, 2R, 6R) - 9 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 3, 4, 5, 6, 8, 10 - ヘキサヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (C22) の調製：

【化 9 4】



C22

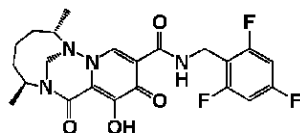
【 0 2 9 9 】

(2R, 6S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (7F) の代わりに (1S, 2R, 6R, Z) - 9 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (C18) を使用して、実施例 8 における (1S, 2R, 6S) - 9 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 3, 4, 5, 6, 8, 10 - ヘキサヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (C8) と同様の様式で調製した。MS (m/z) : 465.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル - d₃) δ 10.41 (s, 1H), 8.28 (s, 1H)

, 6.87 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.84 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.77 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.65-4.52 (m, 3H), 3.55 (q, J=7.0 Hz, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.79-1.54 (m, 3H), 1.44-1.34 (m, 1H), 1.18 (dd, J=6.9, 2.5 Hz, 7H)。

実施例 23 (1S, 2S, 6S) - 9-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3, 4, 5, 6, 8, 10-ヘキサヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (C23) の調製:

【化 95】



C23

【0300】

(2R, 6S, Z) - 9-(ベンジルオキシ)-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (7F) の代わりに (1S, 2S, 6S, Z) - 9-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (C20) を使用して、化合物 23 を、実施例 8 における (1S, 2R, 6S) - 9-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-3, 4, 5, 6, 8, 10-ヘキサヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (C8) と同様の様式で調製した。MS (m/z): 465.20 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 10.41 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.21 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.53 (s, 0H), 5.00 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.88 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=14.6, 6.0 Hz, 1H), 4.51 (dd, J=14.6, 5.7 Hz, 1H), 3.53-3.50 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.76 (q, J=12.1 Hz, 1H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.53 (d, J=6.9 Hz, 5H), 1.32 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

実施例 24. (1S, 2R, 5S) - 8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C24) の調製:

工程 1: メチル 3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレートの調製。

10

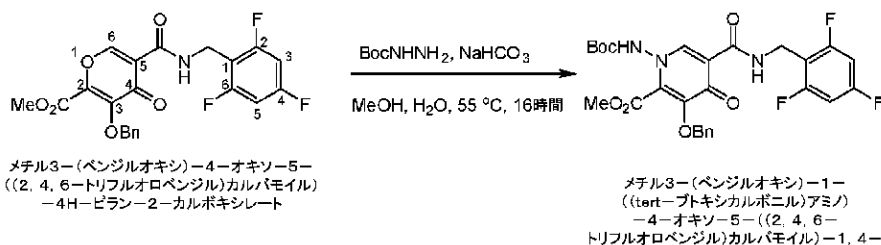
20

30

40

50

【化 9 6】

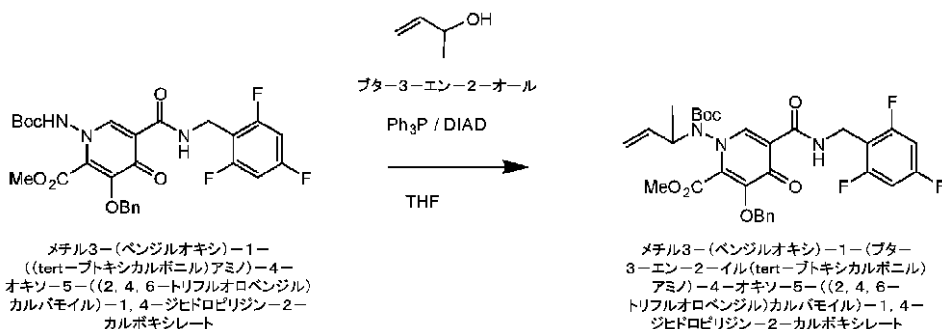


【0301】

メチル3-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-5-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-4H-ピラン-2-カルボキシレート (60.0 g、134 mmol、1.00当量)をMeOH (300 mL) 及びH₂O (60.0 mL) と混合した。BocNHNH₂ (19.5 g、147 mmol、1.10当量) 及びNaHCO₃ (22.5 g、268 mmol、10.4 mL、2.00当量) を室温で添加した。次いで、反応混合物を55 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を真空下に置いて、MeOHの大部分を除去した。得られた残渣をH₂O (200 mL) で希釈し、粗生成物をEtOAc (1500 mL) で抽出した。有機層を食塩水 (500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られたスラリーを、石油エーテル：酢酸エチル=5：1を用いるシリカゲルクロマトグラフィで精製して、生成物を得た。MS (m/z) : 562.5 [M+H]⁺。

工程2：メチル3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-5-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレートの調製。

【化 9 7】



【0302】

メチル3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-5-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレート (5 g、8.9 mmol) を室温でTHF (100 mL) 中に溶解した。溶液をアルゴン下で0 °Cに冷却した。3-エン-2-オール (963 mg、13.4 mmol) 及びPh₃P (3.5 g、13.4 mmol) を順次添加した。次いで、DIAD (2.7 g、13.4 mmol) を5分間かけて滴下した。得られた反応物を0 °Cで5分間攪拌した。冷浴を取り外した。反応混合物を室温で17時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させた。0～100% EtOAc / Hexを用いるシリカゲルカラム上で残渣を精製して、生成物を得た。MS (m/z) : 616.0 [M+H]⁺。

工程3：3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-5-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸の調製。

10

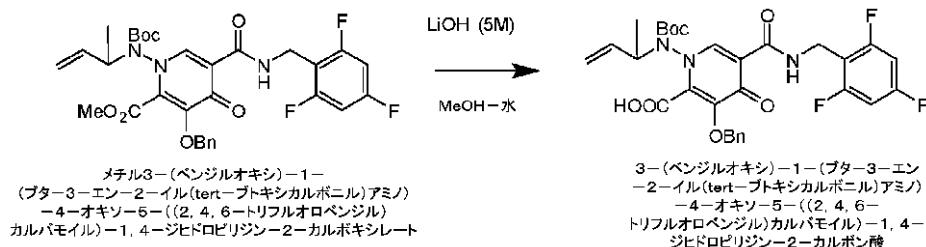
20

30

40

50

【化 9 8】

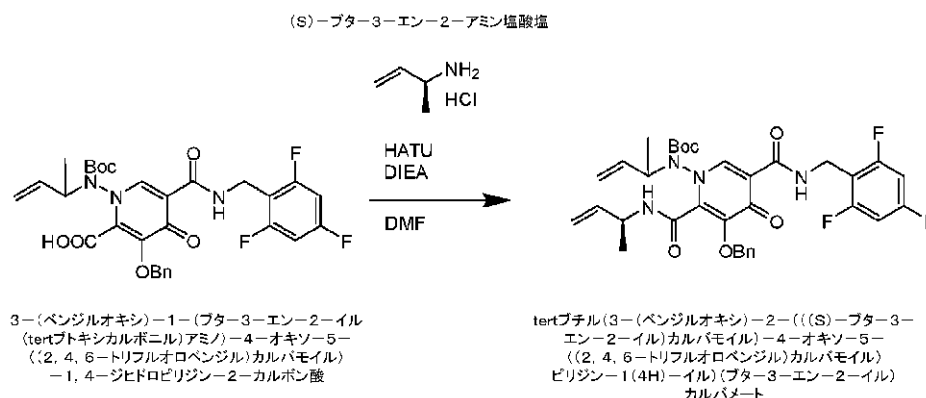


【0303】

メチル 3-（ベンジルオキシ）-1-（（（S）-ブター 3-エン-2-イル（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-オキソ-5-（（2, 4, 6-トリフルオロベンジル）カルバモイル）-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレート（5.4 g、8.9 mmol）を室温で MeOH（125 mL）及び水（100 mL）と混合した。LiOH（水中 5 M）（11 mL）を添加した。空気冷却器を取り付け、反応混合物を攪拌しながら 73℃ に 3.5 時間加熱した。更なる LiOH（5 M）（2 mL）を添加した。次いで、反応混合物を 40℃ で 17 時間攪拌した。MeOH を除去するために反応混合物を注意深く濃縮した。残渣を希釈し、いくらかの水ですすぎ、1 N の HCl で pH = 3 に酸性化した。抽出するために EtOAc（200 mL）を添加した。有機相を分離した。水層を、更なる EtOAc（100 mL）で抽出した。合わせた有機相を水及び食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物を得た。MS（m/z）：602.0 [M+H]⁺。

工程 4：tert-ブチル（3-（ベンジルオキシ）-2-（（（S）-ブター 3-エン-2-イル）カルバモイル）-4-オキソ-5-（（2, 4, 6-トリフルオロベンジル）カルバモイル）ピリジン-1（4H）-イル）（ブター 3-エン-2-イル）カルバメートの調製

【化 9 9】

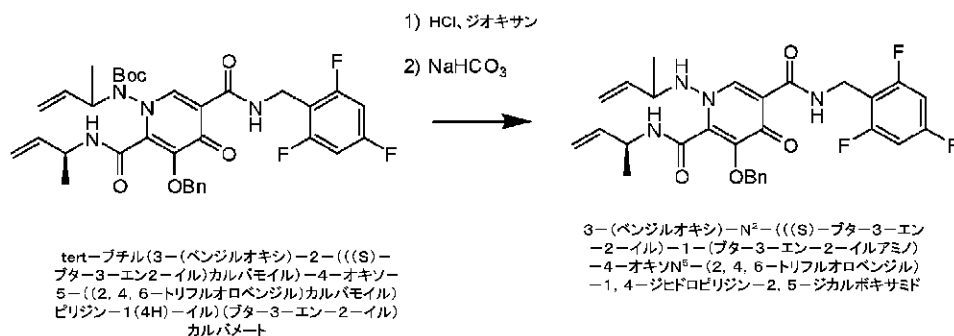


【0304】

3-（ベンジルオキシ）-1-（（（S）-ブター 3-エン-2-イル（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-オキソ-5-（（2, 4, 6-トリフルオロベンジル）カルバモイル）-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸（4.75 g、7.9 mmol）を室温で DMF（20 mL）中に溶解した。DIEA（6.1 g、47.4 mmol）を添加した。次いで、（S）-ブター 3-エン-2-アミン塩酸塩（1.27 g、11.8 mmol）及び HATU（4.5 g、11.8 mmol）を順次添加した。得られた反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc（100 mL）で希釈し、次いで NaHCO₃（飽和水溶液、100 mL）及び水（100 mL）で処理した。有機相を分離し、水（50 mL）及び食塩水（50 mL）で洗浄した。最終有機相を濃縮して、溶媒を除去した。残渣を 0～100% EtOAc/Hex を用いるシリカゲルカラム上で精製して、生成物を得た。MS（m/z）：655.0 [M+H]⁺。

工程 5：3-(ベンジルオキシ)-N2-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-1-(ブター-3-エン-2-イルアミノ)-4-オキソ-N5-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1,4-ジヒドロピリジン-2,5-ジカルボキサミドの調製。

【化100】



10

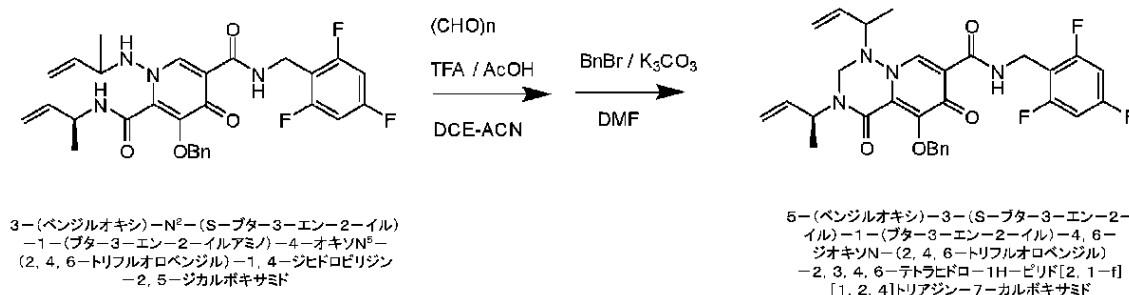
【0305】

tert-ブチル(3-(ベンジルオキシ)-2-(((S)-ブター-3-エン-2-イル)カルバモイル)-4-オキソ-5-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)ピリジン-1(4H)-イル)(ブター-3-エン-2-イル)カルバメート(4.42g、6.75mmol)を室温でDCM(10mL)中に溶解した。HCl(ジオキサン中に4M)(10mL)を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をEtOAc(100mL)とNaHCO₃(飽和水溶液、100mL)とに分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して、生成物を得た。MS(m/z):555.3[M+H]⁺。

20

工程 6：5-(ベンジルオキシ)-3-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-1-(ブター-3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミドの調製。

【化101】



30

【0306】

3-(ベンジルオキシ)-N2-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-1-(ブター-3-エン-2-イルアミノ)-4-オキソ-N5-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1,4-ジヒドロピリジン-2,5-ジカルボキサミド(1.845g、3.33mmol)を、室温でアセトニトリル(18.45mL)及びジクロロエタン(18.45mL)中に溶解した。パラホルムアルデヒド(200mg、6.66mmol)を添加した。得られた混合物を、予熱した88℃の熱浴の上に置いた。次いで、AcOH(0.9mL)及びTFA(0.9mL)を、予熱した反応混合物の中に5分以内で順次添加した。次いで、得られた反応混合物を密封し、攪拌しながら30分間加熱した。次いで、得られた反応混合物を濃縮乾固させて、全ての溶媒及び酸を除去した。次いで、得られた粗材料を、DMF(17mL)中に溶解した。K₂CO₃(2.76g、20mmol)及び臭化ベンジル(2.56g、15mmol)を順次添加した。次いで、反応混合物を1

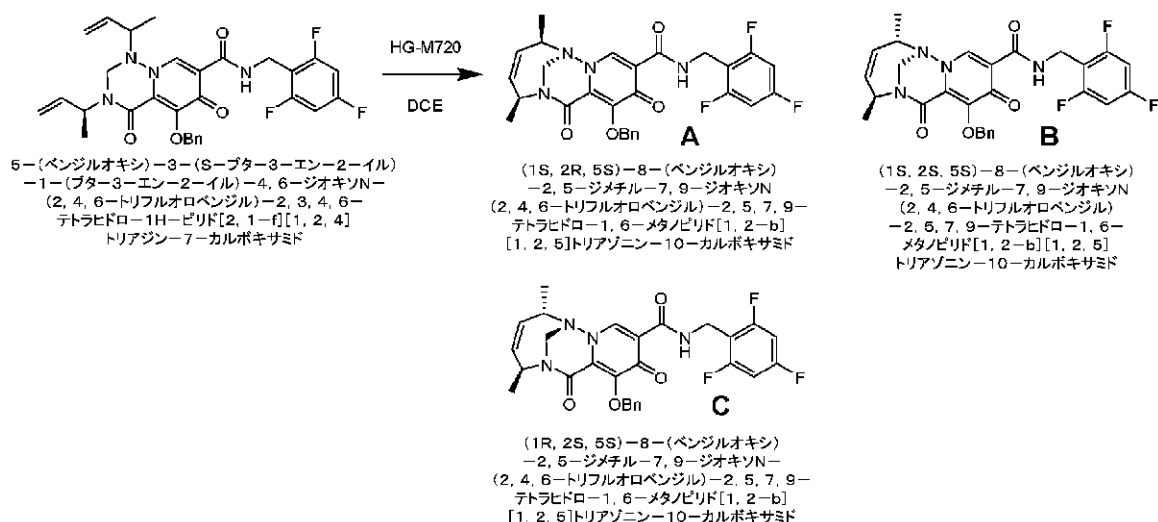
40

50

00℃で3時間加熱した。次いで反応混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、次いでNaHCO₃(飽和水溶液)(100mL)及び水(100mL)で処理した。有機層を分離し、水(50mL)及び食塩水(50mL)で洗浄した。溶媒を真空中で除去した。残留粗生成物を、0～100%EtOAc/Hexを用いるシリカゲルカラム上で精製して、生成物を得た。MS(m/z):567.2[M+H]⁺。

工程7:(1S,2R,5S)-8-(ベンジルオキシ)-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(A)、(1S,2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(B)、及び(1R,2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(C)の調製

【化102】



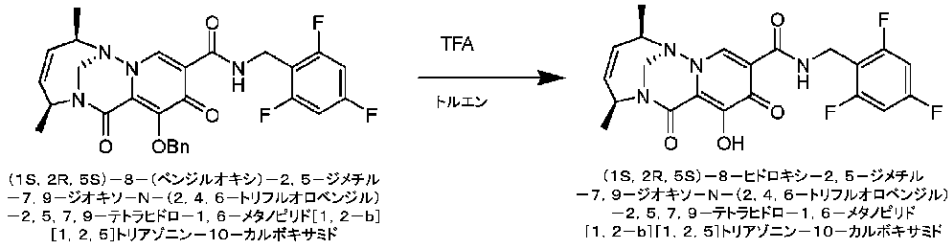
【0307】

5-(ベンジルオキシ)-3-(3-ブター3-エン-2-イル)-1-(3-ブター3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド(931mg、1.64mmol)を、室温でジクロロエタン(88mL)中に溶解した。アルゴンを、反応溶液を通して5分間バブリングした。次いで、HG-M720触媒(103.4mg、0.164mmol)を攪拌しながら添加した。アルゴンでのバブリングを10分間続けた。次いで、反応混合物をアルゴン雰囲気下で攪拌しながら48時間加熱した。次いで、得られた反応混合物を濃縮乾固させた。粗材料を、0～100%EtOAc/Hexを用いるシリカゲルカラム上で精製して、3つのジアステレオマーを得て、分離することができた。(1S,2R,5S)-8-(ベンジルオキシ)-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(A)、334mg。MSm/z:539.2[M+H]⁺、及び(1S,2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(B)、96mg。MSm/z:539.2[M+H]⁺、及び(1R,2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4

、6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド [1,2-b] [1,2,5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C)、16 mg、MS (m/z) : 539.2 [M+H]。これら2つの化合物の絶対配置は、まだ決定されていない。

(1S, 2R, 5S)-8-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド [1,2-b] [1,2,5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C24) の調製：

【化103】



10

【0308】

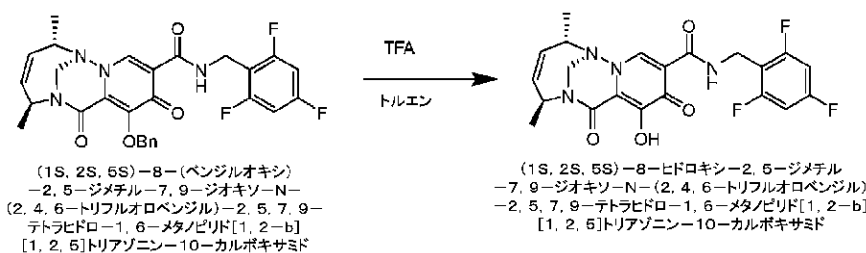
(1S, 2R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド [1,2-b] [1,2,5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (110 mg, 0.188 mmol) を室温でトルエン (1 mL) 中に溶解した。TFA (1 mL) を攪拌しながら注意深く添加した。得られた反応混合物を室温で17時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をMeOH中に取り込ませ、0.1% TFAを有する水中0~100% CH₃CNを用いる逆相分取HPLCで精製して、所望の生成物を得た。凍結乾燥により、生成物をモノTFA塩として得る。50 mg。MS (m/z) : 449.2 [M+H]。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.21 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.65 (dt, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 5.47-5.27 (m, 2H), 5.01 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.82 (tp, J = 6.6, 3.3 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 2.6 Hz, 3H)。

20

30

実施例25：(1S, 2S, 5S)-8-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド [1,2-b] [1,2,5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C25) の調製

【化104】



40

【0309】

(1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド [1,2-b] [1,2,5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (

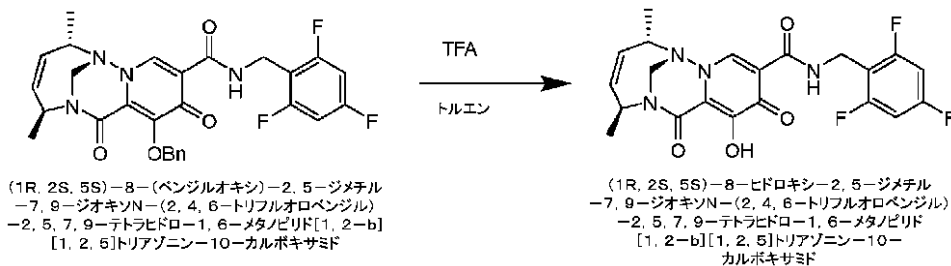
50

7.8 mg、0.145 mmol) を室温でトルエン (1 mL) 中に溶解した。TFA (1 mL) を攪拌しながら注意深く添加した。得られた反応混合物を室温で17時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をMeOH中に取り込ませ、0.1% TFAを有する水中0~100% CH₃CNを用いる逆相分取HPLCで精製して、所望の生成物を得た。凍結乾燥により、生成物をモノTFA塩として得る。3.4 mg。MS (m/z) : 449.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.28 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.11–6.61 (m, 2H), 5.61 (ddd, J=12.3, 3.3, 2.1 Hz, 1H), 5.50–5.27 (m, 2H), 4.93 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.66–4.53 (m, 3H), 1.35 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.01 (d, J=7.4 Hz, 3H)。

10

実施例26：(1R, 2S, 5S)–8–ヒドロキシ–2, 5–ジメチル–7, 9–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–2, 5, 7, 9–テトラヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミド (C26) の調製

【化105】



20

【0310】

(1R, 2S, 5S)–8–(ベンジルオキシ)–2, 5–ジメチル–7, 9–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–2, 5, 7, 9–テトラヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミド (1.6 mg, mmol) を室温でトルエン (1 mL) 中に溶解した。TFA (1 mL) を攪拌しながら注意深く添加した。得られた反応混合物を室温で17時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をヘキサン中0~100% EtOAcで精製して、ニュートラル形態 (neutral form) として生成物を得た。8 mg。MS (m/z) : 449.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.30 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.97–6.77 (m, 2H), 5.80 (ddd, J=11.7, 2.7, 1.9 Hz, 1H), 5.45 (ddd, J=11.7, 4.2, 2.4 Hz, 1H), 4.81–4.69 (m, 2H), 4.65–4.59 (m, 2H), 4.32 (dtt, J=7.5, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 4.01 (ddq, J=7.0, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 1.79 (d, J=7.5 Hz, 3H), 1.40 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

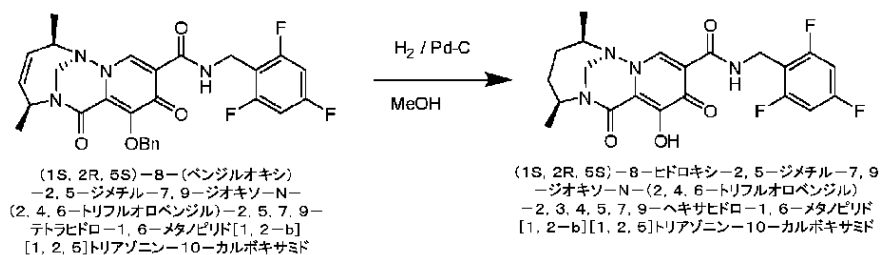
30

実施例27：(1S, 2R, 5S)–8–ヒドロキシ–2, 5–ジメチル–7, 9–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–2, 3, 4, 5, 7, 9–ヘキサヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミド (C27) の調製：

40

50

【化106】

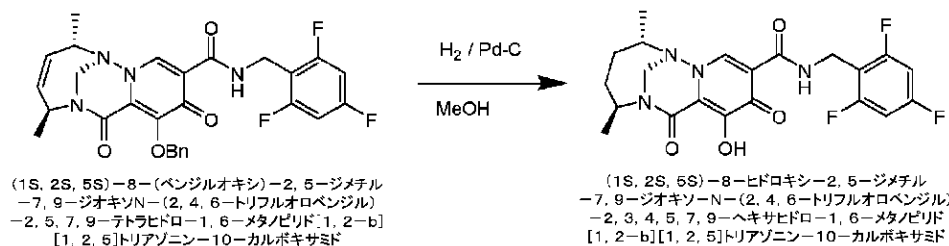


【0311】

(1S, 2R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (92.8 mg、0.172 mmol) を MeOH (10 mL) 中に溶解した。Pd-C (10%) (23 mg) を添加した。水素化分解を H₂ バルーンを用いて室温で7時間行った。セライトを通して反応混合物を濾過した。濾液を回収し、濃縮乾固させた。残渣を MeOH 中に取り込ませ、0.1% TFA を有する水中 0~100% CH₃CN を用いる逆相分取 HPLC で精製して、所望の生成物を得た。凍結乾燥により、生成物をモノ TFA 塩として得る。34 mg。MS (m/z): 451.3 [M+H]。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.37 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.02-6.78 (m, 2H), 4.71-4.45 (m, 5H), 3.51 (dq, J=7.2, 3.6 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J=8.2, 6.1, 3.3 Hz, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.55 (dt, J=8.6, 3.3 Hz, 2H), 1.31 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.27 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

実施例 28: (1S, 2S, 5S)-8-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (C28) の調製:

【化107】



【0312】

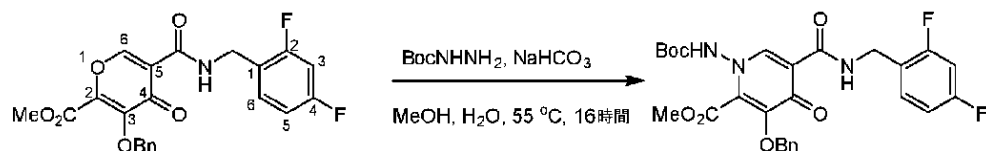
(1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (18 mg、0.172 mmol) を MeOH (8 mL) 中に溶解した。Pd-C (10%) (10 mg) を添加した。水素化分解を H₂ バルーンを用いて室温で7時間行った。セライトを通して反応混合物を濾過した。濾液を回収し、濃縮乾固させた。残渣を MeOH 中に取り込ませ、0.1% TFA を有する水中 0~100% CH₃CN を用いる逆相分取 HPLC で精製して、所望の生成物を得た。凍結乾燥により、生成物をモノ TFA 塩として得る。7 mg。MS (m/z): 451.3 [M+H] +。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.98-6.77 (m, 2H), 4.76-4.59 (m, 5H), 3.41 (dd, J=1

1. 6, 6. 3 Hz, 1 H), 2. 20 (dt, $J=14.2, 6.8$ Hz, 1 H), 1. 80–1. 49 (m, 2 H), 1. 26 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 1. 30–1. 17 (m, 1 H), 1. 08 (d, $J=6.9$ Hz, 3 H)。

実施例 29: (1S, 2R, 5S)–N–(2, 4–ジフルオロベンジル)–8–ヒドロキシ–2, 5–ジメチル–7, 9–ジオキソ–2, 5, 7, 9–テトラヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミド (C 29) の調製

工程 1: メチル 3–(ベンジルオキシ)–1–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)–5–((2, 4–ジフルオロベンジル)カルバモイル)–4–オキソ–1, 4–ジヒドロピリジン–2–カルボキシレートの調製

【化 108】



メチル 3–(ベンジルオキシ)–4–オキソ–5–((2, 4–ジフルオロベンジル)カルバモイル)–4H–ピラン–2–カルボキシレート

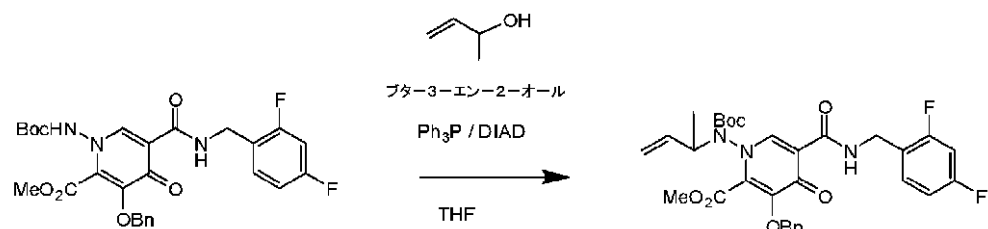
メチル 3–(ベンジルオキシ)–1–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)–5–((2, 4–ジフルオロベンジル)カルバモイル)–4–オキソ–1, 4–ジヒドロピリジン–2–カルボキシレート

【0313】

メチル 3–(ベンジルオキシ)–5–((2, 4–ジフルオロベンジル)カルバモイル)–4–オキソ–4H–ピラン–2–カルボキシレート (15 g、34.9 mmol) を MeOH (100 mL) 及び H₂O (30.0 mL) と混合した。BocNHNH₂ (5 g、37.8 mmol) 及び NaHCO₃ (5.87 g、69.9 mmol) を室温で添加した。次いで、反応混合物を 55 °C で 16 時間撹拌した。反応混合物を真空下に置いて、大部分の MeOH を除去した。得られた残渣を H₂O (200 mL) で希釈し、粗生成物を EtOAc (500 mL) で抽出した。有機層を食塩水 (500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られたスラリーを、ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1 を用いるシリカゲルクロマトグラフィで精製して、生成物 18 g を白色固体として得た。MS (m/z): 543.95 [M+H]。

工程 2: メチル 3–(ベンジルオキシ)–1–(ブター–3–エン–2–イル(tert–ブトキシカルボニル)アミノ)–4–オキソ–5–((2, 4–ジフルオロベンジル)カルバモイル)–1, 4–ジヒドロピリジン–2–カルボキシレートの調製

【化 109】



メチル 3–(ベンジルオキシ)–1–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)–5–((2, 4–ジフルオロベンジル)カルバモイル)–4–オキソ–1, 4–ジヒドロピリジン–2–カルボキシレート

メチル 3–(ベンジルオキシ)–1–(ブター–3–エン–2–イル(tert–ブトキシカルボニル)アミノ)–4–オキソ–5–((2, 4–ジフルオロベンジル)カルバモイル)–1, 4–ジヒドロピリジン–2–カルボキシレート

【0314】

メチル 3–(ベンジルオキシ)–1–((tert–ブトキシカルボニル)アミノ)–4–オキソ–5–((2, 4–ジフルオロベンジル)カルバモイル)–1, 4–ジヒドロピリジン–2–カルボキシレート (10.5 g、19.3 mmol) を室温で THF (200 mL) 中に溶解した。溶液をアルゴン下で 0 °C に冷却した。ブター–3–エン–2–オ

10

20

30

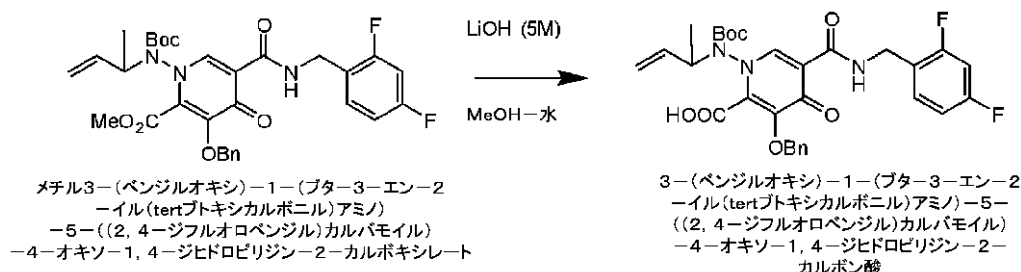
40

50

ール (2.37 g、32.8 mmol) 及び Ph_3P (8.6 g、32.8 mmol) を順次添加した。次いで、DIAD (6.64 g、32.8 mmol) を5分間かけて滴下した。得られた反応混合物は、わずかに橙色の溶液であった。それを0℃で5分間攪拌させた。冷浴を取り外した。反応混合物を室温で17時間攪拌させた。反応混合物を濃縮乾固させた。0～100% EtOAc/Hexを用いるシリカゲルカラム上で残渣を精製して、生成物10 gを得た。MS (m/z): 598.04 [M+H]。

工程3: 3-(ベンジルオキシ)-1-(ブター3-エン-2-イル (tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-4-オキソ-5-((2,4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸の調製

【化110】

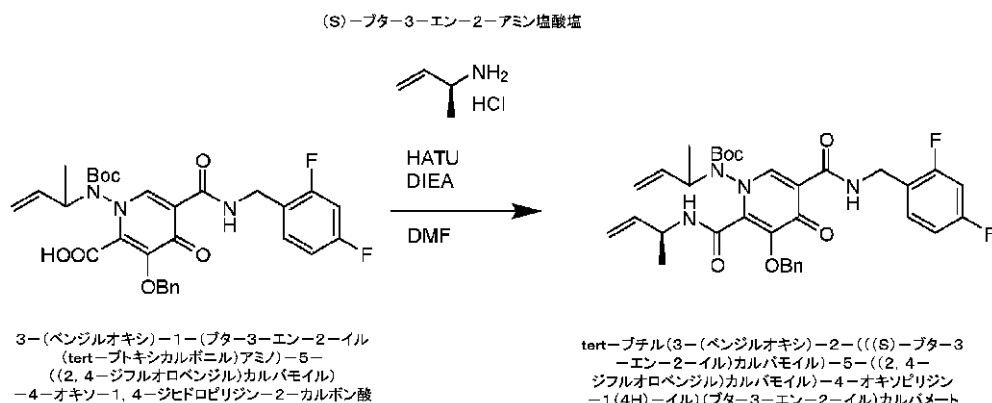


【0315】

メチル 3-(ベンジルオキシ)-1-(ブター3-エン-2-イル (tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-4-オキソ-5-((2,4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレート (12.5 g、20.9 mmol) を室温で MeOH (200 mL) 及び水 (100 mL) と混合した。LiOH (水中5 M) (33.5 mL、167 mmol) を添加した。空気冷却器を取り付け、反応混合物を攪拌しながら63℃に17時間加熱した。MeOHを除去するために反応混合物を注意深く濃縮した。残渣を希釈し、いくらかの水ですすぎ、1 NのHClでpH=3に酸性化した。固体が出現した。抽出するためにEtOAc (200 mL) を添加した。有機相を分離した。水層を、更なるEtOAc (100 mL) で抽出した。合わせた有機相を水及び食塩水で洗浄した。それを Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、酸生成物9 gを得た。MS (m/z): 584.30 [M+H]。

工程4: tert-ブチル (3-(ベンジルオキシ)-2-(((S)-ブター3-エン-2-イル)カルバモイル)-4-オキソ-5-((2,4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)ピリジン-1(4H)-イル) (ブター3-エン-2-イル)カルバメートの調製

【化111】



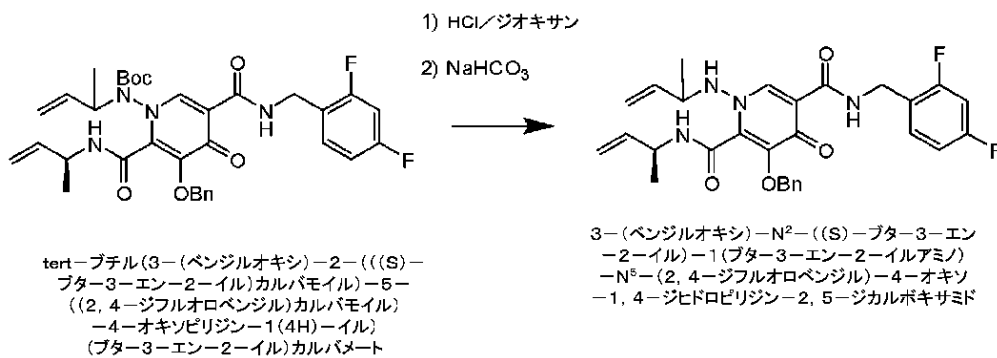
【0316】

3-(ベンジルオキシ)-1-(ブター3-エン-2-イル (tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-4-オキソ-5-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸

イル) - 1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸 (5 g、8.56 mmol) を室温でDMF (40 mL) 中に溶解した。DIEA (5.52 g、42.8 mmol) 及び反応混合物を氷水浴で冷却した。HATU (6.52 g、17.14 mmol) を一度に添加した。次いで、反応混合物を1時間攪拌しながら室温に温めた。次いで、(S)-ブター-3-エン-2-アミン塩酸塩 (2.3 g、21.4 mmol) を添加した。得られた反応混合物を室温で17時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (200 mL) で希釈し、次いでNaHCO₃ (飽和水溶液、100 mL) 及び水 (100 mL) で処理した。有機相を分離し、水 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄した。最終有機相を濃縮して、溶媒を除去した。残渣は、次の工程のために十分に純粋であった。4 g。MS (m/z) : 637.03 [M+H]。

10

工程5：3-(ベンジルオキシ)-N²-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-1-(ブター-3-エン-2-イルアミノ)-4-オキソ-N⁵-(2,4-ジフルオロベンジル)-1,4-ジヒドロピリジン-2,5-ジカルボキサミドの調製
【化112】



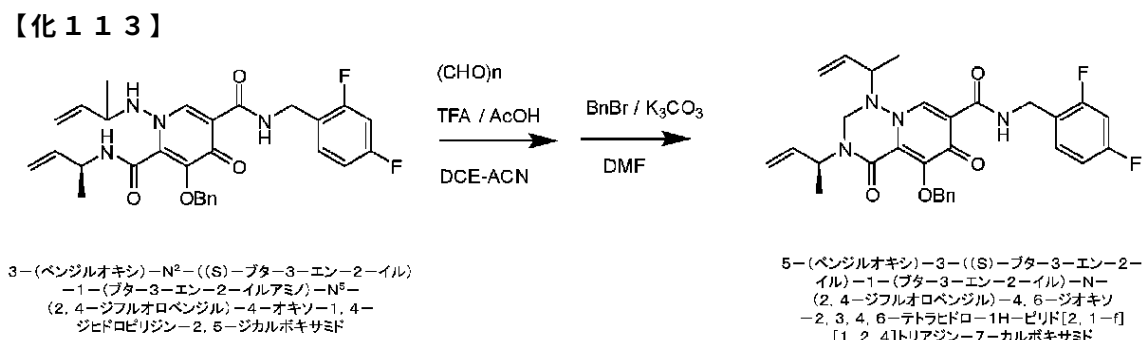
20

【0317】

tert-ブチル(3-(ベンジルオキシ)-2-((S)-ブター-3-エン-2-イル)カルバモイル)-4-オキソ-5-((2,4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)ピリジン-1(4H)-イル(ブター-3-エン-2-イル)カルバメート(4 g、6.29 mmol) を室温でDCM (10 mL) 中に溶解した。HCl (ジオキサン中に4 M) (10 mL) を添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をEtOAc (100 mL) とNaHCO₃ (飽和水溶液、100 mL) とに分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。溶媒を除去して、生成物3 gを得た。MS (m/z) : 537.17 [M+H]。

30

工程6：5-(ベンジルオキシ)-3-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-1-(ブター-3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミドの調製
【化113】



40

【0318】

3-(ベンジルオキシ)-N²-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-1-(ブター-3-エン-2-イルアミノ)-4-オキソ-N⁵-(2,4-ジフルオロベンジル)-

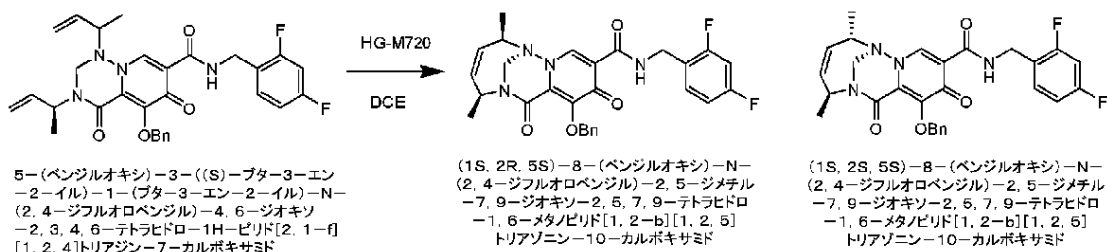
50

1, 4-ジヒドロピリジン-2, 5-ジカルボキサミド (2.52 g、4.7 mmol) を室温でアセトニトリル (25 mL) 及びジクロロエタン (25 mL) 中に溶解した。パラホルムアルデヒド (278 mg、9.25 mmol) を添加した。得られたスラリーを、予熱した 88℃ の熱浴の上に置いた。次いで、AcOH (1.15 mL) 及び TFA (1.15 mL) を、予熱した反応混合物の中に 5 分以内で順次添加した。次いで、得られた反応混合物を密封し、攪拌しながら 30 分間加熱した。次いで、得られた反応混合物を濃縮乾固させて、全ての溶媒及び酸を除去した。次いで、得られた粗材料を、DMF (17 mL) 中に溶解した。K₂CO₃ (10 g、72.4 mmol) 及び臭化ベンジル (6.63 g、38.8 mmol) を順次添加した。次いで、反応混合物を 100℃ で 3 時間加熱した。次いで、反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、次いで、NaHCO₃ (飽和水溶液) (100 mL) 及び水 (100 mL) で処理した。有機層を分離し、水 (50 mL) 及び食塩水 (50 mL) で洗浄した。溶媒を真空中で除去した。残留粗生成物を、0~100% EtOAc/Hex を用いるシリカゲルカラム上で精製して、生成物 1 g を得た。MS (m/z): 549.2 [M+H]。

10

工程 7: (1S, 2R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド及び (1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製【化 114】

20



【0319】

30

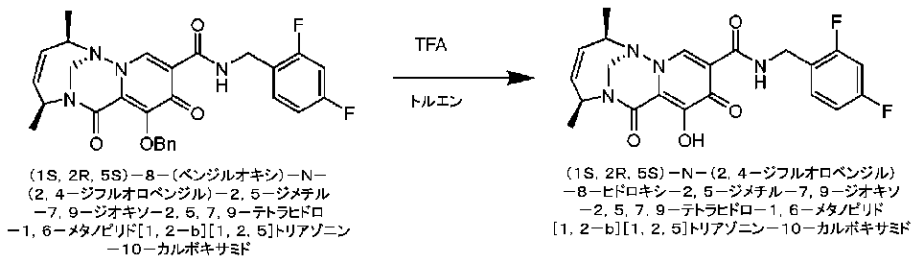
5-(ベンジルオキシ)-3-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-1-(ブター-3-エン-2-イル)-4, 6-ジオキソ-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミド (753 mg、1.37 mmol) を室温でジクロロエタン (83 mL) 中に溶解した。アルゴンを、反応溶液を通して 5 分間バブリングした。次いで、HG-M720 触媒 (146.4 mg、0.233 mmol) を攪拌しながら添加した。アルゴンでのパージを 10 分間続けた。次いで、反応混合物をアルゴン雰囲気下で攪拌しながら 48 時間加熱した。次いで、得られた反応混合物を濃縮乾固させた。粗材料を、0~100% EtOAc/Hex を用いるシリカゲルカラム上で精製して、2 つの生成物を単一のジアステレオマーとして得た。(1S, 2R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド、230 mg。MS (m/z): 521.2 [M+H]、及び (1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド、15 mg。MS (m/z): 521.2 [M+H]。これら 2 つの化合物の絶対配置は、まだ決定されていない。

40

工程 8: (1S, 2R, 5S)-8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メ

50

タノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製：
【化115】



10

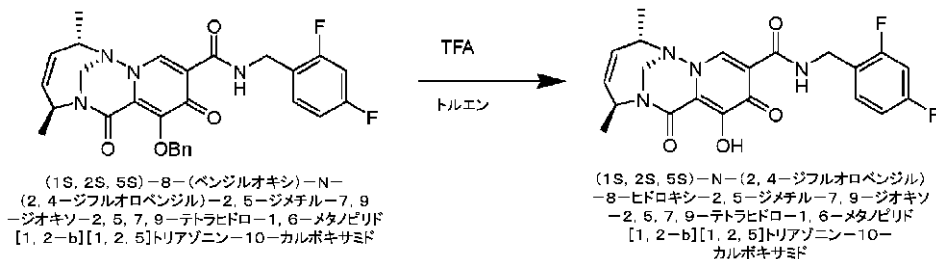
【0320】

(1S, 2R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (230mg、0.188mmol) を室温でトルエン (1mL) 中に溶解した。TFA (1mL) を攪拌しながら注意深く添加した。得られた反応混合物を室温で17時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をMeOH中に取り込ませ、0.1% TFAを有する水中0~100% CH₃CNを用いる逆相分取HPLCで精製して、所望の生成物を得た。凍結乾燥により、生成物をモノTFA塩として得る。150mg。MS (m/z) : 431.2 [M+H]。1H NMR (400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.21 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.44 (td, J=8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.21-6.84 (m, 2H), 5.66 (dt, J=11.4, 2.4 Hz, 1H), 5.46-5.32 (m, 2H), 5.02 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.67-4.50 (m, 3H), 3.84 (qq, J=6.6, 3.0 Hz, 1H), 1.35 (dd, J=7.1, 4.1 Hz, 6H)。

20

実施例30：(1S, 2S, 5S)-8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (C30) の調製

【化116】



30

【0321】

(1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (15mg、0.0288mmol) を室温でトルエン (1mL) 中に溶解した。TFA (1mL) を攪拌しながら注意深く添加した。得られた反応混合物を室温で17時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣をMeOH中に取り込ませ、0.1% TFAを有する水中0~100% CH₃CNを用いる逆相分取HPLCで精製して、所望の生成物を得た。凍結乾燥により、生成物をモノTFA塩として得る。5mg。MS (m/z) : 431.2 [M+H]。1H NMR (400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.27 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.44 (td, J=8.8, 6.5 Hz, 1H), 6.97 (dddd, J=10.7, 5.2, 4.3, 2.5 Hz, 2H), 5

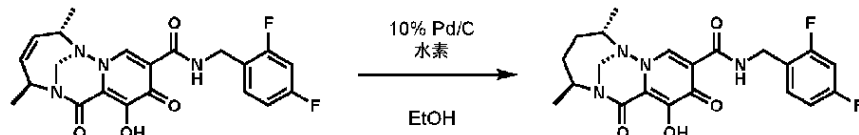
40

50

． 6 2 (d d d , J = 1 2 . 2 , 3 . 3 , 2 . 1 H z , 1 H) , 5 . 4 6 - 5 . 3 1 (m , 2 H) , 4 . 9 4 (d , J = 1 4 . 4 H z , 1 H) , 4 . 7 3 (d , J = 1 4 . 4 H z , 1 H) , 4 . 6 1 (d , J = 6 . 1 H z , 3 H) , 1 . 3 6 (d , J = 7 . 2 H z , 3 H) , 1 . 0 3 (d , J = 7 . 4 H z , 3 H) 。

実施例 31：(1S, 2S, 5S) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C31) の調製

【化 117】

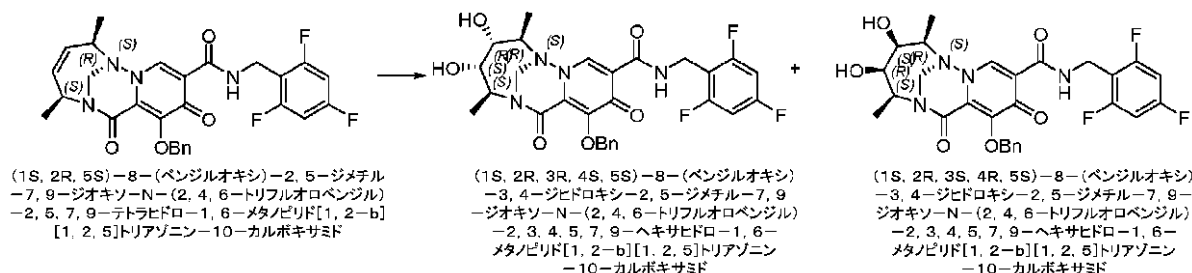


【0322】

EtOH (9 mL) 溶液中の (1S, 2S, 5S) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (実施例 30、0.291 mmol、125 mg) を排出し、アルゴンを再充填し (5 回サイクル)、次いで 10% Pd/C (25 mg) で処理し、更に排出し、アルゴンを再充填し (5 回サイクル)、続いて水素を再充填した (5 回サイクル)。反応混合物を水素バルーン下で、室温で一晩攪拌し、次いでセライトを通過させて濾過し、EtOH で洗浄し、濃縮させた。得られた残渣を再び EtOH (22 mL) 中に溶解し、上記の通り 10% Pd/C (50 mg) 及び水素で処理した。4 時間後、セライトを通過させて反応混合物を濾過し、EtOH で洗浄し、濃縮させ、次いで、分取 HPLC (0.1% TFA を有する水中 10 ~ 100% MeCN) によって精製し、凍結乾燥させて、標記化合物をトリフルオロ酢酸塩 (62 mg、39% の収率) として得た。MS (m/z) 433.25 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.43 (s, 1H), 7.43 (td, J = 8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.02-6.88 (m, 2H), 4.85-4.76 (m, 2H), 4.69 (dt, J = 10.6, 6.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.55-3.44 (m, 1H), 2.22 (dt, J = 14.2, 6.8 Hz, 1H), 1.75 (dt, J = 15.0, 11.3 Hz, 1H), 1.66 (dd, J = 15.7, 6.9 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.36-1.20 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

実施例 32：(1S, 2R, 3R, 4S, 5S) - 8-ヒドロキシ-3, 4-ジメトキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製：(C32)

【化 118】



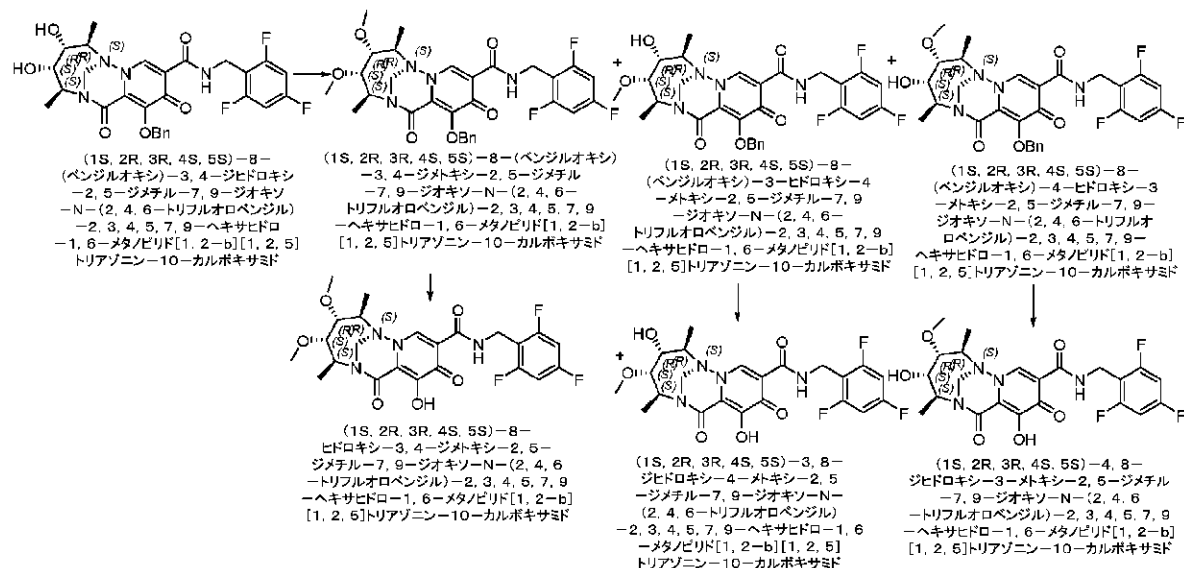
(1S, 2R, 3R, 4S, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 3, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル) -

2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

【0323】

50 mL フラスコ内で、(1S, 2R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (実施例 24、工程 7、A) (140 mg、0.26 mmol) をアセトン (8 mL) 及び水の混合物中に溶解し、次いで、氷水浴中で 0℃ に冷却した。4-メチルモルホリン N-オキシド (水中 50%、0.1 mL、2 当量) を上記反応溶液の中にゆっくりと添加した。次いで、2.5% 四酸化オスミウム (0.01 mL、4% 当量) を添加した。混合物を 0℃ で攪拌し、室温に 2 日間温めた。10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を添加することによって反応物をクエンチした。(1:1) EtOAc:n-BnOH を使用して反応混合物を抽出した。有機層を濃縮し、シリカカラム (0~10% MeOH/DCM で溶出する) を介して精製して、(1S, 2R, 3S, 4R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-3, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (非極性、副生成物) 及び (1S, 2R, 3R, 4S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-3, 4-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (極性、主生成物) を得た。MS (m/z) 573.3 [M+H]⁺。

【化 119】



(1S, 2R, 3R, 4S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-3, 4-ジメトキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド、(1S, 2R, 3R, 4S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシ-4-メトキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド、及び (1S, 2R, 3R, 4S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-3-メトキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

10

20

30

40

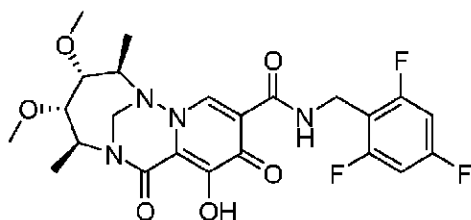
50

【0324】

50 mL のフラスコ内で、(1S, 2R, 3R, 4S, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (77 mg, 0.134 mmol) を DMF (3 mL) 中に溶解し、次いで、氷水浴中で 0℃ に冷却した。水素化ナトリウム (60%, 11 mg, 2.2 当量) を上記反応溶液の中に添加した。10 分後、ヨウ化メチル (DCM で 100 倍希釈に希釈した、1 mL, 1.3 当量) を添加した。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。LC-MS は、ビス - Me 生成物及び 2 つのモノ - Me 生成物、並びにいくつかの出発材料を示した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加することによって反応物をクエンチした。反応混合物は、酢酸エチルを使用する抽出物であった。有機層を濃縮し、水 (0.1% TFA) 中 10 ~ 100% アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC を介して精製して、(1S, 2R, 3R, 4S, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 3, 4 - ジメトキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド MS (m/z) 601.3 [M+H]⁺、及び (1S, 2R, 3R, 4S, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 3 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (極性、主モノ - Me 生成物 MS (m/z) 587.3 [M+H]⁺、及び (1S, 2R, 3R, 4S, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (非極性、副モノ - Me 生成物 MS (m/z) 587.3 [M+H]⁺) を得た

(1S, 2R, 3R, 4S, 5S) - 8 - ヒドロキシ - 3, 4 - ジメトキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (C32) の調製：

【化120】



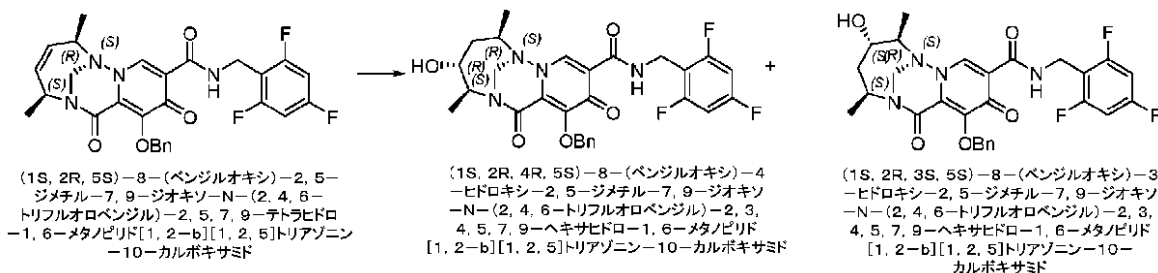
【0325】

(1S, 2R, 3R, 4S, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 3, 4 - ジメトキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (15 mg) をトルエン (0.5 mL) 中に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を濃縮し、水 (0.1% TFA) 中 10 ~ 100% アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC を介して精製して、7.2 mg の標記化合物を得た。MS (m/z) 511.3 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル - d₃) δ 10.40 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.99 - 6.80 (m, 2H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.52 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 3.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 2.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 0.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 0.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 0.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 0.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 0.01 (d, J = 3.6 Hz, 1H).

1 Hz, 1 H), 3.47 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.36 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 1.48–1.25 (m, 6 H)。

実施例 33: (1S, 2R, 4R, 5S)–8–ヒドロキシ–4–メトキシ–2, 5–ジメチル–7, 9–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–2, 3, 4, 5, 7, 9–ヘキサヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミド (C33) の調製:

【化 121】



10

(1S, 2R, 4R, 5S)–8–(ベンジルオキシ)–4–ヒドロキシ–2, 5–ジメチル–7, 9–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–2, 3, 4, 5, 7, 9–ヘキサヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミド及び (1S, 2R, 3S, 5S)–8–(ベンジルオキシ)–3–ヒドロキシ–2, 5–ジメチル–7, 9–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–2, 3, 4, 5, 7, 9–ヘキサヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミドの調製:

20

【0326】

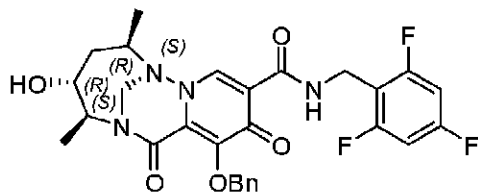
100 mL フラスコ内で、(1S, 2R, 5S)–8–(ベンジルオキシ)–2, 5–ジメチル–7, 9–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–2, 5, 7, 9–テトラヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミド (実施例 24、工程 7、A) (384 mg、0.71 mmol) をイソプロパノール (15 mL) 中に溶解し、アルゴン进行下、フェニルシラン (2 当量)、及び Shenvi の触媒 (トリス [(Z)–1–tert–ブチル–4, 4–ジメチル–3–オキソ–ペンタ–1–エノキシ] マンガン) (3%) を上記反応溶液の中に添加した。ポキシゲン (p o x y g e n) バルーンを適用した。反応混合物を室温で 1 日攪拌した。LC–MS は、依然として出発物質である生成物を示す。10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を添加することによって反応物をクエンチした。酢酸エチルを使用して反応混合物を抽出した。有機層を濃縮し、シリカカラム (0~10% MeOH / DCM で溶出する) を介して精製して、(1S, 2R, 4R, 5S)–8–(ベンジルオキシ)–4–ヒドロキシ–2, 5–ジメチル–7, 9–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–2, 3, 4, 5, 7, 9–ヘキサヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミド (極性生成物、MS (m/z) 573.3 [M+H]⁺、NMR HMBC、COSY、NOE 研究により構造を確認した)、及び (1S, 2R, 3S, 5S)–8–(ベンジルオキシ)–3–ヒドロキシ–2, 5–ジメチル–7, 9–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–2, 3, 4, 5, 7, 9–ヘキサヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミド (非極性、MS (m/z) 573.3 [M+H]⁺) を得た。

30

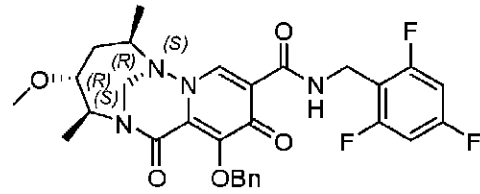
40

50

【化 1 2 2】

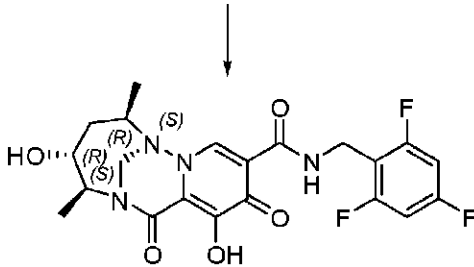


(1S, 2R, 4R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-4-
-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ
-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3,
4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド
[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミド

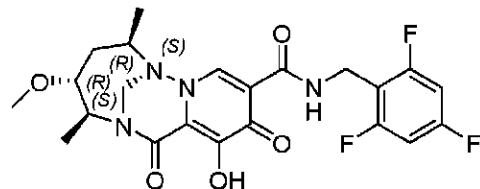


(1S, 2R, 4R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)
-4-メトキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ
-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド
[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミド

10



(1S, 2R, 4R, 5S)-4, 8-ジヒドロキシ-2, 5-
ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-
トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-
ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b]
[1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミド

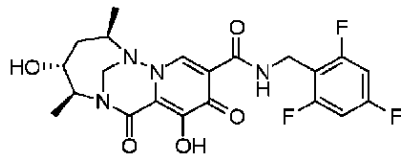


(1S, 2R, 4R, 5S)-8-ヒドロキシ-4-メトキシ
-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-
トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-
ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b]
トリアゾニン-10-カルボキサミド

20

(1S, 2R, 4R, 5S)-4, 8-ジヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製：

【化 1 2 3】



【0 3 2 7】

(1S, 2R, 4R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (4 mg) をトルエン (0.2 mL) 中に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。反応物を濃縮し、水 (0.1% TFA) 中10~100%アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取HPLCを介して精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 467.2 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.35 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.87 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.71-4.43 (m, 4H), 4.36 (p, J=6.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, J=9.2, 6.0 Hz, 1H), 3.49 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 1H), 1.51-1.19 (m, 7H)。

(1S, 2R, 4R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-4-メトキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製：

30

40

50

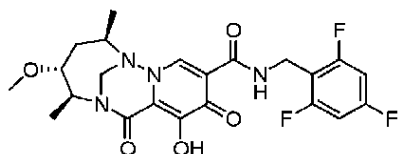
【0328】

50 mL フラスコ内で、(1S, 2R, 4R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (10 mg、0.018 mmol) を DMF (1 mL) 中に溶解し、次いで氷水浴中で 0℃ に冷却した。水素化ナトリウム (60%、1.4 mg、2 当量) を上記反応溶液の中に添加した。10 分後、ヨウ化メチル (DCM で 100 倍希釈に希釈した、0.11 mL、1 当量) を添加した。混合物を 0℃ で 30 分間撹拌した。LC-MS はビス-Me 生成物を示し、主生成物はモノ-Me 生成物であった。飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加することによって反応物をクエンチした。酢酸エチルを使用して反応混合物を抽出した。有機層を濃縮し、水 (0.1% TFA) 中 10 ~ 100% アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC を介して精製して、標記の化合物を得た。MS (m/z) 571.3 [M+H]⁺。

10

(1S, 2R, 4R, 5S) - 8 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (C33) の調製：

【化124】



20

【0329】

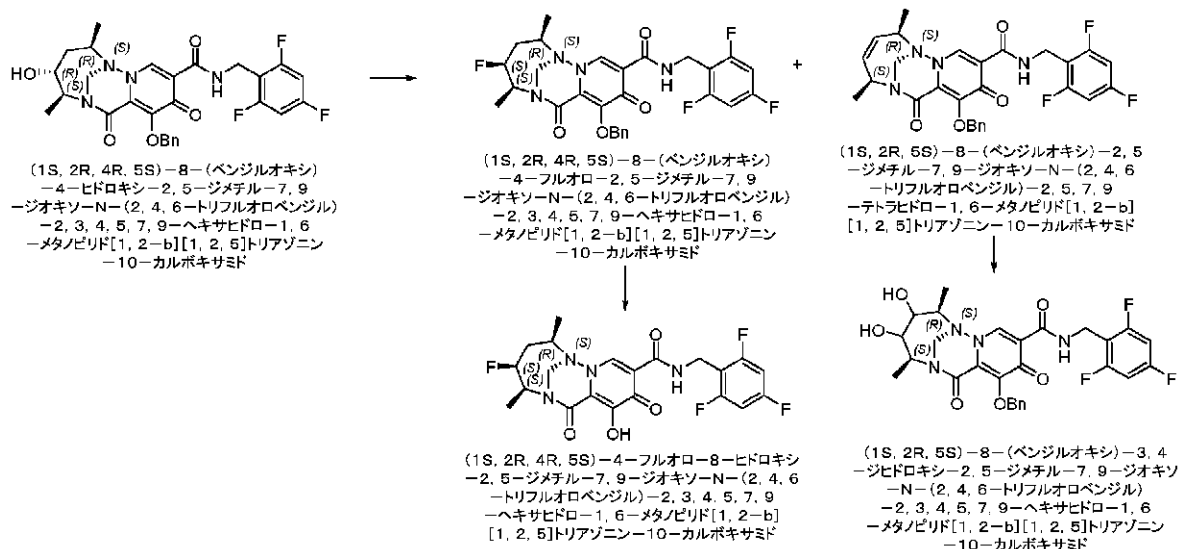
(1S, 2R, 4R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (4 mg) をトルエン (0.2 mL) 中に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を添加した。反応物を室温で 2 時間撹拌した。反応物を濃縮し、水 (0.1% TFA) 中 10 ~ 100% アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC を介して精製して、1.6 mg の標記化合物を得た。MS (m/z) 481.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.33 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.76 - 4.46 (m, 4H), 3.45 (dd, J = 9.0, 5.4 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.55 - 1.21 (m, 7H)。

30

実施例 34：(1S, 2R, 4S, 5S) - 4 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (C34) の調製：

40

【化 1 2 5】



(1S, 2R, 4S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製：

【0330】

50 mL フラスコ内で、(1S, 2R, 4R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (28 mg、0.05 mmol) を DCM (1.5 mL) 中に溶解し、次いで氷水浴中で 0℃ に冷却した。ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド (トルエン中 50%、2.7 M、0.037 mL、2 当量) を上記反応溶液の中に添加した。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。LC-MS は、フッ素化生成物及び脱離生成物を示した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加することによって反応物をクエンチした。酢酸エチルを使用して反応混合物を抽出した。有機層を濃縮し、順相シリカカラム及び分取 HPLC を介した精製を試みたが、分離しなかった。混合物をアセトン (4 mL) 及び水 (0.5 mL) の混合物中に溶解し、氷水浴中で 0℃ に冷却した。4-メチルモルホリン N-オキシド (水中 50%、0.017 mL、1.5 当量) を上記反応溶液の中にゆっくりと添加した。次いで、2.5% 四酸化オスミウム (0.023 mL、4% 当量) を添加した。混合物を 0℃ で攪拌し、室温に 2 日間温めた。10% 亜硫酸ナトリウム水溶液を添加することによって反応物をクエンチした。酢酸エチルを使用して反応混合物を抽出した。有機層を濃縮し、水 (0.1% TFA) 中 10~100% アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC により精製し、非極性生成物を介して精製し、非極性生成物を回収して、(1S, 2R, 4S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (非極性) を得た。MS (m/z) 559.3 [M+H]⁺。

(1S, 2R, 4S, 5S)-4-フルオロ-8-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (C34) の調製：

10

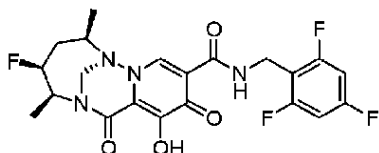
20

30

40

50

【化126】

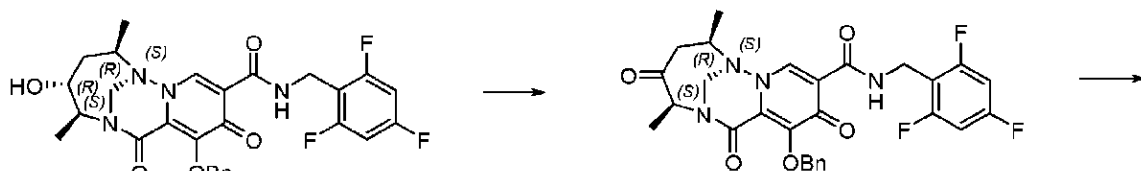


【0331】

(1S, 2R, 4S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(8mg)をトルエン(0.2mL)中に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.4mL)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。反応物を濃縮し、水(0.1%TFA)中10~100%アセトニトリル(0.1%TFA)で溶出する分取HPLCを介して精製して、標記化合物を得た。MS(m/z)469.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.26(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.01-6.75(m, 2H), 5.11-4.92(m, 1H), 4.91-4.81(m, 2H), 4.66-4.59(m, 2H), 3.49-3.34(m, 1H), 2.39-2.23(m, 1H), 1.95-1.79(m, 1H), 1.51, 1.30(m, 1H), 1.45(dd, J=7.1, 2.0Hz, 3H), 1.35(dd, J=7.2, 2.9Hz, 3H)。

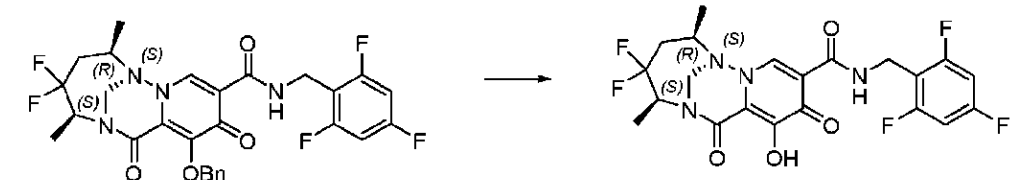
実施例35: (1S, 2R, 5S)-4,4-ジフルオロ-8-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製: (C35)

【化127】



(1S, 2R, 4R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド

(1S, 2R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2,5-ジメチル-4,7,9-トリオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド



(1S, 2R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-4,4-ジフルオロ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド

(1S, 2R, 5S)-4,4-ジフルオロ-8-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド

(1S, 2R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2,5-ジメチル-4,7,9-トリオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

【0332】

50mLフラスコ内で、(1S, 2R, 4R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベ

ンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (127 mg、0.228 mmol) を DCM (3 mL) 中に溶解し、次いで氷水浴中で 0℃ に冷却した。デスーマーチンペルヨージナン (194 mg、2 当量) を上記反応溶液の中に添加した。混合物を 0℃ で攪拌し、室温に 2 時間温めた。10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を添加することによって反応物をクエンチした。酢酸エチルを使用して反応混合物を抽出した。有機層を濃縮し、シリカカラム (0~10% MeOH / DCM で溶出する) を介して精製して、(1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N - (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (93 mg) を得た。MS (m/z) 555.3 [M+H]⁺。

10

(1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4, 4-ジフルオロ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N - (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

【0333】

50 mL フラスコ内で、(1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2, 5-ジメチル-4, 7, 9-トリオキソ-N - (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (110 mg、0.2 mmol) を DCM (5 mL) 中に溶解し、次いで、氷水浴中で 0℃ に冷却した。ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド (トルエン中 50%、2.7 M、0.147 mL、2 当量) を上記反応溶液の中に添加した。混合物を 0℃ で攪拌し、室温に一晩温めた。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加することによって反応物をクエンチした。酢酸エチルを使用して反応混合物を抽出した。有機層を濃縮し、シリカカラム (0~10% MeOH / DCM で溶出する) を介して精製して、(1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4, 4-ジフルオロ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N - (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。MS (m/z) 577.2 [M+H]⁺。

20

30

(1S, 2R, 5S) - 4, 4-ジフルオロ-8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N - (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C35 の調製:

【0334】

(1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4, 4-ジフルオロ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N - (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (25 mg) をトルエン (0.5 mL) 中に溶解し、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応物を濃縮し、水 (0.1% TFA) 中 10~100% アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC を介して精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 487.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.47 (s, 1H), 10.29 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.31-7.16 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.07 (d, J=15.2 Hz, 1H), 4.91 (dq, J=15.0, 7.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J=15.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J=8.3 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J=32.9, 16.3, 10.1 Hz, 2H), 1.33 (dd, J=7.0, 3.1 Hz, 6H)。

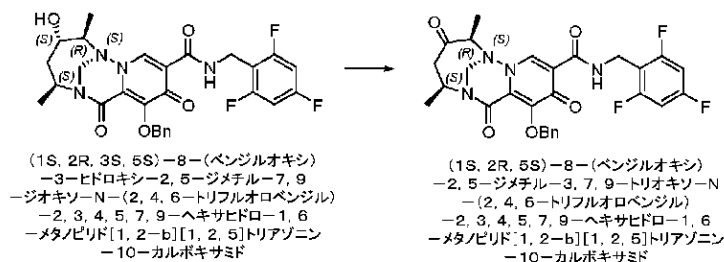
40

実施例 36: (1S, 2R, 5S) - 3-フルオロ-8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチ

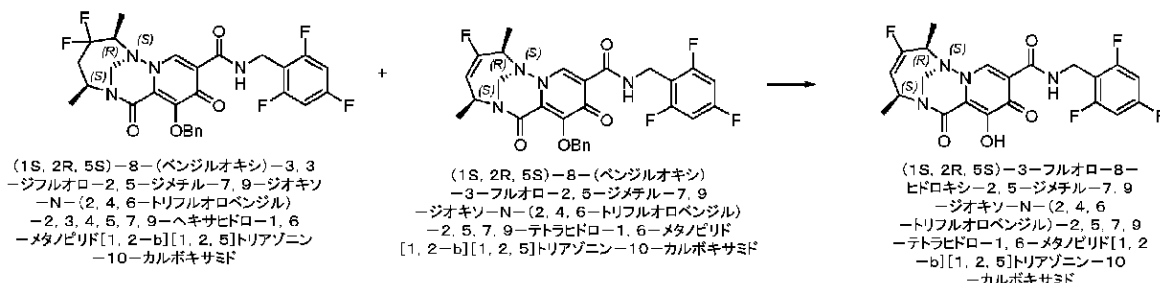
50

ルー 7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド: の調製: (C 3 6)

【化 1 2 8】



10



20

(1S, 2R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2, 5-ジメチル-3, 7, 9-トリオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

【0 3 3 5】

25 mL フラスコ内で、(1S, 2R, 3S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-3-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (16 mg、0.028 mmol) を DCM (1 mL) 中に溶解し、次いで、氷水浴中で 0℃ に冷却した。デスマーチンペルヨージナン (11 mg、2 当量) を上記反応溶液の中に添加した。混合物を 0℃ で攪拌し、室温に 2 時間温めた。10% チオ硫酸ナトリウム水溶液を添加することによって反応物をクエンチした。酢酸エチルを使用して反応混合物を抽出した。有機層を濃縮し、シリカカラム (0~10% MeOH / DCM で溶出する) を介して精製して、(1S, 2R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2, 5-ジメチル-3, 7, 9-トリオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。MS (m/z) 555.3 [M+H]⁺。

30

(1S, 2R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-3-フルオロ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

【0 3 3 6】

50 mL フラスコ内で、(1S, 2R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2, 5-ジメチル-3, 7, 9-トリオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (12 mg、0.2 mmol) を DCM (2 mL) 中に溶解し、次いで、氷水浴中で 0℃ に冷却した。ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド (トルエン中 50%、2.7 M、0.018 mL、2 当量) を上記反応溶液の中に添加した。混合物を 0℃ で攪拌し、室温に 3 時間温めた。LC-MS は、脱離

40

50

生成物及びジ-*F* 生成物を示した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加することによって反応物をクエンチした。酢酸エチルを使用して反応混合物を抽出した。有機層を濃縮し、水（0.1% TFA）中10~100%アセトニトリル（0.1% TFA）で溶出する分取HPLCを介して精製して、（1*S*, 2*R*, 5*S*）-8-（ベンジルオキシ）-3-フルオロ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-（2, 4, 6-トリフルオロベンジル）-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-*b*] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。MS (*m/z*) 557.3 [*M*+*H*]⁺。

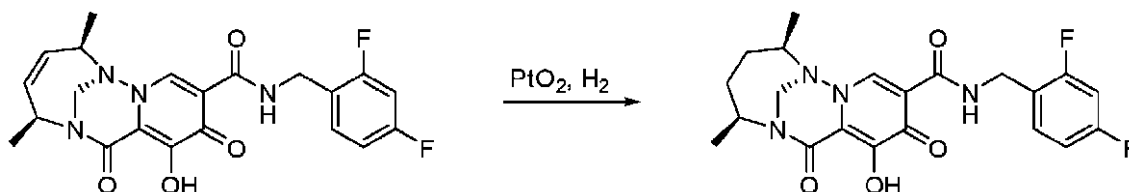
（1*S*, 2*R*, 5*S*）-3-フルオロ-8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-（2, 4, 6-トリフルオロベンジル）-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-*b*] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド（C36）の調製：

【0337】

（1*S*, 2*R*, 5*S*）-8-（ベンジルオキシ）-3-フルオロ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-（2, 4, 6-トリフルオロベンジル）-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-*b*] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド（6mg）をトルエン（0.2mL）中に溶解し、トリフルオロ酢酸（0.5mL）を添加した。反応物を室温で2時間撹拌した。反応物を濃縮し、水（0.1% TFA）中10~100%アセトニトリル（0.1% TFA）で溶出する分取HPLCを介して精製して、標記化合物を得た。MS (*m/z*) 467.2 [*M*+*H*]⁺。¹H NMR（400MHz, アセトニトリル-*d*3）δ 10.20（s, 1H）, 8.43（s, 1H）, 6.87（t, *J*=8.5Hz, 2H）, 5.70-5.48（m, 1H）, 5.32-5.17（m, 1H）, 5.00（d, *J*=14.8Hz, 1H）, 4.78-4.57（m, 3H）, 4.22-4.08（m, 1H）, 1.52（dd, *J*=6.9, 3.0Hz, 3H）, 1.37（d, *J*=7.2Hz, 3H）。

実施例37：（1*S*, 2*R*, 5*S*）-N-（2, 4-ジフルオロベンジル）-8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-*b*] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド（C37）の調製

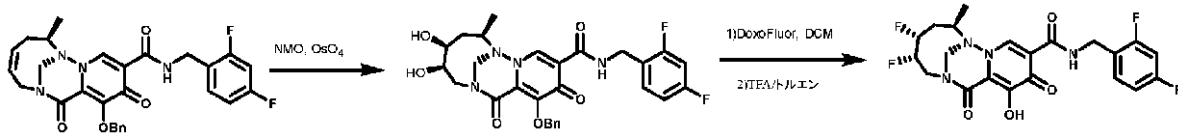
【化129】



【0338】

EtOH（5mL）中の（1*S*, 2*R*, 5*S*）-N-（2, 4-ジフルオロベンジル）-8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-*b*] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド（10.2mg、0.023mmol）の溶液に、PtO₂（2mg、0.009mmol）を添加した。反応物をH₂バルーン下、室温で2時間撹拌した。セライトを通して反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣を水中5~100%アセトニトリルで溶出する逆相HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。MS (*m/z*) : 433.11 [*M*+*H*]⁺。¹H NMR（400MHz, メタノール-*d*4）δ 8.50（s, 1H）, 7.51-7.38（m, 1H）, 6.97（q, *J*=10.0, 9.5Hz, 2H）, 4.78（d, *J*=14.3Hz, 1H）, 4.65（s, 4H）, 3.57（s, 1H）, 2.05（dd, *J*=15.0, 7.6Hz, 1H）, 1.82（dd, *J*=15.1, 9.4Hz, 1H）, 1.62（d, *J*=12.2Hz, 2H）, 1.40（d, *J*=7.0Hz, 3H）, 1.33（d, *J*=6.7Hz, 3H）。

実施例 38 : (1 S, 2 R, 4 R, 5 S) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 4, 5 - ジフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 3, 4, 5, 6, 8, 10 - ヘキサヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (C 38) の調製 :
【化 130】



工程 1 : (1 S, 2 R, 4 S, 5 R) - 9 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 3, 4, 5, 6, 8, 10 - ヘキサヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (15 A) の合成 :
【0339】

3 mL のアセトン及び 0.45 mL の水中の (1 S, 2 R, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (11 A, 190 mg、0.36 mmol) を 0℃ に冷却した。それに、4 - メチルモルホリン - n - オキッド (水中 50%、0.076 mL、0.36 mmol) 及び四酸化オスミウム (t - BuOH 中 2.5%、0.15 mL、0.0014 mmol) を添加した。反応物を室温で 2 日間攪拌した。10% 亜硫酸ナトリウム水溶液 (3 mL) を反応物に添加し、15 分間攪拌した。それを酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。ジクロロメタン中のメタノールで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製して、標記生成物を得た。両方のヒドロキシ立体中心を任意に割り当てた。MS (m/z) 555.300 [M+H]⁺。

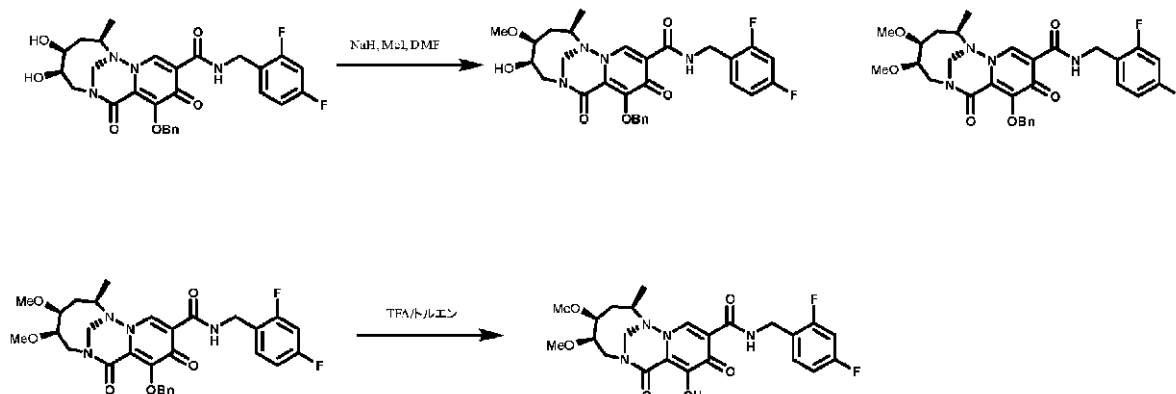
工程 2 : (1 S, 2 R, 4 R, 5 S) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 4, 5 - ジフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 3, 4, 5, 6, 8, 10 - ヘキサヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (C 38) の合成 :
【0340】

ジクロロメタン (2 mL) 中の (1 S, 2 R, 4 S, 5 R) - 9 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 4, 5 - ジヒドロキシ - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 3, 4, 5, 6, 8, 10 - ヘキサヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (10 mg、0.018 mmol) をアルゴン下で 0℃ に冷却した。それにデオキソフルオロ (トルエン中 50%、0.02 mL、0.054 mmol) を添加した。得られた混合物を 0℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、氷/水浴中で冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液の滴下によってクエンチした。得られた混合物を 20 分間攪拌し、泡立ちがなくなるまで更なる飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加した。有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。アセトニトリル/水 (0.1% TFA を有する) で溶出する RP - HPLC によって残渣を精製して、(1 S, 2 R, 4 R, 5 S) - 9 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 4, 5 - ジフルオロ - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 3, 4, 5, 6, 8, 10 - ヘキサヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミドを得、これを 0.5 mL のトルエン及び 0.5 mL の TFA 中に溶解した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をアセトニトリル/水 (0.1% TFA を有する) で溶出する RP - HPLC によって精製して、標記生成物を得た。MS (m/z) 469.200 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル - d

3) δ 10.32 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.43 (q, $J=9.1$, 8.4 Hz, 1H), 7.00–6.95 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.69 (s, 0H), 4.60 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.37 (dq, $J=8.5$, 4.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, $J=14.2$, 7.9 Hz, 1H), 3.45 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.39–3.31 (m, 1H), 2.29–2.06 (m, 2H), 1.20 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

実施例 39: (1S, 2R, 4S, 5R)–N–(2, 4–ジフルオロベンジル)–9–ヒドロキシ–4, 5–ジメトキシ–2–メチル–8, 10–ジオキソ–3, 4, 5, 6, 8, 10–ヘキサヒドロ–2H–1, 7–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゼシン–11–カルボキサミド (C39) の調製:

【化 131】



工程 1: (1S, 2R, 4S, 5R)–9–(ベンジルオキシ)–N–(2, 4–ジフルオロベンジル)–5–ヒドロキシ–4–メトキシ–2–メチル–8, 10–ジオキソ–3, 4, 5, 6, 8, 10–ヘキサヒドロ–2H–1, 7–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゼシン–11–カルボキサミド及び (1S, 2R, 4S, 5R)–9–(ベンジルオキシ)–N–(2, 4–ジフルオロベンジル)–4, 5–ジメトキシ–2–メチル–8, 10–ジオキソ–3, 4, 5, 6, 8, 10–ヘキサヒドロ–2H–1, 7–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゼシン–11–カルボキサミドの合成:

【0341】

(1S, 2R, 4S, 5R)–9–(ベンジルオキシ)–N–(2, 4–ジフルオロベンジル)–4, 5–ジヒドロキシ–2–メチル–8, 10–ジオキソ–3, 4, 5, 6, 8, 10–ヘキサヒドロ–2H–1, 7–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゼシン–11–カルボキサミド (40 mg、0.072 mmol) を 2 ml の乾燥 DMF 中に溶解し、氷水浴を使用して 0℃ に冷却した。水素化ナトリウム (油中 60 重量% の 3.8 mg、0.094 mmol) を添加し、混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。それにヨードメタン (0.0056 ml、0.09 mmol) を添加し、混合物を 0℃ で 10 分間攪拌し、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、それを酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機抽出物を 5% 塩化リチウム水溶液及び食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって残渣を精製して、標記生成物を得た。

【0342】

(1S, 2R, 4S, 5R)–9–(ベンジルオキシ)–N–(2, 4–ジフルオロベンジル)–5–ヒドロキシ–4–メトキシ–2–メチル–8, 10–ジオキソ–3, 4, 5, 6, 8, 10–ヘキサヒドロ–2H–1, 7–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゼシン–11–カルボキサミド: (m/z): 569.300 [M+H]⁺。

【0343】

(1S, 2R, 4S, 5R)–9–(ベンジルオキシ)–N–(2, 4–ジフルオロベ

10

20

30

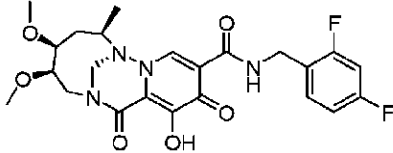
40

50

ンジル) - 4, 5-ジメトキシ-2-メチル-8, 10-ジオキソ-3, 4, 5, 6, 8, 10-ヘキサヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド: (m/z): 583.300 [M+H]⁺。

工程2: (1S, 2R, 4S, 5R) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 9-ヒドロキシ-4, 5-ジメトキシ-2-メチル-8, 10-ジオキソ-3, 4, 5, 6, 8, 10-ヘキサヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (C39) の合成:

【化132】



【0344】

(1S, 2R, 4S, 5R) - 9 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 4, 5-ジメトキシ-2-メチル-8, 10-ジオキソ-3, 4, 5, 6, 8, 10-ヘキサヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (10mg、0.017mmol) を0.5mlのトルエン及び0.5mlのTFA中に溶解し、室温で20分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をアセトニトリル/水 (0.1% TFAを有する) で溶出するRP-HPLCによって精製して、標記生成物を得た。MS (m/z) 493.200 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.37 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 1H), 6.97 (ddt, J=14.4, 8.4, 3.0Hz, 2H), 4.81 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.59 (d, J=6.2Hz, 3H), 3.79 (dd, J=7.0, 3.6Hz, 2H), 3.46-3.37 (m, 0H), 3.41 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.32 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.19 (d, J=33.1Hz, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.18 (s, 1H), 1.94 (d, J=2.5Hz, 0H), 1.89-1.74 (m, 0H), 1.18 (d, J=6.5Hz, 3H)。

実施例40: (1S, 2S) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 9-ヒドロキシ-2-メチル-8, 10-ジオキソ-3, 4, 5, 6, 8, 10-ヘキサヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (C40) の調製:

10

20

30

40

50

HClで洗浄し、減圧下で濃縮して、粗製物を得、これをヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、標記生成物を得た。MS (m/z) : 316.29 [M+H]⁺。

工程3 : (R, Z) - 6 - アミノヘキサ - 4 - エン - 2 - オール塩酸塩の合成 :

【0347】

ジオキサン (210 ml) 中の tert - ブチル (R, Z) - (tert - ブトキシカルボニル) (5 - ヒドロキシヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) カルバメート (14 g, 44.44 mmol) 及び 4 M の HCl の溶液を室温で 1 時間攪拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗製物をジエチルエーテルで洗浄し、濾過し、真空下で乾燥させて、標記生成物を得た。MS (m/z) : 116.3 [M+H]⁺。

工程4 : tert - ブチル (R, Z) - (5 - ヒドロキシヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) カルバメートの合成 :

【0348】

30 ml の DCM 中の (R, Z) - 6 - アミノヘキサ - 4 - エン - 2 - オール塩酸塩 (2 g, 13.2 mmol) の攪拌溶液に、ジ - tert - ブチルジカーボネート (4.3 g, 19.8 mmol)、続いてトリエチルアミン (5.52 ml, 39.6 mmol) を室温で添加した。反応混合物を一晩攪拌し、濃縮乾固させた。粗化合物を、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、標記生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 5.59 (dq, J = 10.4, 5.4 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 3.94 - 3.78 (m, 2H), 3.71 (dd, J = 15.0, 5.0 Hz, 1H), 2.44 - 2.18 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

工程5 : メチル (S, Z) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - ((tert - ブトキシカルボニル) (6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサ - 4 - エン - 2 - イル) アミノ) - 5 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキシレート (26E) の合成 :

【0349】

メチル 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - オキソ - 5 - ((2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) カルバモイル) - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキシレート及び (2S) - ペンタ - 4 - エン - 2 - オールの代わりにメチル 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキシレート及び tert - ブチル (R, Z) - (5 - ヒドロキシヘキサ - 2 - エン - 1 - イル) カルバメートを使用して、メチル (R) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - ((tert - ブトキシカルボニル) (ペンタ - 4 - エン - 2 - イル) アミノ) - 4 - オキソ - 5 - ((2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) カルバモイル) - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキシレート (7A) と同様の様式で調製した。MS (m/z) : 741.400 [M+H]⁺。

工程6 : (S, Z) - 1 - ((6 - アミノヘキサ - 4 - エン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸塩酸塩 (26F) の合成 :

【0350】

140 ml の THF / MeOH / H₂O (3 / 2 / 1) 中のメチル (S, Z) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - ((tert - ブトキシカルボニル) (6 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサ - 4 - エン - 2 - イル) アミノ) - 5 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキシレート (5.4 g, 7.29 mmol) の溶液に、水酸化リチウム (698 mg, 29.2 mmol) を添加した。反応混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。LCMS は、カルボン酸への高い変換を示した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 N の HCl で pH 約 4 に酸性化した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮

10

20

30

40

50

して、(S, Z) - 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - ((tert-ブトキシカルボニル) (6 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ヘキサ - 4 - エン - 2 - イル) アミノ) - 5 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸を得、これを 50 ml の DCM 中に溶解し、1, 4 - ジオキサン (7.3 ml) 中の 4 N の HCl で、室温で一晩処理し、濃縮乾固させた。高真空乾燥させて、標記生成物を得た。MS (m/z) : 527.300 [M+H] +。

工程 7 : (S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 2, 3, 6, 7, 8, 10 - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミドの合成 :
[0351]

(S, Z) - 1 - ((6 - アミノヘキサ - 4 - エン - 2 - イル) アミノ) - 3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸塩酸塩 (5.29 g、8.8 mmol) を 500 ml の DCM 中に溶解した。それに EDCI · HCl (2.5 g、13.2 mmol)、HOAc (1.8 g、13.2 mmol)、続いて N, N - ジイソプロピルエチルアミン (7.69 ml、44.1 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、水及び食塩水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。EtOAc / ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) : 509.300 [M+H] +。

工程 8 : (1R, 2S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (26H) 及び (1S, 2S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミドの合成 :

[0352]

(2R, 6S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 6, 7, 8, 10 - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (7E) の代わりに (S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 2, 3, 6, 7, 8, 10 - ヘキサヒドロ - 1 H - ピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミドを使用して、(1S, 2R, 6S) - 9 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) 3, 4, 5, 6, 8, 10 - ヘキサヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (7F) と同様の様式で調製した。ヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲルクロマトグラフィの後、2 つの生成物を得た。

ピーク 1 : (1R, 2S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド : MS (m/z) : 521.300 [M+H] +。

ピーク 2 : (1S, 2S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド : MS (m/z) : 521.300 [M+H] +。

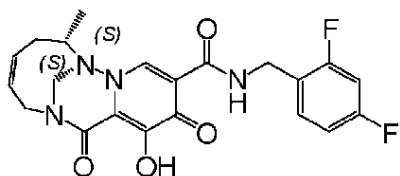
工程 9 : (1S, 2S) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 3, 4, 5, 6, 8, 10 - ヘキサヒドロ - 2 H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (C40) の合成 :

【0353】

(2R, 6S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (7F) の代わりに (1S, 2S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミドを使用して、(1S, 2R, 6S) - 9 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 3, 4, 5, 6, 8, 10 - ヘキサヒドロ - 2H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 カルボキサミド (C8) と同様の様式で調製した。MS (m/z) : 433.200 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, アセトニトリル - d₃) δ 11.45 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 2H), 5.12 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.21 (dt, J = 13.8, 4.7 Hz, 1H), 3.57 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.02 (ddd, J = 14.1, 10.1, 4.2 Hz, 1H), 1.97 (p, J = 2.5 Hz, 3H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 1.71 - 1.54 (m, 2H), 1.50 - 1.25 (m, 1H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例 41 : (1S, 2S, Z) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (C41) の調製 :

【化134】

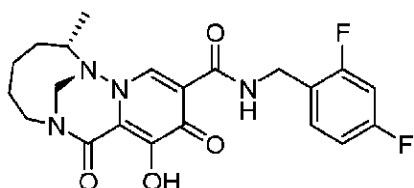


【0354】

(1S, 2R, 6S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミド (7F) の代わりに (1S, 2S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - メチル - 8, 10 - ジオキソ - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 - カルボキサミドを使用して、(2R, 6S, Z) - 9 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチル - 8, 10 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 3, 6, 8, 10 - テトラヒドロ - 2H - 1, 7 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゼシン - 11 カルボキサミド (C7) と同様の様式で調製した。MS (m/z) : 431.200 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, アセトニトリル - d₃) δ 10.37 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 6.97 (ddt, J = 12.9, 8.4, 3.0 Hz, 2H), 5.89 - 5.77 (m, 1H), 5.62 (ddt, J = 11.8, 4.3, 1.8 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 3H), 3.55 - 3.38 (m, 2H), 2.26 (dt, J = 16.1, 8.4 Hz, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

実施例 42: (1R, 2S) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 9-ヒドロキシ-2-メチル-8, 10-ジオキソ-3, 4, 5, 6, 8, 10-ヘキサヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (C42) の調製:

【化135】



10

【0355】

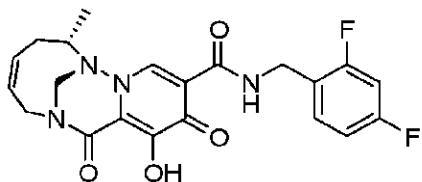
(2R, 6S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - 2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N - (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) 3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (7F) の代わりに (1R, 2S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2-メチル-8, 10-ジオキソ-3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミドを使用して、(1S, 2R, 6S) - 9-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N - (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 3, 4, 5, 6, 8, 10-ヘキサヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11カルボキサミド (C8) と同様の様式で調製した。MS (m/z): 433.200 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.44 (td, J=9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.03-6.91 (m, 2H), 4.86 (d, J=14.5 Hz, 1H), 4.78 (d, J=14.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J=5.8 Hz, 2H), 4.15 (ddd, J=14.1, 7.4, 5.2 Hz, 1H), 3.14-3.02 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.77 (dd, J=16.7, 7.1 Hz, 1H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.45 (q, J=10.3 Hz, 2H), 1.17 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

20

30

実施例 43: (1R, 2S, Z) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 9-ヒドロキシ-2-メチル-8, 10-ジオキソ-3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (C43) の調製:

【化136】



40

【0356】

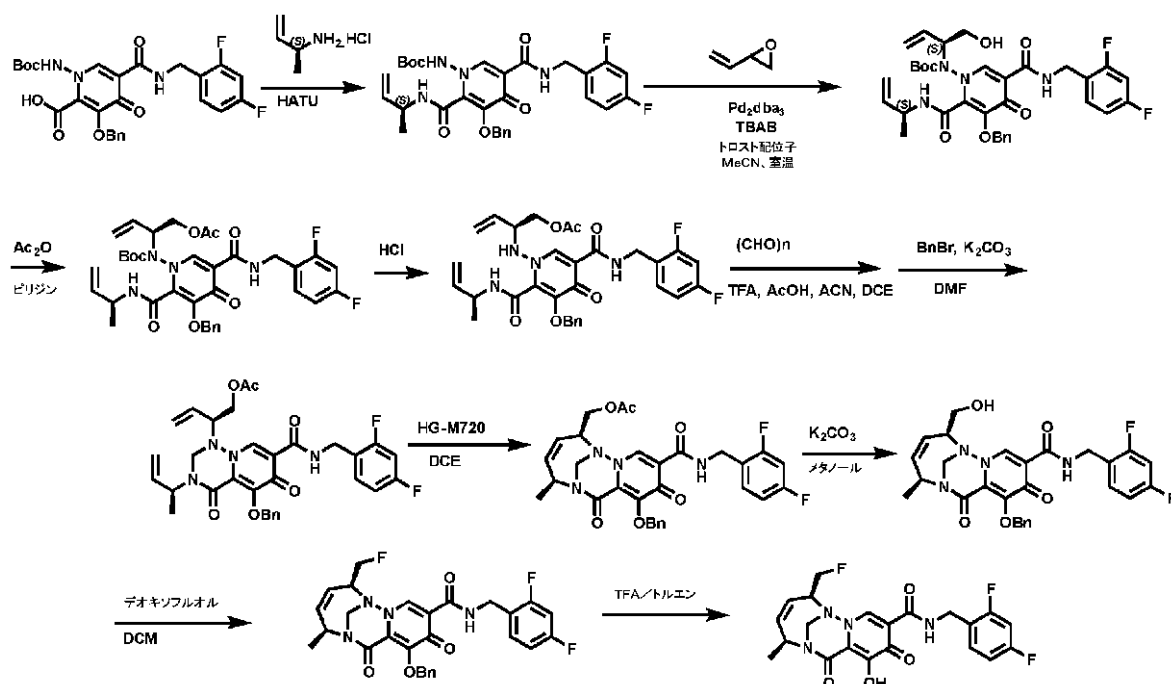
(2R, 6S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - 2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N - (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) 3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミド (7F) の代わりに (1R, 2S, Z) - 9 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2-メチル-8, 10-ジオキソ-3, 6, 8, 10-テトラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11-カルボキサミドを使用して、(2R, 6S, Z) - 9-ヒドロキシ-2, 6-ジメチル-8, 10-ジオキソ-N - (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 3, 6, 8, 10-テ

50

トラヒドロ-2H-1, 7-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゼシン-11カルボキサミド (C7) と同様の様式で調製した。MS (m/z): 431.200 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.41 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.44 (td, J=8.8, 6.5 Hz, 1H), 6.97 (ddt, J=10.8, 8.2, 3.0 Hz, 2H), 5.79-5.63 (m, 2H), 5.00-4.88 (m, 2H), 4.69-4.57 (m, 3H), 3.61 (p, J=6.8 Hz, 1H), 3.58-3.48 (m, 1H), 2.42 (dd, J=15.5, 7.1 Hz, 1H), 2.10 (ddd, J=14.7, 8.4, 5.5 Hz, 1H), 1.29 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

実施例44: (2S, 5S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-(フルオロメチル)-8-ヒドロキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C44) の調製:

【化137】



3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-((2, 4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸の合成:

【0357】

メチル3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレートの代わりにメチル3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-((2, 4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレートを使用して、実施例6における3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸(12)と同様の様式で調製した。MS (m/z) 530.200 [M+H]⁺。

tert-ブチル(S)-(3-(ベンジルオキシ)-2-(ブタ-3-エン-2-イルカルバモイル)-5-((2, 4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)カルバメートの合成:

【0358】

10 ml の DMF 中の 3- (ベンジルオキシ) -1- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) -5- ((2, 4-ジフルオロベンジル) カルバモイル) -4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸 (200 mg、0.378 mmol)、(2S) -ブター-3-エン-2-アミン塩酸塩 (61 mg、0.567 mmol)、HATU (172 mg、0.453 mmol) 及び HOAt (61.7 mg、0.453 mmol) の反応混合物を 0℃ に冷却した。DIPEA (0.2 ml、1.13 mmol) を滴下した。反応混合物を 10 分間攪拌し、次いで水に注ぎ込んだ。それを酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層を 5% 塩化リチウム水溶液及び食塩水で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製した。MS (m/z) 583.300 [M+H]⁺。

tert-ブチル (3- (ベンジルオキシ) -2- (((S) -ブター-3-エン-2-イル) カルバモイル) -5- ((2, 4-ジフルオロベンジル) カルバモイル) -4-オキソピリジン-1 (4H) -イル) ((S) -1-ヒドロキシブター-3-エン-2-イル) カルバメートの合成:

【0359】

tert-ブチル (S) - (3- (ベンジルオキシ) -2- (ブター-3-エン-2-イル) カルバモイル) -5- ((2, 4-ジフルオロベンジル) カルバモイル) -4-オキソピリジン-1 (4H) -イル) カルバメート (430 mg、0.738 mmol) 及び臭化テトラブチルアンモニウム (476 mg、1.48 mmol) を丸底フラスコに投入し、次いで、アセトニトリル (20 ml、使用直前にアルゴンを通してバブリングすることによって脱気した)、続いて (R, R) -DACH ナフチルトロスト配位子 (58.4 mg、0.0738 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム-クロロホルム付加物 (22.9 mg、0.0221 mmol) を投入した。溶液をアルゴン下、室温で 20 分間攪拌した。ブタジエンモノキシド (0.149 ml、1.85 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、標記生成物を得た。MS (m/z) 653.300 [M+H]⁺。

(S) -2- ((3- (ベンジルオキシ) -2- (((S) -ブター-3-エン-2-イル) カルバモイル) -5- ((2, 4-ジフルオロベンジル) カルバモイル) -4-オキソピリジン-1 (4H) -イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブター-3-エン-1-イルアセテートの合成:

【0360】

tert-ブチル (3- (ベンジルオキシ) -2- (((S) -ブター-3-エン-2-イル) カルバモイル) -5- ((2, 4-ジフルオロベンジル) カルバモイル) -4-オキソピリジン-1 (4H) -イル) ((S) -1-ヒドロキシブター-3-エン-2-イル) カルバメート (280 mg、0.429 mmol) を 14 ml のピリジン中に溶解した。それに DMAP (105 mg、0.858 mmol) 及び無水酢酸 (0.40 ml、4.29 mmol) を添加した。反応物を 60℃ に 2 時間加熱し、室温に冷却し、濃縮乾固させた。反応混合物を酢酸エチルと 1N の HCl とに分配し、有機相を更なる 1N の HCl、次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液、及び食塩水で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。ヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィによって精製して、標記生成物を得た。MS (m/z) 695.400 [M+H]⁺。

(S) -2- ((3- (ベンジルオキシ) -2- (((S) -ブター-3-エン-2-イル) カルバモイル) -5- ((2, 4-ジフルオロベンジル) カルバモイル) -4-オキソピリジン-1 (4H) -イル) アミノ) ブター-3-エン-1-イルアセテートの合成:

【0361】

(S) -2- ((3- (ベンジルオキシ) -2- (((S) -ブター-3-エン-2-イル) カルバモイル) -5- ((2, 4-ジフルオロベンジル) カルバモイル) -4-オキソピリジン-1 (4H) -イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブター-3-

10

20

30

40

50

エン-1-イルアセテート (202 mg、0.29 mmol) を 4 ml の DCM 中に溶解し、それに塩化水素、1,4-ジオキサン中の 4.0 M 溶液 (0.73 ml、2.9 mmol) を添加した。それを室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、高真空乾燥させて、標記生成物を得た。MS (m/z) 595.300 [M+H]⁺。

(S)-2-(5-(ベンジルオキシ)-3-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-7-((2,4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)-4,6-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-1-イル) ブター-3-エン-1-イルアセテートの合成：

【0362】

3-(ベンジルオキシ)-N2-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-1-(ブター-3-エン-2-イルアミノ)-4-オキソ-N5-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1,4-ジヒドロピリジン-2,5-ジカルボキサミドの代わりに (S)-2-(3-(ベンジルオキシ)-2-((S)-ブター-3-エン-2-イル)カルバモイル)-5-((2,4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)-4-オキソピリジン-1(4H)-イル)アミノ)ブター-3-エン-1-イルアセテートを使用して、実施例 24 における 5-(ベンジルオキシ)-3-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-1-(ブター-3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-7-カルボキサミドと同様の様式で調製した。MS (m/z) 607.300 [M+H]⁺。

((2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-10-((2,4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)-5-メチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド [1,2-b] [1,2,5] トリアゾニン-2-イル)酢酸メチルの合成：

【0363】

5-(ベンジルオキシ)-3-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-1-(ブター-3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-7-カルボキサミドの代わりに (S)-2-(5-(ベンジルオキシ)-3-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-7-((2,4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)-4,6-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-1-イル)ブター-3-エン-1-イルアセテートを使用して、実施例 24 における (1R,2R,5S)-8-(ベンジルオキシ)-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド [1,2-b] [1,2,5] トリアゾニン-10-カルボキサミドと同様の様式で調製した。MS (m/z) 579.300 [M+H]⁺。

(2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド [1,2-b] [1,2,5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの合成：

【0364】

((2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-10-((2,4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)-5-メチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド [1,2-b] [1,2,5] トリアゾニン-2-イル)酢酸メチル (46 mg、0.79 mmol) を 2 ml のメタノール中に溶解した。それに炭酸カリウム (22 mg、0.16 mmol) を添加した。反応物を室温で 10 分間攪拌し、次いで酢酸エチルと水とに分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮乾固させて、標記生成物を得た。MS (m/z) 537.300 [M+H]⁺。

(2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-(フルオロメチル)-5-メチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ

10

20

30

40

50

－１，６－メタノピリド〔１，２－ｂ〕〔１，２，５〕トリアゾニン－１０－カルボキサミドの合成：

【０３６５】

DCM（２ｍＬ）中の（２Ｓ，５Ｓ）－８－（ベンジルオキシ）－Ｎ－（２，４－ジフルオロベンジル）－２－（ヒドロキシメチル）－５－メチル－７，９－ジオキソ－２，５，７，９－テトラヒドロ－１，６－メタノピリド〔１，２－ｂ〕〔１，２，５〕トリアゾニン－１０－カルボキサミド（ $x \cdot H$ 、１５ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）をアルゴン下、０℃で冷却した。それにデオキソフルロ（トルエン中５０％、０．０３１ｍＬ、０．０８４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を０℃で２時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、氷／水浴中で冷却し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液の滴下によってクエンチした。得られた混合物を２０分間攪拌し、更なる飽和 $NaHCO_3$ 水溶液を添加し、泡立ちがなくなるまで１０分間攪拌した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。EtOAc／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製して、標記化合物を得た。MS（ m/z ）５３９．２００〔 $M+H$ 〕⁺。

10

（２Ｓ，５Ｓ）－Ｎ－（２，４－ジフルオロベンジル）－２－（フルオロメチル）－８－ヒドロキシ－５－メチル－７，９－ジオキソ－２，５，７，９－テトラヒドロ－１，６－メタノピリド〔１，２－ｂ〕〔１，２，５〕トリアゾニン－１０－カルボキサミド（Ｃ４４）の合成：

【０３６６】

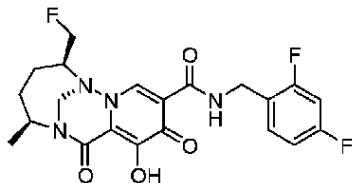
（２Ｓ，５Ｓ）－８－（ベンジルオキシ）－Ｎ－（２，４－ジフルオロベンジル）－２－（フルオロメチル）－５－メチル－７，９－ジオキソ－２，５，７，９－テトラヒドロ－１，６－メタノピリド〔１，２－ｂ〕〔１，２，５〕トリアゾニン－１０－カルボキサミド（１１ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬのトルエン及び０．５ｍＬのTFA中に溶解し、室温で３時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をアセトニトリル／水（０．１％TFAを有する）で溶出するRP-HPLCによって精製して、標記生成物を得た。MS（ m/z ）４４９．２００〔 $M+H$ 〕⁺。¹H NMR（４００MHz，アセトニトリル- d_3 ） δ １０．１９（s，１H），８．４７（s，１H），７．４４（td， $J=9.2, 8.7, 6.4$ Hz，１H），６．９７（ddt， $J=11.1, 8.5, 3.0$ Hz，２H），５．８３（dt， $J=11.8, 2.7$ Hz，１H），５．３９（ddt， $J=14.5, 12.0, 2.9$ Hz，２H），４．９６（d， $J=14.4$ Hz，１H），４．７０－４．５７（m，４H），４．５２（d， $J=5.5$ Hz，１H），４．１０（ddq， $J=20.0, 5.7, 2.9$ Hz，１H），１．３６（d， $J=7.3$ Hz，３H）。

20

30

実施例４５：（１Ｓ，２Ｓ，５Ｓ）－Ｎ－（２，４－ジフルオロベンジル）－２－（フルオロメチル）－８－ヒドロキシ－５－メチル－７，９－ジオキソ－２，３，４，５，７，９－ヘキサヒドロ－１，６－メタノピリド〔１，２－ｂ〕〔１，２，５〕トリアゾニン－１０－カルボキサミド（Ｃ４５）の調製：

【化１３８】



40

【０３６７】

（１Ｓ，２Ｓ，５Ｓ）－８－（ベンジルオキシ）－Ｎ－（２，４－ジフルオロベンジル）－２－（フルオロメチル）－５－メチル－７，９－ジオキソ－２，５，７，９－テトラヒドロ－１，６－メタノピリド〔１，２－ｂ〕〔１，２，５〕トリアゾニン－１０－カルボキサミド（１０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を３ｍＬのエタノール及び３ｍＬの酢酸エチル中に溶解し、アルゴン雰囲気下でスパージした。パラジウム炭素（１０重量％、湿潤）

50

E101 NE/W (2 mg) を添加し、混合物を水素雰囲気下 (1 atm、バルーン) でスパージした。混合物を1時間激しく攪拌し、次いでアルゴン雰囲気下でスパージした。それをセライト (登録商標) のパッドを通して濾過した。セライト (登録商標) を無水エタノールで洗浄し、濾液を濃縮乾固させた。残渣を RP-HPLC によって精製して、標記生成物を得た。MS (m/z) 451.200 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ 10.31 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.44 (td, $J=9.2, 8.7, 6.3$ Hz, 1H), 7.03–6.91 (m, 2H), 5.05–4.26 (m, 7H), 3.62–3.51 (m, 1H), 2.13–2.00 (m, 1H), 1.84 (ddd, $J=15.6, 8.0, 4.1$ Hz, 1H), 1.77–1.57 (m, 2H), 1.26 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

10

実施例 46: (1R, 2R, 5S)–8–ヒドロキシ–2–メトキシ–5–メチル–7, 9–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–2, 5, 7, 9–テトラヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミド (C46) の調製:

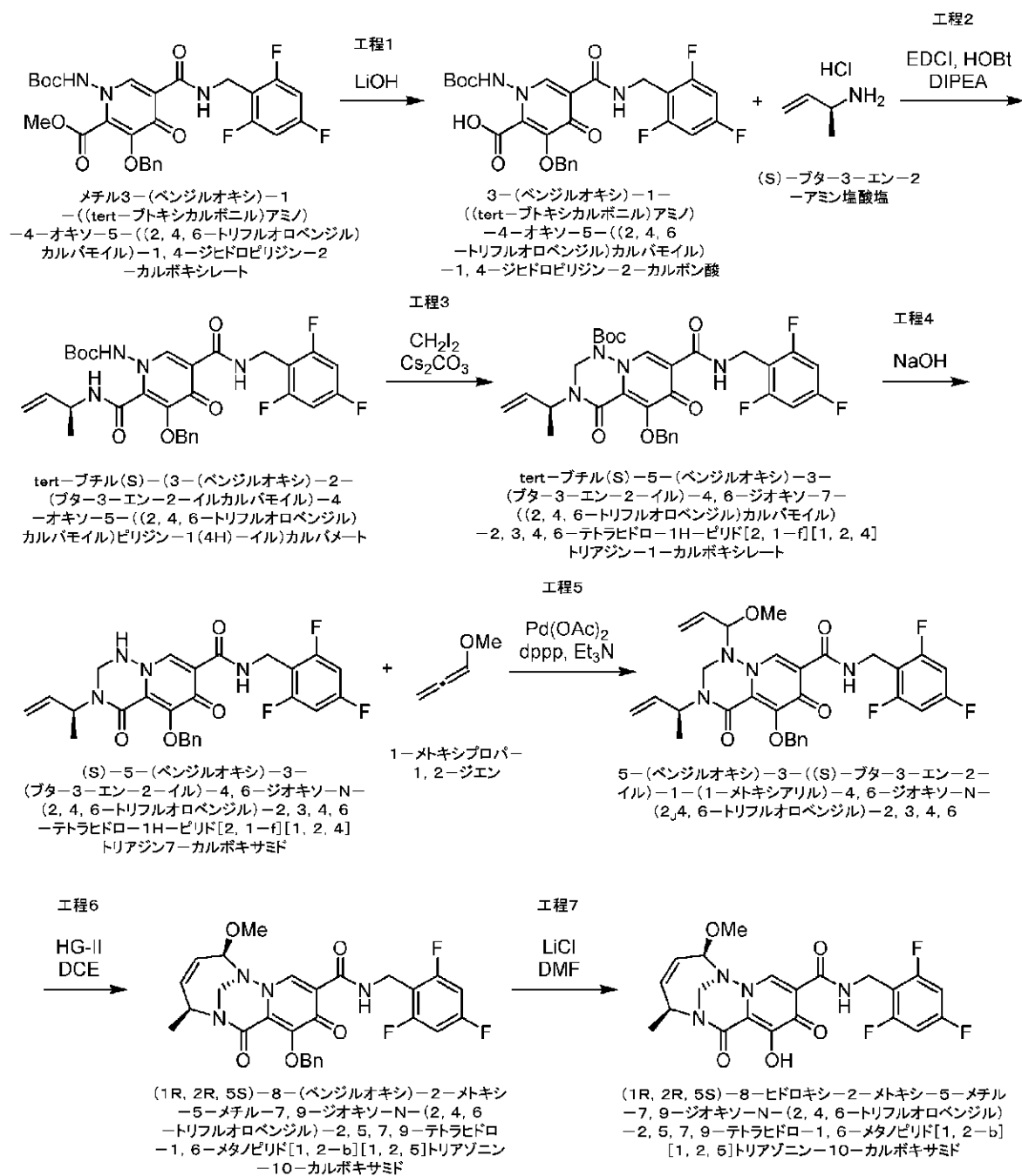
20

30

40

50

【化139】



工程1：3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-5-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸の合成：

【0368】

実施例24、工程3に従って調製した、メタノール(200mL)及び水(100mL)中のメチル3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-5-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレート(10.0g、17.8mmol、1当量)の懸濁液に、水酸化リチウム水和物(5.979g、142mmol、8当量)を添加した。反応混合物を50℃に18時間加熱し、水で希釈し、1NのHCl(水溶液)で酸性化した。スラリーをEtOAc(2×)で抽出し、合わせた有機相を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-5-((2,4,6-トリフルオロベン

ンジル)カルバモイル) - 1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸を得た。MS (m/z) 547.82 [M+H]⁺。

工程2: tert-ブチル(S) - (3-(ベンジルオキシ) - 2-(ブタ-3-エン-2-イルカルバモイル) - 4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)ピリジン-1(4H)-イル)カルバメートの合成:

【0369】

0℃のCH₂Cl₂ (120 mL) 中の、3-(ベンジルオキシ) - 1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル) - 1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸 (6.00 g、11.0 mmol、1当量)、(S) - ブタ-3-エン-2-アミン塩酸塩 (1.769 g、16.4 mmol、1.5当量)、及びHOBt (2.221 g、16.4 mmol、1.5当量)の溶液に、DIPEA (9.54 mL、54.8 mmol、5当量)及びEDCI (3.151 g、16.4 mmol、1.5当量)を添加した。反応混合物を室温に温め、18時間攪拌したままにした。反応混合物を水及び1MのHClでクエンチし、CH₂Cl₂ (3×)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ (0~100% EtOAc/ヘキサン) によって粗残渣を精製し、濃縮して、tert-ブチル(S) - (3-(ベンジルオキシ) - 2-(ブタ-3-エン-2-イルカルバモイル) - 4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)ピリジン-1(4H)-イル)カルバメートを得た。MS (m/z) 600.90 [M+H]⁺。

工程3: tert-ブチル(S) - 5-(ベンジルオキシ) - 3-(ブタ-3-エン-2-イル) - 4, 6-ジオキソ-7-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキシレートの合成:

【0370】

MeCN (55 mL) 中のtert-ブチル(S) - (3-(ベンジルオキシ) - 2-(ブタ-3-エン-2-イルカルバモイル) - 4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)ピリジン-1(4H)-イル)カルバメート (2.20 g、3.66 mmol、1当量)及び炭酸セシウム (4.77 g、14.7 mmol、4当量)の懸濁液に、ジヨードメタン (0.59 mL、7.33 mmol、2当量)を添加した。反応混合物を70℃に8時間加熱し、NH₄Cl (水溶液)でクエンチした。混合物をEtOAc (2×)で抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ (0~100% EtOAc/ヘキサン) によって残渣を精製して、tert-ブチル(S) - 5-(ベンジルオキシ) - 3-(ブタ-3-エン-2-イル) - 4, 6-ジオキソ-7-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキシレートを得た。MS (m/z) 612.79 [M+H]⁺。

工程4: (S) - 5-(ベンジルオキシ) - 3-(ブタ-3-エン-2-イル) - 4, 6-ジオキソ-N-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミドの合成:

【0371】

メタノール (55 mL) 中のtert-ブチル(S) - 5-(ベンジルオキシ) - 3-(ブタ-3-エン-2-イル) - 4, 6-ジオキソ-7-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-1-カルボキシレート (2.00 g、3.26 mmol、1当量)の溶液に、2NのNaOH水溶液 (2.45 mL、4.90 mmol、1.5当量)を添加した。反応混合物を40℃に1時間加熱し、10%クエン酸溶液でクエンチし、CH₂Cl₂で希釈した。相を分離し、水相をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣を1:1のEtOAc/ヘキサン中に

懸濁し、沈殿物を濾過によって回収して、(S)-5-(ベンジルオキシ)-3-(ブター-3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミドを得た。MS (m/z) 512.96 [M+H]⁺。

工程5: 5-(ベンジルオキシ)-3-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-1-(1-メトキシアリル)-4,6-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミドの合成:

【0372】

アセトニトリル(5 mL)中の(S)-5-(ベンジルオキシ)-3-(ブター-3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド(0.122 g、0.237 mmol、1当量)の溶液に、Pd(OAc)₂(0.0027 g、0.012 mmol、0.05当量)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(dppp)(0.0049 g、0.012 mmol、0.05当量)、トリメチルアミン(0.050 mL、0.356 mmol、1.5当量)、及びメトキシアレン(0.100 mL、1.19 mmol、5当量)を添加した。反応混合物を100℃に20分間加熱した。水及び食塩水を添加し、水相をEtOAc(2×)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ(0~100% EtOAc/ヘキサン)によって残渣を精製して、5-(ベンジルオキシ)-3-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-1-(1-メトキシアリル)-4,6-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミドを得た。MS (m/z) 583.00 [M+H]⁺。

工程6: (1R,2R,5S)-8-(ベンジルオキシ)-2-メトキシ-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの合成:

【0373】

1,2-ジクロロエタン(5 mL)中の5-(ベンジルオキシ)-3-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-1-(1-メトキシアリル)-4,6-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド(0.112 g、0.192 mmol、1当量)の溶液に、Hoveyda-Grubbs II触媒(0.024 g、0.038 mmol、0.2当量)を添加した。反応混合物を70℃に24時間加熱し、濃縮した。残渣を、水(0.1% TFA)中の5~100%アセトニトリル(0.1% TFA)を20分間かけて溶出する分取HPLC(カラム、Gemini 10µ C18 110Å、AXI/; 250×21.2 mm)によって精製した。合わせた画分を凍結乾燥させて、(1R,2R,5S)-8-(ベンジルオキシ)-2-メトキシ-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。(MS (m/z) 554.98。

工程7: (1R,2R,5S)-8-ヒドロキシ-2-メトキシ-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(C46)の合成:

【0374】

DMF(2 mL)中の(1R,2R,5S)-8-(ベンジルオキシ)-2-メトキシ-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾ

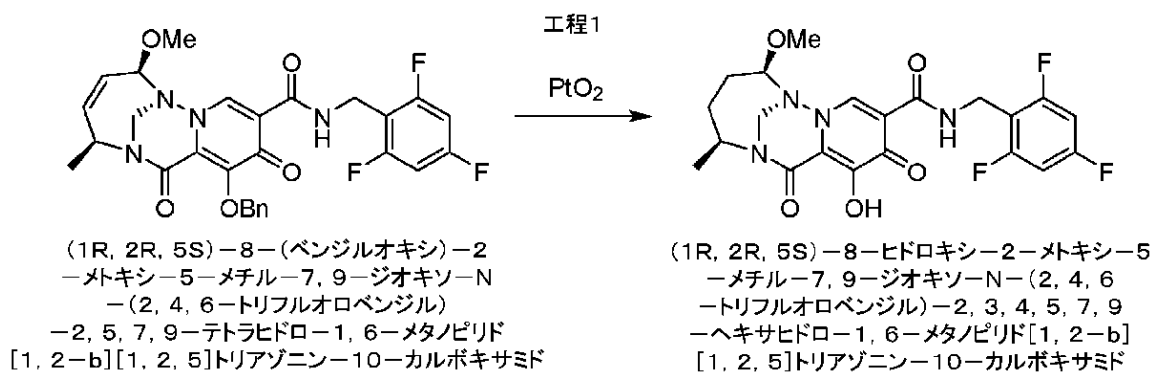
ニン-10-カルボキサミド (0.0455 g、0.0821 mmol、1当量) の溶液に、塩化リチウム (0.0348 g、0.821 mmol、10当量) を添加した。反応混合物を 100℃ に 1 時間加熱し、濾過した。濾液を、水 (0.1% TFA) 中の 5~100% アセトニトリル (0.1% TFA) を 20 分間かけて溶出する分取 HPLC (カラム、Gemini 10μ C18 110A、AXI/; 250×21.2 mm) によって精製した。合わせた画分を凍結乾燥させて、(1R, 2R, 5S)-8-ヒドロキシ-2-メトキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。MS (m/z) 465.02 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.31 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.20 (t, J=8.6 Hz, 2H), 5.76 (dt, J=12.1, 2.3 Hz, 1H), 5.55 (dt, J=12.0, 2.4 Hz, 1H), 5.29-5.17 (m, 2H), 5.06 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.28 (d, J=7.2 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -109.25 (ddd, J=15.5, 9.3, 6.2 Hz), -112.45--112.69 (m)。

10

実施例 47: (1R, 2R, 5S)-8-ヒドロキシ-2-メトキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C47) の調製:

20

【化 140】



30

工程 1: (1R, 2R, 5S)-8-ヒドロキシ-2-メトキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド) の合成:

【0375】

メタノール (1 mL) 中の、実施例 46 に従って調製した (1R, 2R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2-メトキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (0.008 g、0.0144 mmol、1当量) の溶液に、酸化白金 (IV) (0.0003 g、0.0014 当量、0.1 当量) を添加した。反応混合物を排出し、水素ガス (2×) で再充填し、水素ガスで 5 分間スパージし、水素バルーン雰囲気下で 1 時間攪拌したままにした。反応混合物を濾過し、濃縮し、水 (0.1% TFA) 中の 5~100% アセトニトリル (0.1% TFA) を 20 分間かけて溶出する分取 HPLC (カラム、Gemini 10μ C18 110A、AXI/; 250×21.2 mm) によって精製した。合わせた画分を凍結乾燥させて、(1R, 2R, 5S)-8-ヒドロキシ-2-メトキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-

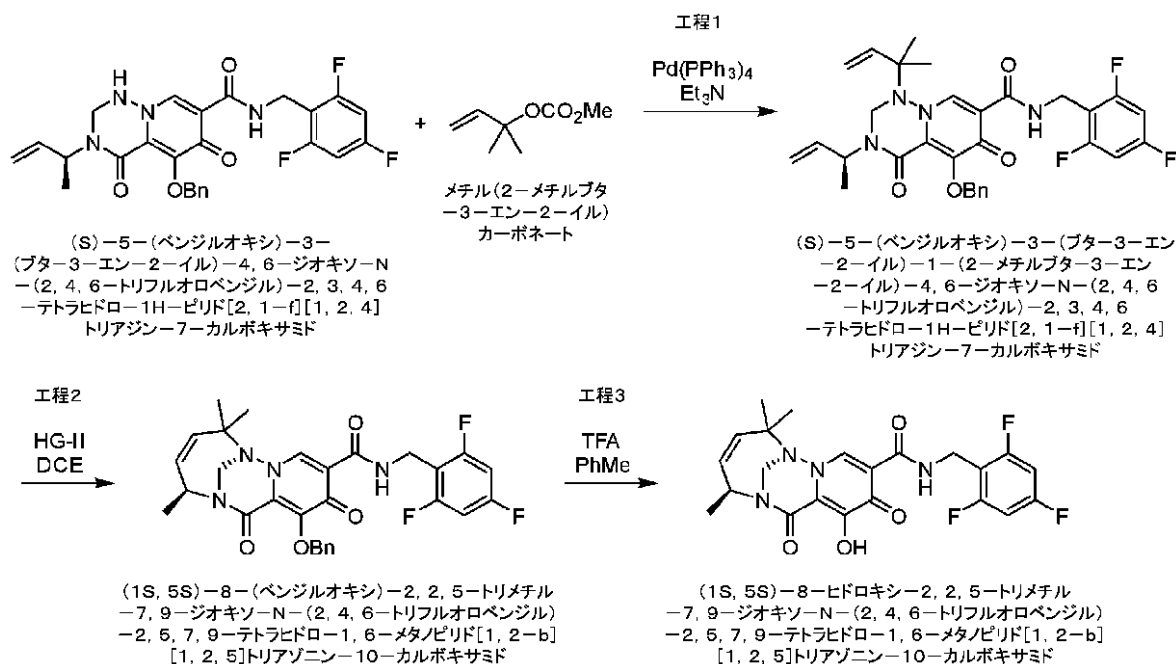
40

50

ーヘキサヒドロー1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。MS (m/z) 467.07 [$M+H$]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.20 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.69–4.59 (m, 2H), 4.59–4.49 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.44–4.35 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.91–1.72 (m, 3H), 1.34–1.22 (m, 1H), 1.17 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -109.32 (ddd, $J=15.5, 9.4, 6.4$ Hz), -112.55 (t, $J=7.2$ Hz)。

実施例 48: (1S, 5S)-8-ヒドロキシ-2, 2, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C48) の調製:

【化141】



工程1: (S)-5-(ベンジルオキシ)-3-(ブタ-3-エン-2-イル)-1-(2-メチルブタ-3-エン-2-イル)-4, 6-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミドの合成:

【0376】

THF (3 mL) 及び DMF (0.15 mL) 中の、実施例 46 に従って調製した (S)-5-(ベンジルオキシ)-3-(ブタ-3-エン-2-イル)-1-(2-メチルブタ-3-エン-2-イル)-4, 6-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミド (0.150 g、0.293 mmol、1 当量)、(S)-5-(ベンジルオキシ)-3-(ブタ-3-エン-2-イル)-1-(2-メチルブタ-3-エン-2-イル)-4, 6-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミド、及び Pd(PPh₃)₄ (0.0338 g、0.029 mmol、0.1 当量) の溶液に、メチル(2-メチルブタ-3-エン-2-イル)カーボネート (0.0633 g、0.439 mmol、1.5 当量) を添加した。反応混合物を 60℃ に 2 時間加熱し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ (0~100% EtOAc/ヘキサン) によって残渣を精製し、純粋な画分を回収し、濃縮して、(S)-5-(ベンジルオキシ)-3-(ブタ-3-エン-2-イル)-1-(2-メチルブタ-3-エン-2-イル)-

4, 6-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミドを得た。MS (m/z) 581.02 [M+H]⁺。

工程2: (1S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2, 2, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの合成:

【0377】

1, 2-ジクロロエタン (1mL) 中の (0.019g, 0.033mmol, 1当量) の溶液に、Hoveyda-Grubbs II 触媒 (0.004g, 0.006mmol, 0.2当量) を添加した。反応混合物を Ar (g) で10分間スパージし、75℃に18時間加熱した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィ (0~100% EtOAc/ヘキサン) によって精製して、(1S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2, 2, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。MS (m/z) 553.00 [M+H]⁺。

工程3: (1S, 5S)-8-ヒドロキシ-2, 2, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C49) の合成:

【0378】

(1S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2, 2, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (0.011g, 0.020mmol, 1当量) を1:1のTFA/トルエン (2mL) 中に溶解し、室温で5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、MeCN中に溶解し、濾過し、水 (0.1% TFA) 中の5~100%アセトニトリル (0.1% TFA) を20分間かけて溶出する分取HPLC (カラム、Gemini 10μ C18 110Å, AXI/; 250×21.2mm) によって精製した。合わせた画分を凍結乾燥させて、(1S, 5S)-8-ヒドロキシ-2, 2, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。MS (m/z) 463.10 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 5.41 (td, J=11.8, 11.3, 2.9Hz, 1H), 5.33 (dd, J=12.4, 2.0Hz, 1H), 5.29-5.18 (m, 1H), 5.06-4.98 (m, 1H), 4.72 (d, J=14.5Hz, 1H), 4.56 (d, J=5.6Hz, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.93 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -109.19 (ddd, J=15.6, 9.3, 6.3Hz), -112.52 (q, J=7.3, 5.9Hz)。

実施例49: (1S, 10R, 13R)-N-[(2, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-10-(フルオロメチル)-6-ヒドロキシ-13-メチル-5, 8-ジオキソ-1, 2, 9-トリアザトリシクロ [7.4.1.02, 7] テトラデカ-3, 6, 11-トリエン-4-カルボキサミド (C49a) 及び (1S, 10R, 13R)-N-[(2, 4-ジフルオロフェニル)メチル]-10-(フルオロメチル)-6-ヒドロキシ-13-メチル-5, 8-ジオキソ-1, 2, 9-トリアザトリシクロ [7.4.1.02, 7] テトラデカ-3, 6-ジエン-4-カルボキサミド (C49b) の調製

10

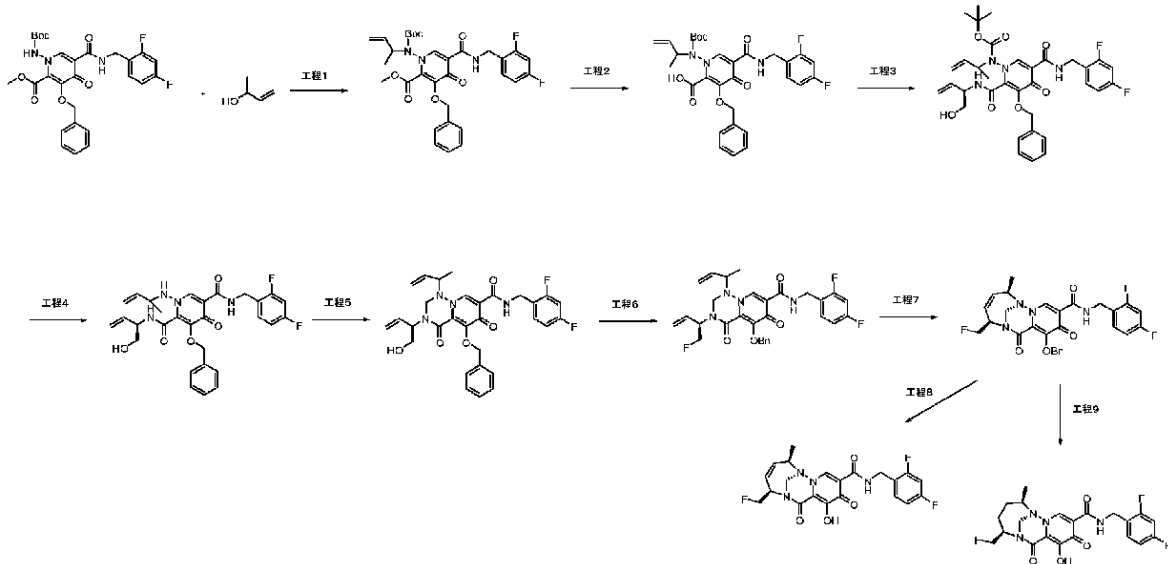
20

30

40

50

【化 1 4 2】



工程 1：メチル 3-ベンジルオキシ-1-[tert-ブトキシカルボニル(1-メチルアリル)アミノ]-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチルカルバモイル]-4-オキソ-ピリジン-2-カルボキシレートの合成：

【0379】

0℃のTHF(75mL)中のメチル 3-ベンジルオキシ-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチルカルバモイル]-4-オキソ-ピリジン-2-カルボキシレート(8g、14.7mmol)の混合物に、ブター 3-エン-2-オール(1.59g、22.1mmol)、トリフェニルホスフィン(5.79g、22.1mmol)を添加した。次いで、ジイソプロピルアゾカルボキシレート(4.46g、22.1mmol)を滴下した。得られた混合物を0℃で5分間攪拌した後、それを冷浴から取り出し、室温で2時間攪拌した。反応物をシリカゲルと混合し、濃縮し、順相クロマトグラフィによって精製した。LCMS-ESI+(m/z)：C₃₁H₃₃F₂N₃O₇のH+計算値、理論値：597.23、実測値：597.88。

工程 2：3-ベンジルオキシ-1-[tert-ブトキシカルボニル(1-メチルアリル)アミノ]-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチルカルバモイル]-4-オキソ-ピリジン-2-カルボン酸の合成：

【0380】

メチル 3-ベンジルオキシ-1-[tert-ブトキシカルボニル(1-メチルアリル)アミノ]-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチルカルバモイル]-4-オキソ-ピリジン-2-カルボキシレート(10g、16.7mmol)を、MeOH(96mL)、THF(48mL)、及び水(48mL)の混合物中に溶解した。水酸化リチウム-水和物(4.2g、41.96mmol)を添加した。得られた混合物を60℃に6時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、濃縮し、残渣をEtOAcで希釈し、1NのHClでpH約4に酸性化し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡いピンク色がかった固体を得た。得られた生成物を次の工程で直接使用した。LCMS-ESI+(m/z)：C₃₀H₃₁F₂N₃O₇のH+計算値、理論値：583.21、実測値：583.87。

工程 3：tert-ブチルN-[3-ベンジルオキシ-5-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチルカルバモイル]-2-[[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)アリル]カルバモイル]-4-オキソ-1-ピリジル]-N-(1-メチルアリル)カルバメートの合成：

【0381】

10

20

30

40

50

前工程からの残渣（7 g、12.0 mmol）を室温でDCM（60 mL）中に溶解した。この攪拌混合物に、（2R）-2-アミノブタ-3-エン-1-オール（1.57 g、18.0 mmol）、続いてEDCI・HCl（4.12 g、21.6 mmol）、HOAt（2.94 g、21.6 mmol）、及びDIEA（6.2 g、48 mmol）を添加した。新たに形成された混合物を1時間攪拌した。次いで、反応物をDCMで希釈し、10%クエン酸、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、次の工程で直接使用した。LCMS-ESI+（m/z）：C₃₄H₃₈F₂N₄O₇のH+計算値、理論値：652.27、実測値：653.03。

工程4：3-ベンジルオキシ-N5-〔（2，4-ジフルオロフェニル）メチル〕-N2-〔（1R）-1-（ヒドロキシメチル）アリル〕-1-（1-メチルアリルアミノ）-4-オキソ-ピリジン-2，5-ジカルボキサミドの合成：

【0382】

tert-ブチルN-〔3-ベンジルオキシ-5-〔（2，4-ジフルオロフェニル）メチルカルバモイル〕-2-〔〔（1R）-1-（ヒドロキシメチル）アリル〕カルバモイル〕-4-オキソ-1-ピリジル〕-N-（1-メチルアリル）カルバメート（7.8 g、12 mmol）を室温でDCM（70 mL）中に溶解し、室温で1，4-ジオキサン（70 mL）中の4NのHClで1時間処理した。反応物を濃縮し、EtOAcで希釈し、泡立たなくなるまでゆっくりと飽和重炭酸ナトリウムで塩基性化し、次いで、固体重炭酸ナトリウムを添加して、水層を飽和させた。EtOAcで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色がかった油状物を得た。得られた生成物を次の工程で直接使用した。LCMS-ESI+（m/z）：C₂₉H₃₀F₂N₄O₅のH+計算値、理論値：552.22、実測値：553.09。

工程5：5-ベンジルオキシ-N-〔（2，4-ジフルオロフェニル）メチル〕-3-〔（1R）-1-（ヒドロキシメチル）アリル〕-1-（1-メチルアリル）-4，6-ジオキソ-2H-ピリド〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-7-カルボキサミドの合成：

【0383】

3-ベンジルオキシ-N5-〔（2，4-ジフルオロフェニル）メチル〕-N2-〔（1R）-1-（ヒドロキシメチル）アリル〕-1-（1-メチルアリルアミノ）-4-オキソ-ピリジン-2，5-ジカルボキサミド（1.57 g、2.84 mmol）を室温でDCE（5.3 mL）及びアセトニトリル（5.3 mL）の混合物中に分注し、パラホルムアルデヒド（224 mg）を添加した。次いで、得られた混合物を88℃に加熱し、AcOH（0.79 mL）及びTFA（0.79 mL）の混合物を一度に素早く添加した。反応物を密封し、1時間攪拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、濃縮し、EtOAc中に再溶解し、飽和重炭酸ナトリウム、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色がかった油状物を得た。次いで、残渣をDMF（5 mL）中に溶解し、炭酸カリウム（392 mg、2.84 mmol）及び臭化ベンジル（485 mg、2.84 mmol）で処理した。次いで、反応物を70℃で2時間加熱した後、それを室温に冷却し、EtOAcと水とに分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、順相クロマトグラフィによって精製した。LCMS-ESI+（m/z）：C₃₀H₃₀F₂N₄O₅のH+計算値、理論値：564.22、実測値：565.02。

工程6：5-ベンジルオキシ-N-〔（2，4-ジフルオロフェニル）メチル〕-3-〔（1R）-1-（フルオロメチル）アリル〕-1-（1-メチルアリル）-4，6-ジオキソ-2H-ピリド〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-7-カルボキサミドの合成：

【0384】

5-ベンジルオキシ-N-〔（2，4-ジフルオロフェニル）メチル〕-3-〔（1R）-1-（ヒドロキシメチル）アリル〕-1-（1-メチルアリル）-4，6-ジオキソ-2H-ピリド〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-7-カルボキサミド（851

10

20

30

40

50

mg、1.51 mmol)をDCM(12.0 mL)中に0℃で溶解した。ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド(1.33 g、6.03 mmol)を添加した。添加後、反応物を冷浴から取り出し、周囲温度で一晩攪拌した。次いで、反応物を0℃に冷却し、飽和重炭酸ナトリウムでクエンチした。追加の重炭酸ナトリウム粉末を添加して、混合物を飽和させた。反応物をDCMで抽出し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、順相クロマトグラフィによって精製した。LCMS-ESI+(m/z): C₃₀H₂₉F₃N₄O₄のH+計算値、理論値: 566.21、実測値: 566.99。

工程7: (1S, 10R, 13R)-6-ベンジルオキシ-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-10-(フルオロメチル)-13-メチル-5,8-ジオキソ-1,2,9-トリアザトリシクロ[7.4.1.02,7]テトラデカ-3,6,11-トリエン-4-カルボキサミドの合成:

【0385】

室温のDCE(9 mL)中の5-ベンジルオキシ-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-3-[(1R)-1-(フルオロメチル)アリル]-1-(1-メチルアリル)-4,6-ジオキソ-2H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド(370 mg、0.65 mmol)の溶液をアルゴンでスパージした。Hoveyda-Grubbs II触媒HG-M720(41 mg、0.065 mmol)を添加した。混合物をアルゴンに対して更に5分間スパージし、次いで、密封し、窒素バルーン下、80℃で一晩加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、濃縮し、順相クロマトグラフィによって精製した。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 10.38(t, J=6.0 Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 7.55-7.47(m, 2H), 7.44-7.29(m, 4H), 6.89-6.76(m, 2H), 5.83(dt, J=10.8, 2.3 Hz, 1H), 5.62-5.45(m, 3H), 5.25(d, J=10.5 Hz, 1H), 5.11(d, J=14.6 Hz, 1H), 4.79-4.65(m, 1H), 4.65-4.62(m, 2H), 4.62-4.46(m, 1H), 4.26(d, J=14.6 Hz, 1H), 3.77(tp, J=6.6, 3.3 Hz, 1H), 1.41(d, J=6.6 Hz, 3H)。LCMS-ESI+(m/z): C₂₈H₂₅F₃N₄O₄のH+計算値、理論値: 538.18、実測値: 539.09。

工程8: (1S, 10R, 13R)-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-10-(フルオロメチル)-6-ヒドロキシ-13-メチル-5,8-ジオキソ-1,2,9-トリアザトリシクロ[7.4.1.02,7]テトラデカ-3,6,11-トリエン-4-カルボキサミドの合成:

【0386】

(1S, 10R, 13R)-6-ベンジルオキシ-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-10-(フルオロメチル)-13-メチル-5,8-ジオキソ-1,2,9-トリアザトリシクロ[7.4.1.02,7]テトラデカ-3,6,11-トリエン-4-カルボキサミド(20 mg、0.037 mmol)をDCM(1.5 mL)及びTFA(1.5 mL)の混合物で、室温で2時間処理した。反応物を濃縮し、DMF中に再溶解し、逆相分取HPLCによって精製した。C13での絶対配置は確認していない。¹H NMR(400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.15(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.44(td, J=9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.09-6.88(m, 2H), 5.81(dt, J=11.5, 2.3 Hz, 1H), 5.66-5.59(m, 1H), 5.54-5.41(m, 1H), 5.13(d, J=14.5 Hz, 1H), 4.80-4.55(m, 5H), 3.87(dp, J=10.1, 3.4 Hz, 1H), 1.37(d, J=6.7 Hz, 3H)。LCMS-ESI+(m/z): C₂₁H₁₉F₃N₄O₄のH+計算値、理論値: 448.14、実測値: 449.10。

工程9: (1S, 10R, 13R)-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]

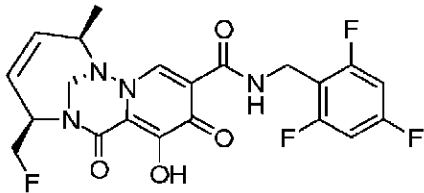
－10－（フルオロメチル）－6－ヒドロキシ－13－メチル－5，8－ジオキソ－1，2，9－トリアザトリシクロ〔7．4．1．02，7〕テトラデカ－3，6－ジエン－4－カルボキサミドの合成：

【0387】

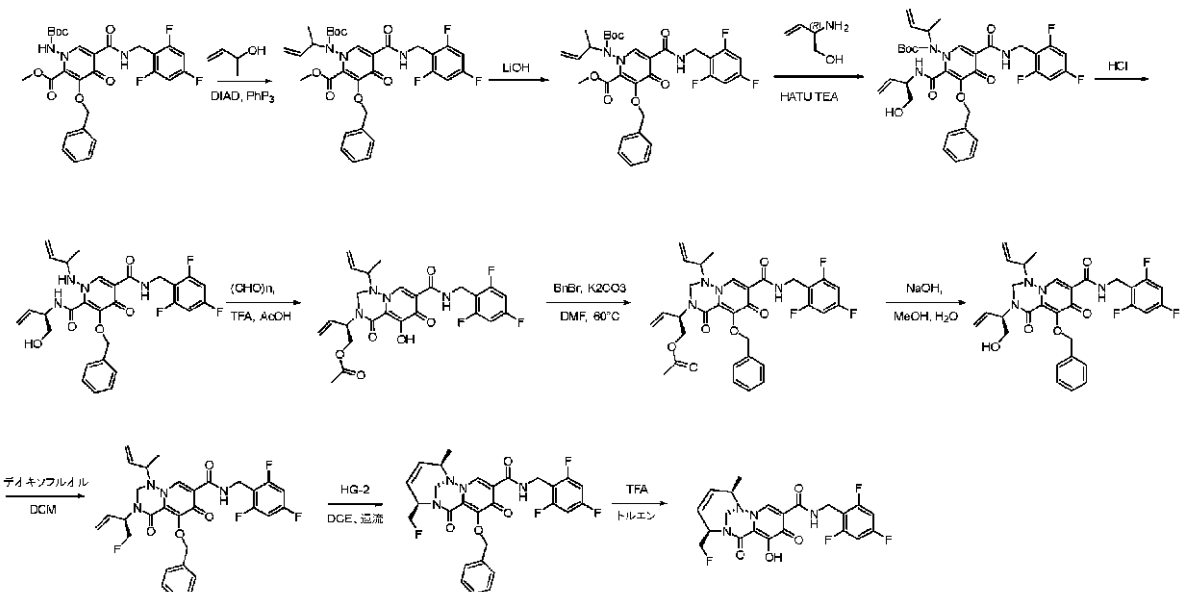
（1S，10R，13R）－6－ベンジルオキシ－N－〔（2，4－ジフルオロフェニル）メチル〕－10－（フルオロメチル）－13－メチル－5，8－ジオキソ－1，2，9－トリアザトリシクロ〔7．4．1．02，7〕テトラデカ－3，6，11－トリエン－4－カルボキサミド（20mg、0.037mmol）を室温でEtOH（20mL）中に溶解した。10％Pd/C（4mg）を添加し、反応物を脱気し、窒素で3回フラッシュし、次いで脱気し、水素で3回フラッシュした後、それを水素バルーン下で1時間水素化した。次いで、反応物を脱気し、窒素でフラッシュし、セライトを通して濾過し、濃縮し、逆相分取HPLCによって精製した。C13での絶対配置は確認していない。¹H NMR（400MHz，アセトニトリル-d₃）δ10.33（s，1H），8.45（s，1H），7.44（td，J=9.2，8.8，6.5Hz，1H），7.06－6.86（m，2H），4.79－4.39（m，7H），3.63－3.58（m，1H），1.95－1.82（m，2H），1.62（dt，J=7.1，3.5Hz，2H），1.32（d，J=7.2Hz，3H）。LCMS－ESI+（m/z）：C₂₁H₂₁F₃N₄O₄のH+計算値、理論値：450.15、実測値：451.12。

実施例50：（1S，2R，5R）－5－（フルオロメチル）－8－ヒドロキシ－2－メチル－7，9－ジオキソ－N－（2，4，6－トリフルオロベンジル）－2，5，7，9－テトラヒドロ－1，6－メタノピリド〔1，2－b〕〔1，2，5〕トリアゾニン－10－カルボキサミド（C50）の調製

【化143】



【化144】



メチル3－ベンジルオキシ－1－〔tert－ブトキシカルボニル（1－メチルアリル）アミノ〕－4－オキソ－5－〔（2，4，6－トリフルオロフェニル）メチルカルバモイル〕ピリジン－2－カルボキシレートの合成：

10

20

30

40

50

【0388】

0℃のTHF (200 ml) 中のメチル3-ベンジルオキシ-1- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -4-オキソ-5- [(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) メチルカルバモイル] ピリジン-2-カルボキシレート (10 g、17.8 mmol) に、ブター-3-エン-2-オール (1.93 g、26.7 mmol) を添加し、続いて Ph_3P (7.0 g、26.7 mmol) を添加した。次いで、DIAD (5.4 g、26.7 mmol) を5分間かけて滴下した。得られた反応混合物を0℃で5分間攪拌し、次いで、室温に温めた。反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去し、得られたクラッド材料 (crud material) をシリカゲルカラムによって精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 615.99 [M+H]⁺。

10

3-ベンジルオキシ-1- [tert-ブトキシカルボニル (1-メチルアリル) アミノ] -4-オキソ-5- [(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) メチルカルバモイル] ピリジン-2-カルボン酸の合成：

【0389】

MeOH (80 ml) 中のメチル3-ベンジルオキシ-1- [tert-ブトキシカルボニル (1-メチルアリル) アミノ] -4-オキソ-5- [(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) メチルカルバモイル] ピリジン-2-カルボキシレート (11 g、17.9 mmol) に、LiOH水溶液 (2.5 N) (43 ml、107 mmol) を添加した。反応混合物を70℃に一晩加熱した。MeOHを除去するために反応混合物を注意深く濃縮した。残渣を希釈し、いくらかの水ですすぎ、1 NのHClでpH=3に酸性化した。EtOAcを抽出のために添加した。有機相を分離した。水層を更なるEtOAcで抽出した。合わせた有機相を水及び食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標記化合物を得た。粗材料を次の工程に進めた。MS (m/z) 601.84 [M+H]⁺。

20

tert-ブチルN- [3-ベンジルオキシ-2- [[(1R) -1- (ヒドロキシメチル) アリル] カルバモイル] -4-オキソ-5- [(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) メチルカルバモイル] -1-ピリジル] -N- (1-メチルアリル) カルバメートの合成：

【0390】

DMF (50 ml) 中の3-ベンジルオキシ-1- [tert-ブトキシカルボニル (1-メチルアリル) アミノ] -4-オキソ-5- [(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) メチルカルバモイル] ピリジン-2-カルボン酸 (11.2 g、18.6 mmol) に、DIEA (16.2 ml、93.1 mmol) を添加し、続いてHATU (9.2 g、24.2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、(2R) -2-アミノブター-3-エン-1-オール、塩酸塩 (2.9 g、24.2 mmol) を反応混合物に添加した。2時間後に、反応混合物をEtOAcで希釈し、LiCl水溶液で洗浄した。水層をEtOAc (1×) で抽出した。合わせた有機相を水 (1×) で洗浄した。有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して、粗製物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 670.86 [M+H]⁺。

30

3-ベンジルオキシ-N2- [(1R) -1- (ヒドロキシメチル) アリル] -1- (1-メチルアリルアミノ) -4-オキソ-N5- [(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) メチル] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミドの合成：

40

【0391】

tert-ブチルN- [3-ベンジルオキシ-2- [[(1R) -1- (ヒドロキシメチル) アリル] カルバモイル] -4-オキソ-5- [(2, 4, 6-トリフルオロフェニル) メチルカルバモイル] -1-ピリジル] -N- (1-メチルアリル) カルバメート (XX-3) (10 g、14.9 mmol) を室温でDCM (50 ml) 中に溶解した。HCl (ジオキサン中に4 M) (11.2 mL、44.7 mmol) を添加した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。LCMSは、反応が終わったことを示す。従って、次いで反応混合物を濃縮乾固させた。次いで、残渣をEtOAcと NaHCO_3 水溶液とに分

50

配した。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機相を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、標記化合物を得た。MS (m/z) 571.06 [M+H]⁺。

DMF中の5-ヒドロキシ-3-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)アリル]-1-(1-メチルアリル)-4,6-ジオキソ-N-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]-2H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド(2g、4.06mmol)の合成、ブロモメチルベンゼンを添加した。

【0392】

CAN(5mL)及びDCE(5mL)中の20mLのマイクロ波反応ウイルス中の3-ベンジルオキシ-N2-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)アリル]-1-(1-メチルアリルアミノ)-4-オキソ-N5-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド(XX-4)(0.89g、1.56mmol)に、パラホルムアルデヒド(93.1mg、3.04mmol)、AcOH(0.5mL)を添加し、続いてTFA(0.5mL)を添加した。添加後にウイルスに蓋をし、それを89℃で一晩加熱した。LCMSは完全な反応を示した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空下で除去して、標記化合物の粗材料を得、粗製物を次の工程に進めた。MS (m/z) 535.1 [M+H]⁺。

[(2R)-2-[5-ベンジルオキシ-1-(1-メチルアリル)-4,6-ジオキソ-7-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチルカルバモイル]-2H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-3-イル]ブタ-3-エニル]アセテートの合成：

【0393】

DMF中の5-ヒドロキシ-3-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)アリル]-1-(1-メチルアリル)-4,6-ジオキソ-N-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]-2H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド(2g、4.06mmol)に、ブロモメチルベンゼン(XX-5)(2.08g、12.2mmol)を添加し、続いて炭酸カリウム(2.93g、21.2mmol)を添加した。反応混合物を60℃で一晩撹拌した。LCMSは完全な反応を示した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を真空下で除去して、粗材料を得た。MS (m/z) 625 [M+H]⁺。

5-ベンジルオキシ-3-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)アリル]-1-(1-メチルアリル)-4,6-ジオキソ-N-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]-2H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミドの合成：

【0394】

MeOH(100mL)中の粗[(2R)-2-[5-ベンジルオキシ-1-(1-メチルアリル)-4,6-ジオキソ-7-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチルカルバモイル]-2H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-3-イル]ブタ-3-エニル]アセテート(7.61g、12.2mmol)に、NaOH(1N)(63mL、63.3mmol)を添加した。この混合物を室温で30分間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。溶媒を真空下で除去し、得られた残渣をEtOAc中で希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗材料をシリカゲルカラムによって精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 583.01 [M+H]⁺。

5-ベンジルオキシ-3-[(1R)-1-(フルオロメチル)アリル]-1-(1-メチルアリル)-4,6-ジオキソ-N-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]-2H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミドの合成：

【0395】

10

20

30

40

50

0℃で、DCM (8 ml) 中の5-ベンジルオキシ-3-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)アリル]-1-(1-メチルアリル)-4,6-ジオキソ-N-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]-2H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド(XX-7) (0.82 g、1.41 mmol) に、トルエン (2.7 N) (5.21 ml、14.1 mmol) 中のデオキソフルオルを添加し、次いで、混合物をゆっくりと室温に温め、それを一晩攪拌した。反応混合物を氷冷したNaHCO₃に添加し、次いで、DCMで抽出した。DCM相をMgSO₄で乾燥させ、粗製物をシリカゲルカラムによって精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 585.03 [M+H]⁺。

(1S, 10R, 13R)-6-ベンジルオキシ-10-(フルオロメチル)-13-メチル-5,8-ジオキソ-N-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]-1,2,9-トリアザトリシクロ[7.4.1.02,7]テトラデカ-3,6,11-トリエン-4-カルボキサミドの合成：

【0396】

5-ベンジルオキシ-3-[(1R)-1-(フルオロメチル)アリル]-1-(1-メチルアリル)-4,6-ジオキソ-N-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]-2H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド(XX-9) (0.41 g、0.7 mmol) をDEC (25 ml) 中に溶解し、真空によって脱気し、次いで室温でN₂ (3×) を再充填した。次いで、触媒HG-IIを溶液の中に添加し、80℃で通気針を用いてアルゴンで1.5時間フラッシュした。その後、通気針を取り外し、反応物をアルゴンバルーンを用いて80℃で一晩攪拌した。LCMSは完全な反応を示し、溶媒を真空下で除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムによって精製して、標記化合物(XX-9)を得た。MS (m/z) 556.94 [M+H]⁺。

(1S, 2R, 5R)-5-(フルオロメチル)-8-ヒドロキシ-2-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(C50)の合成：

【0397】

トルエン (2 ml) 中の(1S, 10R, 13R)-6-ベンジルオキシ-10-(フルオロメチル)-13-メチル-5,8-ジオキソ-N-[(2,4,6-トリフルオロフェニル)メチル]-1,2,9-トリアザトリシクロ[7.4.1.02,7]テトラデカ-3,6,11-トリエン-4-カルボキサミド (80 mg、0.144 mmol) に、TFA (2 ml) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSは完全な反応を示した。溶媒を真空下で除去し、得られた材料を分取HPLCによって精製して、標記化合物(51)を得た。MS (m/z) 467 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.19 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 6.75-6.68 (m, 3H), 5.88 (dt, J=11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.65 (dt, J=11.4, 3.5 Hz, 1H), 5.49 (dd, J=32.6, 3.1 Hz, 1H), 5.26 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.84 (dd, J=9.9, 3.3 Hz, 1H), 4.77-4.66 (m, 3H), 4.67-4.55 (m, 2H), 3.80 (dq, J=6.7, 3.4 Hz, 1H), 1.43 (d, J=6.7 Hz, 3H)。

実施例51：(1S, 2R, 5R)-5-(フルオロメチル)-8-ヒドロキシ-2-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(C51)の調製

10

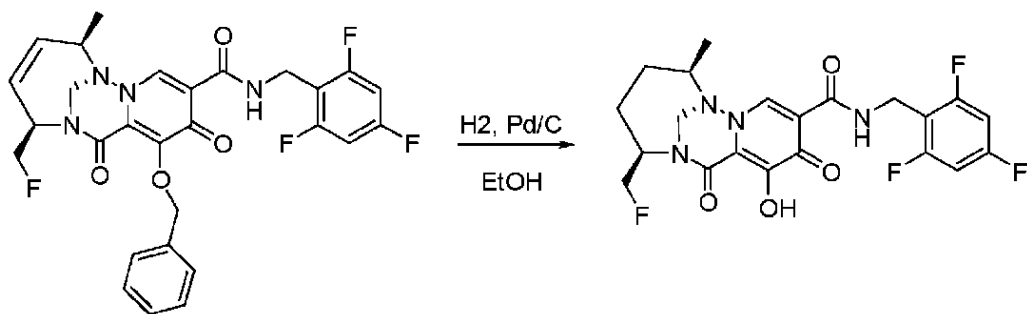
20

30

40

50

【化 1 4 5】



10

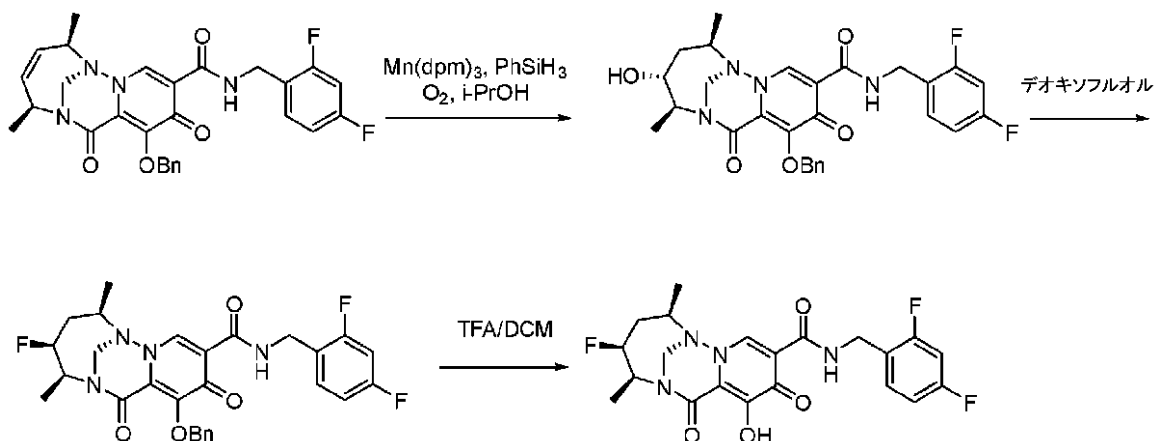
【0 3 9 8】

(1S, 10R, 13R) - 6 - ベンジルオキシ - 10 - (フルオロメチル) - 13 - メチル - 5, 8 - ジオキソ - N - [(2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) メチル] - 1, 2, 9 - トリアザトリシクロ [7. 4. 1. 02, 7] テトラデカ - 3, 6, 11 - トリエン - 4 - カルボキサミド (実施例 50 からの) (520 mg、0.93 mmol) を EtOH (100 ml) 中に溶解し、次いで Pd/C (10 重量%) (7.8 mg、0.09 mmol) を添加した。次いで、混合物を真空にし、H₂ で 3 回再充填した。反応物を H₂ 下で 2 時間攪拌した。LCMS は完全な反応を示した。反応混合物をセライトで濾過して、Pd/C を除去し、溶媒を真空下で除去した。得られた粗材料を分取 HPLC によって精製して、標記化合物 (XX) を得た。MS (m/z) 469.11 [M+H]⁺ 1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 10.37 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 6.82 - 6.59 (m, 2H), 4.79 - 4.44 (m, 7H), 3.64 - 3.39 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.14 - 1.86 (m, 1H), 1.71 - 1.61 (m, 2H), 1.38 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

20

実施例 52: (1S, 2R, 4S, 5S) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (C52) の調製:

【化 1 4 6】



30

40

工程 1: (1S, 2R, 4R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製:

【0 3 9 9】

イソプロピルアルコール (5 mL) 中の、実施例 29 に従って調製した (1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2, 5 - ジメ

50

チルー 7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (455 mg、0.85 mmol) の溶液をアルゴンでバージした。添加したフェニルシラン (189 mg、1.75 mmol) 及びトリス (2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオナト) マンガン (III) (16 mg、0.026 mmol) の溶液に。反応混合物を酸素バールン下、室温で1日攪拌した。次いで、10%チオ硫酸ナトリウム溶液を添加することによって反応をクエンチし、混合物を EtOAc で抽出した。有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0~100%ヘキサン/EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製して、標記生成物を得た。MS (m/z) 539.03 [M+H]⁺。

10

工程2: (1S, 2R, 4S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

[0400]

DCM (2 mL) 中の (1S, 2R, 4R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (20 mg、0.037 mmol) の溶液に、トルエン (50%、0.041 mL、0.11 mmol) 中のデオキソフルオル溶液を0℃で添加した。反応混合物を0℃で15分間攪拌し、飽和NaHCO₃ 溶液を添加することによって反応物をクエンチした。混合物をDCMで抽出し、有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (0~100%ヘキサン/EtOAc で溶出する) によって精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 540.92 [M+H]⁺。

20

工程3: (1S, 2R, 4S, 5S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

[0401]

DCM (1 mL) 中の (1S, 2R, 4S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (13 mg、0.024 mmol) の溶液に、TFA (1 mL) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、水中の5~100%アセトニトリルで溶出する逆相HPLCによって残渣を精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 451.12 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.45 (td, J=8.5, 6.4 Hz, 1H), 7.04-6.90 (m, 2H), 5.13-5.03 (m, 1H), 5.03-4.91 (m, 2H), 4.73 (d, J=15.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 2.42 (dt, J=15.8, 7.7 Hz, 1H), 2.01-1.84 (m, 1H), 1.52 (dd, J=7.1, 1.7 Hz, 3H), 1.41 (dd, J=7.1, 2.7 Hz, 3H)。

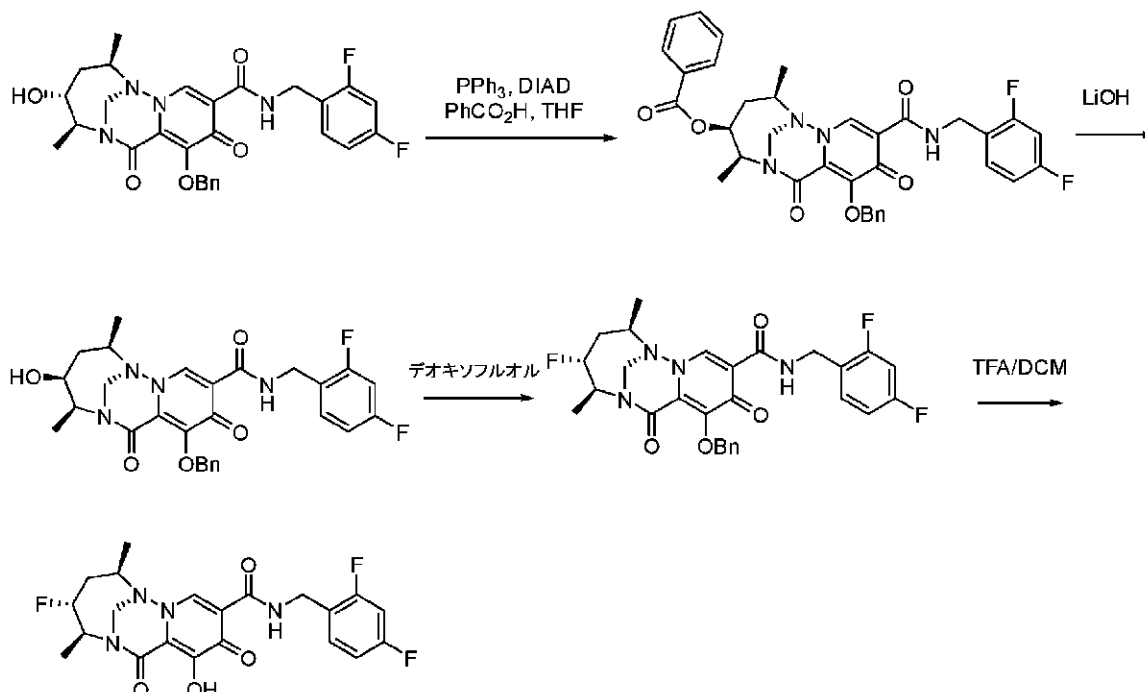
30

40

実施例53: (1S, 2R, 4R, 5S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C53) の調製

50

【化 1 4 7】



工程 1：(1S, 2R, 4S, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 10 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 4 - イルベンゾエートの調製：

【0402】

実施例 52 に従って調製した、THF (2 mL) 中の (1S, 2R, 4R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (36.0 mg、0.067 mmol) の溶液に、安息香酸 (24.5 mg、0.201 mmol)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (40.6 mg、0.201 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (53 mg、0.201 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、EtOAc で抽出した。有機相を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0 ~ 100% ヘキサン / EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製して、標記生成物を得た。MS (m/z) 643.02 [$\text{M} + \text{H}$]⁺。

工程 2：(1S, 2R, 4S, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製：

【0403】

MeOH (2 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の (1S, 2R, 4S, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 10 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 4 - イルベンゾエート (15 mg、0.023 mmol) の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.80 mg、0.117 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を飽和 NaHCO_3 で洗浄し、EtOAc で抽出し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、精製することなく次の工程に使用した。

工程 3 ~ 4：(1S, 2R, 4R, 5S) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 4

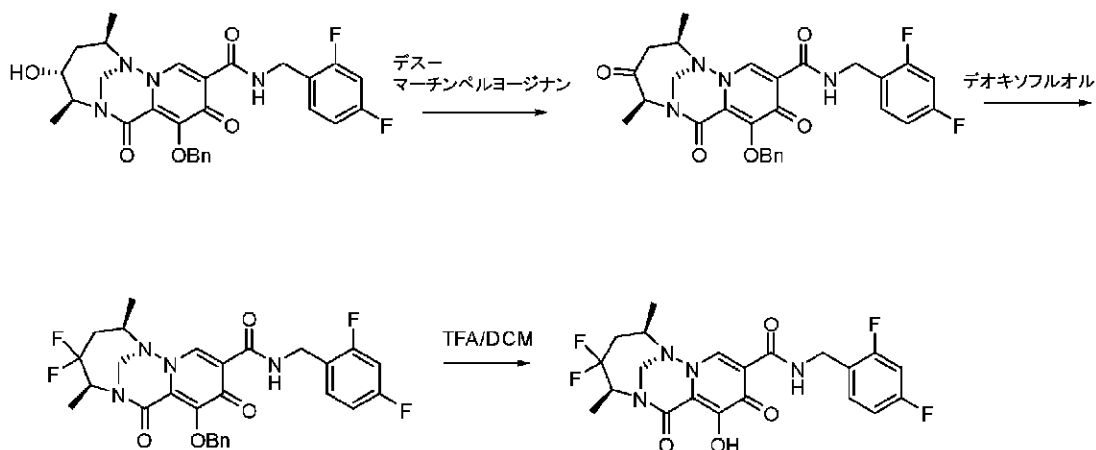
ーフルオロ-8-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

【0404】

(1S, 2R, 4S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの代わりに(1S, 2R, 4R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドを使用したことを除いて、(1S, 2R, 4R, 5S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-8-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドを実施例52と同様に調製した。MS (m/z) 451.11 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 7.04-6.90 (m, 2H), 5.13-5.03 (m, 1H), 5.03-4.91 (m, 2H), 4.72 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.42 (dt, J = 15.7, 7.9 Hz, 1H), 2.00-1.84 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 3H), 1.41 (dd, J = 7.0, 2.7 Hz, 3H)。

実施例54: (1S, 2R, 5S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-4,4-ジフルオロ-8-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (C54) の調製

【化148】



工程1: (1S, 2R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,5-ジメチル-4,7,9-トリオキソ-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

【0405】

DCM (2.0 mL) 中の(1S, 2R, 4R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (60 mg、0.11 mmol) の溶液に、デスマーチンペルヨージナン (94.5 mg、0.223 mmol) を0℃で添

加した。次いで、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を1Nの $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を添加することによってクエンチし、混合物を飽和 NaHCO_3 によって洗浄し、DCMで抽出した。有機相を分離し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0～100%ヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 537.09 [M+H]⁺。

工程2：(1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 4, 4-ジフルオロ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製：

【0406】

0℃のDCM (2.0 mL) 中の(1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2, 5-ジメチル-4, 7, 9-トリオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (35 mg, 0.065 mmol) の溶液に、トルエン中のデオキソフルオル溶液 (50%, 0.072 mL, 0.20 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。反応混合物に、トルエン (50%, 0.072 mL, 0.20 mmol) 中の更なるデオキソフルオル溶液を添加し、室温で攪拌した。1日後、混合物に、トルエン (50%, 0.072 mL, 0.20 mmol) 中の更なるデオキソフルオル溶液を添加した。反応混合物を室温で約2週間攪拌した。飽和 NaHCO_3 を添加することによって反応物をクエンチし、DCMで抽出した。有機相を分離し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0～100%ヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 559.09 [M+H]⁺。

工程3：(1S, 2R, 5S) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 4, 4-ジフルオロ-8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製：

【0407】

DCM (1 mL) 及びTFA (1 mL) 中の(1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 4, 4-ジフルオロ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (13 mg, 0.023 mmol) の溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、5～100%アセトニトリル/水で溶出する逆相HPLCによって残渣を精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 469.26 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.23 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.38 (td, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 6.90-6.78 (m, 2H), 5.06 (dp, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H), 4.83-4.56 (m, 4H), 3.37 (tt, J = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 2.42-2.21 (m, 2H), 1.52 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 3H), 1.44 (dd, J = 7.3, 2.6 Hz, 3H)。

実施例55：(1S, 2R, 5S) - 4-フルオロ-8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N - (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C55) の調製

10

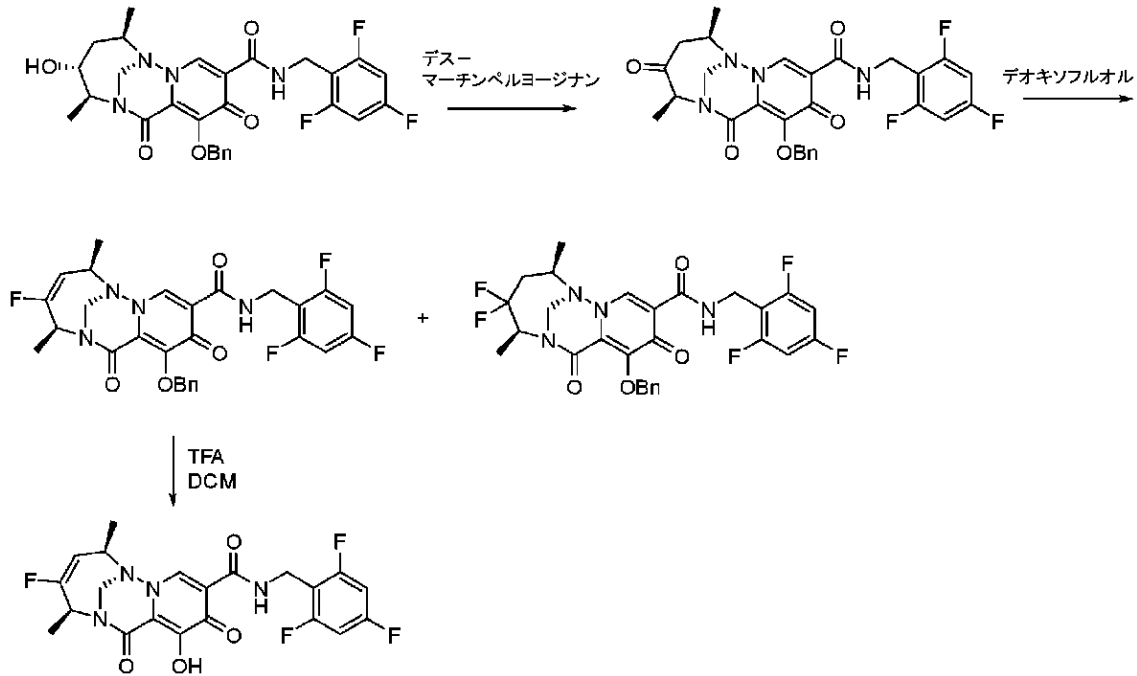
20

30

40

50

【化 1 4 9】



10

20

【0 4 0 8】

(1S, 2R, 4R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 4-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの代わりに (1S, 2R, 4R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N - (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを使用し、(1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4-フルオロ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N - (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドがフッ素化反応の副生成物であったことを除いて、(1S, 2R, 5S) - 4-フルオロ-8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N - (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを、実施例 54 を調製する方法と同様の方法で調製した。MS (m/z) 467.17 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 10.47 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.33-5.14 (m, 2H), 4.79 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 3.92 (dq, J = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 3H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

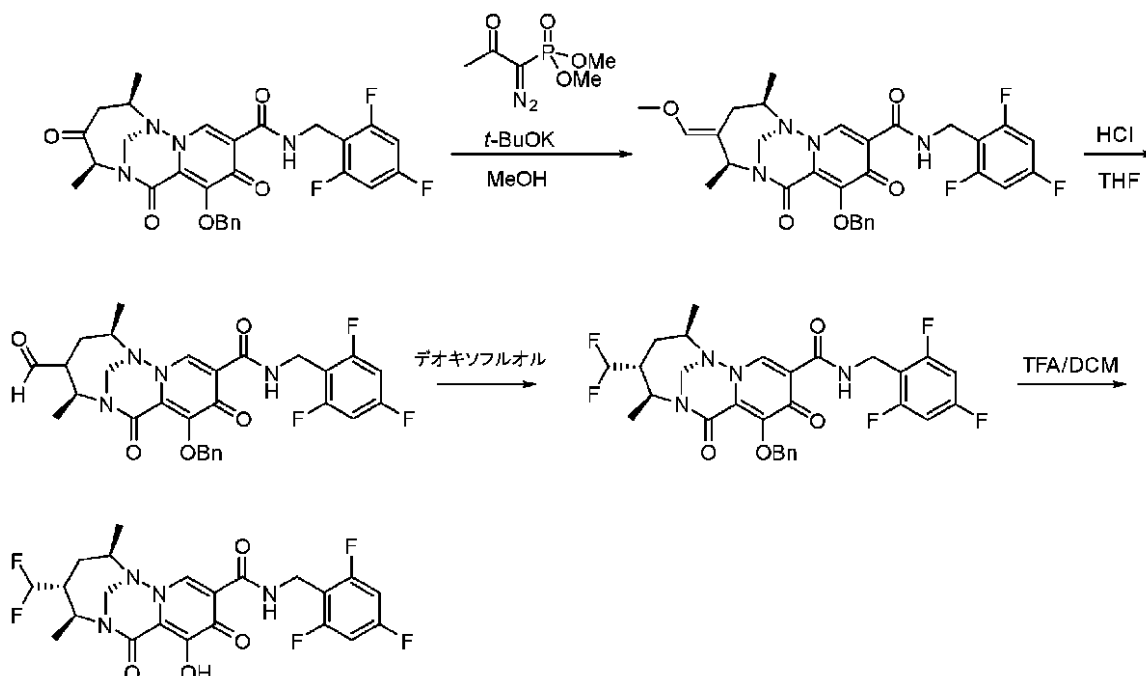
30

40

実施例 56: (1S, 2R, 4R, 5S) - 4 - (ジフルオロメチル) - 8 - ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N - (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C56) の調製

50

【化 1 5 0】



10

20

工程 1：(1*S*, 2*R*, 5*S*, *E*)－8－(ベンジルオキシ)－4－(メトキシメチレン)－2, 5－ジメチル－7, 9－ジオキサ－*N*－(2, 4, 6－トリフルオロベンジル)－2, 3, 4, 5, 7, 9－ヘキサヒドロ－1, 6－メタノピリド [1, 2－*b*] [1, 2, 5] トリアゾニン－10－カルボキサミドの調製：

【0 4 0 9】

メタノール (1. 5 mL) 中の (1*S*, 2*R*, 5*S*)－8－(ベンジルオキシ)－2, 5－ジメチル－4, 7, 9－トリオキサ－*N*－(2, 4, 6－トリフルオロベンジル)－2, 3, 4, 5, 7, 9－ヘキサヒドロ－1, 6－メタノピリド [1, 2－*b*] [1, 2, 5] トリアゾニン－10－カルボキサミド (120 mg、0. 22 mmol) の溶液に、1－ジアゾ－1－ジメトキシホスホリルプロパン－2－オン (96 mg、0. 5 mmol) 及びカリウム *tert*－ブトキシド (85 mg、0. 76 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を 0℃ で 45 分間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、EtOAc で抽出し、有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0～100% ヘキサン／EtOAc で溶出するシリカゲルカラムによって精製して、標記化合物を得た。MS (*m/z*) 583. 06 [*M*+*H*]⁺。

30

工程 2：(1*S*, 2*R*, 5*S*)－8－(ベンジルオキシ)－4－ホルミル－2, 5－ジメチル－7, 9－ジオキサ－*N*－(2, 4, 6－トリフルオロベンジル)－2, 3, 4, 5, 7, 9－ヘキサヒドロ－1, 6－メタノピリド [1, 2－*b*] [1, 2, 5] トリアゾニン－10－カルボキサミドの調製：

【0 4 1 0】

(1*S*, 2*R*, 5*S*, *E*)－8－(ベンジルオキシ)－4－(メトキシメチレン)－2, 5－ジメチル－7, 9－ジオキサ－*N*－(2, 4, 6－トリフルオロベンジル)－2, 3, 4, 5, 7, 9－ヘキサヒドロ－1, 6－メタノピリド [1, 2－*b*] [1, 2, 5] トリアゾニン－10－カルボキサミド (30 mg、0. 051 mmol) を、マイクロ波バイアル内で、THF (1. 5 mL) 及び 1*N* の HCl (1. 5 mL) で処理した。次いで、バイアルを密封し、55℃ に 1 日加熱した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、EtOAc に抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。0～100% EtOAc／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製した。MS (*m/z*) 569. 07 [*M*+*H*]⁺。

40

工程 3：(1*S*, 2*R*, 4*R*, 5*S*)－8－(ベンジルオキシ)－4－(ジフルオロメ

50

チル) - 2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

【0411】

DCM (2.0 mL) 中の (1S, 2R, 5S) - 8-(ベンジルオキシ) - 4-ホルミル-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (15 mg, 0.026 mmol) の溶液に、トルエン (50%, 23 mg, 0.053 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ を 0°C でゆっくり添加することによって反応物をクエンチし、DCM 中に抽出した。有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ、0~100% EtOAc / ヘキサンによって残渣を精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 591.06 [M+H]⁺。

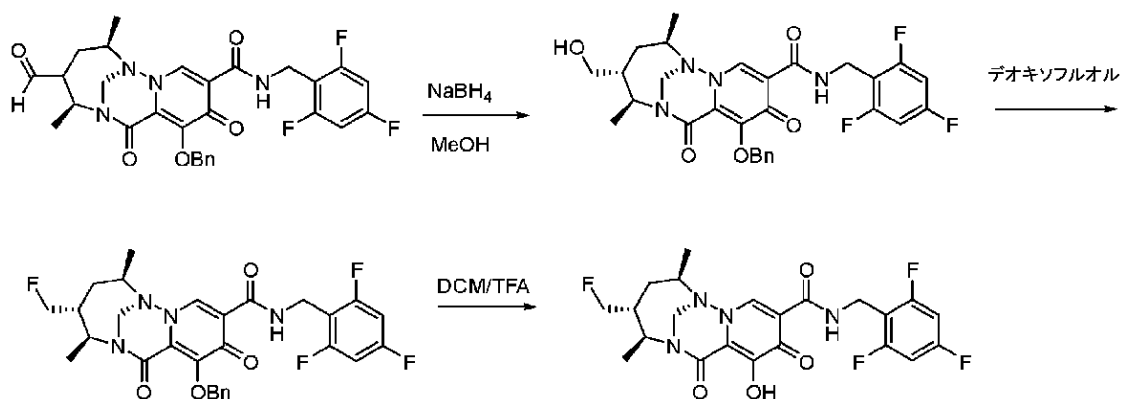
工程 4: 調製 (1S, 2R, 4R, 5S) - 4-(ジフルオロメチル) - 8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド:

【0412】

DCM (0.5 mL) 及び TFA (0.5 mL) 中の (1S, 2R, 4R, 5S) - 8-(ベンジルオキシ) - 4-(ジフルオロメチル) - 2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (5 mg, 0.0085 mmol) の溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、5~100% アセトニトリル / 水で溶出する逆相 HPLC によって残渣を精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 501.22 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.49 (s, 1H), 6.98-6.85 (m, 2H), 6.02 (td, J = 56.0, 2.8 Hz, 1H), 4.83-4.59 (m, 5H), 3.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.47 (td, J = 8.3, 7.7, 2.8 Hz, 1H), 1.68 (dd, J = 6.1, 3.3 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 57: (1S, 2R, 4R, 5S) - 4-(フルオロメチル) - 8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C57) の調製

【化151】



工程 1: (1S, 2R, 4R, 5S) - 8-(ベンジルオキシ) - 4-(ヒドロキシメチル) - 2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

10

20

30

40

50

【0413】

0℃のMeOH (5 mL) 中の (1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4 - ホルミル - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (20 mg, 0.035 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.65 mg, 0.017 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃で 15 分間攪拌した。反応が終了した後、飽和 NaHCO₃ を添加することによって反応物をクエンチし、DCM で抽出した。有機物を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を精製することなく次の工程で使用した。MS (m/z) 571.22 [M+H]⁺。

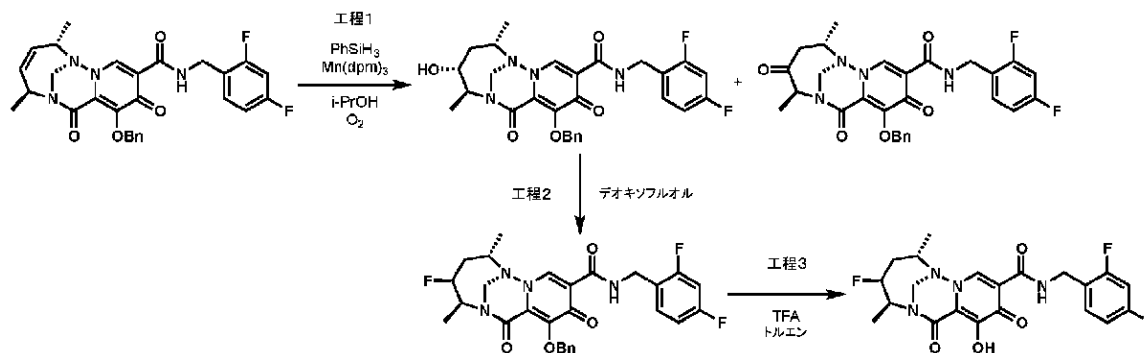
工程 2 ~ 3: (1S, 2R, 4R, 5S) - 4 - (フルオロメチル) - 8 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製:

【0414】

(1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4 - ホルミル - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドの代わりに (1S, 2R, 4R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドを使用したことを除いて、(1S, 2R, 4R, 5S) - 4 - (フルオロメチル) - 8 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドを、実施例 56 と同様の方法で調製した。MS (m/z) 483.29 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.48 (s, 1H), 6.97 - 6.85 (m, 2H), 4.87 - 4.72 (m, 2H), 4.69 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.59 - 4.30 (m, 3H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 2.28 (dddd, J = 21.6, 16.5, 10.9, 5.9 Hz, 1H), 1.73 (ddd, J = 14.5, 10.7, 3.4 Hz, 1H), 1.61 (dd, J = 15.5, 3.2 Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 7.0, 4.4 Hz, 6H)。

実施例 58: (1S, 2S, 4S, 5S) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (C58) の調製

【化152】



工程 1: (1S, 2S, 4R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - フルオロ - 8 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4

， 5， 7， 9-ヘキサヒドロ-1， 6-メタノピリド [1， 2-b] [1， 2， 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製：

【0415】

i-PrOH (14 mL) 中の実施例30からの (1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (0.576 mmol, 300 mg) の溶液をアルゴンで10分間スパージし、次いでフェニルシラン (2当量、1.15 mmol, 140 μ L) 及びトリス (2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオナト) マンガン (III) (0.03当量、0.017 mmol, 10.5 mg) で処理し、酸素のバルーンを取り付けた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、この時点で追加のフェニルシラン (1当量、0.576 mmol, 70 μ L) 及びトリス (2, 2, 6, 6-テトラメチル-3, 5-ヘプタンジオナト) マンガン (III) (0.03当量、0.017 mmol, 10.5 mg) を添加した。更に24時間攪拌した後、反応混合物を10%チオ硫酸ナトリウムでクエンチし、EtOAc (2 $\times$) に抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中0~100% EtOAc) によって精製して、(1S, 2S, 4R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド及び (1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2, 5-ジメチル-4, 7, 9-トリオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。アルコール：(MS (m/z) 539.15 [M+H]⁺)。ケトン：(MS (m/z) 537.07 [M+H]⁺)。

工程2：(1S, 2S, 4S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製：

【0416】

ポリプロピレンチューブ内のCH₂Cl₂ (0.3 mL) 中の (1S, 2S, 4R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (0.033 mmol, 18 mg) の溶液を、[ビス (2-メトキシエチル) アミノ] 硫黄トリフルオリド (トルエン中2.7 M、2当量、0.067 mmol, 25 μ L) で処理し、密封した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウムで注意深くクエンチし、次いでEtOAc (3 $\times$) 中に抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を更に精製することなく直接続行した。MS (m/z) 541.16 [M+H]⁺。

工程3：(1S, 2S, 4S, 5S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製：

【0417】

粗 (1S, 2S, 4S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4-フルオロ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの溶液をトルエン (0.5 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) で処理し、次いで室温で7時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC (水

10

20

30

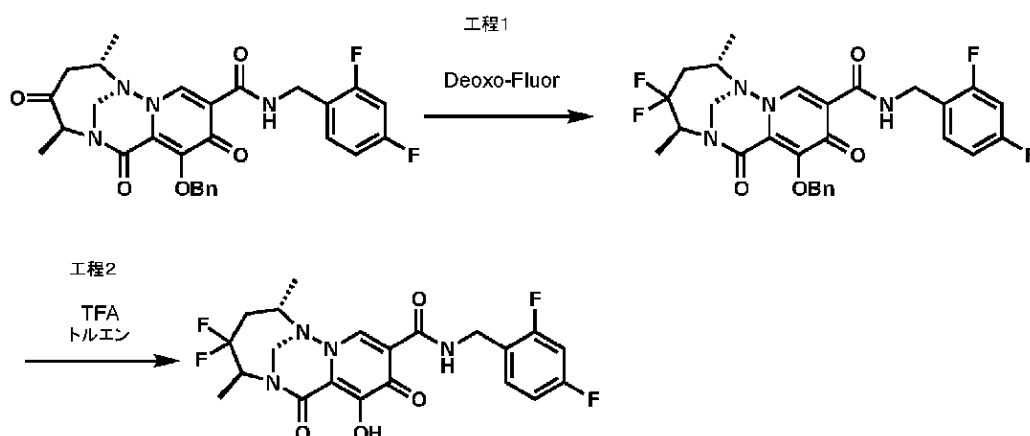
40

50

中10～100% MeCN、0.1% TFA) によって精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 451.23 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.47 (s, 1H), 7.44 (td, J=8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.01–6.88 (m, 2H), 5.08 (ddd, J=48.4, 6.7, 5.0 Hz, 1H), 4.97–4.89 (m, 1H), 4.89–4.75 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.01 (ddt, J=14.6, 7.8, 3.9 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J=16.1, 6.7, 1.8 Hz, 1H), 1.67 (ddd, J=35.4, 16.1, 11.7 Hz, 1H), 1.42 (dd, J=7.2, 2.3 Hz, 3H), 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3H)。

実施例59: (1S, 2S, 5S)–N–(2, 4–ジフルオロベンジル)–4, 4–ジフルオロ–8–ヒドロキシ–2, 5–ジメチル–7, 9–ジオキソ–2, 3, 4, 5, 7, 9–ヘキサヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミド C (59) の調製

【化153】



工程1: (1S, 2S, 5S)–8–(ベンジルオキシ)–N–(2, 4–ジフルオロベンジル)–4, 4–ジフルオロ–2, 5–ジメチル–7, 9–ジオキソ–2, 3, 4, 5, 7, 9–ヘキサヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミドの調製:

【0418】

実施例58に従って調製した、ポリプロピレンチューブ内のCH₂Cl₂ (0.65 mL) 中の (1S, 2S, 5S)–8–(ベンジルオキシ)–N–(2, 4–ジフルオロベンジル)–4, 4–ジフルオロ–2, 5–ジメチル–4, 7, 9–トリオキソ–2, 3, 4, 5, 7, 9–ヘキサヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミド (0.065 mmol, 35 mg) の溶液を、[ビス(2–メトキシエチル) アミノ] 硫黄トリフルオリド (トルエン中2.7 M、2当量、0.13 mmol, 50 μ L) で処理し、密封した。室温で一晩攪拌した後、追加部分 [ビス(2–メトキシエチル) アミノ] 硫黄トリフルオリド (トルエン中2.7 M、2当量、0.13 mmol, 50 μ L) を添加した。更に3時間後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウムで注意深くクエンチし、次いでEtOAc (3 $\times$) 中に抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を更に精製することなく直接進めた。MS (m/z) 559.10 [M+H]⁺。

工程2: (1S, 2S, 5S)–N–(2, 4–ジフルオロベンジル)–4, 4–ジフルオロ–8–ヒドロキシ–2, 5–ジメチル–7, 9–ジオキソ–2, 3, 4, 5, 7, 9–ヘキサヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミドの調製:

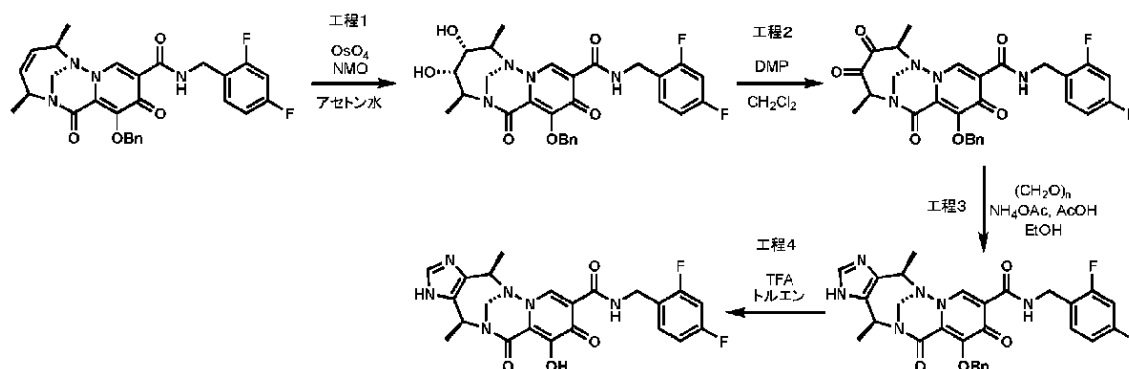
【0419】

粗 (1S, 2S, 5S)–8–(ベンジルオキシ)–N–(2, 4–ジフルオロベンジル)–4, 4–ジフルオロ–2, 5–ジメチル–7, 9–ジオキソ–2, 3, 4, 5, 7

、9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの溶液をトルエン(1mL)及びトリフルオロ酢酸(1mL)で処理し、次いで室温で7時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC(水中10~100%MeCN、0.1%TFA)によって精製して、標記化合物を得た。MS(m/z)469.23[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄)δ8.45(s,1H),7.50-7.41(m,1H),7.03-6.91(m,2H),5.08-4.96(m,1H),4.97-4.79(m,2H),4.65(s,2H),4.04-3.92(m,1H),2.41-2.10(m,2H),1.45(dd,J=7.2,2.0Hz,3H),1.23(d,J=6.9Hz,3H)。

実施例60:(4R,5S,13S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4,13-ジメチル-9,11-ジオキソ-4,9,11,13-テトラヒドロ-1H-5,12-メタノイミダゾ[4,5-g]ピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-8-カルボキサミド(C60)の調製

【化154】



工程1、(1S,2R,3R,4S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-3,4-ジヒドロキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

【0420】

実施例29に従って調製した、アセトン(10mL)及び水(1.25mL)中の(1S,2R,5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(0.48mmol、250mg)の溶液を0℃に冷却し、次いでN-メチルモルホリンN-オキシドの溶液(水中50重量%、1.1当量、0.528mmol、110μL)及び四酸化オスミウムの溶液(tert-ブタノール中2.5重量%、0.04当量、0.019mmol、195μL)で処理した。反応混合物を室温にゆっくり温め、4日間撹拌し、次いで10%亜硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、1/1のEtOAc/n-BuOH(2×)中に抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィ(DCM中0~20%MeOH)によって精製した。MS(m/z)555.12[M+H]⁺。

工程2:(1S,2R,5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,5-ジメチル-3,4,7,9-テトラオキソ-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

【0421】

CH₂Cl₂(3mL)中の(1S,2R,3R,4S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-3,4-ジヒドロキシ-2,5-ジメチル

ー7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (0.283 mmol、157 mg) の溶液を、デス-マーチンペルヨージナン (3当量、0.85 mmol、360 mg) で処理した。反応混合物を10%チオ硫酸ナトリウムでクエンチし、EtOAc中に抽出し、飽和重炭酸ナトリウム (3×) 及び食塩水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM中0~20% MeOH) によって精製した。MS (m/z) 569.18 [M+H₃O]⁺。

工程3: (4R, 5S, 13S)-10-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4, 13-ジメチル-9, 11-ジオキソ-4, 9, 11, 13-テトラヒドロ-1H-5, 12-メタノイミダゾ [4, 5-g] ピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-8-カルボキサミドの調製:

[0422]

EtOH (0.5 mL) 中の (1S, 2R, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2, 5-ジメチル-3, 4, 7, 9-テトラオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (0.054 mmol、30 mg) の溶液を、パラホルムアミド (1.5当量、0.082 mmol、7.4 mg)、酢酸アンモニウム (3当量、0.16 mmol、12.6 mg)、及び酢酸 (0.5当量、0.027 mmol、1.6 μ L) で処理し、次いで室温で72時間攪拌した。次いで、反応物を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、EtOAc (3×) 中に抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を更に精製することなく次の工程に進めた。MS (m/z) 561.23 [M+H]⁺。

工程4: (4R, 5S, 13S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-10-ヒドロキシ-4, 13-ジメチル-9, 11-ジオキソ-4, 9, 11, 13-テトラヒドロ-1H-5, 12-メタノイミダゾ [4, 5-g] ピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-8-カルボキサミドの調製:

[0423]

粗 (4R, 5S, 13S)-10-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-4, 13-ジメチル-9, 11-ジオキソ-4, 9, 11, 13-テトラヒドロ-1H-5, 12-メタノイミダゾ [4, 5-g] ピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-8-カルボキサミドの溶液をトルエン (1 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理し、次いで室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、分取HPLC (水中10~100% MeCN、0.1% TFA) によって精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 471.21 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.12 (t, J=5.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 5.86 (q, J=7.0 Hz, 1H), 5.06 (d, J=14.9 Hz, 1H), 4.79 (d, J=14.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.55-4.45 (m, 1H), 1.65 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.60 (d, J=7.2 Hz, 3H)。

実施例61: (1S, 2R, 3S, 4R, 5S)-8-ヒドロキシ-3, 4-ジメトキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C61) の調製

10

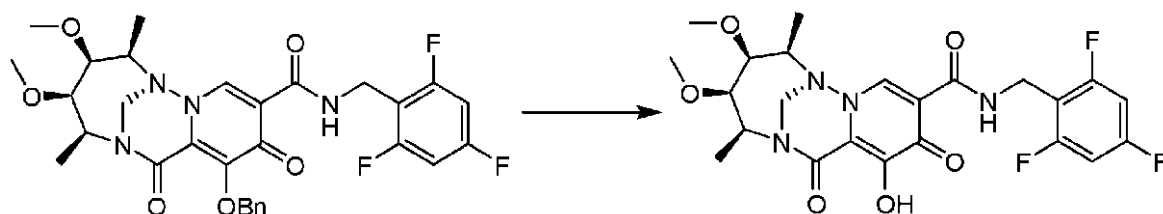
20

30

40

50

【化155】

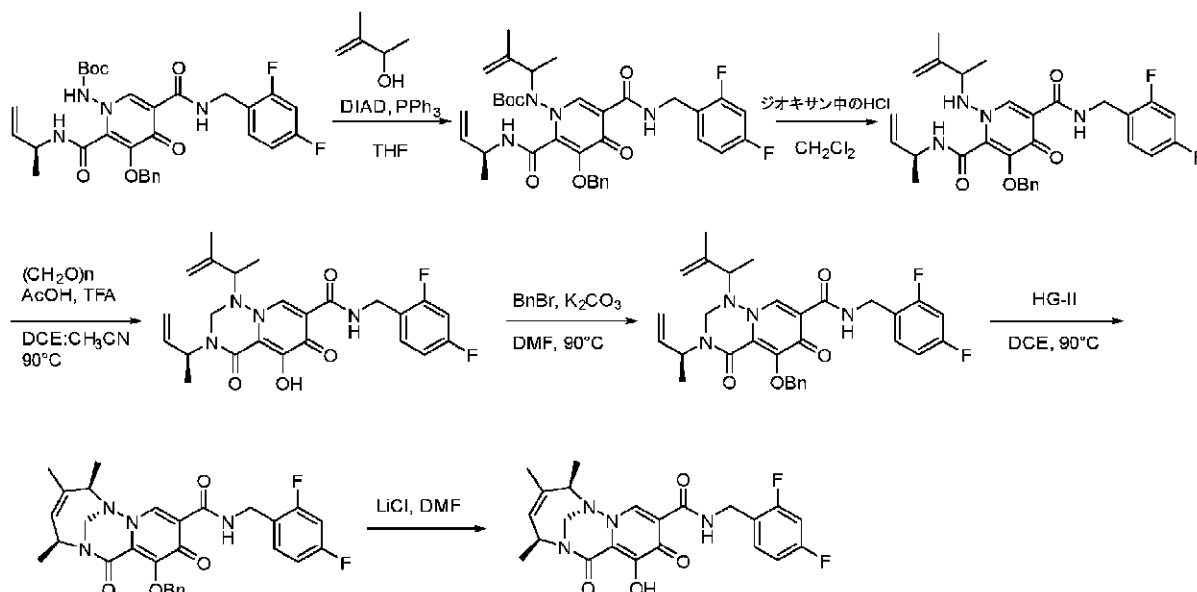


【0424】

実施例32と同様の様式で調製した(1*S*, 2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*S*)-8-(ベンジロキシ)-3,4-ジメトキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-*b*][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(20mg、0.033mmol)をCH₃CN(1.2mL)中に溶解し、MgBr₂(18.4mg、0.1mmol)を添加し、50℃で2時間撹拌した。反応物を濃縮し、水(0.1% TFA)中10~100%アセトニトリル(0.1% TFA)で溶出する分取HPLCを介して精製して、標記化合物を得た。MS(*m/z*): 511.1[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, アセトニトリル-*d*₃) δ 10.44(s, 1H), 8.40(s, 1H), 6.98-6.73(m, 2H), 4.67-4.56(m, 2H), 4.50(t, *J*=14.8Hz, 2H), 4.21-4.16(m, 1H), 3.80(d, *J*=7.1Hz, 1H), 3.61(d, *J*=3.1Hz, 1H), 3.46(d, *J*=8.8Hz, 1H), 3.36(s, 3H), 3.09(s, 3H), 1.37(t, *J*=7.6Hz, 6H)。

実施例62: (1*S*, 2*R*, 5*S*)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-*b*][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(C62)の調製

【化156】



工程1: *tert*-ブチル(3-(ベンジロキシ)-2-((*S*)-ブタ-3-エン-2-イル)カルバモイル)-5-((2,4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)-4-オキソピリジン-1(4*H*)-イル(3-メチルブタ-3-エン-2-イル)カルバメートの調製:

【0425】

実施例29に従って調製した*tert*-ブチル(*S*)-(3-(ベンジロキシ)-2

ー (ブター 3-エン-2-イルカルバモイル) - 5- ((2, 4-ジフルオロベンジル)カルバモイル) - 4-オキソピリジン-1 (4H) -イル) カルバメート (700 mg、1.20 mmol) を THF (6.0 mL) 中に溶解した。3-メチルブター 3-エン-2-オール (186 mg、2.16 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (551 mg、2.10 mmol) を添加した。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (0.423 mL、2.04 mmol) を周囲温度で数分かけて添加した。1 時間後、反応物を回転蒸発によって濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン: EtOAc) によって精製して、tert-ブチル (3-(ベンジルオキシ) - 2- ((S) -ブター 3-エン-2-イル) カルバモイル) - 5- ((2, 4-ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 4-オキソピリジン-1 (4H) -イル) (3-メチルブター 3-エン-2-イル) カルバメートを得た。ES/MS: 651.023 (M+H+)。

10

工程 2: 3-(ベンジルオキシ) - N2- ((S) -ブター 3-エン-2-イル) - N5- ((2, 4-ジフルオロベンジル) - 1- ((3-メチルブター 3-エン-2-イル) アミノ) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-2, 5-ジカルボキサミドの調製: [0426]

tert-ブチル (3-(ベンジルオキシ) - 2- ((S) -ブター 3-エン-2-イル) カルバモイル) - 5- ((2, 4-ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 4-オキソピリジン-1 (4H) -イル) (3-メチルブター 3-エン-2-イル) カルバメート (0.780 g、1.14 mmol) を DCM (6.0 mL) 中に溶解し、1, 4-ジオキサン中の塩化水素 (4.00 mol/L、1.42 mL、5.69 mmol) を添加した。反応物を周囲温度で 21 時間攪拌した。反応物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン: EtOAc) によって精製して、3-(ベンジルオキシ) - N2- ((S) -ブター 3-エン-2-イル) - N5- ((2, 4-ジフルオロベンジル) - 1- ((3-メチルブター 3-エン-2-イル) アミノ) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-2, 5-ジカルボキサミドを得た。ES/MS: 551.183 (M+H+)。

20

工程 3: 3- ((S) -ブター 3-エン-2-イル) - N- ((2, 4-ジフルオロベンジル) - 5-ヒドロキシ-1- ((3-メチルブター 3-エン-2-イル) - 4, 6-ジオキソ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミドの調製:

[0427]

30

3-(ベンジルオキシ) - N2- ((S) -ブター 3-エン-2-イル) - N5- ((2, 4-ジフルオロベンジル) - 1- ((3-メチルブター 3-エン-2-イル) アミノ) - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-2, 5-ジカルボキサミド (0.630 g、1.14 mmol) を、1:1 の DCE: ACN (3.0 mL) 中に溶解した。パラホルムアルデヒド (309 mg、3.43 mmol)、酢酸 (0.463 mL、8.01 mmol)、及びトリフルオロ酢酸 (0.443 mL、5.72 mmol) を溶液に添加した。反応物を 90℃ に一晚 (約 12 時間) 加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、回転蒸発によってほとんど濃縮した。結果として生じた残渣を、飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、食塩水 (1×20 mL) で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させた後、回転蒸発によって濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン: EtOAc) によって精製して、3- ((S) -ブター 3-エン-2-イル) - N- ((2, 4-ジフルオロベンジル) - 5-ヒドロキシ-1- ((3-メチルブター 3-エン-2-イル) - 4, 6-ジオキソ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミドを得た。ES/MS: 473.252 (M+H+)。

40

工程 4: 5-(ベンジルオキシ) - 3- ((S) -ブター 3-エン-2-イル) - N- ((2, 4-ジフルオロベンジル) - 1- ((3-メチルブター 3-エン-2-イル) - 4, 6-ジオキソ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミドの調製:

[0428]

50

3-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシ-1-(3-メチルブター-3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド(117mg、0.247mmol)をDMF(2.5mL)中に溶解した。炭酸カリウム(0.205g、0.00148mol)、続いて臭化ベンジル(0.106g、0.617mmol)を添加した。反応物を、90℃で4時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、水(5mL)で希釈した。反応物をEtOAc(3×5mL)で抽出した。有機層を合わせ、食塩水(2×10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転蒸発によって濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン:EtOAc)によって精製して、5-(ベンジルオキシ)-3-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-1-(3-メチルブター-3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミドを得た。ES/MS:563.183(M+H+)。

10

工程5:(1S,2R,5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,3,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

【0429】

5-(ベンジルオキシ)-3-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-1-(3-メチルブター-3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド(0.117g、0.207mmol)を、DCE(6mL)及びHoveyda-Grubbs触媒第2世代(51.9mg、0.0828mmol)を添加した。混合物をArで3回スパージし、次いで90℃に一晩(約12時間)加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、回転蒸発によって濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(ヘキサン:EtOAc)によって精製して、(1S,2R,5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,3,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。ES/MS:535.102(M+H+)。

20

30

工程6:(1S,2R,5S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

【0430】

(1S,2R,5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,3,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(3.10mg、5.80μmol)をDMF(500μL)中に溶解し、塩化リチウム(7.00mg、165μmol)を添加した。反応物を90℃で一晩加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、濾過し、逆相HPLC(0.1%TFAを有する水:ACN)によって精製して、(1S,2R,5S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。ES/MS:445.213(M+H+)。1H NMR(400MHz,アセトニトリル-d3)δ10.17(s,1H),8.34(s,1H),7.41(q,J=9.0,8.3Hz,1H),7.09-6.80(m,2H),5.51(d,J=2.3Hz,1H),5.15(d,J=7.1Hz,1H),5.07(d,J=14.5Hz,1H),4.72-4.40(m,3H),3.83(d,J=6.9Hz

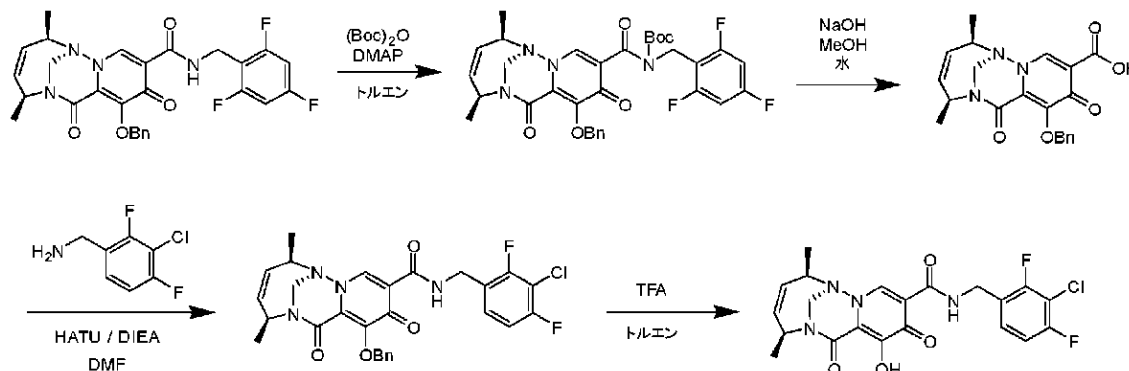
40

50

, 1 H), 1.86–1.68 (m, 3 H), 1.28 (dd, $J=15.0, 7.0$ Hz, 6 H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, アセトニトリル- d_3) δ –114.02 (p, $J=7.8, 7.4$ Hz), –115.37––118.64 (m)。

実施例 63: (1S, 2R, 5S)–N–(3-クロロ-2, 4-ジフルオロベンジル)–8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C63) の調製

【化157】



10

工程 1: tert-ブチル ((1S, 2R, 5S)–8-(ベンジルオキシ)–2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボニル) (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバメートの調製:

20

【0431】

((1S, 2R, 5S)–8-(ベンジルオキシ)–2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N–(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)–2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (837 mg、1.55 mmol) を室温でトルエン (12 mL) 中に溶解した。DMAP (570 mg、4.66 mmol) 及び (Boc) $_2$ O (1.355 g、6.22 mmol) を順次添加した。反応混合物を 110℃で 2 時間攪拌しながら加熱し、次いで濃縮乾固させた。0～100% EtOAc/Hex を用いるシリカゲルカラムで残渣を精製して、生成物を得た。MS (m/z): 639.2 [M+H] $^+$ 。

30

工程 2: (1S, 2R, 5S)–8-(ベンジルオキシ)–2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボン酸の調製:

【0432】

tert-ブチル ((1S, 2R, 5S)–8-(ベンジルオキシ)–2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボニル) (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバメート (635 mg、0.994 mmol) を MeOH (12 mL) 中に溶解し、次いで水 (6 mL) を添加した。次いで、NaOH (1 M、3.5 mL、3.4 mmol) を滴下した。得られた反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、1 N の HCl で pH = 3 に酸性化した。抽出するために EtOAc (50 mL) を添加した。有機相を分離し、食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機相を分離し、Na $_2$ SO $_4$ で乾燥させた。濾過及び濃縮によって粗生成物を得、これを 0.1% TFA を有する水中 0～100% アセトニトリルを用いる逆相分取 HPLC にて精製して、所望の生成物を得た。MS (m/z): 396.1 [M+H] $^+$ 。

40

工程 3: (1S, 2R, 5S)–8-(ベンジルオキシ)–N–(3-クロロ-2, 4-ジフルオロベンジル)–2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カ

50

ルボキサミドの調製：

【0433】

(1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボン酸 (13 mg, 0.0329 mmol) を室温で DMF (1 mL) 中に溶解した。DIEA (17 mg, 0.132 mmol) をアルゴン雰囲気下で添加した。得られた反応混合物を 0℃ に冷却した。次いで、HATU (18.8 mg, 0.0493 mmol) を添加した。次いで、得られた反応混合物を室温に温め、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物に、DMF (0.5 mL) 中の (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) メタンアミン (8.76 mg, 0.0493 mmol) の溶液を添加した。次いで、反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) 及び水 (10 mL) の混合物で処理した。有機相を水 (10 mL) 及び飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄した。次いで、有機相を分離し、濃縮した。残渣を 0 ~ 100% EtOAc / Hex を用いるシリカゲルカラム上で精製して、生成物を得た。MS (m/z) : 555.2 [M+H]⁺。

10

工程 4 : (1S, 2R, 5S) - N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製：

【0434】

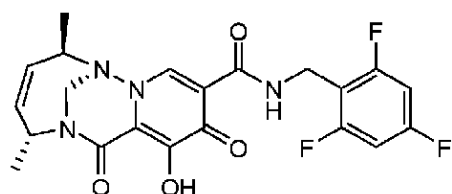
(1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (17 mg, 0.0306 mmol) を室温でトルエン (2 mL) 中に溶解した。TFA (2 mL) を攪拌しながら注意深く添加した。得られた反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣を MeOH 中に取り込ませ、0.1% TFA を有する水中 0 ~ 100% CH₃CN を用いる逆相分取 HPLC で精製して、所望の生成物を得た。凍結乾燥により、生成物を得た。MS (m/z) : 465.2 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 10.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.38 (td, J = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 5.66 (dt, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 5.46 - 5.31 (m, 2H), 5.02 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.58 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.84 (tq, J = 6.7, 3.6 Hz, 1H), 1.35 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 6H)。

20

30

実施例 64 : (1S, 2R, 5R) - 8 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (C64) の調製

【化158】



40

【0435】

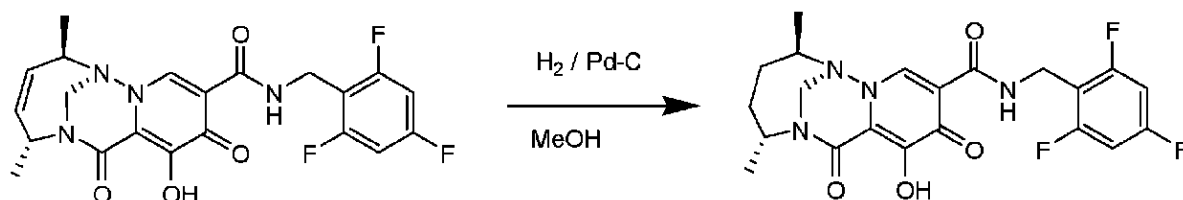
工程 4 において (S) - ブター - 3 - エン - 2 - アミン塩酸塩の代わりに (R) - ブター - 3 - エン - 2 - アミン塩酸塩を使用することを除いて、(1S, 2R, 5R) - 8 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2,

50

5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを実施例24と同様の様式で調製した。MS (m/z): 449.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.31 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.93–6.81 (m, 2H), 5.80 (ddd, $J=11.7, 2.7, 1.9$ Hz, 1H), 5.45 (ddd, $J=11.7, 4.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.82–4.55 (m, 4H), 4.32 (dtt, $J=7.4, 5.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.01 (ddt, $J=6.8, 4.5, 2.2$ Hz, 1H), 1.79 (d, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

実施例65: (1S, 2R, 5R)-8-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (C65) の調製

【化159】

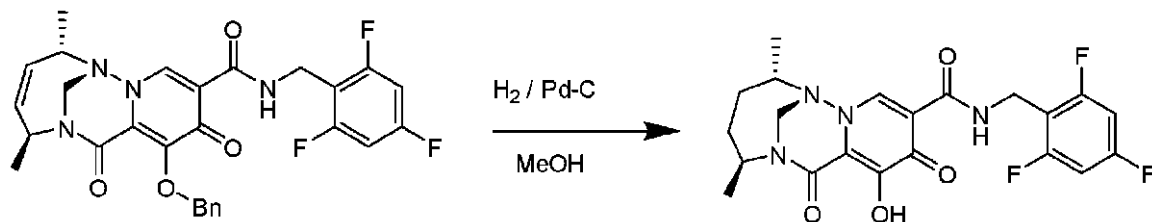


【0436】

実施例64に従って調製した(1S, 2R, 5R)-8-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(25 mg、0.0558 mmol)をMeOH(10 mL)中に溶解した。Pd/C(10%) (12 mg)を添加した。水素化分解を、 H_2 バルーンを用いて室温で7時間実行した。セライトを通して反応混合物を濾過した。濾液を回収し、濃縮乾固させた。残渣をMeOH中に取り込ませ、0.1% TFAを有する水中0~100% CH_3CN を用いる逆相分取HPLCで精製して、所望の生成物を得た。凍結乾燥により、生成物を得る。MS (m/z): 451.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 10.30 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.87 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.75–4.51 (m, 4H), 3.60–3.42 (m, 1H), 3.00 (dq, $J=12.2, 6.4$ Hz, 1H), 1.59–1.76 (m, 4H), 1.73 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J=6.5$ Hz, 3H)。

実施例66: (1R, 2S, 5S)-8-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (C66) の調製

【化160】



【0437】

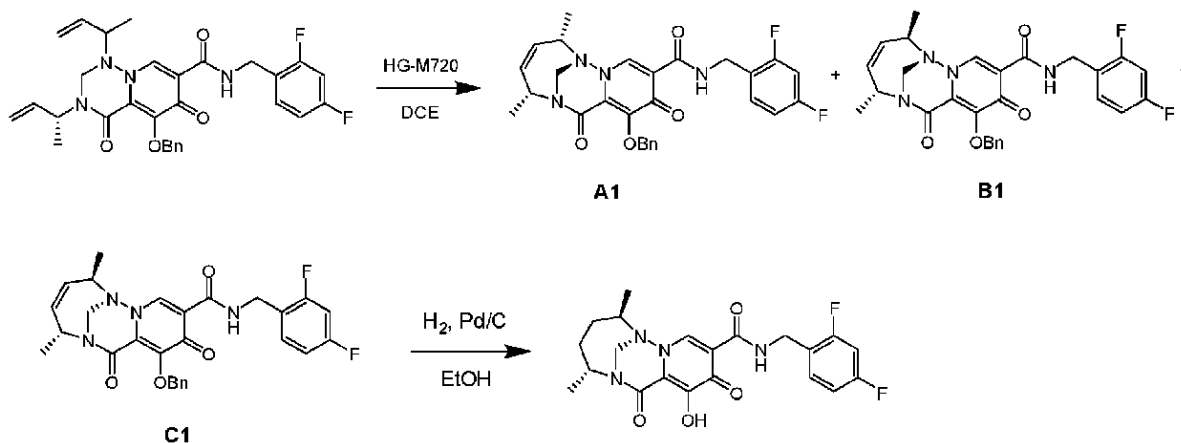
実施例24に従って調製した(1R, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2,5-ジメチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニ

ン-10-カルボキサミド (16 mg、0.0297 mmol) を MeOH (10 mL) 中に溶解した。Pd-C (10%) (12 mg) を添加した。水素化分解を、H₂ バルーンを用いて室温で7時間実行した。セライトを通して反応混合物を濾過した。濾液を回収し、濃縮乾固させた。残渣を MeOH 中に取り込ませ、0.1% TFA を有する水中 0 ~ 100% CH₃CN を用いる逆相分取 HPLC で精製して、所望の生成物を得た。凍結乾燥により、生成物を得る。MS (m/z) : 451.2 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 10.30 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.87 (t, J=8.5 Hz, 2H), 4.75-4.51 (m, 4H), 3.60-3.42 (m, 1H), 3.00 (dq, J=12.2, 6.4 Hz, 1H), 1.59-1.76 (m, 4H), 1.73 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.30 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

10

実施例 67 : (1S, 2R, 5R) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C67) の調製

【化161】



20

工程 1 : (1R, 2S, 5R) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (A1)、(1R, 2R, 5R) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (B1)、及び (1S, 2R, 5R) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C1) の調製:

30

【0438】

(S) - ブター-3-エン-2-アミンの代わりに (R) - ブター-3-エン-2-アミンを使用することを除いて、実施例 29 と同様の様式で調製した 5 - (ベンジルオキシ) - 3 - ((R) - ブター-3-エン-2-イル) - 1 - (ブター-3-エン-2-イル) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 4, 6-ジオキソ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミド (390 mg、0.711 mmol) を、室温でジクロロメタン (60 mL) 中に溶解した。アルゴンを反応溶液を通して20分間バブリングした。次いで、HG-M720 触媒 (44.5 mg、0.0711 mmol) を攪拌しながら添加した。アルゴンでのパージを10分間続けた。次いで、反応混合物をアルゴン雰囲気下、還流凝縮器で24時間加熱した。次いで、得られた反応混合物を濃縮乾固させた。粗材料を、0 ~ 100% EtOAc / Hex を

40

50

用いるシリカゲルカラム上で精製して、3つのジアステレオマーを得た。MS (m/z) : 521.1 $[M+H]^+$ 。

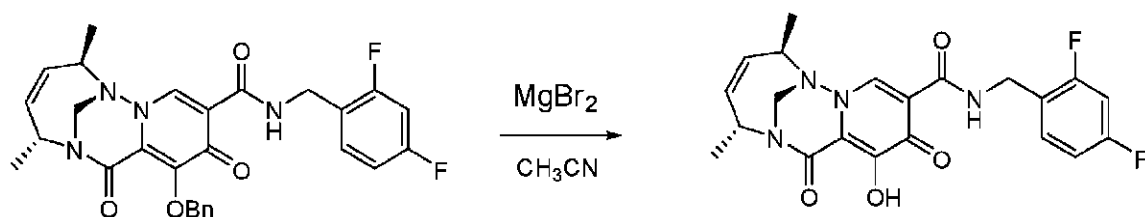
工程2: (1S, 2R, 5R) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製

【0439】

(1S, 2R, 5R) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (10 mg、0.019 mmol) を EtOH (3 mL) 中に溶解し、10% Pd-C (4 mg、0.0038 mmol) を添加した。水素化分解を、H₂バルーンを用いて室温で7時間実行した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過した。濾液を回収し、濃縮乾固させた。残渣を MeOH 中に取り込ませ、0.1% TFA を有する水中 50~100% CH₃CN を用いる逆相分取 HPLC で精製して、所望の生成物を得た。MS (m/z) : 433.2 $[M+H]^+$ 。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.33 (d, $J=30.5$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=19.1$ Hz, 1H), 7.43 (td, $J=9.2, 8.8, 6.5$ Hz, 1H), 7.06-6.85 (m, 2H), 4.71 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.56 (s, 1H), 3.51 (ddt, $J=11.2, 7.1, 3.5$ Hz, 1H), 3.31-3.01 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.93-1.66 (m, 6H), 1.30 (p, $J=6.6$ Hz, 3H)。

実施例68: (1R, 2R, 5R) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C68) の調製

【化162】



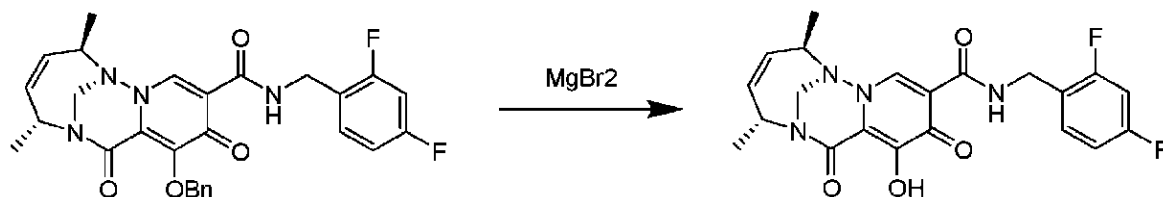
【0440】

実施例67に従って調製した (1R, 2R, 5R) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (21 mg、0.04 mmol) を、CH₃CN (2 mL) 中に溶解し、MgBr₂ (22.3 mg、0.22 mmol) を添加し、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を水 (1 mL) でクエンチして、透明な溶液を形成し、濾過し、残渣を MeOH 中に取り込ませ、水中 50~100% CH₃CN を用いる逆相分取 HPLC で精製して、所望の生成物を得た。MS (m/z) : 431.2 $[M+H]^+$ 。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.28 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.44 (q, $J=9.1, 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (tt, $J=10.9, 3.1$ Hz, 2H), 5.69-5.54 (m, 1H), 5.47-5.26 (m, 2H), 4.94 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=5.7$ Hz, 3H), 1.36 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.03 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。

実施例69: (1S, 2R, 5R) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 8-ヒド

ロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C 69) の調製

【化163】



10

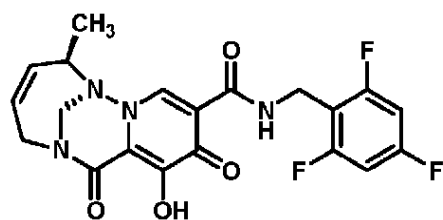
【0441】

実施例67に従って調製した(1S, 2R, 5R)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (8mg, 0.015mmol) を、 CH_3CN (2mL) 中に溶解し、 $MgBr_2$ (6.2mg, 0.034mmol) を添加し、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を水 (1mL) でクエンチして、透明な溶液を形成し、濾過し、残渣をMeOH中に取り込ませ、水中50~100% CH_3CN を用いる逆相分取HPLCで精製して、所望の生成物を得た。MS (m/z): 431.1 [M+H]⁺。1H NMR (400MHz, アセトニトリル- d_3) δ 10.31 (s, 1H), 8.44 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.44 (h, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.98 (dt, $J=13.7, 4.9$ Hz, 2H), 5.89-5.72 (m, 1H), 5.55-5.33 (m, 1H), 4.83-4.67 (m, 2H), 4.66-4.52 (m, 2H), 4.33 (ddd, $J=8.8, 5.6, 3.2$ Hz, 1H), 4.23-3.90 (m, 1H), 1.80 (d, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

20

実施例70: (1S, 2R)-8-ヒドロキシ-2-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C70) の調製

【化164】



30

【0442】

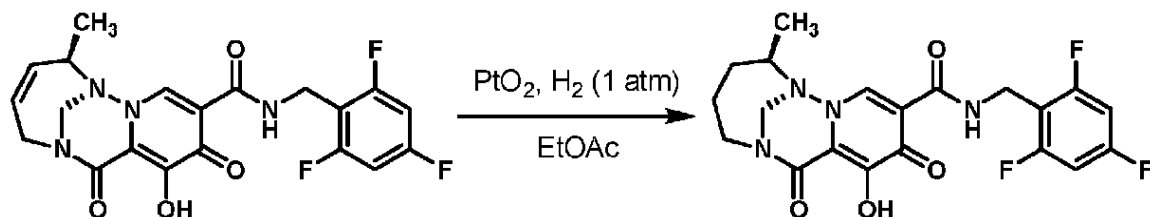
工程4において(S)-ブター-3-エン-2-アミン塩酸塩の代わりに塩化アリルアンモニウムを使用することを除いて、(1S, 2R)-8-ヒドロキシ-2-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを、実施例24と同様の様式で調製した。ES/MS (m/z): 435.19 [M+H]⁺、1H NMR (400MHz, アセトニトリル- d_3) δ 10.19 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.85 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.74 (dq, $J=11.7, 2.8$ Hz, 1H), 5.43 (ddt, $J=11.8, 3.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.95 (dq, $J=18.4, 2.9$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 2H), 3.92-3.74 (m, 2H), 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

40

50

実施例 71：(1S, 2R) - 8 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (C71) の調製

【化 165】



10

【0443】

バイアルに、実施例 70 に従って調製した (1S, 13R) - 6 - ヒドロキシ - 13 - メチル - 5, 8 - ジオキソ - N - [(2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) メチル] - 1, 2, 9 - トリアザトリシクロ [7.4.1.02,7] テトラデカ - 3, 6, 11 - トリエン - 4 - カルボキサミド (37.6 mg、0.086 mmol、1.0 当量)、酸化白金 (IV) (1 mg、4.3 μmol、5 mol%)、及び酢酸エチル (1.5 mL) を添加した。次いで、バイアルに水素バルーンを取り付け、反応混合物を通して水素を 5 分間バブリングした。反応物を水素雰囲気下で 39 時間放置し、その後、灰色の懸濁液を濾過し、揮発性物質を真空中で除去し、結果として生じた残渣を分取 HPLC (0.1% TFA 修飾剤を有する 0 ~ 100% CH₃CN / H₂O) を介して精製して、(1S, 2R) - 8 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た。ES/MS (m/z) : 437.168 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 10.20 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.66 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.76 - 4.58 (m, 3H), 4.49 - 4.36 (m, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.05 (dt, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 1.98 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 1.74 (q, J = 5.0 Hz, 2H), 1.35 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

20

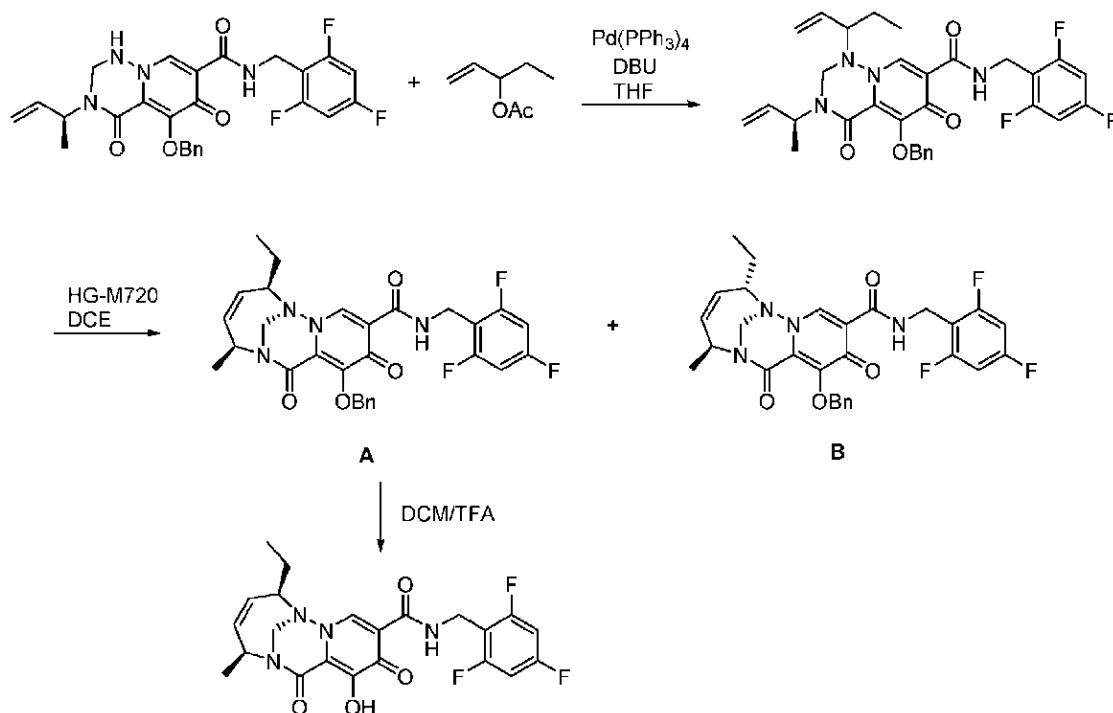
30

実施例 72：(1S, 2R, 5S) - 2 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (C72) の調製

40

50

【化 1 6 6】



10

20

5-（ベンジルオキシ）-3-（（S）-ブター3-エン-2-イル）-4,6-ジオキソ-1-（ペンタ-1-エン-3-イル）-N-（2,4,6-トリフルオロベンジル）-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミドの調製：

【0444】

THF中の、実施例46に従って調製した（S）-5-（ベンジルオキシ）-3-（ブター3-エン-2-イル）-4,6-ジオキソ-N-（2,4,6-トリフルオロベンジル）-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド（500mg、0.976mmol）の溶液に、1-エチルアリルアセテート（625mg、4.88mmol）、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エン（1.5g、9.76mmol）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（225mg、0.195mmol）を添加した。反応混合物を65℃で加熱した。反応が終了した後、反応混合物を濃縮し、残渣を0～100%ヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィに通して精製した。MS（m/z）581.19 [M+H]⁺。

30

（1S,2R,5S）-8-（ベンジルオキシ）-2-エチル-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-（2,4,6-トリフルオロベンジル）-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド（A）及び（1S,2S,5S）-8-（ベンジルオキシ）-2-エチル-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-（2,4,6-トリフルオロベンジル）-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド（B）の調製：

40

【0445】

DCE（8mL）中の（S）-5-（ベンジルオキシ）-3-（ブター3-エン-2-イル）-4,6-ジオキソ-N-（2,4,6-トリフルオロベンジル）-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド（60mg、0.103mmol）の溶液を、Arで5分間脱気した。この混合物に、触媒Hoverda-Grubbs II触媒M720（6.5mg、0.013mmol）を添加し、この混合物をArで10分間スパージした。次いで、反応混合物を

50

80℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、0～100%ヘキサン／EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製して、(1S, 2R, 5S)－8－(ベンジルオキシ)－2－エチル－5－メチル－7, 9－ジオキソ－N－(2, 4, 6－トリフルオロベンジル)－2, 5, 7, 9－テトラヒドロ－1, 6－メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン－10－カルボキサミド (A) を主生成物として、及び (1S, 2S, 5S)－8－(ベンジルオキシ)－2－エチル－5－メチル－7, 9－ジオキソ－N－(2, 4, 6－トリフルオロベンジル)－2, 5, 7, 9－テトラヒドロ－1, 6－メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン－10－カルボキサミド (B) を副生成物として得た。

【0446】

(1S, 2R, 5S)－8－(ベンジルオキシ)－2－エチル－5－メチル－7, 9－ジオキソ－N－(2, 4, 6－トリフルオロベンジル)－2, 5, 7, 9－テトラヒドロ－1, 6－メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン－10－カルボキサミド (A) : MS (m/z) 553.06 [M+H]⁺。

【0447】

(1S, 2S, 5S)－8－(ベンジルオキシ)－2－エチル－5－メチル－7, 9－ジオキソ－N－(2, 4, 6－トリフルオロベンジル)－2, 5, 7, 9－テトラヒドロ－1, 6－メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン－10－カルボキサミド (B) : MS (m/z) 553.05 [M+H]⁺。

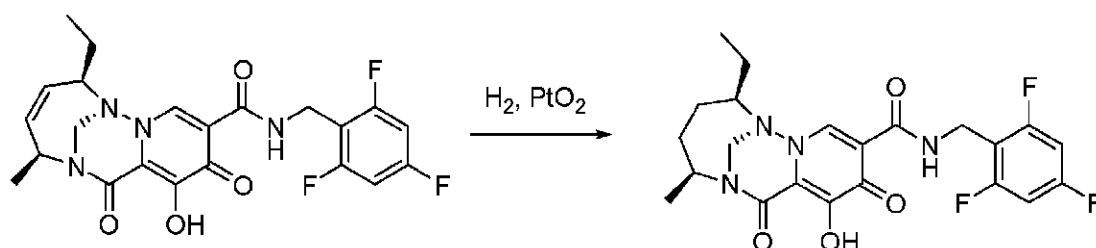
(1S, 2R, 5S)－2－エチル－8－ヒドロキシ－5－メチル－7, 9－ジオキソ－N－(2, 4, 6－トリフルオロベンジル)－2, 5, 7, 9－テトラヒドロ－1, 6－メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン－10－カルボキサミドの調製：

【0448】

DCM (1mL) 及び TFA (1mL) 中の (1S, 2R, 5S)－8－(ベンジルオキシ)－2－エチル－5－メチル－7, 9－ジオキソ－N－(2, 4, 6－トリフルオロベンジル)－2, 5, 7, 9－テトラヒドロ－1, 6－メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン－10－カルボキサミド (15mg、0.0258mmol) の溶液を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、逆相 HPLC (水中5～100% アセトニトリル) によって精製して、標記生成物を得た。MS (m/z) 462.21 [M+H]⁺。1H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ 8.43 (s, 1H), 7.01–6.84 (m, 2H), 5.77 (dt, J=11.6, 2.4Hz, 1H), 5.58–5.46 (m, 1H), 5.42 (dt, J=7.5, 2.8Hz, 1H), 5.08 (d, J=14.4Hz, 1H), 4.75–4.56 (m, 3H), 3.76 (dp, J=6.7, 3.4Hz, 1H), 1.88–1.59 (m, 2H), 1.39 (d, J=7.3Hz, 3H), 1.08 (t, J=7.3Hz, 3H)。

実施例73：(1S, 2R, 5S)－2－エチル－8－ヒドロキシ－5－メチル－7, 9－ジオキソ－N－(2, 4, 6－トリフルオロベンジル)－2, 3, 4, 5, 7, 9－ヘキサヒドロ－1, 6－メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン－10－カルボキサミド (C73) の調製

【化167】



【0449】

10

20

30

40

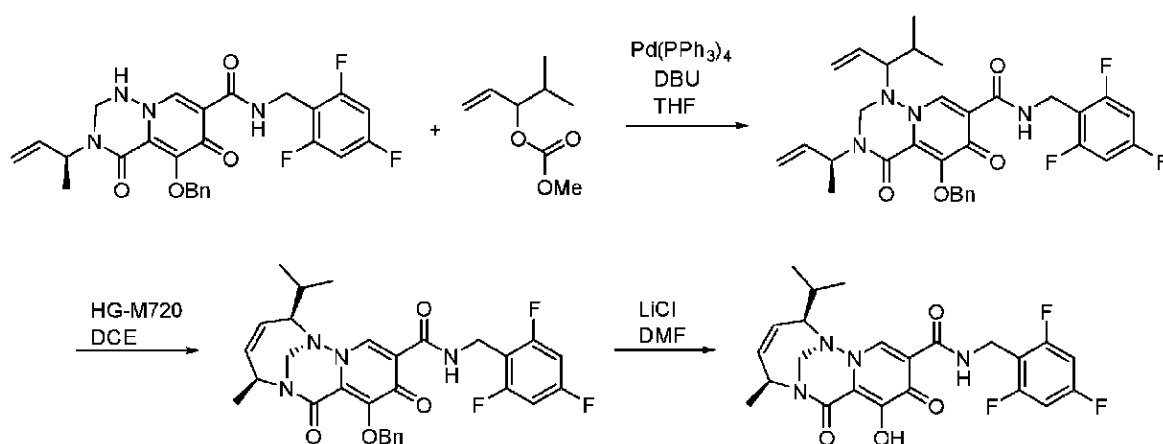
50

EtOH (2 mL) 中の、実施例 72 に従って調製した (1S, 2R, 5S) - 2-エチル-8-ヒドロキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (5 mg、0.011 mmol) の溶液に、PtO₂ (1 mg) を添加した。反応混合物を H₂ バルーン下、室温で 2 時間攪拌した。セライトを通して反応混合物を濾過し、濃縮した。逆相 HPLC、0.1% TFA を含有する 5~100% ACN/H₂O によって残渣を精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 465.24 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 (s, 1H), 6.97-6.87 (m, 2H), 4.80-4.52 (m, 5H), 3.24 (t, J=7.1 Hz, 1H), 2.04 (dt, J=14.3, 6.9 Hz, 1H), 1.97-1.66 (m, 3H), 1.63-1.43 (m, 2H), 1.31 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

10

実施例 74: (1S, 2R, 5S) - 8-ヒドロキシ-2-イソプロピル-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C74) の調製

【化 168】



20

30

(1S, 2R, 5S) - 8-(ベンジルオキシ)-2-イソプロピル-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド: の調製:

【0450】

ペンター-1-エン-3-イルアセテートの代わりにメチル (4-メチルペンター-1-エン-3-イル) を使用したことを除いて、(1S, 2R, 5S) - 8-(ベンジルオキシ)-2-イソプロピル-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを、実施例 72 における (1S, 2R, 5S) - 8-(ベンジルオキシ)-2-エチル-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドと同様にして調製した。MS (m/z) 567.08 [M+H]⁺。

40

(1S, 2R, 5S) - 8-ヒドロキシ-2-イソプロピル-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製:

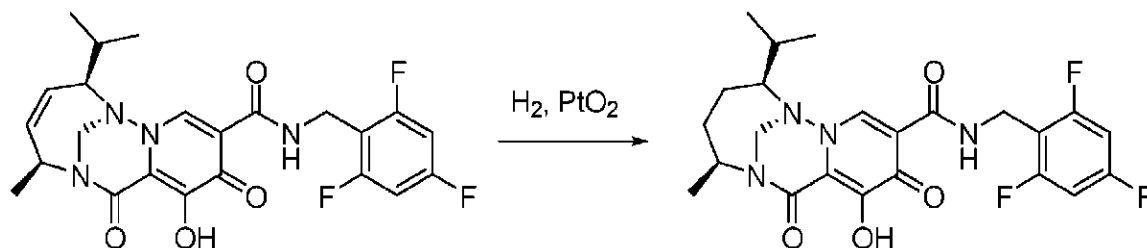
【0451】

DMF (1 mL) 中の (1S, 2R, 5S) - 8-(ベンジルオキシ)-2-イソプロ

50

ピル-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(10mg、0.017mmol)及び塩化リチウム(7.5mg、0.17mmol)の反応混合物を100℃で一晩加熱した。反応混合物を濾過し、5~100%アセトニトリル/水で溶出する逆相HPLCによって溶液を精製して、標記化合物を得た。MS(m/z)477.21[M+H]⁺。1H NMR(400MHz,メタノール-d₄)δ8.42(s,1H),6.95-6.86(m,2H),5.83(dt,J=11.7,2.4Hz,1H),5.56(dt,J=11.8,3.1Hz,1H),5.42(dtd,J=9.9,7.0,4.1Hz,1H),5.05(d,J=14.4Hz,1H),4.75-4.62(m,3H),3.67(p,J=3.3Hz,1H),2.00(dtdq,J=10.4,7.0,3.9Hz,1H),1.39(d,J=7.3Hz,3H),1.17(d,J=6.7Hz,3H),0.92(d,J=7.0Hz,3H)。

実施例75:(1S,2S,5S)-8-ヒドロキシ-2-イソプロピル-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(C75)の調製
【化169】



【0452】

(1S,2R,5S)-2-エチル-8-ヒドロキシ-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの代わりに(1S,2R,5S)-8-ヒドロキシ-2-イソプロピル-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドを使用したことを除いて、(1S,2S,5S)-8-ヒドロキシ-2-イソプロピル-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドを、実施例73と同様の方法で合成した。MS(m/z)479.21[M+H]⁺。1H NMR(400MHz,メタノール-d₄)δ8.43(s,1H),6.91(t,J=8.4Hz,2H),4.82-4.53(m,5H),2.89(d,J=10.0Hz,1H),2.11-1.98(m,2H),1.94(dp,J=16.1,4.4,3.9Hz,1H),1.73(dt,J=14.7,10.2Hz,1H),1.44(ddd,J=14.8,11.0,3.1Hz,1H),1.30(dd,J=10.4,6.6Hz,6H),0.97(s,3H)。

実施例76:(1S,2S,5S)-2-(フルオロメチル)-8-ヒドロキシ-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(C76)の調製

10

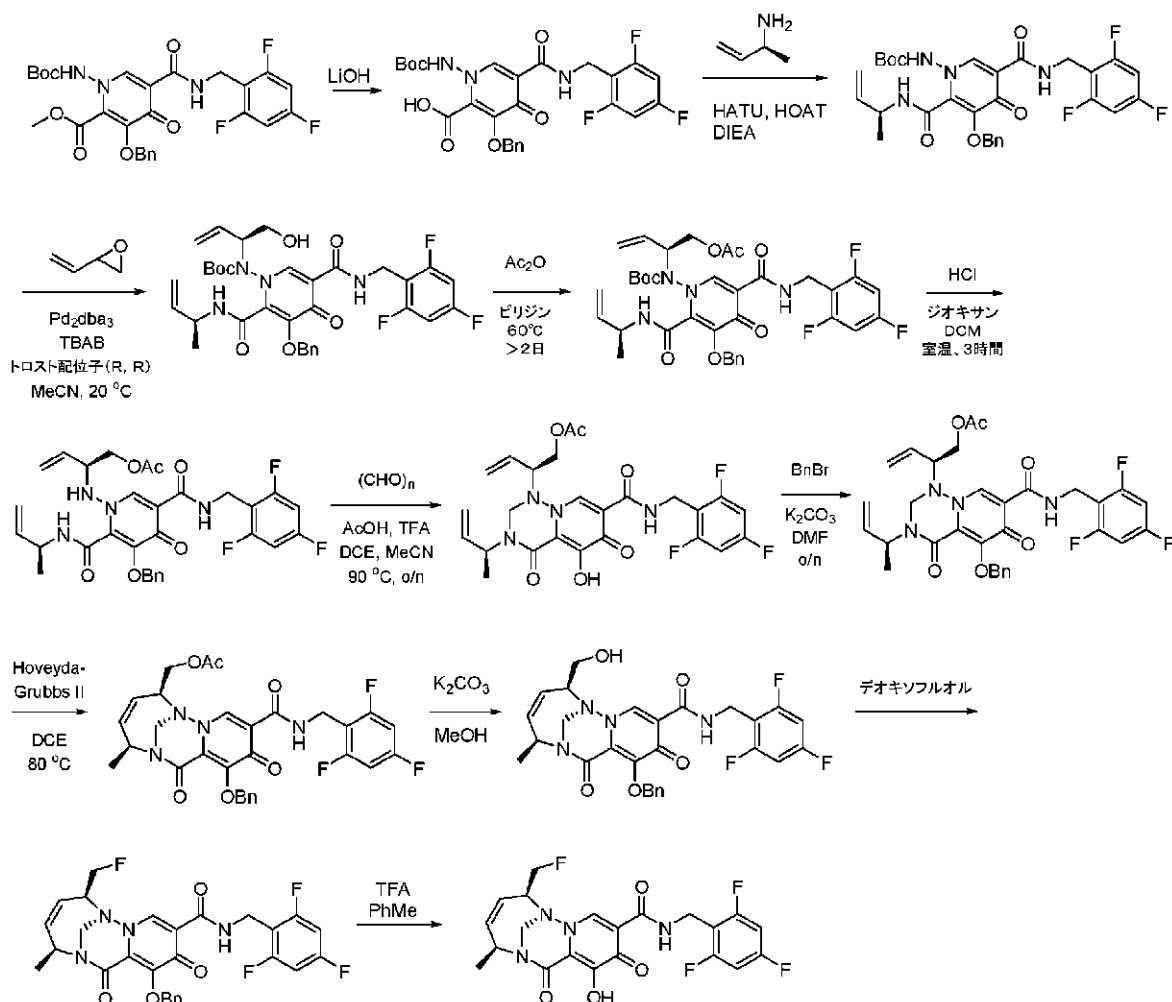
20

30

40

50

【化 170】



10

20

工程 1：3-（ベンジルオキシ）-1-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-オキソ-5-（（2,4,6-トリフルオロベンジル）カルバモイル）-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸の合成：

30

【0453】

メチル 3-（ベンジルオキシ）-1-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-オキソ-5-（（2,4,6-トリフルオロベンジル）カルバモイル）-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレート（5.9 g、10.5 mmol）を 100 mL の MeOH 及び 20 mL の水中に溶解し、水酸化リチウム（1.26 g、52.5 mmol）を室温で添加し、次いで 60℃ に一晩、次いで 70℃ に 8 時間加熱した。反応物を℃ に冷却し、2 N の HCl を添加して、pH を 3 に調整した。反応粗製物を濃縮した。100 mL の EtOAc を添加した。沈殿物を濾過し、水（2×30 mL）で洗浄した。固体を真空中で乾燥させて、4.82 g の 3-（ベンジルオキシ）-1-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-オキソ-5-（（2,4,6-トリフルオロベンジル）カルバモイル）-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸を得た。

40

工程 2：合成 tert-ブチル（S）-（3-（ベンジルオキシ）-2-（ブター 3-エン-2-イルカルバモイル）-4-オキソ-5-（（2,4,6-トリフルオロベンジル）カルバモイル）ピリジン-1（4H）-イル）カルバメート：

【0454】

3-（ベンジルオキシ）-1-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-4-オキソ-5-（（2,4,6-トリフルオロベンジル）カルバモイル）-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸（5.2 g、9.5 mmol）及び（2S）-ブター 3-エン-2-アミン HCl 塩（1.23 g、11.4 mmol）を無水 DMF（500 mL）中

50

に溶解し、0℃に冷却した。HATU (4.3 g、11.4 mmol) 及び1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (388 mg、2.85 mmol)、続いてDIEA (4.96 mL、28.5 mmol) を添加した。反応物を0℃に保持した。10分、反応は完了した。反応混合物を氷水に注ぎ込み、EtOAc (2×400 mL) で抽出した。有機層を濃縮し、シリカカラムによって精製し、EtOAc/ヘキサン (20~70%) で溶出して、tert-ブチル (S) - (3- (ベンジルオキシ) - 2- (ブタ-3-エン-2-イルカルバモイル) - 4-オキソ-5- ((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) ピリジン-1 (4H) -イル) カルバメートを得た。MS (m/z) 601.2 [M+H]⁺。

工程3: tert-ブチル (3- (ベンジルオキシ) - 2- ((S) -ブタ-3-エン-2-イル) カルバモイル) - 4-オキソ-5- ((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) ピリジン-1 (4H) -イル) ((S) -1-ヒドロキシブタ-3-エン-2-イル) カルバメートの合成:

【0455】

tert-ブチル (S) - (3- (ベンジルオキシ) - 2- (ブタ-3-エン-2-イルカルバモイル) - 4-オキソ-5- ((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) ピリジン-1 (4H) -イル) カルバメート (5.09 g、8.48 mmol) を500 mLの無水MeCNに溶解し、臭化テトラブチルアンモニウム (5.46 g、17 mmol)、続いて(R, R) -DACHナフチルトロスト配位子 (804 mg、1.02 mmol) 及びトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (439 mg、0.424 mmol) を添加した。Arを10分間パージし、次いでブタジエンモノオキシド (1.71 mL、21.2 mmol) を反応物に滴下した。反応物を室温で3時間攪拌した。反応粗製物を濃縮し、シリカカラムによって精製し、EtOAc/ヘキサン (30~70%) で溶出して、tert-ブチル (3- (ベンジルオキシ) - 2- ((S) -ブタ-3-エン-2-イル) カルバモイル) - 4-オキソ-5- ((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) ピリジン-1 (4H) -イル) ((S) -1-ヒドロキシブタ-3-エン-2-イル) カルバメートを得た。MS (m/z) 671.3 [M+H]⁺。

工程4: (S) -2- ((3- (ベンジルオキシ) - 2- ((S) -ブタ-3-エン-2-イル) カルバモイル) - 4-オキソ-5- ((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) ピリジン-1 (4H) -イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブタ-3-エン-1-イルアセテートの合成:

【0456】

tert-ブチル (3- (ベンジルオキシ) - 2- ((S) -ブタ-3-エン-2-イル) カルバモイル) - 4-オキソ-5- ((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) ピリジン-1 (4H) -イル) ((S) -1-ヒドロキシブタ-3-エン-2-イル) カルバメート (1.54 g、2.29 mmol) をピリジン (30 mL) 中に溶解し、無水酢酸 (3.25 mL、34.4 mmol) 及び1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (388 mg、2.85 mmol)、続いてDMAP (560 mg、4.59 mmol) を添加した。反応物を50℃で4日間加熱した。反応粗製物を濃縮し、シリカカラムによって精製し、EtOAc/ヘキサン (40~70%) で溶出して、(S) -2- ((3- (ベンジルオキシ) - 2- ((S) -ブタ-3-エン-2-イル) カルバモイル) - 4-オキソ-5- ((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) ピリジン-1 (4H) -イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブタ-3-エン-1-イルアセテートを得た。MS (m/z) 713.4 [M+H]⁺。

工程5: (S) -2- ((3- (ベンジルオキシ) - 2- ((S) -ブタ-3-エン-2-イル) カルバモイル) - 4-オキソ-5- ((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) ピリジン-1 (4H) -イル) アミノ) ブタ-3-エン-1-イルアセテートの合成:

【0457】

(S) -2- ((3- (ベンジルオキシ) - 2- ((S) -ブタ-3-エン-2-イ

10

20

30

40

50

ル) カルバモイル) - 4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) ピリジン-1(4H)-イル) (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブター-3-エン-1-イルアセテート (1.13 g、2.29 mmol) をジクロロメタン (3 mL) 中に溶解し、ジオキサン中 4 N の HCl (4 mL) を室温で添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応が完了した。粗反応物を濃縮し、シリカカラムによって精製し、EtOAc/ヘキサン (40~80%) で溶出して、(S)-2-((3-(ベンジルオキシ)-2-((S)-ブター-3-エン-2-イル) カルバモイル) - 4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) ピリジン-1(4H)-イル) アミノ) ブター-3-エン-1-イルアセテートを得た。MS (m/z) 613.3 [M+H]⁺。

10

工程 6: (S)-2-(3-((S)-ブター-3-エン-2-イル) - 5-ヒドロキシ-4, 6-ジオキソ-7-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-1-イル) ブター-3-エン-1-イルアセテートの合成:

[0458]

(S)-2-((3-(ベンジルオキシ)-2-((S)-ブター-3-エン-2-イル) カルバモイル) - 4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) ピリジン-1(4H)-イル) アミノ) ブター-3-エン-1-イルアセテート (405 mg、0.66 mmol) を 1, 2-ジクロロエタン (17 mL) 及びアセトニトリル (17 mL) 中に溶解し、パラホルムアルデヒド (60 mg、1.98 mmol) を添加した。次いで、酢酸 (0.265 mL、4.63 mmol) 及び TFA (0.253 mL、3.31 mmol) を反応物に同時に添加した。反応物を 90℃ で 20 時間加熱した。粗反応物を濃縮し、シリカカラムによって精製し、EtOAc/ヘキサン (40~100%) で溶出して、(S)-2-(3-((S)-ブター-3-エン-2-イル) - 5-ヒドロキシ-4, 6-ジオキソ-7-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-1-イル) ブター-3-エン-1-イルアセテートを得た。MS (m/z) 535.2 [M+H]⁺。

20

工程 7: (S)-2-(5-(ベンジルオキシ)-3-((S)-ブター-3-エン-2-イル) - 4, 6-ジオキソ-7-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-1-イル) ブター-3-エン-1-イルアセテートの合成:

30

[0459]

(S)-2-(3-((S)-ブター-3-エン-2-イル) - 5-ヒドロキシ-4, 6-ジオキソ-7-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-1-イル) ブター-3-エン-1-イルアセテート (163 mg、0.3 mmol) を DMF (3 mL) 中に溶解し、K₂CO₃ (208 mg、1.5 mmol)、続いてブロモメチルベンゼン (0.072 mL、0.6 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。粗反応物を、EtOAc 及び飽和 NaHCO₃ 溶液を使用して抽出した。有機層を濃縮し、シリカカラムによって精製し、EtOAc/ヘキサン (40~100%) で溶出して、(S)-2-(5-(ベンジルオキシ)-3-((S)-ブター-3-エン-2-イル) - 4, 6-ジオキソ-7-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) - 2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-1-イル) ブター-3-エン-1-イルアセテートを得た。MS (m/z) 625.3 [M+H]⁺。

40

工程 8: ((1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-5-メチル-7, 9-ジオキソ-10-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) - 2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-2-イル) 酢酸メチルの合成:

50

【0460】

(S)-2-(5-(ベンジルオキシ)-3-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-7-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-1-イル)ブター-3-エン-1-イルアセテート(210mg、0.336mmol)を1,2-ジクロロエタン(17mL)中に溶解し、Hoveyda-Grubbs触媒第2世代(42mg、0.067mmol)を添加した。反応物を80℃で6時間加熱した。粗反応物を濃縮し、シリカカラムによって精製し、EtOAc/ヘキサン(40~100%)で溶出して、((1S,2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-5-メチル-7,9-ジオキソ-10-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-2-イル)酢酸メチルを得た。MS(m/z)597.3[M+H]⁺。

10

工程9：((1S,2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド)の合成：

【0461】

((1S,2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-5-メチル-7,9-ジオキソ-10-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-2-イル)酢酸メチル(135mg、0.226mmol)をMeOH(3mL)中に溶解し、K₂CO₃(93.8mg、0.679mmol)を添加した。反応物を室温で15分間攪拌した。EtOAcを粗反応物に添加した。別個の漏斗に移し、水を添加して、有機層を2回洗浄した。有機層を濃縮し、シリカカラムによって精製し、EtOAc/ヘキサン(60~100%)で溶出して、((1S,2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド)を得た。MS(m/z)555.3[M+H]⁺。

20

工程10：((1S,2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-2-(フルオロメチル)-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド)の合成：

30

【0462】

((1S,2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(24mg、0.05mmol)をDCM(1.5mL)中に溶解し、氷浴に冷却した。ジオキソフルオール(トルエン中50%、2.7M、0.39mL)を添加した。反応物を0℃で攪拌し、次いで室温に2時間温めた。飽和NaHCO₃溶液を添加して、反応物をクエンチした。DCMを使用して抽出する。有機層を濃縮し、水(0.1%TFA)中10~60%アセトニトリル(0.1%TFA)で溶出する分取HPLCを介して精製して、((1S,2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-2-(フルオロメチル)-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド)を得た。MS(m/z)557.2[M+H]⁺。

40

工程11：((1S,2S,5S)-2-(フルオロメチル)-8-ヒドロキシ-5-メチル-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド)の合成：

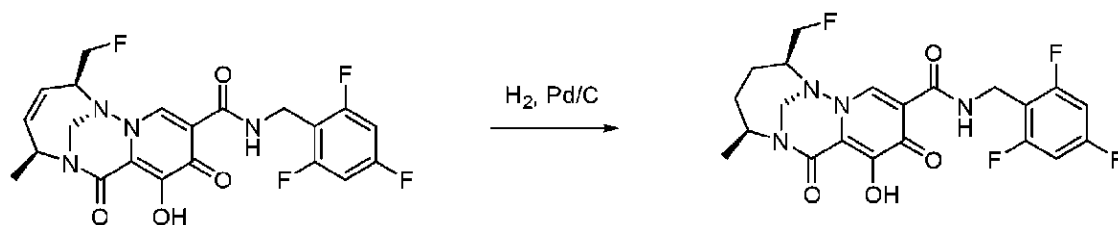
50

【0463】

(1S, 2S, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2 - (フルオロメチル) - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (15 mg、0.027 mmol) をトルエン (0.5 mL) 中に溶解し、TFA (0.5 mL) を添加した。反応物を室温で4時間攪拌した。反応物を濃縮し、水 (0.1% TFA) 中10~60%アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取HPLCを介して精製して、(1S, 2S, 5S) - 2 - (フルオロメチル) - 8 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た。MS (m/z) 467.2 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.21 (s, 1H), 8.46 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.87 (t, J=8.5 Hz, 2H), 5.82 (dt, J=11.7, 2.8 Hz, 1H), 5.39 (ddt, J=14.7, 12.0, 3.4 Hz, 2H), 4.95 (d, J=14.5 Hz, 1H), 4.70-4.59 (m, 4H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.09 (ddd, J=18.4, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 1.35 (d, J=7.3 Hz, 3H)。

実施例77: (1S, 2S, 5S) - 2 - (フルオロメチル) - 8 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (C77) の調製

【化171】

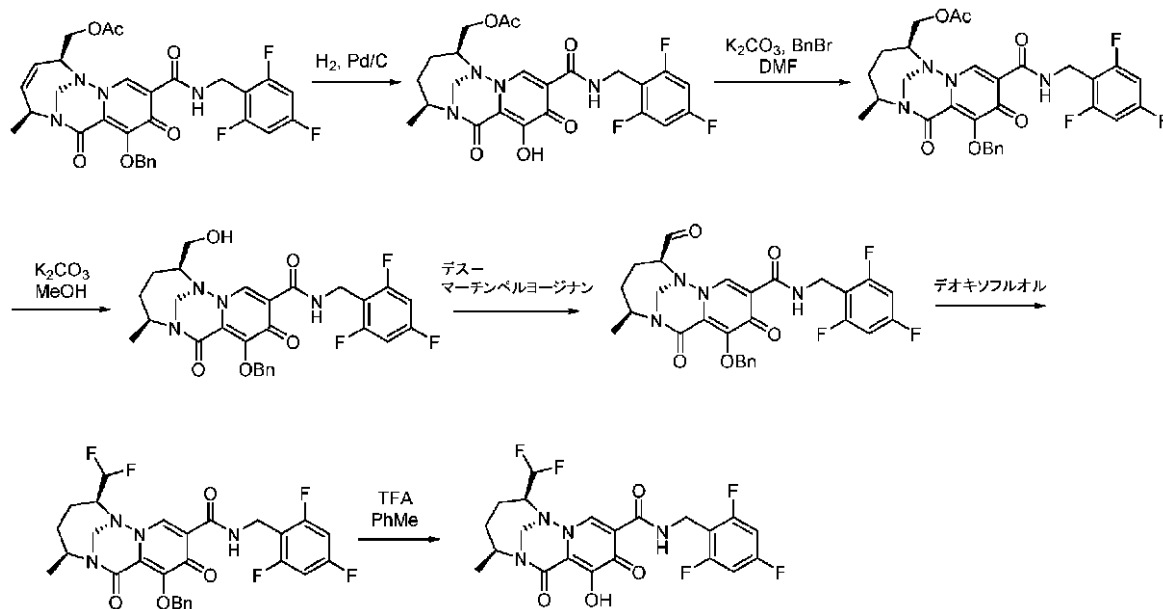


【0464】

実施例76に従って調製した(1S, 2S, 5S) - 2 - (フルオロメチル) - 8 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (6 mg、0.013 mmol) をEtOH (5 mL) 及びEtOAc (5 mL) 中に溶解した。10% Pd/C (3 mg) を添加し、水素バルーンを適用した。反応物を室温で2時間攪拌した。セライトを通して反応物を濾過し、濃縮し、水 (0.1% TFA) 中10~60%アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取HPLCを介して精製して、(1S, 2S, 5S) - 2 - (フルオロメチル) - 8 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た。MS (m/z) 469.2 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.31 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.01-6.80 (m, 2H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.65-4.56 (m, 4H), 4.47 (dd, J=9.9, 5.4 Hz, 1H), 3.67-3.45 (m, 2H), 2.06 (dt, J=13.2, 7.0 Hz, 1H), 1.84 (ddd, J=15.5, 7.9, 3.9 Hz, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.26 (d, J=6.7 Hz, 3H)。

実施例78: (1S, 2S, 5S) - 2 - (ジフルオロメチル) - 8 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリ

アゾニン-10-カルボキサミド (C78) の調製
【化172】



10

工程1：((1S, 2S, 5S)-8-ヒドロキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-10-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-2-イル)酢酸メチルの合成：

20

【0465】

((1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-5-メチル-7, 9-ジオキソ-10-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-2-イル)メチルアセテート(48mg、0.08mmol)をEtOH(5mL)及びEtOAc(5mL)中に溶解し、10%Pd/C(16mg)を添加し、水素バルーンを適用した。反応物を室温で2時間攪拌した。セライトを通して反応物を濾過し、濾液を濃縮して、((1S, 2S, 5S)-8-ヒドロキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-10-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-2-イル)酢酸メチルを得、これを次の工程で直接使用した。MS(m/z) 509.2[M+H]⁺。

30

工程2：((1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-5-メチル-7, 9-ジオキソ-10-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-2-イル)酢酸メチルの合成：

【0466】

((1S, 2S, 5S)-8-ヒドロキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-10-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-2-イル)酢酸メチルの粗製物をDMF(3mL)中に溶解し、K₂CO₃(22mg、0.16mmol)、続いてBnBr(0.014mL、0.12mmol)を添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。反応物をEtOAc/飽和NaHCO₃を使用して抽出し、有機層を濃縮し、シリカカラムによって精製し、EtOAc/ヘキサン(60~100%)で溶出して、((1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-5-メチル-7, 9-ジオキソ-10-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリ

40

50

アゾニン-2-イル) 酢酸メチルを得た。MS (m/z) 599.3 $[M+H]^+$ 。

工程3: (1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの合成:

【0467】

((1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-5-メチル-7, 9-ジオキソ-10-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-2-イル) 酢酸メチル (33 mg, 0.06 mmol) を MeOH (1 mL) 中に溶解し、K₂CO₃ (24 mg, 0.18 mmol) を添加した。反応物を室温で15分間攪拌した。EtOAc を反応粗製物に添加した。別個の漏斗に移し、水を添加して、有機層を2回洗浄した。有機層を濃縮し、シリカカラムによって精製し、EtOAc/ヘキサン (60~100%) で溶出して、(1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。MS (m/z) 557.3 $[M+H]^+$ 。

10

工程4: (1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2-ホルミル-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの合成:

【0468】

(1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (22 mg, 0.039 mmol) を DCM (2 mL) 中に溶解し、デスーマーチンペルヨージナン (50 mg, 0.12 mmol) を添加した。反応物を室温で攪拌し、その後、更に50 mgのデスーマーチンペルヨージナンを添加した。反応は、4時間後に完了した。10% Na₂S₂O₃ 溶液を添加して、クエンチした。DCMを使用して粗製物を抽出した。有機層を濃縮し、次の工程で直接使用した。MS (m/z) 555.3 $[M+H]^+$ 。

30

工程5: (1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2-(ジフルオロメチル)-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの合成:

【0469】

粗 (1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2-ホルミル-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを DCM (1.5 mL) 中に溶解し、デオキソフルオル (トルエン中50%、2.7 M、0.043 mL) を添加した。反応物を室温で攪拌し、更に0.043 mLのデオキソフルオル (トルエン中50%、2.7 M) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。飽和 NaHCO₃ 溶液を添加して、反応物をクエンチした。DCMを使用して抽出する。有機層を濃縮し、水 (0.1% TFA) 中10~60% アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC を介して精製して、(1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2-(ジフルオロメチル)-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。MS (m/z) 577.3 $[M+H]^+$ 。

40

50

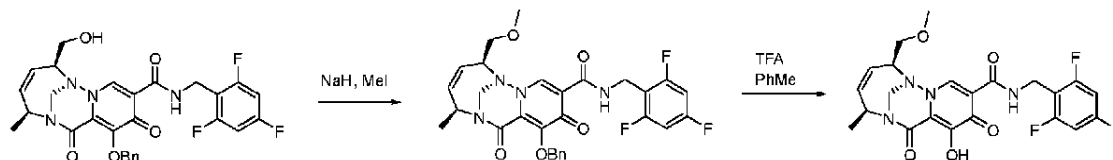
工程 6 : (1 S, 2 S, 5 S) - 2 - (ジフルオロメチル) - 8 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成 :

【0470】

(1 S, 2 S, 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2 - (ジフルオロメチル) - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (15 mg、0.026 mmol) をトルエン (0.5 mL) 中に溶解し、TFA (0.5 mL) を添加した。反応物を室温で 4 時間攪拌した。反応物を濃縮し、水 (0.1% TFA) 中 10~60% アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC を介して精製して、(1 S, 2 S, 5 S) - 2 - (ジフルオロメチル) - 8 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た。MS (m/z) 487.2 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-*d*3) δ 10.26 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.87 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.11 (td, $J=55.1, 3.5$ Hz, 1H), 4.72-4.54 (m, 5H), 3.55 (td, $J=14.9, 4.1$ Hz, 1H), 2.23-2.01 (m, 2H), 1.85 (ddd, $J=13.9, 10.5, 7.7$ Hz, 1H), 1.79-1.59 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。

実施例 79 : (1 S, 2 S, 5 S) - 8 - ヒドロキシ - 2 - (メトキシメチル) - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (C79) の調製

【化173】



工程 1 : (1 S, 2 S, 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2 - (メトキシメチル) - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成 :

【0471】

実施例 76 に従って調製した (1 S, 2 S, 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (46 mg、0.083 mmol) を無水 DMF (2 mL) 中に溶解し、0℃に冷却し、NaH (60%、6 mg、0.014 mL) を添加した。反応物を 0℃で 10 時間保持した。希釈した MeI (1.2 当量) を添加した。反応物を 0℃で 10 分間保持し、次いで室温に 30 分間温めた。1 滴の水を添加して反応物をクエンチした。粗反応物を、EtOAc/飽和 NaHCO₃ 溶液を使用して抽出した。有機層を濃縮し、EtOAc/ヘキサン (60~100%) で溶出するシリカカラムによって精製して、(1 S, 2 S, 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2 - (メトキシメチル) - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た。MS (m/z) 569.3 [$M+H$]⁺。

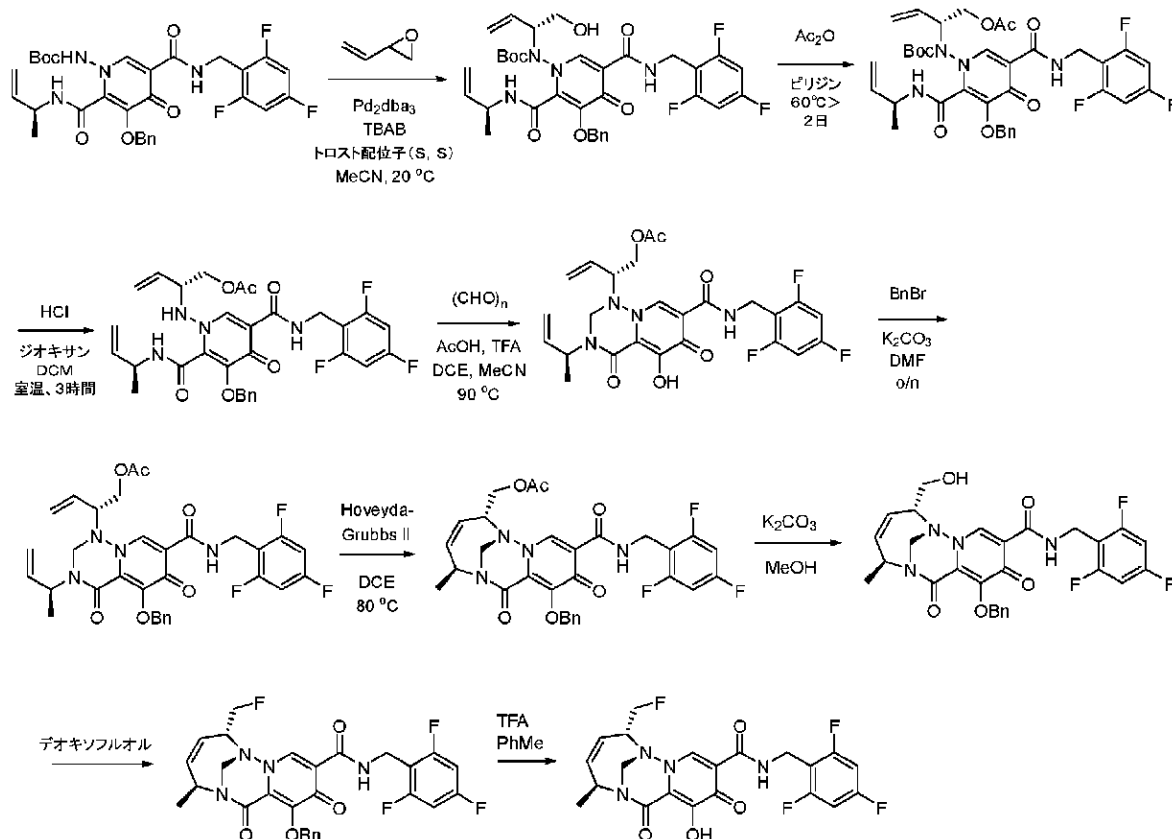
工程 2 : (1 S, 2 S, 5 S) - 8 - ヒドロキシ - 2 - (メトキシメチル) - 5 - メチルー 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成 :

【0472】

(1 S, 2 S, 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2 - (メトキシメチル) - 5 - メチルー 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (2 mg、0.004 mmol) をトルエン (0.5 mL) 中に溶解し、TFA (0.5 mL) を添加した。反応物を室温で 4 時間攪拌した。反応物を濃縮し、水 (0.1% TFA) 中 10~60% アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC によって精製して、(1 S, 2 S, 5 S) - 8 - ヒドロキシ - 2 - (メトキシメチル) - 5 - メチルー 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た。MS (m/z) 479.2 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.59 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.77 (d, J=12.5 Hz, 1H), 5.41 (d, J=41.9 Hz, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.67 (d, J=28.6 Hz, 3H), 3.95 (m, 1H), 3.66-3.53 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.47-1.15 (m, 3H)。

実施例 80 : (1 R, 2 R, 5 S) - 2 - (フルオロメチル) - 8 - ヒドロキシ - 5 - メチルー 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (C80) の調製

【化174】



【0473】

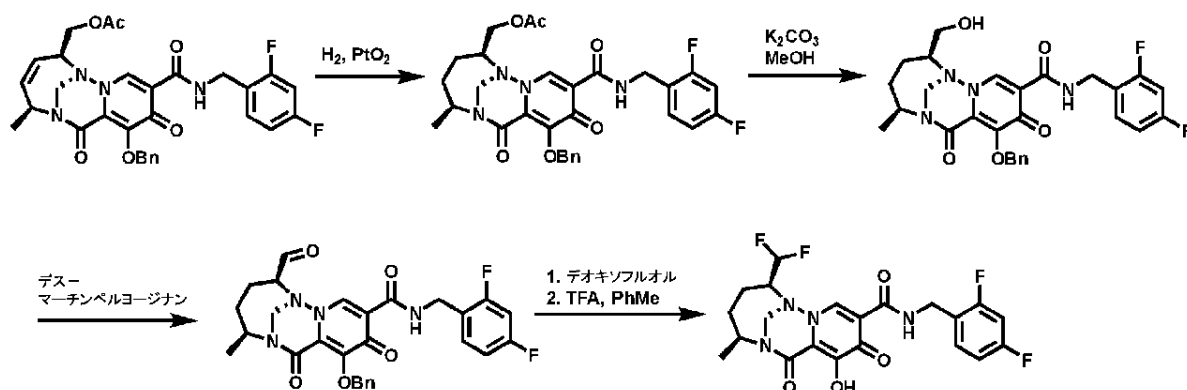
工程 3 において (R, R) - DACH ナフチルトロスト配位子の代わりに (S, S) -

DACHナフチルトロスト配位子を使用したことを除いて、(1R, 2R, 5S)-2-(フルオロメチル)-8-ヒドロキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミドを、実施例76における(1S, 2S, 5S)-2-(フルオロメチル)-8-ヒドロキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミドと同様の様式で調製した。MS (m/z) 467.2 [M+H]⁺。1H NMR (400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.25 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.99-6.80 (m, 2H), 6.03-5.93 (m, 1H), 5.41 (ddd, J=12.0, 3.6, 2.5Hz, 1H), 4.94-4.78 (m, 1H), 4.78-4.57 (m, 5H), 4.37-4.15 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 3H)。

10

実施例81: (1S, 2S, 5S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-(ジフルオロメチル)-8-ヒドロキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (C81) の調製

【化175】



20

工程1: ((1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-10-((2, 4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)-5-メチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-2-イル)酢酸メチルの合成:

30

【0474】

実施例76と同様の様式で調製した((1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-10-((2, 4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)-5-メチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-2-イル)酢酸メチル(170mg, 0.294mmol)を5mlのエタノール及び5mlの酢酸エチル中に溶解し、アルゴン雰囲気下でスパージした。酸化白金(IV)(34mg, 0.15mmol)を添加し、混合物を水素雰囲気下(1atm、バルーン)でスパージした。混合物を20分間攪拌した。アルゴンでスパージした後、それをセライト(登録商標)のパッドに通して濾過し、無水エタノールで洗浄した。濾液を濃縮乾固させて、次の工程に直接使用した。MS (m/z): 581.300 [M+H]⁺。

40

工程2: (1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの合成:

【0475】

((1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-10-((2, 4-ジフルオロベ

50

ンジル)カルバモイル)－5－メチル－7,9－ジオキソ－2,3,4,5,7,9－ヘキサヒドロ－1,6－メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン－2－イル)酢酸メチル(170mg、0.293mmol)を10mlのメタノール中に溶解した。それに炭酸カリウム(80.9mg、0.589mmol)を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、酢酸エチルと水とに分配した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固させた。残渣を高真空下で乾燥させて、標記生成物を得た。MS(m/z):539.300[M+H]⁺。

工程3:(1S,2S,5S)－8－(ベンジルオキシ)－N－(2,4－ジフルオロベンジル)－2－ホルミル－5－メチル－7,9－ジオキソ－2,3,4,5,7,9－ヘキサヒドロ－1,6－メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン－10－カルボキサミドの合成:

【0476】

乾燥DCM(7ml)中の(1S,2S,5S)－8－(ベンジルオキシ)－N－(2,4－ジフルオロベンジル)－2－(ヒドロキシメチル)－5－メチル－7,9－ジオキソ－2,3,4,5,7,9－ヘキサヒドロ－1,6－メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン－10－カルボキサミド(68mg、0.126mmol)の溶液に、デスマーチンペルヨージナン(80.3mg、0.189mmol)を添加し、混合物を室温で30分間攪拌した。DCMを添加し、有機相を10%チオ硫酸ナトリウム溶液で2回、食塩水で1回洗浄した。有機相を乾燥させ、蒸発乾固し、次の工程に直接使用した。MS(m/z):537.288[M+H]⁺。

工程4～5(1S,2S,5S)－N－(2,4－ジフルオロベンジル)－2－(ジフルオロメチル)－8－ヒドロキシ－5－メチル－7,9－ジオキソ－2,3,4,5,7,9－ヘキサヒドロ－1,6－メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン－10－カルボキサミドの合成:

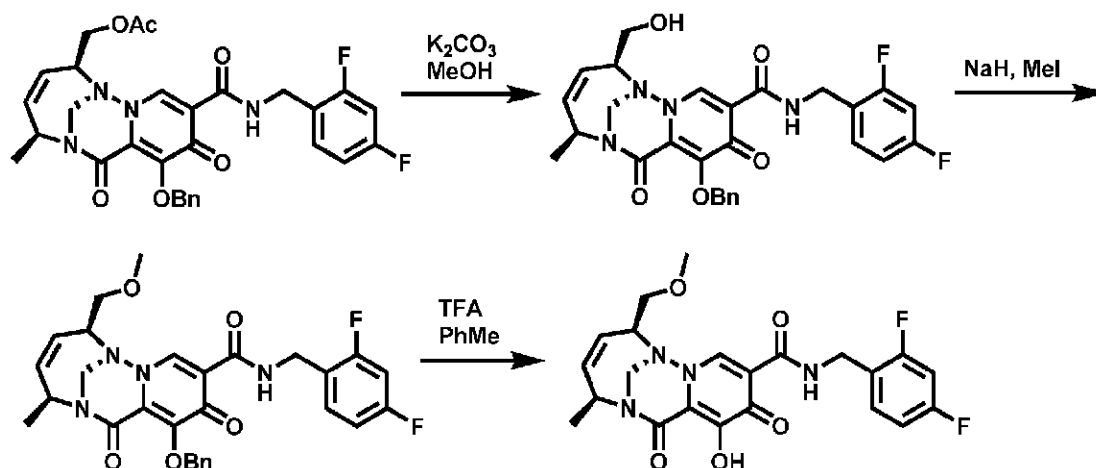
【0477】

DCM(2mL)中の(1S,2S,5S)－8－(ベンジルオキシ)－N－(2,4－ジフルオロベンジル)－2－ホルミル－5－メチル－7,9－ジオキソ－2,3,4,5,7,9－ヘキサヒドロ－1,6－メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン－10－カルボキサミド(30mg、0.0559mmol)をアルゴン下で0℃に冷却した。それにジオキソフルオール(トルエン中50%、0.103ml、0.280mmol)をアルゴン下で添加した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、氷/水浴中で冷却し、飽和NaHCO₃水溶液を滴下することによってクエンチした。得られた溶液を20分間攪拌した。泡立ちがなくなるまで、更なる飽和NaHCO₃水溶液を添加した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。ACN/水(w/0.1%TFA)で溶出するRP-HPLCによって残渣を精製して、(1S,2S,5S)－8－(ベンジルオキシ)－N－(2,4－ジフルオロベンジル)－2－(ジフルオロメチル)－5－メチル－7,9－ジオキソ－2,3,4,5,7,9－ヘキサヒドロ－1,6－メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン－10－カルボキサミドを得た。残渣を1mlのトルエン及び1mlのTFA中に溶解し、室温で1時間攪拌した。溶媒を除去し、ACN/水(w/0.1%TFA)で溶出するRP-HPLCによって残渣を精製して、標記生成物を得た。MS(m/z):469.200[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,アセトニトリル-d₃)δ10.26(s,1H),8.45(s,1H),7.49-7.38(m,1H),7.03-6.92(m,2H),6.11(td,J=55.1,3.6Hz,1H),4.72-4.57(m,5H),3.62-3.49(m,1H),2.18-1.99(m,2H),1.88-1.72(m,2H),1.27(d,J=6.9Hz,3H)。

実施例82:(1S,2S,5S)－N－(2,4－ジフルオロベンジル)－8－ヒドロキシ－2－(メトキシメチル)－5－メチル－7,9－ジオキソ－2,5,7,9－テトラヒドロ－1,6－メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン－10－

カルボキサミド (C 8 2) の調製

【化 1 7 6】



工程 1：(1 S, 2 S, 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成：

【0 4 7 8】

((1 S, 2 S, 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 10 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 2 - イル) 酢酸メチルの代わりに ((1 S, 2 S, 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 10 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 2 - イル) 酢酸メチルを使用することを除いて、(1 S, 2 S, 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドを、実施例 8 1 の工程 2 と同様の様式で調製した。MS (m/z) : 537.300 [M+H]⁺。

工程 2：(1 S, 2 S, 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - (メトキシメチル) - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成：

【0 4 7 9】

アルゴン下で、(1 S, 2 S, 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (25 mg、0.0466 mmol) を投入したガラスバイアルに、DMF (2.5 mL) を添加し、0℃に冷却した。水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液、2.42 mg、0.0606 mmol) を添加し、0℃で 20 分間攪拌した。ヨードメタン (0.0029 mL、0.0466 mmol) を添加し、20 時間攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機相を水、次いで食塩水で洗浄した。合わせた水相を更なる酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、標記生成物を得た。MS (m/z) : 551.300 [M+H]⁺。

工程 3：(1 S, 2 S, 5 S) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 2 - (メトキシメチル) - 5 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 5, 7, 9 - テトラ

ヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの合成:

【0480】

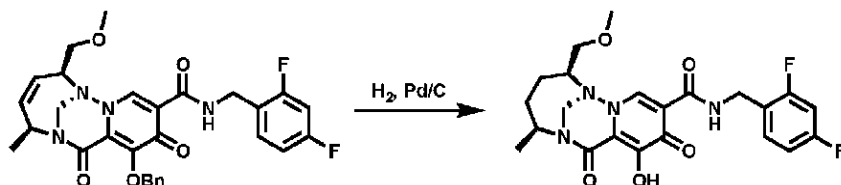
(1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-(メトキシメチル)-5-メチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (12 mg, 0.0218 mmol) を 1 mL のトルエン及び 1 mL の TFA 中に溶解し、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を除去し、RP-HPLC によって残渣を精製して、標記生成物を得た。MS (m/z): 461.200 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.23 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.54-7.38 (m, 1H), 6.98 (ddt, J=13.0, 8.4, 3.1 Hz, 2H), 5.75 (dt, J=11.7, 2.7 Hz, 1H), 5.38 (dt, J=12.1, 2.8 Hz, 2H), 4.95 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.65-4.57 (m, 3H), 3.91 (dt, J=7.8, 4.3 Hz, 1H), 3.63-3.48 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.35 (d, J=7.4 Hz, 3H)。

10

実施例 83: (1S, 2S, 5S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2-(メトキシメチル)-5-メチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C83) の調製

20

【化177】



【0481】

実施例 82 に従って調製した (1S, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-(メトキシメチル)-5-メチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (9 mg, 0.0163 mmol) を 3 mL のエタノール及び 3 mL の酢酸エチル中に溶解し、アルゴン雰囲気下でスパージした。パラジウム炭素 (10 重量%, 2 mg) を添加し、混合物を水素雰囲気下 (1 atm, バルーン) でスパージした。混合物を 1 時間激しく攪拌し、次いでアルゴン雰囲気下でスパージした。それをセライト (登録商標) のパッドに通して濾過し、無水エタノールで洗浄した。濾液を濃縮乾固させた。RP-HPLC によって残渣を精製して、標記生成物を得た。MS (m/z): 463.200 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.33 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.44 (td, J=8.8, 6.7 Hz, 1H), 7.03-6.91 (m, 2H), 4.66 (d, J=14.9 Hz, 1H), 4.64-4.50 (m, 4H), 3.65 (dd, J=9.9, 7.0 Hz, 1H), 3.51-3.34 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.03 (dd, J=14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.90-1.64 (m, 2H), 1.56 (ddd, J=15.2, 10.9, 3.3 Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

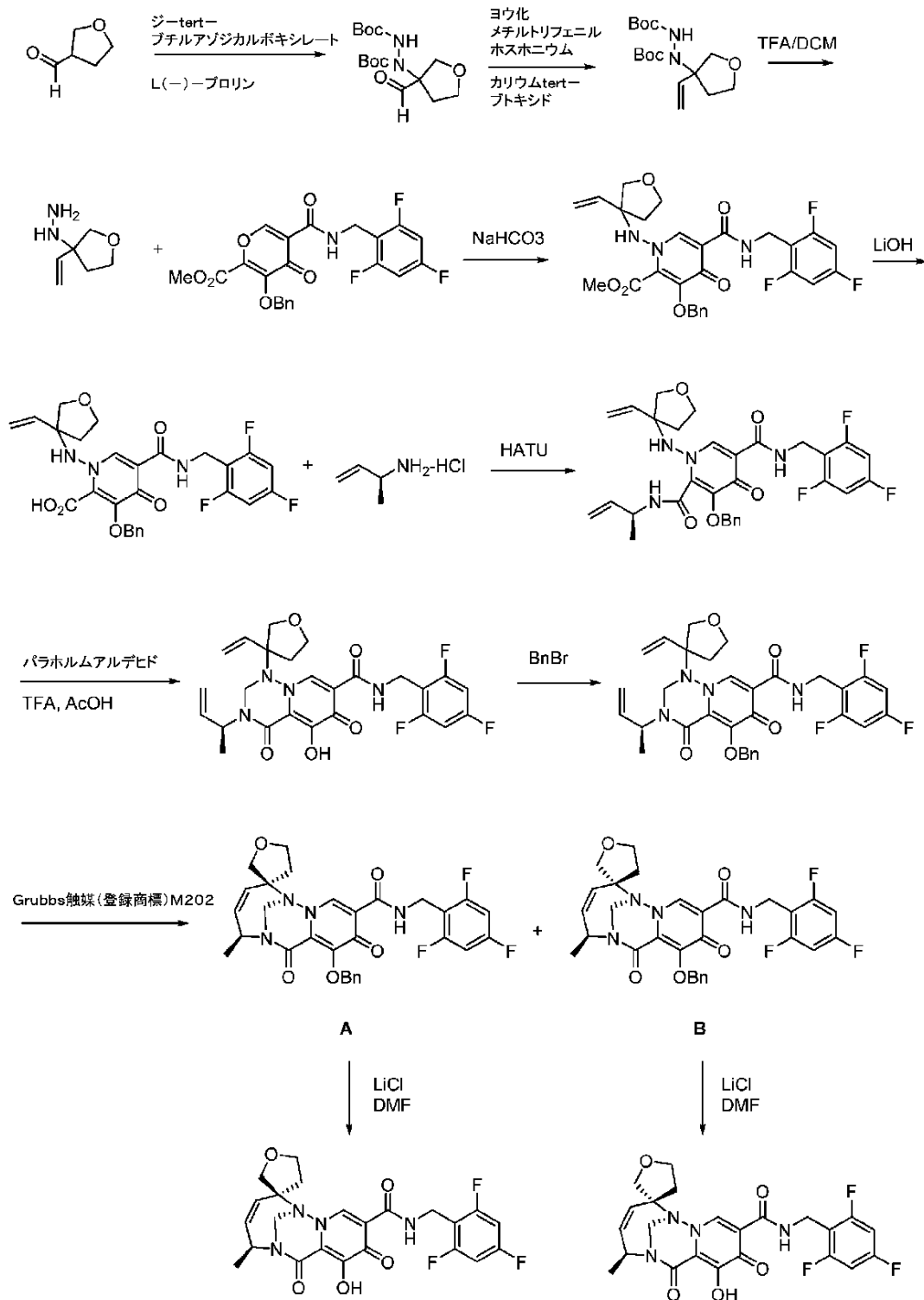
30

40

実施例 84 及び 85: (1'S, 3S, 5'S)-8'-ヒドロキシ-5'-メチル-7', 9'-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-4, 5, 7', 9'-テトラヒドロ-2H, 5'H-スピロ [フラン-3, 2'-[1, 6]メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン]-10'-カルボキサミド及び (1'S, 3R, 5'S)-8'-ヒドロキシ-5'-メチル-7', 9'-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベ

50

ンジル) - 4, 5, 7', 9' - テトラヒドロ - 2H, 5' H - スピロ [フラン - 3, 2' - [1, 6] メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン] - 10' - カルボキサミド (C 8 4 及び C 8 5) の調製
【化 1 7 8】



工程 1：ジ-tert-ブチル 1-（3-ホルミルテトラヒドロフラン-3-イル）ヒドラジン-1, 2-ジカルボキシレートの調製：

【0 4 8 2】

DCE（50 mL）中のテトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド（2.04 g、0.02 mol）、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート（3.13 g、0.014 mol）、及び L（-）-プロリン（0.626 g、0.54 mmol）の混合物を 65

℃で3日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、0～60%ヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製して、標記化合物を得た。

工程2：ジ-tert-ブチル1-(3-ビニルテトラヒドロフラン-3-イル)ヒドラジン-1, 2-ジカルボキシレートの調製：

【0483】

THF (50 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムヨード (4.77 g、11.8 mmol) の懸濁液に、カリウムtert-ブトキシド (1.32 g、11.8 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を0℃で5日間攪拌した。この混合物に、THF (5 mL) 中のジ-tert-ブチル1-(3-ホルミルテトラヒドロフラン-3-イル)ヒドラジン-1, 2-ジカルボキシレートtert-ブチルN-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(3-ホルミルテトラヒドロフラン-3-イル)カルバメート (1.3 g、3.93 mmol) の溶液を0℃で添加した。次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を飽和NH₄Clで0℃でクエンチし、EtOAcで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、次いで溶出液としてヘキサン/アセテート (0～60%) を用いるシリカカラムクロマトグラフィによってこれを精製して、標記化合物を得た。

工程3：(3-ビニルテトラヒドロフラン-3-イル)ヒドラジンの調製：

【0484】

DCM (3 mL) 及びTFA (3 mL) 中のジ-tert-ブチル1-(3-ビニルテトラヒドロフラン-3-イル)ヒドラジン-1, 2-ジカルボキシレート (820 mg、3.59 mmol) の反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、精製することなく次の工程で使用した。

工程4：メチル3-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1-((3-ビニルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレートの調製：

【0485】

MeOH (6 mL) 及び水 (1 mL) 中の(3-ビニルテトラヒドロフラン-3-イル)ヒドラジン (460 mg、3.59 mmol) の溶液に、メチル3-ベンジルオキシ-4-オキソ-5-[(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)メチルカルバモイル]ピラン-2-カルボキシレート (1.6 g、3.59 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (1.64 g、19.6 mmol) を添加した。反応混合物を60℃で一晩攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を真空下で除去した。残渣を水で洗浄し、EtOAcで抽出し、有機相を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0～100%ヘキサン/EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 558.04 [M+H]⁺。

工程5：3-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1-((3-ビニルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸の調製：

【0486】

THF (6 mL)、MeOH (6 mL) 及び水 (2 mL) 中のメチル3-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1-((3-ビニルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレート (760 mg、1.36 mmol) 並びに水酸化リチウム-水和物 (286 mg、6.82 mmol) の反応混合物を60℃で4.5時間攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣を1NのHClで洗浄し、DCMで抽出した。有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。材料を、精製することなく次の工程で使用した。MS (m/z) 544.11 [M+H]⁺。

工程6：3-(ベンジルオキシ)-N²-((S)-ブタ-3-エン-2-イル)-4-オキソ-N⁵-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1-((3-ビニルテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)-1, 4-ジヒドロピリジン-2, 5-ジカルボキサミ

ドの調製：

【0487】

DMF (3 mL) 中の 3- (ベンジルオキシ) -4-オキソ-5- ((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル) -1- ((3-ビニルテトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) -1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸 (530 mg、0.975 mmol) の溶液に、HATU (1.0 g、2.53 mmol) 及び DIEA (786 mg、6.09 mmol) を 0℃ で添加した。次いで、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、(S)-ブタ-3-エン-2-アミン HCl 塩 (315 mg、2.92 mmol) を室温で一度に添加した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl で洗浄し、EtOAc で抽出した。有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。0~80% ヘキサン/EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製し、標記化合物を得た。MS (m/z) 597.10 [M+H]⁺。

10

工程 7：3- ((S)-ブタ-3-エン-2-イル) -5-ヒドロキシ-4, 6-ジオキソ-N- (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) -1- (3-ビニルテトラヒドロフラン-3-イル) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミドの調製：

【0488】

DCE (10 mL) / ACN (10 mL) 中の 5- (ベンジルオキシ) -3- ((S)-ブタ-3-エン-2-イル) -4, 6-ジオキソ-N- (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) -1- (3-ビニルテトラヒドロフラン-3-イル) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミド (791 mg、1.33 mmol) の溶液に、パラホルムアルデヒド (139 mg、4.64 mmol)、酢酸 (557 mg、9.28 mmol)、及び TFA (756 mg、6.63 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を最初に室温で攪拌し、次いで温度を 82℃ に上昇させた。反応混合物を 82℃ で 1 日攪拌した。次いで、混合物に、更なるパラホルムアルデヒド (99 mg、3.31 mmol)、酢酸 (557 mg、9.28 mmol)、及び TFA (756 mg、6.63 mmol) を添加した。混合物を 82℃ で更に 1 日間攪拌した。反応物を冷却した。反応混合物を濃縮し、0~100% ヘキサン/EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 519.22 [M+H]⁺。

20

30

工程 8：5- (ベンジルオキシ) -3- ((S)-ブタ-3-エン-2-イル) -4, 6-ジオキソ-N- (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) -1- (3-ビニルテトラヒドロフラン-3-イル) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミドの調製：

【0489】

DMF (10 mL) 中の 3- ((S)-ブタ-3-エン-2-イル) -5-ヒドロキシ-4, 6-ジオキソ-N- (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) -1- (3-ビニルテトラヒドロフラン-3-イル) -2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミド (690 mg、1.33 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (920 mg、6.65 mmol) 及び臭化ベンジル (683 mg、3.99 mmol) を添加した。反応混合物を 65℃ で 3 時間攪拌した。反応物を冷却した。反応混合物を水で洗浄し、EtOAc で抽出した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。0~100% ヘキサン/EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって残渣を精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 609.12 [M+H]⁺。

40

工程 9：(1'S, 3S, 5'S) -8'- (ベンジルオキシ) -5'-メチル-7', 9'-ジオキソ-N- (2, 4, 6-トリフルオロベンジル) -4, 5, 7', 9'-テトラヒドロ-2H, 5'H-スピロ [フラン-3, 2'- [1, 6] メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン] -10'-カルボキサミド (A) 及び (1'S, 3R, 5'S) -8'- (ベンジルオキシ) -5'-メチル-7', 9'-ジオキソ-N- (2, 4, 6-トリ

50

フルオロベンジル) - 4, 5, 7', 9' - テトラヒドロ - 2 H, 5' H - スピロ [フラン - 3, 2' - [1, 6] メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン] - 10' - カルボキサミド (B) の調製:

【0490】

DCE (10 mL) 中の 5 - (ベンジルオキシ) - 3 - ((S) - ブター - 3 - エン - 2 - イル) - 4, 6 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1 - (3 - ビニルテトラヒドロフラン - 3 - イル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - カルボキサミド (370 mg, 0.608 mmol) の溶液をアルゴンで5分間スパージした。次いで、混合物にジクロロ [1, 3 - ビス (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン] (3 - フェニル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) (トリシクロヘキシルホスフィン) ルテニウム (II) (86.5 mg, 0.091 mmol) を添加し、混合物をアルゴンで5分間スパージした。混合物を80℃で1日間攪拌した。混合物に、更なるジクロロ [1, 3 - ビス (2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - 2 - イミダゾリジニリデン] (3 - フェニル - 1 H - インデン - 1 - イリデン) (トリシクロヘキシルホスフィン) ルテニウム (II) (86.5 mg, 0.091 mmol) を添加し、アルゴンでスパージし、反応混合物を80℃で1週間攪拌した。反応混合物を濃縮し、0 ~ 100% ヘキサン / EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィによって精製した。2つの所望の化合物が反応中に形成された。主生成物を、0 ~ 100% ヘキサン / EtOAc を使用するシリカゲルクロマトグラフィを通して単一ジアステレオマーとして純粋に単離することができる。副生成物を、SFCキラル分離を通してジアステレオマーとして純粋に単離した。

【0491】

主ジアステレオマー: MS (m/z) 581.13 [M+H]⁺。

【0492】

副ジアステレオマー: MS (m/z) 581.09 [M+H]⁺。

工程10: (1' S, 3 S, 5' S) - 8' - ヒドロキシ - 5' - メチル - 7', 9' - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 4, 5, 7', 9' - テトラヒドロ - 2 H, 5' H - スピロ [フラン - 3, 2' - [1, 6] メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン] - 10' - カルボキサミド及び (1' S, 3 R, 5' S) - 8' - ヒドロキシ - 5' - メチル - 7', 9' - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 4, 5, 7', 9' - テトラヒドロ - 2 H, 5' H - スピロ [フラン - 3, 2' - [1, 6] メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン] - 10' - カルボキサミドの調製:

【0493】

DMF中の (1' S, 3 S, 5' S) - 8' - (ベンジルオキシ) - 5' - メチル - 7', 9' - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 4, 5, 7', 9' - テトラヒドロ - 2 H, 5' H - スピロ [フラン - 3, 2' - [1, 6] メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン] - 10' - カルボキサミド (A) の溶液に、LiCl (10 当量) を添加した。反応混合物を100℃で一晩加熱した。反応混合物を濾過し、5 ~ 100% アセトニトリル / 水で溶出する逆相HPLCによって溶液を精製した。(1' S, 3 S, 5' S) - 8' - (ベンジルオキシ) - 5' - メチル - 7', 9' - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 4, 5, 7', 9' - テトラヒドロ - 2 H, 5' H - スピロ [フラン - 3, 2' - [1, 6] メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン] - 10' - カルボキサミド (A) の代わりに (1' S, 3 R, 5' S) - 8' - (ベンジルオキシ) - 5' - メチル - 7', 9' - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 4, 5, 7', 9' - テトラヒドロ - 2 H, 5' H - スピロ [フラン - 3, 2' - [1, 6] メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン] - 10' - カルボキサミド (B) を使用したことを除いて、(1' S, 3 R, 5' S) - 8' - ヒドロキシ - 5' - メチル - 7', 9' - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 4, 5, 7', 9' - テトラヒドロ - 2 H, 5' H - スピロ [フラン - 3, 2' - [1, 6] メタノピリド [1, 2

－b] [1, 2, 5] トリアゾニン]－10'－カルボキサミドを、同様の方法で合成した。

【0494】

主ジアステレオマー：MS (m/z) 491.19 $[M+H]^+$ 。1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.53 (s, 1H), 6.92 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.68 (dd, $J=12.3, 2.7$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J=12.3, 2.2$ Hz, 1H), 5.50–5.38 (m, 1H), 5.19 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.09 (dd, $J=8.7, 1.3$ Hz, 1H), 3.79 (pd, $J=8.9, 6.0$ Hz, 2H), 3.67 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 1.94 (ddd, $J=14.8, 9.3, 5.8$ Hz, 1H), 1.51 (dt, $J=14.5, 7.4$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。

10

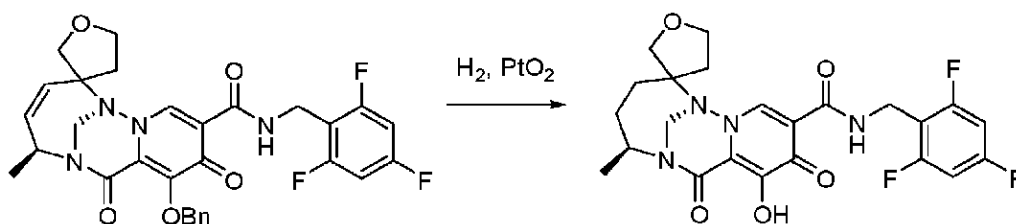
【0495】

副ジアステレオマー：MS (m/z) 491.16 $[M+H]^+$ 。1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 6.91 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.80 (dd, $J=12.5, 3.7$ Hz, 1H), 5.48–5.38 (m, 1H), 5.34 (dd, $J=12.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.31–4.21 (m, 1H), 4.11 (td, $J=8.9, 2.6$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.32–3.26 (m, 1H), 2.58 (dd, $J=13.2, 7.0$ Hz, 1H), 2.25 (dt, $J=13.2, 9.3$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。

20

実施例86：(1'S, 5'S)－8'－ヒドロキシ－5'－メチル－7', 9'－ジオキソ－N－(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)－4, 4', 5, 5', 7', 9'－ヘキサヒドロ－2H, 3'H-スピロ[フラン-3, 2'-[1, 6]メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン]－10'－カルボキサミド (C86) の調製

【化179】



30

【0496】

EtOH (1 mL) 中の (1'S, 5'S)－8'－(ベンジルオキシ)－5'－メチル－7', 9'－ジオキソ－N－(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)－4, 5, 7', 9'－テトラヒドロ－2H, 5'H-スピロ[フラン-3, 2'-[1, 6]メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン]－10'－カルボキサミド (10 mg、0.017 mmol) (実施例84及び85の工程9に従って調製した主ジアステレオマー) の溶液に、二酸化白金 (2 mg) を添加した。反応混合物をH₂バルーン下、室温で一晩攪拌した。セライトを通して反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、5～100%アセトニトリル/水で溶出する逆相HPLCによって残渣を精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 493.17 $[M+H]^+$ 。1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.44 (s, 1H), 6.97–6.87 (m, 2H), 4.81 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 4.75–4.60 (m, 3H), 4.16 (q, $J=7.7$ Hz, 2H), 3.95 (td, $J=8.9, 5.0$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 2.18 (dt, $J=14.6, 6.5$ Hz, 1H), 1.92–1.56 (m, 6H), 1.30 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

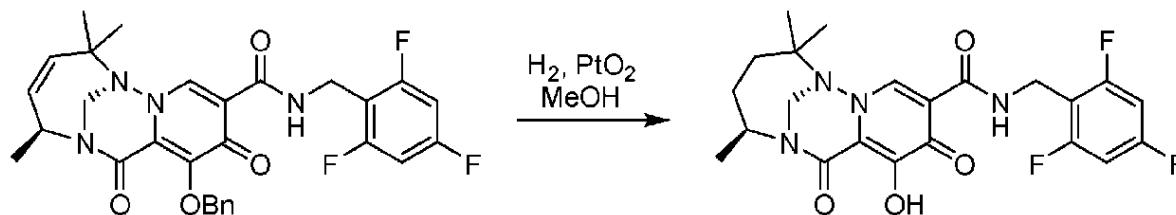
40

実施例87：(1S, 5S)－8－ヒドロキシ－2, 2, 5-トリメチル－7, 9－ジ

50

オキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(C 87)の調製

【化180】



10

(1S, 5S)-8-ヒドロキシ-2, 2, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの合成:

【0497】

実施例48に従って調製した(1S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-2, 2, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(0.005g、0.009mmol、1当量)をメタノール(1mL)中に溶解し、酸化白金(IV)(0.2mg、0.001mmol、0.1当量)を添加した。バイアルを密封し、排気し、次いで水素ガスを再充填した(2回繰り返した)。反応混合物を水素ガスで5分間スパージし、1atmの水素ガス下で4時間攪拌したままにした。反応混合物を濾過し、濃縮して、粗残渣を得、これをMeCN中に溶解し、濾過し、水(0.1%TFA)中の5~100%アセトニトリル(0.1%TFA)を20分間かけて溶出する分取HPLC(カラム、Gemini 10μ C18 110A、AXI/; 250×21.2mm)によって精製した。合わせた画分を凍結乾燥させて、(1S, 5S)-8-ヒドロキシ-2, 2, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。MS(m/z)465.21[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ10.34(t, J=6.0Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 7.21(t, J=8.7Hz, 2H), 4.79(d, J=14.8Hz, 1H), 4.65(d, J=14.8Hz, 1H), 4.56(d, J=5.7Hz, 2H), 4.53-4.44(m, 1H), 1.96-1.84(m, 1H), 1.71-1.58(m, 1H), 1.49(dd, J=15.4, 6.7Hz, 1H), 1.32(s, 3H), 1.26-1.22(m, 1H), 1.20(d, J=6.8Hz, 3H), 0.92(s, 3H). ¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆)δ-109.16--109.37(m), -112.53(t, J=7.3Hz).

20

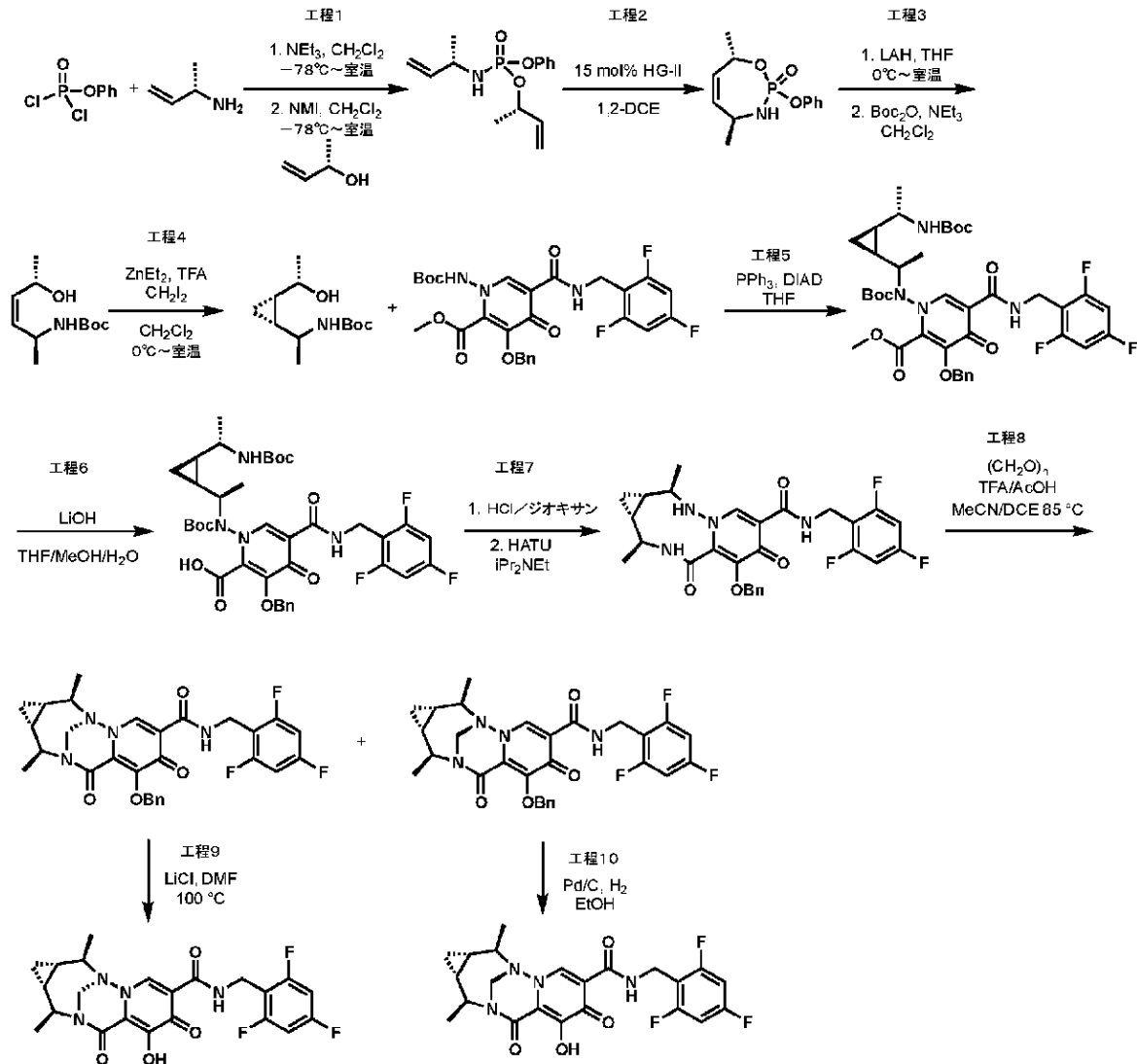
30

実施例88及び89:(1aS, 2R, 3S, 11S, 11aR)-8-ヒドロキシ-2, 11-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1a, 2, 7, 9, 11, 11a-ヘキサヒドロ-1H-3, 10-メタンシクロプロパ[g]ピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-6-カルボキサミド及び(1aS, 2R, 3R, 11S, 11aR)-8-ヒドロキシ-2, 11-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1a, 2, 7, 9, 11, 11a-ヘキサヒドロ-1H-3, 10-メタンシクロプロパ[g]ピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-6-カルボキサミド(C 88及びC 89)の調製

40

50

【化 181】



工程1：(S)-ブター-3-エン-2-イルフェニル((S)-ブター-3-エン-2-イル)ホスホリアミデートの調製：
【0498】

40 mLのDCM中の(S)-ブター-3-エン-2-アミン塩酸塩(1当量、23.2 mmol、2.5 g)及びフェニルホスホロジクロリデート(1当量、23.2 mmol、3.47 mL)の懸濁液をアルゴン下で -78°C に冷却し、トリエチルアミン(2当量、46.5 mmol、6.5 mL)を滴下して処理し、一晩ゆっくりと室温に温めた。次いで、反応混合物を再び -78°C に冷却し、(S)-ブター-3-エン-2-オール(1.5当量、34.9 mmol、2.5 g)で処理し、続いて10 mLのDCM中のNMI(2当量、46.5 mmol、3.7 mL)を滴下し、一晩ゆっくりと室温に温めた。反応物を水でクエンチし、EtOAc(3×)に抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン中0~100% EtOAc)によって精製して、所望の生成物をリンジアステレオマーの約1:1混合物として得た。MS(m/z) 281.9 [$M+H$] $^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.36–7.18 (m, 4H), 7.17–7.09 (m, 1H), 5.96–5.74 (m, 2H), 5.37–4.92 (m, 4H), 4.01–3.81 (m, 1H), 2.75–2.60 (m, 1H), 1.46 (d, $J=6.4$ Hz, 1.5H), 1.38 (d, $J=6.4$ Hz, 1.5H), 1.25 (d, $J=6.9$ Hz, 1.5H), 1.23 (d, $J=6.8$ Hz, 1.5H)。 ^{31}P NMR

(162 MHz, クロロホルム-d) δ 2.63–1.96 (m)。

工程2: (4S, 7S)–4, 7–ジメチル–2–フエノキシ–3, 4, 7–トリヒドロ–1, 3, 2–オキサザホスフェピン2–オキシドの調製:

【0499】

1, 2–DCE (470 mL) 中の (S)–ブター–3–エン–2–イルフェニル ((S)–ブター–3–エン–2–イル) ホスホルアミデート (11.7 mmol, 3.29 g) の溶液をアルゴンで20分間スパージし、Hoveyda–Grubbs 触媒第2世代 (0.05 当量、366 mg) で処理し、更に5分間スパージし、次いで室温で撹拌した。触媒の追加部分を上記ごとに同じ様式で約24及び48時間で添加した。72時間後、反応混合物をシリカゲルに吸収させ、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中0~100% EtOAc) によって精製した。ジアステレオマーを明確なバンドで溶出したが、合わせ、濃縮して、所望の生成物をリンジアステレオマーの約1:1混合物として得た。ジアステレオマー1 (LCMS Rt=1.14分): MS (m/z) 254.19 [M+H]⁺。ジアステレオマー2 (LCMS Rt=1.20分): MS (m/z) 254.18 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.37–7.11 (m, 5H), 5.55–5.35 (m, 2.5H), 5.24–5.13 (m, 0.5H), 4.24 (h, J=7.2 Hz, 0.5H), 4.13–4.01 (m, 0.5H), 3.30 (dd, J=11.8, 7.0 Hz, 0.5H), 3.11 (t, J=6.7 Hz, 0.5H), 1.45 (dt, J=6.9, 1.6 Hz, 3H), 1.33 (dd, J=7.1, 2.2 Hz, 1.5H), 1.25 (dd, J=7.1, 2.4 Hz, 1.5H)。³¹P NMR (162 MHz, クロロホルム-d) δ 6.08 (s), 4.93 (d, J=8.8 Hz)

工程3: tert–ブチル ((2S, 5S, Z)–5–ヒドロキシヘキサ–3–エン–2–イル) カルバメートの調製:

【0500】

60 mLのTHF中の (4S, 7S)–4, 7–ジメチル–2–フエノキシ–3, 4, 7–トリヒドロ–1, 3, 2–オキサザホスフェピン2–オキシド (6.32 mmol, 1.6 g) の溶液をアルゴン下で–78℃に冷却した。水素化アルミニウムリチウム (2 MのTHF、3.75 当量、23.7 mmol, 11 mL) の溶液を滴下し、次いで反応混合物を一晩ゆっくりと室温に温めた。反応物を0℃に冷却し、次いで1 mLの水、1 mLの10% NaOH水溶液、及び1.5 mLの水で注意深くクエンチし、室温に温め、硫酸マグネシウムで処理し、追加のCH₂Cl₂でセライトを通過させて濾過した。濾液を濃縮して、(2S, 5S, Z)–5–アミノヘキサ–3–エン–2–オールを透明油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.48–5.31 (m, 2H), 4.66–4.57 (m, 1H), 3.91 (p, J=6.7 Hz, 1H), 1.28 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

【0501】

(2S, 5S, Z)–5–アミノヘキサ–3–エン–2–オールを含有する粗反応混合物を65 mLのDCM中に溶解し、アルゴン下で0℃に冷却し、次いでトリエチルアミン (2 当量、12.6 mmol, 1.76 mL) 及びジ–tert–ブチルジカーボネート (1.5 当量、9.48 mmol, 2.07 g) で処理し、一晩ゆっくりと室温に温めた。反応混合物を濃縮し、次いで再度EtOAc中に溶解し、半飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中0~100% EtOAc) によって精製して、所望の生成物を白色固体として得た。MS (m/z) 215.76 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.46 (ddd, J=11.1, 7.3, 1.0 Hz, 1H), 5.20 (t, J=10.3 Hz, 1H), 4.83–4.61 (m, 2H), 4.45 (bs, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.28 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.20 (d, J=6.7 Hz, 3H)。

工程4: tert–ブチル ((S)–1–((1R, 2S)–2–((S)–1–ヒド

ロキシエチル) シクロプロピル) エチル) カルバメート) の調製:

【0502】

CH₂Cl₂ (4 mL) 中のジエチル亜鉛 (ヘキサン中 1 M、5 当量、9.41 mmol、9.4 mL) の溶液をアルゴン下で 0℃ に冷却し、トリフルオロ酢酸 (4.8 当量、9.0 mmol、690 μL) で滴下して処理し、15 分間攪拌した。ジヨードメタン (5 当量、9.41 mmol、760 μL) を滴下し、反応混合物を更に 20 分間攪拌した。CH₂Cl₂ (2 mL) 中の tert-ブチル ((2S, 5S, Z)-5-ヒドロキシヘキサ-3-エン-2-イル) カルバメート (1 当量、1.88 mmol、405 mg) の溶液を滴下し、反応混合物を一晩ゆっくり室温に温め、次いで飽和塩化アンモニウムでクエンチし、EtOAc (3×) 中に抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中 0~100% EtOAc) によって精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) 229.73 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.57 (s, 1H), 3.80-3.66 (m, 1H), 3.50-3.33 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.30 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.25 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.99-0.79 (m, 2H), 0.74 (td, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 0.34 (d, J=5.7 Hz, 1H)。

10

工程 5: メチル 3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)((R)-1-((1S, 2R)-2-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)シクロプロピル)エチル)アミノ)-4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレートの調製:

20

【0503】

THF (3.5 mL) 中の、tert-ブチル ((S)-1-((1R, 2S)-2-((S)-1-ヒドロキシエチル)シクロプロピル)エチル)カルバメート (1.2 当量、0.427 mmol、98 mg)、実施例 6 に従って調製したメチル 3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレート (1 当量、0.356 mmol、200 mg)、及びトリフェニルホスフィン (1.2 当量、0.427 mmol、106 mg) の溶液をアルゴン下で 0℃ に冷却し、次いでジイソプロピルアゾジカルボキシレート (1.2 当量、0.427 mmol、85 μL) で滴下して処理し、一晩ゆっくりと室温に温めた。次いで、反応混合物をトリフェニルホスフィン及びジイソプロピルアゾジカルボキシレートの追加部分で 0℃ で処理し、再度室温に一晩温め、次いで濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中 0~100% EtOAc)、続いて逆相 C18 クロマトグラフィ (水中 0~100% MeCN) によって精製した。合わせた清浄な画分を濃縮し、次いで再度 CH₂Cl₂ 中に溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、標記生成物を得た。MS (m/z) 773.01 [M+H]⁺。

30

工程 6: 3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)((R)-1-((1S, 2R)-2-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)シクロプロピル)エチル)アミノ)-4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸の調製:

40

【0504】

3/2/1 の THF/MeOH/水 (4 mL) 中のメチル 3-(ベンジルオキシ)-1-((tert-ブトキシカルボニル)((R)-1-((1R, 2S)-2-((S)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)シクロプロピル)エチル)アミノ)-4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレート (0.113 mmol、87 mg) の溶液を水酸化リチウム (4 当量、0.45 mmol、19 mg) で処理し、室温で一晩攪

50

拌した。反応混合物を追加部分の水酸化リチウムで処理し、室温で更に攪拌し、次いで1 NのHClでpH約3に注意深く酸性化し、EtOAc(3×)中に抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、標記化合物を得、それを更に精製することなく工程7に進めた。MS(m/z) 759.02 [M+H]⁺。

工程7: (1aS, 2R, 11S, 11aR) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2, 11 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1a, 2, 3, 7, 9, 10, 11, 11a - オクタヒドロ - 1H - シクロプロパ[g]ピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン - 6 - カルボキサミドの調製:

[0505]

3 - (ベンジルオキシ) - 1 - ((tert-ブトキシカルボニル)((R) - 1 - ((1R, 2S) - 2 - ((S) - 1 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)シクロプロピル)エチル)アミノ) - 4 - オキソ - 5 - ((2, 4, 6 - トリフルオロベンジル)カルバモイル) - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸を含有する工程6からの粗反応混合物を、CH₂Cl₂(200 uL)及び4 NのHCl/ジオキサン(70 uL)中に溶解し、室温で3時間攪拌し、次いで濃縮し、CH₂Cl₂中に再溶解し、再度濃縮して(3×)、1 - ((R) - 1 - ((1R, 2S) - 2 - ((S) - 1 - アミノエチル)シクロプロピル)エチル)アミノ) - 3 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソ - 5 - ((2, 4, 6 - トリフルオロベンジル)カルバモイル) - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸を得た。MS(m/z) 559.28 [M+H]⁺。粗残渣をCH₂Cl₂(1 mL)中に溶解し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン(5当量、0.079 mmol、14 uL)及び2 - (7 - アザ - 1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU、1.5当量、0.024 mmol、9.0 mg)で処理し、次いで室温で一晩攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで更にEtOAc(2×)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン中0~100% EtOAc)によって精製して、標記化合物を得た。MS(m/z) 541.10 [M+H]⁺。

工程8: (1aS, 2R, 3S, 11S, 11aR) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2, 11 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1a, 2, 7, 9, 11, 11a - ヘキサヒドロ - 1H - 3, 10 - メタンシクロプロパ[g]ピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン - 6 - カルボキサミド及び(1aS, 2R, 3R, 11S, 11aR) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2, 11 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1a, 2, 7, 9, 11, 11a - ヘキサヒドロ - 1H - 3, 10 - メタンシクロプロパ[g]ピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン - 6 - カルボキサミドの調製:

[0506]

1/1のMeCN/1, 2-DCE(0.8 mL)中の(1aS, 2R, 11S, 11aR) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2, 11 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1a, 2, 3, 7, 9, 10, 11, 11a - オクタヒドロ - 1H - シクロプロパ[g]ピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン - 6 - カルボキサミド(0.044 mmol、23.7 mg)の溶液を、パラホルムアミド(3当量、0.13 mmol、12 mg)、酢酸(7当量、0.31 mmol、18 uL)、及びトリフルオロ酢酸(5当量、0.22 mmol、17 uL)で処理し、次いで85℃に90分間加熱した。反応混合物を濃縮し、次いで再度EtOAc中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、水層をEtOAc(2×)で更に抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン中0~100% EtOAc)によって、続いて分取TLC(EtOAc)によって精製して、標記化合物を分離したジアステレオマーとして得た。副ジアステレオマー(LCMS Rt=1.51分): MS(m/z) 553.07 [M+H]⁺。主ジ

10

20

30

40

50

アステレオマー (LCMS Rt=1.55分) : MS (m/z) 553.09 [M+H]
] +。

工程9: (1aS, 2R, 3S, 11S, 11aR) - 8-ヒドロキシ-2, 11-ジ
メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1a, 2, 7
, 9, 11, 11a-ヘキサヒドロ-1H-3, 10-メタノシクロプロパ [g] ピリド
[1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-6-カルボキサミド (C88) の調製:
[0507]

DMF (0.15mL) 中の (1aS, 2R, 3S, 11S, 11aR) - 8- (ベン
ジルオキシ) - 2, 11-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオ
ロベンジル)-1a, 2, 7, 9, 11, 11a-ヘキサヒドロ-1H-3, 10-メタ
ンシクロプロパ [g] ピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-6-カルボキ
サミド (0.0081mmol, 4.5mg) (工程8からの副ジアステレオマー) の溶
液を、塩化リチウム (10当量、0.081mmol, 3.5mg) で処理し、100℃
で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、MeOH/MeCN/TFAで希釈し、
濾過し、分取HPLC (水中10~100%MeCN、0.1%TFA) によって精製し、
凍結乾燥させて、標記化合物を得た。MS (m/z) 463.29 [M+H]⁺。¹H
NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 10.35 (t, J=4.9Hz, 1H)
, 8.48 (s, 1H), 6.73-6.60 (m, 2H), 5.13 (q, J=7.1
Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.64 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.4
9 (d, J=14.3Hz, 1H), 4.29 (p, J=6.9Hz, 1H), 1.50
(d, J=7.1Hz, 3H), 1.23-1.17 (m, 2H), 1.18 (d, J=
7.0Hz, 3H), 1.12 (q, J=8.0Hz, 1H), 0.17 (q, J=6.
9Hz, 1H)。

工程10: (1aS, 2R, 3R, 11S, 11aR) - 8-ヒドロキシ-2, 11-
ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1a, 2,
7, 9, 11, 11a-ヘキサヒドロ-1H-3, 10-メタノシクロプロパ [g] ピリ
ド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-6-カルボキサミド (C89) の調製:
[0508]

EtOH (0.2mL) 中の (1aS, 2R, 3R, 11S, 11aR) - 8- (ベン
ジルオキシ) - 2, 11-ジメチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオ
ロベンジル)-1a, 2, 7, 9, 11, 11a-ヘキサヒドロ-1H-3, 10-メタ
ンシクロプロパ [g] ピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-6-カルボキ
サミド (0.01mmol, 5.5mg) (工程8からの主ジアステレオマー) の溶液を
アルゴンでパージし、次いで10%パラジウム炭素 (2mg) で処理し、水素バルーンを
取り付け、水素 (3×) でパージした。30分後、反応混合物をセライトを通過させて濾
過し、濃縮し、分取HPLC (水中10~100%MeCN、0.1%TFA) によって
精製し、凍結乾燥させて、標記化合物を得た。MS (m/z) 463.21 [M+H]⁺
。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 10.40 (t, J=5.1Hz
, 1H), 8.62 (s, 1H), 6.71-6.62 (m, 2H), 4.77-4.5
9 (m, 3H), 4.44 (d, J=15.0Hz, 1H), 4.44-4.34 (m,
1H), 3.01 (dq, J=10.0, 6.8Hz, 1H), 1.94-1.86 (m
, 1H), 1.85 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.39 (d, J=7.5Hz, 3
H), 1.12 (td, J=8.8, 5.4Hz, 1H), 1.00 (q, J=5.7H
z, 1H), 0.91 (qd, J=8.7, 5.6Hz, 1H)。

実施例90: (1S, 2R) - N-(2, 4-ジフルオロベンジル) - 8-ヒドロキシ
- 2, 5, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6
-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C
90) の調製

10

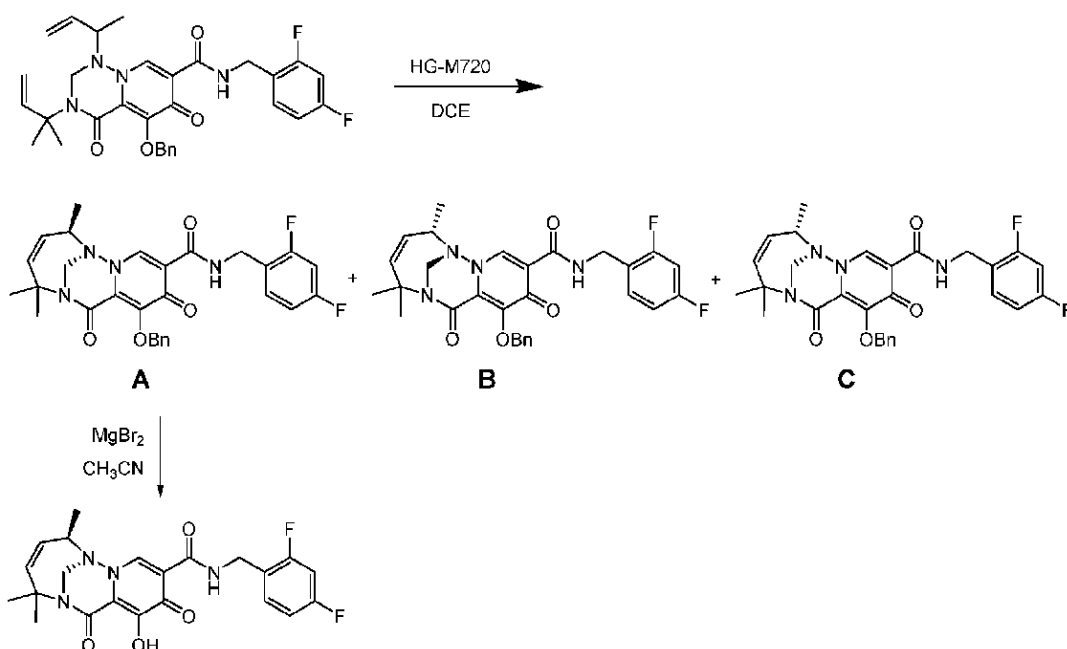
20

30

40

50

【化 1 8 2】



10

工程 1：(1S, 2R)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,5,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (A)、(1R, 2S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,5,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (B)、及び (1S, 2S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,5,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (C) の調製：

20

【0509】

(S)-ブター-3-エン-2-アミンの代わりに2-メチルブター-3-エン-2-アミンを使用することを除いて、5-(ベンジルオキシ)-1-(ブター-3-エン-2-イル)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-(2-メチルブター-3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド (400 mg、0.711 mmol) を、実施例 29 と同様の様式で調製し、室温でジクロロメタン (60 mL) 中に溶解した。アルゴンを反応溶液を通して20分間バブリングした。次いで、HG-M720 触媒 (44.5 mg、0.0711 mmol) を攪拌しながら添加した。アルゴンでのパージを10分間続けた。反応混合物を還流凝縮器 (真空にして、アルゴンで3回フラッシュする) に接続し、次いでアルゴン雰囲気下で攪拌しながら24時間加熱した。次いで、得られた反応混合物を濃縮乾固させた。粗材料を、0~100% EtOAc/Hex を用いるシリカゲルカラム上で精製して、3つのジアステレオマーを得た。(1S, 2R)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,5,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (A) : MS (m/z) : 535.1 [M+H]⁺。(1R, 2S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,5,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (B) : MS (m/z) : 535.0 [M+H]⁺。(1S, 2S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,5,5-トリメチル-7,9-ジオ

30

40

50

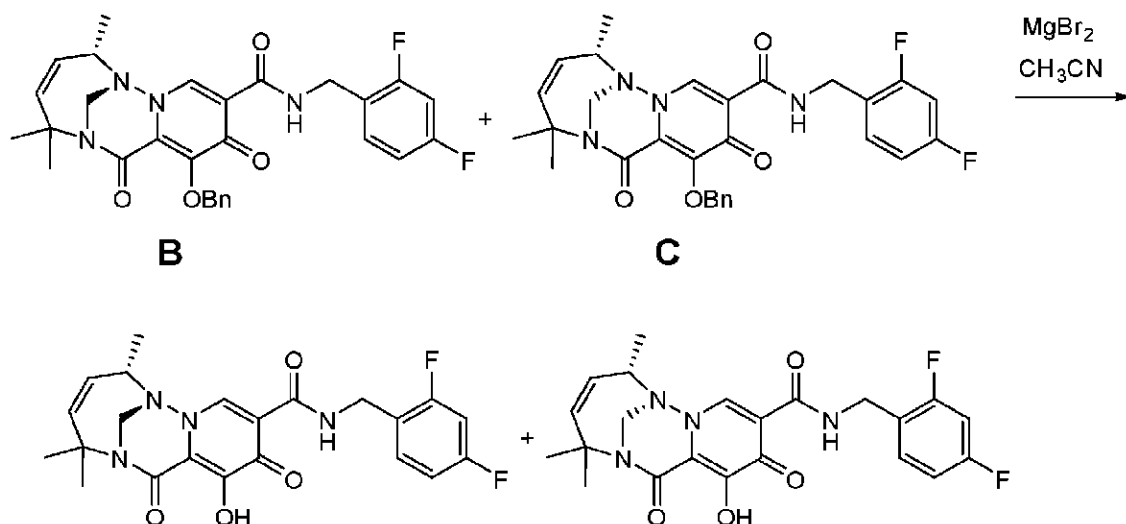
キソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C) : MS (m/z) : 535.1 [M+H]⁺。

工程2 : (1S, 2R)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2, 5, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの調製 : 【0510】

(1S, 2R)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2, 5, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (25 mg、0.056 mmol) を CH₃CN (3 mL) 中に溶解し、MgBr₂ (38 mg、0.206 mmol) を添加し、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を水 (1 mL) でクエンチして、透明な溶液を形成し、濾過し、残渣を MeOH 中に取り込ませ、水中 50~100% CH₃CN を用いる逆相分取 HPLC で精製して、所望の生成物を得た。MS (m/z) : 445.1 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.39 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.44 (td, J=9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.03-6.90 (m, 2H), 5.70-5.45 (m, 2H), 5.13 (d, J=14.5 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=13.6, 5.4 Hz, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.03 (d, J=7.3 Hz, 3H)。

実施例91及び92 : (1R, 2S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2, 5, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド及び (1S, 2S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2, 5, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C91及びC92) の調製

【化183】



【0511】

実施例90に従って調製した、(1R, 2S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2, 5, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (B) 及び (1S, 2S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2, 5, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-

10-カルボキサミド (C) の混合物 (25 mg、0.056 mmol) を CH₃CN (3 mL) 中に溶解し、MgBr₂ (38 mg、0.206 mmol) を添加し、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を水 (1 mL) でクエンチして、透明な溶液を形成し、濾過し、残渣を MeOH 中に取り込ませた。粗生成物を水中 50~100% CH₃CN を用いる逆相分取 HPLC によって精製して、所望の生成物、(1R, 2S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2, 5, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド及び (1S, 2S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2, 5, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。

(1R, 2S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2, 5, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C91): MS (m/z): 445.1 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.44 (td, J=9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 6.97 (ddt, J=13.0, 8.5, 3.0 Hz, 2H), 5.67 (dd, J=11.2, 2.5 Hz, 1H), 5.39 (dd, J=11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.11 (d, J=14.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.51 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.93 (ddd, J=6.7, 4.1, 2.6 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

(1S, 2S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2, 5, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C92): MS (m/z): 445.1 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.35 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.52-7.32 (m, 1H), 6.97 (ddt, J=11.2, 8.6, 3.0 Hz, 2H), 5.67 (dd, J=11.2, 2.5 Hz, 1H), 5.39 (dd, J=11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.11 (d, J=14.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.51 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.93 (ddd, J=6.6, 4.1, 2.5 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

実施例 93 及び 94: (1S, 2R)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2, 5, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド及び (1R, 2S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2, 5, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C93 及び C94) の調製

10

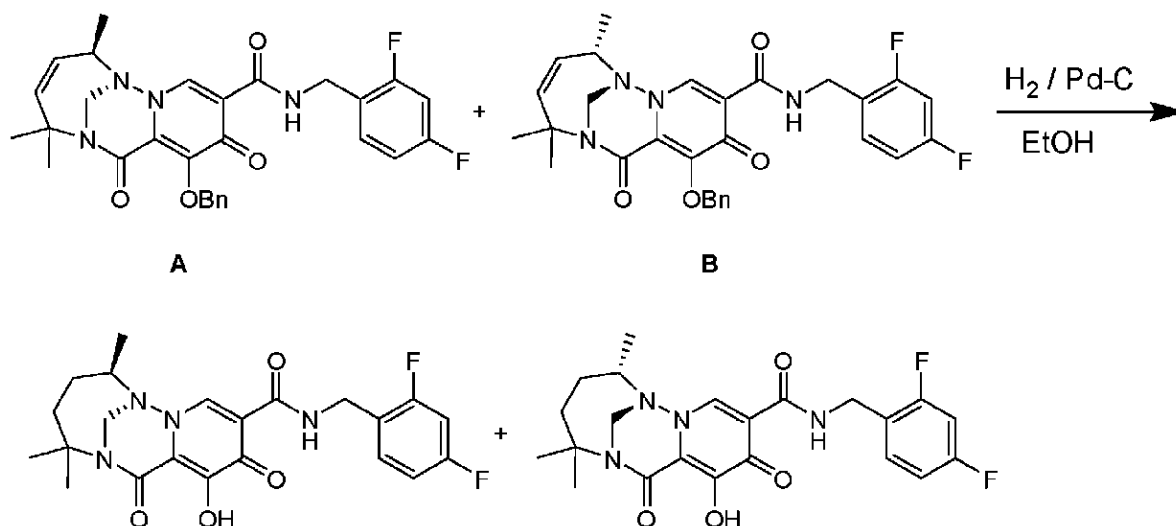
20

30

40

50

【化184】



【0512】

実施例90に従って調製した、(1S, 2R)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,5,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(A)及び(1R, 2S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-2,5,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの混合物(15mg、0.028mmol)をEtOH(3mL)中に溶解し、10%Pd-C(6mg、0.006mmol)を添加した。水素化分解を、H₂バルーンを用いて室温で7時間実行した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過した。濾液を回収し、濃縮乾固させた。残渣をMeOH中に取り込ませ、0.1%TFAを有する水中50~100%CH₃CNを用いる逆相分取HPLCで精製して、所望の生成物(1S, 2R)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2,5,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド及び(1R, 2S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2,5,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。

【0513】

(1S, 2R)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2,5,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(C93): MS(m/z): 447.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.45(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.44(d, J=7.6Hz, 1H), 6.97(t, J=9.9Hz, 3H), 5.00-4.43(m, 4H), 1.88-1.77(m, 3H), 1.68(s, 2H), 1.64-1.47(m, 2H), 1.39(s, 3H), 1.12(d, J=6.9Hz, 3H)。

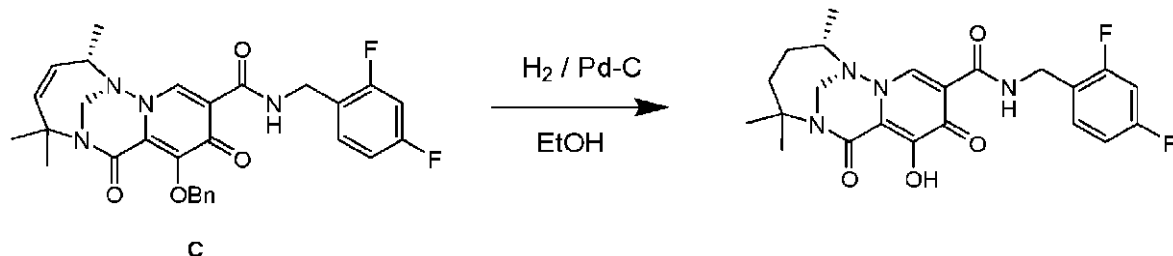
【0514】

(1R, 2S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-2,5,5-トリメチル-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(C94): MS(m/z): 447.1[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.45(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.44(q, J=9.3, 8.5Hz, 1H), 6.97(t, J=10.0Hz, 2H), 4.83(d

, $J = 14.6 \text{ Hz}$, 1 H), 4.66 (d, $J = 14.6 \text{ Hz}$, 1 H), 4.60 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2 H), $3.74 - 3.30$ (m, 1 H), $1.74 - 1.52$ (m, 4 H), 1.39 (s, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.12 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H)。

実施例 95: (1S, 2S) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 8-ヒドロキシ-2, 5, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C95) の調製

【化 185】



【0515】

実施例 90 に従って調製した (1S, 2S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2, 5, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C) (20 mg、0.037 mmol) を EtOH (3 mL) 中に溶解し、10% Pd-C (8 mg、0.0075 mmol) を添加した。水素化分解を、 H_2 バルーンを用いて室温で 7 時間実行した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過した。濾液を回収し、濃縮乾固させた。残渣を MeOH 中に取り込ませ、0.1% TFA を有する水中 50 ~ 100% CH_3CN を用いる逆相分取 HPLC で精製して、所望の生成物 (1S, 2S) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 8-ヒドロキシ-2, 5, 5-トリメチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドを得た。MS (m/z): 447.1 [$M+H$]⁺。 ^1H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ 8.57 - 8.18 (m, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.01 (d, $J = 22.1 \text{ Hz}$, 2 H), 6.77 (s, 1 H), 5.78 - 5.26 (m, 1 H), 5.19 - 4.14 (m, 4 H), 3.97 (s, 1 H), 1.87 (s, 4 H), 1.82 - 1.67 (m, 3 H), 1.46 - 1.31 (m, 3 H), 1.30 (s, 3 H)。

実施例 96: (1R, 2S, 5S) - N - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 5-(フルオロメチル) - 8-ヒドロキシ-2-メチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C96) の調製

10

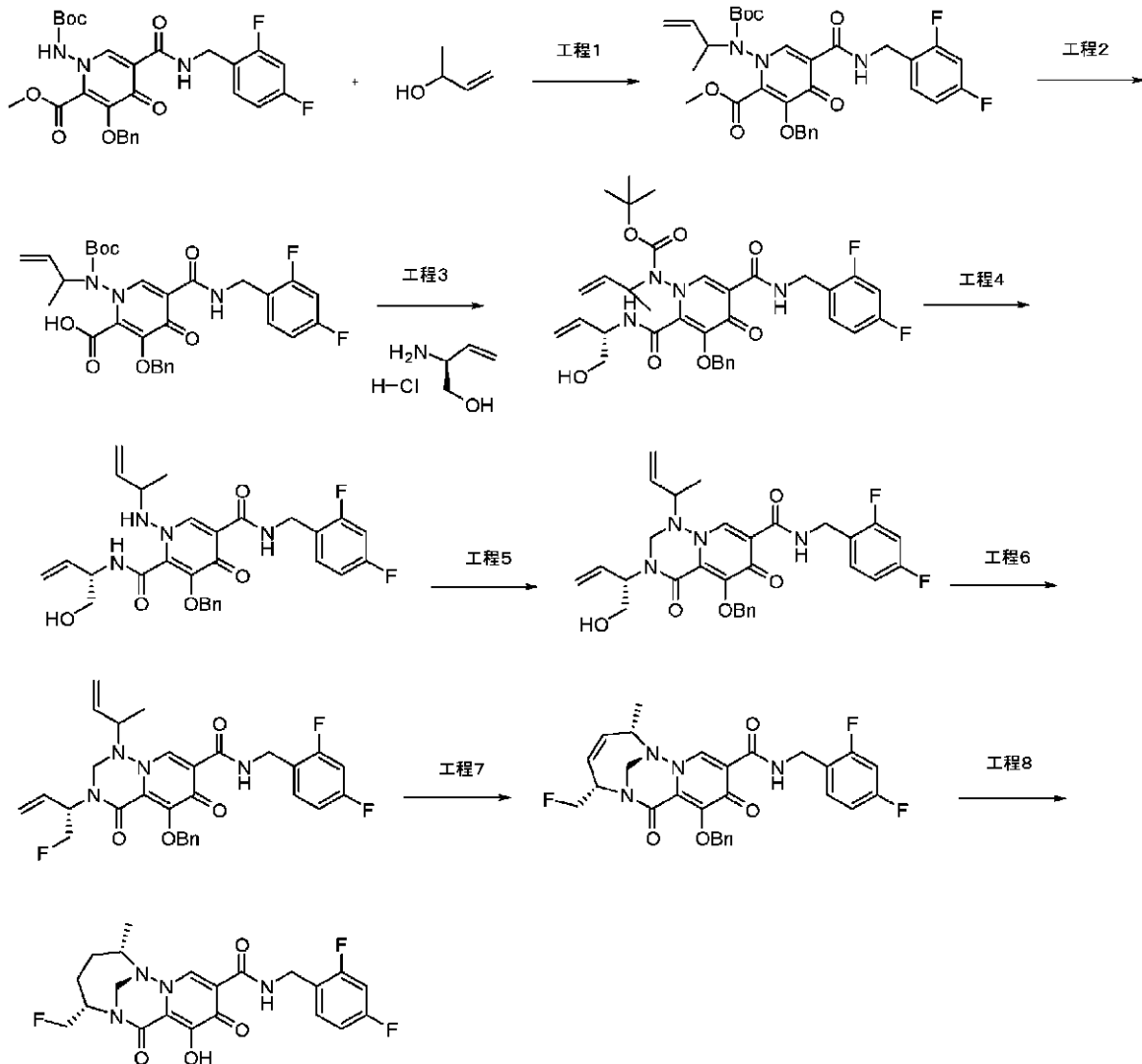
20

30

40

50

【化 1 8 6】



工程 1：メチル 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ブター 3 - エン - 2 - イル (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキシレートの合成：

【0 5 1 6】

室温の THF (75 mL) 中のメチル 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキシレート (8.0 g、14.7 mmol) 及びブター 3 - エン - 2 - オール (1.592 g、22.1 mmol) の攪拌混合物に、トリフェニルホスフィン (5.79 g、22.1 mmol) を添加した。得られた混合物を 0℃ に冷却し、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (4.46 g、22.1 mmol) を添加し、新たに形成した混合物を 0℃ で 10 分間攪拌した後、それを冷浴から取り出し、室温で 1 時間攪拌した。次いで、反応物をシリカゲルのパッドに通して濾過し、60% EtOAc / ヘキサンですすぎ、濾液をシリカゲルと混合し、濃縮し、順相クロマトグラフィによって精製した。LCMS - ESI + (m/z) : C₃₁H₃₃F₂N₃O₇ の H⁺ 計算値、理論値：597.23、実測値：597.87。

工程 2：3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ブター 3 - エン - 2 - イル (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - ((2, 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸の合成：

【0 5 1 7】

メチル 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ブター 3 - エン - 2 - イル (tert - ブトキ

シカルボニル) アミノ) - 5 - ((2 , 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキシレート (10 . 0 g、16 . 7 mmol) を MeOH (96 mL)、THF (48 mL)、及び水 (48 mL) の混合物中に溶解した。この攪拌混合物に、LiOH-H₂O (4 . 21 g、100 mmol) を添加した。得られた混合物を 60 °C に 6 時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、濃縮し、残渣を EtOAc で希釈し、1 N の HCl で pH 約 4 に酸性化し、層を分離し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。LCMS-ESI + (m/z) : C₃₀H₃₁F₂N₃O₇ の H+ 計算値、理論値 : 583 . 21、実測値 : 583 . 868。

工程 3 : tert-ブチル (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ((2 , 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 2 - (((S) - 1 - ヒドロキシブタ - 3 - エン - 2 - イル) カルバモイル) - 4 - オキソピリジン - 1 (4 H) - イル) (ブタ - 3 - エン - 2 - イル) カルバメートの合成 :

【0518】

室温の DCM (12 . 0 mL) 中の、3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ブタ - 3 - エン - 2 - イル (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 5 - ((2 , 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボン酸 (1 . 5 g、2 . 57 mmol) 及び (2 S) - 2 - アミノブタ - 3 - エン - 1 - オールの混合物、室温の DCM (12 . 0 mL) 中の塩酸塩 (381 mg、3 . 08 mmol) を、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド HCl (736 mg、3 . 86 mmol)、続いて 1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール (525 mg、3 . 86 mmol) 及び DIEA (1 . 329 g、10 . 3 mmol) に添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応物を DCM で希釈し、10 % クエン酸、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。順相クロマトグラフィによって精製した。

工程 4 : 3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ブタ - 3 - エン - 2 - イルアミノ) - N⁵ - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - N² - ((S) - 1 - ヒドロキシブタ - 3 - エン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 2 , 5 - ジカルボキサミドの合成 :

【0519】

tert-ブチル (3 - (ベンジルオキシ) - 5 - ((2 , 4 - ジフルオロベンジル) カルバモイル) - 2 - (((S) - 1 - ヒドロキシブタ - 3 - エン - 2 - イル) カルバモイル) - 4 - オキソピリジン - 1 (4 H) - イル) (ブタ - 3 - エン - 2 - イル) カルバメート (700 mg、1 . 07 mmol) を室温で DCM (10 mL) 中に溶解し、1 , 4 - ジオキサン (10 mL) 中の 4 N の HCl で 90 分間処理した。反応物を濃縮し、酢酸エチル (× 5) と共蒸発させ、次いでアセトニトリル (× 5) と共蒸発させた。次の工程で直接使用した。

工程 5 : 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ブタ - 3 - エン - 2 - イル) - N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - ((S) - 1 - ヒドロキシブタ - 3 - エン - 2 - イル) - 4 , 6 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - カルボキサミドの合成 :

【0520】

3 - (ベンジルオキシ) - 1 - (ブタ - 3 - エン - 2 - イルアミノ) - N⁵ - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - N² - ((S) - 1 - ヒドロキシブタ - 3 - エン - 2 - イル) - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロピリジン - 2 , 5 - ジカルボキサミド (300 mg、0 . 543 mmol) をアセトニトリル (1 mL) 中に溶解した。得られた混合物を 88 °C に加熱した。この熱い混合物に、パラホルムアルデヒド (42 . 9 mg、1 . 36 mmol)、続いて TFA (0 . 15 mL) を添加した。加熱を 15 時間続けた。次いで、反応物を室温に冷却し、濃縮させた。次いで、得られた残渣を DMF (2 mL) 中に溶解し、臭化ベンジル (111 mg、0 . 652 mmol) 及び炭酸カリウム (600 mg、4 . 34 mmol) を順次添加した。得られた混合物を 70 °C で 2 時間加熱した。次いで、そ

10

20

30

40

50

れを室温に冷却し、酢酸エチルと水とに分配し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、順相クロマトグラフィによって精製した。LCMS-E SI+ (m/z) : C₃₀H₃₀F₂N₄O₅のH+計算値、理論値：564.22、実測値：565.102。

工程6：5-(ベンジルオキシ)-1-(ブタ-3-エン-2-イル)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-((S)-1-フルオロブタ-3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミドの合成：

【0521】

5-(ベンジルオキシ)-1-(ブタ-3-エン-2-イル)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-((S)-1-ヒドロキシブタ-3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド(180mg、0.32mmol)をDCM(3mL)中に溶解し、0℃に冷却した。この冷たい混合物にビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド(423mg、1.91mmol)を滴下した。添加後、反応物を冷浴から取り出し、室温に温め、その温度で一晩攪拌した。次いで、再度反応物を0℃に冷却し直し、激しく攪拌しながら滴下して飽和重炭酸ナトリウムをクエンチした。混合物をDCMで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、順相クロマトグラフィによって精製した。LCMS-E SI+ (m/z) : C₃₀H₂₉F₃N₄O₄のH+計算値、理論値：566.21、実測値：567.120。

工程7：(1R,2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-(フルオロメチル)-2-メチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの合成：

【0522】

5-(ベンジルオキシ)-1-(ブタ-3-エン-2-イル)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-((S)-1-フルオロブタ-3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド(100mg、0.177mmol)をDCE(3mL)中に溶解した。Hoveyda-Grubbs II触媒(11.1mg、0.0177mmol)を添加した。得られた混合物をアルゴンで5分間パージし、次いでそれを密封し、80℃で一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、濃縮し、順相クロマトグラフィによって精製した。LCMS-E SI+ (m/z) : C₂₈H₂₅F₃N₄O₄のH+計算値、理論値：538.18、実測値：539.105。

工程8：(1R,2S,5S)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-(フルオロメチル)-8-ヒドロキシ-2-メチル-7,9-ジオキソ-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの合成：

【0523】

(1R,2S,5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-(フルオロメチル)-2-メチル-7,9-ジオキソ-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(20mg、0.0371mmol)を、室温でEtOH(20mL)中に溶解した。この攪拌混合物に10%Pd/C(4mg)を添加した。得られた懸濁液を脱気し、窒素で3回フラッシュし、脱気し、水素で3回フラッシュし、次いで、それを水素バルーン下で1時間水素化した。次いで、反応物を脱気し、窒素でフラッシュし、セライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、逆相分取HPLCによって精製した。LCMS-E SI+ (m/z) : C₂₁H₂₁F₃N₄O₄のH+計算値、理論値：450.15、実測値：451.224。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.42 (td, J=8.6, 6.

10

20

30

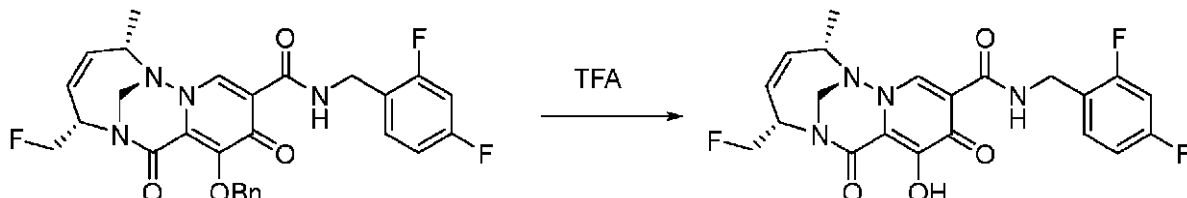
40

50

6 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J=10.5, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (td, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.71-4.43 (m, 6H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.61-1.39 (m, 2H), 1.28 (d, J=7.1 Hz, 3H)。

実施例 97: (1R, 2S, 5S)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-5-(フルオロメチル)-8-ヒドロキシ-2-メチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (C97) の調製

【化187】

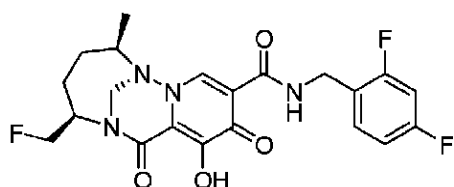


【0524】

実施例 96 に従って調製した (1R, 2S, 5S)-8-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-5-(フルオロメチル)-2-メチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (20 mg、0.0371 mmol) を、室温で 2 時間、DCM (1.5 mL) 及び TFA (1.5 mL) の混合物で処理した。反応物を濃縮し、逆相分取 HPLC によって精製した。LCMS-ESI+ (m/z): C₂₁H₁₉F₃N₄O₄ の H⁺ 計算値、理論値: 448.14、実測値: 449.179。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.19-10.11 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.50-7.38 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 5.81 (dt, J=11.4, 2.3 Hz, 1H), 5.66-5.59 (m, 1H), 5.54-5.39 (m, 1H), 5.13 (d, J=14.6 Hz, 1H), 4.80-4.55 (m, 5H), 3.92-3.82 (m, 1H), 1.37 (d, J=6.7 Hz, 3H)。

実施例 98: (1S, 2R, 5R)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-5-(フルオロメチル)-8-ヒドロキシ-2-メチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミド (C98) の調製

【化188】

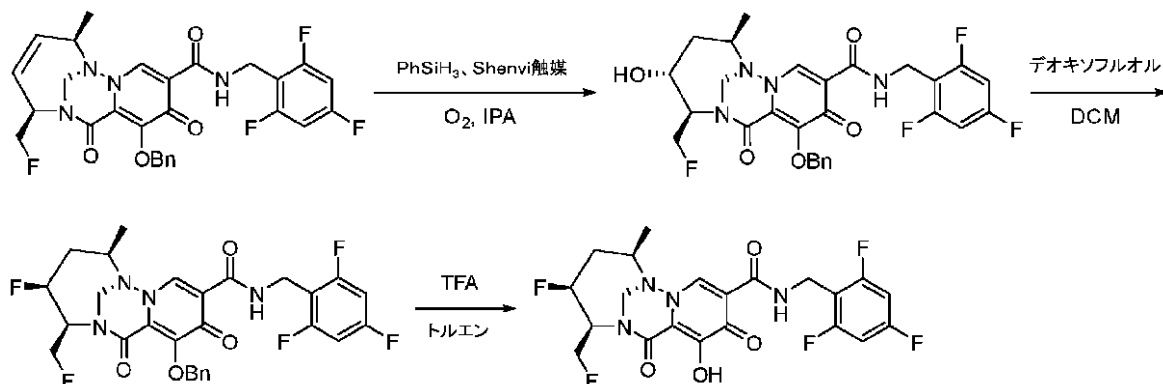


【0525】

工程 3 において (2S)-2-アミノブタ-3-エン-1-オール塩酸塩の代わりに (2R)-2-アミノブタ-3-エン-1-オールを使用したことを除いて、(1S, 2R, 5R)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-5-(フルオロメチル)-8-ヒドロキシ-2-メチル-7, 9-ジオキソ-2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド[1, 2-b][1, 2, 5]トリアゾニン-10-カルボキサミドを、実施例 96 に従って作製した。LCMS-ESI+ (m/z): C₂₁H₂₁F₃N₄O₄ の H⁺ 計算値、理論値: 450.15、実測値: 451.12。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 10.33 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.44 (td, J=9.2, 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.06-6.86 (m, 2

H), 4.79–4.39 (m, 7H), 3.63–3.58 (m, 1H), 1.95–1.82 (m, 2H), 1.62 (dt, $J=7.1, 3.5$ Hz, 2H), 1.32 (d, $J=7.2$ Hz, 3H)。

実施例 99: (1S, 2R, 4S, 5S)–4–フルオロ–5–(フルオロメチル)–8–ヒドロキシ–2–メチル–7, 9–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–2, 3, 4, 5, 7, 9–ヘキサヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミド (C99) の調製
【化189】



工程 1: (1S, 2R, 4R, 5R)–8–(ベンジルオキシ)–5–(フルオロメチル)–4–ヒドロキシ–2–メチル–7, 9–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–2, 3, 4, 5, 7, 9–ヘキサヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミドの合成:
【0526】

IPA (3 mL) 中の、実施例 50 に従って調製した (1S, 2R, 5R)–8–(ベンジルオキシ)–5–(フルオロメチル)–2–メチル–7, 9–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–2, 5, 7, 9–テトラヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミド (116 mg、0.208 mmol) に、PhSiH₃ (45.1 mg、0.417 mmol)、続いて Shenvi 触媒 (7.56 mg、0.0012 mmol) を添加し、次いで混合物を O₂ 下、室温で 24 時間攪拌した。10% チオ硫酸ナトリウムを添加することによって反応物をクエンチし、次いでそれを EtOAc で抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を真空下で除去した。粗材料をシリカゲルカラムによって精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) [$M+H$]⁺ 574.98。

工程 2: (1S, 2R, 4S, 5S)–8–(ベンジルオキシ)–4–フルオロ–5–(フルオロメチル)–2–メチル–7, 9–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–2, 3, 4, 5, 7, 9–ヘキサヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミドの合成:
【0527】

0℃の (1S, 2R, 4R, 5R)–8–(ベンジルオキシ)–5–(フルオロメチル)–4–ヒドロキシ–2–メチル–7, 9–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル)–2, 3, 4, 5, 7, 9–ヘキサヒドロ–1, 6–メタノピリド [1, 2–b] [1, 2, 5] トリアゾニン–10–カルボキサミド (30 mg、0.0522 mmol) に、プラスチックバイアル内の DCM (1 mL) 中のデオキシフルオール (トルエン中 2.7 N) (0.193 mL、0.522 mmol) を添加した。次いで、反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を、0℃で、飽和 NaHCO₃ でクエンチし、DCM で 3 回抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。粗材料をシリカゲルカラムによって精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) [$M+H$]⁺ 577.4。

工程 3: (1S, 2R, 4S, 5S)–4–フルオロ–5–(フルオロメチル)–8–ヒドロキシ–2–メチル–7, 9–ジオキソ–N–(2, 4, 6–トリフルオロベンジル

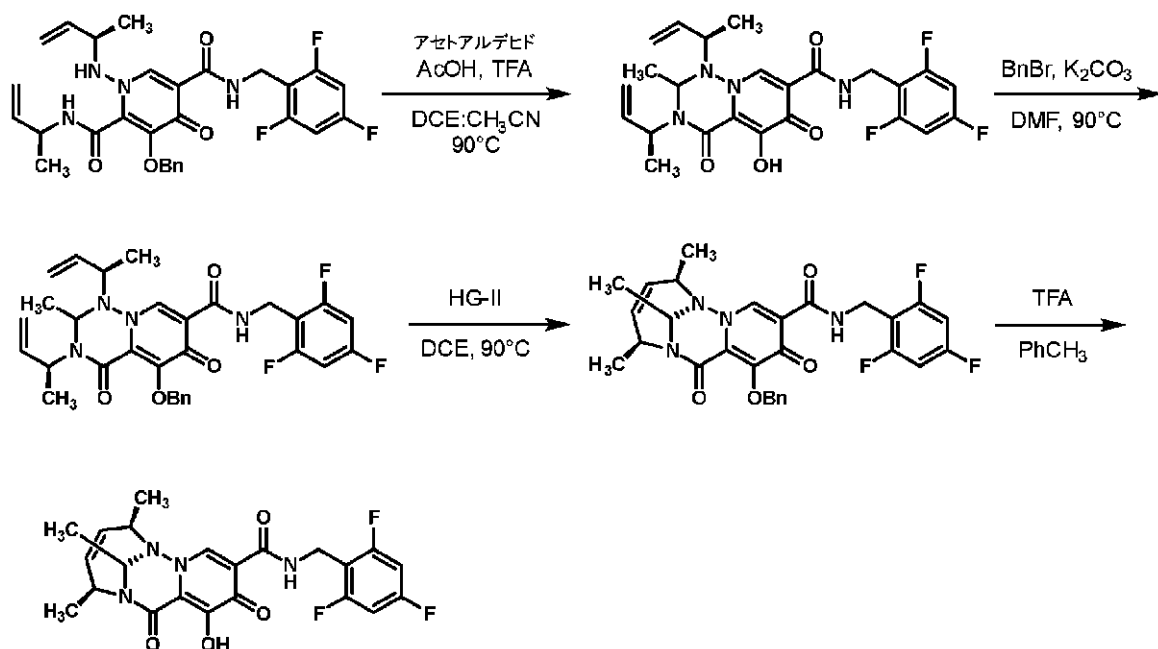
) - 2, 3, 4, 5, 7, 9-ヘキサヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの合成:

【0528】

(1S, 2R, 4S, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 4 - フルオロ - 5 - (フルオロメチル) - 2 - メチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 5, 7, 9 - ヘキサヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (66.2 mg, 0.115 mmol) に、トルエン (0.5 mL) 中の TFA (0.5 mL) を室温で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空下で除去し、粗材料を分取 HPLC によって精製して、標記化合物を得た。MS (m/z) [$M+H$]⁺ 487.05。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.18 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 6.80-6.56 (m, 2H), 5.41-5.21 (m, 1H), 5.12-4.88 (m, 2H), 4.86-4.55 (m, 4H), 3.49 (s, 1H), 2.46-2.26 (m, 1H), 2.10-1.86 (m, 1H), 1.56 (dd, $J=7.3, 2.3$ Hz, 3H), 1.54-1.14 (m, 1H)。

実施例 100: (1S, 2R, 5S) - 8 - ヒドロキシ - 2, 5, 13 - トリメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C100) の調製:

【化190】



工程 1: 1 - ((R) - ブター - 3 - エン - 2 - イル) - 3 - ((S) - ブター - 3 - エン - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 4, 6 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 3, 4, 6 - テトラヒドロ - 1H - ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミドの合成:

【0529】

工程 2 においてブター - 3 - エン - 2 - オールの代わりに (S) - ブター - 3 - エン - 2 - オール、アセトアルデヒド (0.5 mL, 8.97 mmol, 10 当量)、ジクロロエタン (3.2 mL)、及びアセトニトリル (3.2 mL) を使用することを除いて、20 mL マイクロ波バイアルに、3 - (ベンジルオキシ) - N2 - ((S) - ブター - 3 - エン - 2 - イル) - 1 - ((R) - ブター - 3 - エン - 2 - イル) アミノ - 4 - オキソ - N5 - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4 - ジヒドロピリジン - 2, 5 - ジカルボキサミド (500 mg, 0.90 mmol, 1.0 当量) を実施例 24 と同様の様式で

調製し、氷酢酸（354 μ L、6.14 mmol、6.8当量）及びトリフルオロ酢酸（354 μ L、4.58 mmol、5.1当量）を順次添加し、バイアルを直ちに密閉し、90℃に予熱したホットプレートに移動させた。溶液を90℃で16.5時間攪拌したままにし、その後、バイアルを熱から取り出して、周囲温度に放冷した。バイアルの内容物を100 mL三角フラスコ内で合わせ、飽和重炭酸ナトリウム（30 mL）及び酢酸エチル（20 mL）を添加し、30分間攪拌させた。次いで、層を分離し、水層を酢酸エチル（2×20 mL）中に抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（0～100% EtOAc／ヘキサン）を介して精製して、1-（（R）-ブター-3-エン-2-イル）-3-（（S）-ブター-3-エン-2-イル）-5-ヒドロキシ-2-メチル-4,6-ジオキソ-N-（2,4,6-トリフルオロベンジル）-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミドを得た。ES/MS：491.171 [M+H]⁺。

10

工程2：5-（ベンジルオキシ）-1-（（R）-ブター-3-エン-2-イル）-3-（（S）-ブター-3-エン-2-イル）-2-メチル-4,6-ジオキソ-N-（2,4,6-トリフルオロベンジル）-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミドの合成：

【0530】

20 mLバイアルに、1-（（R）-ブター-3-エン-2-イル）-3-（（S）-ブター-3-エン-2-イル）-5-ヒドロキシ-2-メチル-4,6-ジオキソ-N-（2,4,6-トリフルオロベンジル）-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド（123 mg、0.25 mmol、1.0当量）、炭酸カリウム（178 mg、1.3 mmol、5.1当量）、及びジメチルホルムアミド（6 mL）を添加した。懸濁液に、臭化ベンジル（89 μ L、0.75 mmol、3.0当量）を添加し、次いで懸濁液を90℃に23時間加熱し、その後、反応物を熱から取り出して、周囲温度に放冷した。反応混合物を塩化リチウム水溶液（10% w/w、10 mL）でクエンチし、層を分離した。水層をCH₂Cl₂（2×15 mL）中に抽出し、合わせた有機抽出物を水（2×15 mL）、食塩水（15 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（0～100% EtOAc／ヘキサン）を介して精製して、5-（ベンジルオキシ）-1-（（R）-ブター-3-エン-2-イル）-3-（（S）-ブター-3-エン-2-イル）-2-メチル-4,6-ジオキソ-N-（2,4,6-トリフルオロベンジル）-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミドを得た。ES/MS：581.182 [M+H]⁺。

20

30

工程3：（1S,2R,5S）-8-（ベンジルオキシ）-2,5,13-トリメチル-7,9-ジオキソ-N-（2,4,6-トリフルオロベンジル）-2,5,7,9-テトラヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミドの合成：

【0531】

20 mLバイアルに、5-（ベンジルオキシ）-1-（（R）-ブター-3-エン-2-イル）-3-（（S）-ブター-3-エン-2-イル）-2-メチル-4,6-ジオキソ-N-（2,4,6-トリフルオロベンジル）-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド（76 mg、0.13 mmol、1.0当量）、Hoyveda-Grubbs触媒第2世代（8.3 mg、0.013 mmol、10 mol%）、及びジクロロエタン（5 mL）を添加した。溶液を脱気し、アルゴン雰囲気下に置いた（これを3回行った）。次いで、フラスコに空気冷却器を装備し、80℃で21時間加熱し、その後、それを熱から取り出し、周囲温度に放冷した。固体を濾過を介して除去し、揮発性物質を真空中で除去し、結果として生じた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ（0～100% EtOAc／ヘキサン）を介して

40

50

精製して、(1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2, 5, 13 - トリメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た。ES/MS: 553.183 [M+H]⁺。

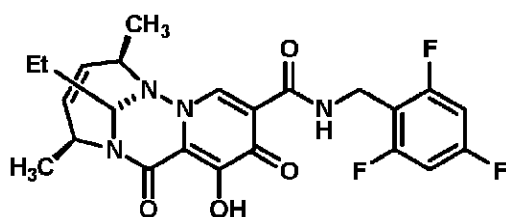
工程4: (1S, 2R, 5S) - 8 - ヒドロキシ - 2, 5, 13 - トリメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

【0532】

1ドラムバイアルに、(1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2, 5, 13 - トリメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (43mg、0.077mmol、1.0当量)、トルエン (0.7mL)、及びトリフルオロ酢酸 (0.7mL) を添加した。反応物を周囲温度で4.5時間攪拌し、その後、揮発性物質を真空中で除去し、結果として生じた残渣を分取HPLC (0.1% TFA 修飾剤を有する0~100% CH₃CN/H₂O) を介して精製して、(1S, 2R, 5S) - 8 - ヒドロキシ - 2, 5, 13 - トリメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た。ES/MS: 463.215 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 10.25 (s, 1H), 8.50 (d, J=1.1Hz, 1H), 6.67 (t, J=8.1Hz, 2H), 5.59 (d, J=11.5Hz, 1H), 5.50-5.39 (m, 1H), 5.35 (dt, J=11.6, 3.0Hz, 1H), 5.18 (q, J=6.7Hz, 1H), 4.75-4.59 (m, 2H), 3.66 (dt, J=6.8, 3.3Hz, 1H), 1.38 (dd, J=7.1, 5.9Hz, 6H), 1.28 (d, J=6.6Hz, 3H)。

実施例101: (1S, 2R, 5S) - 13 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (C101) の調製

【化191】



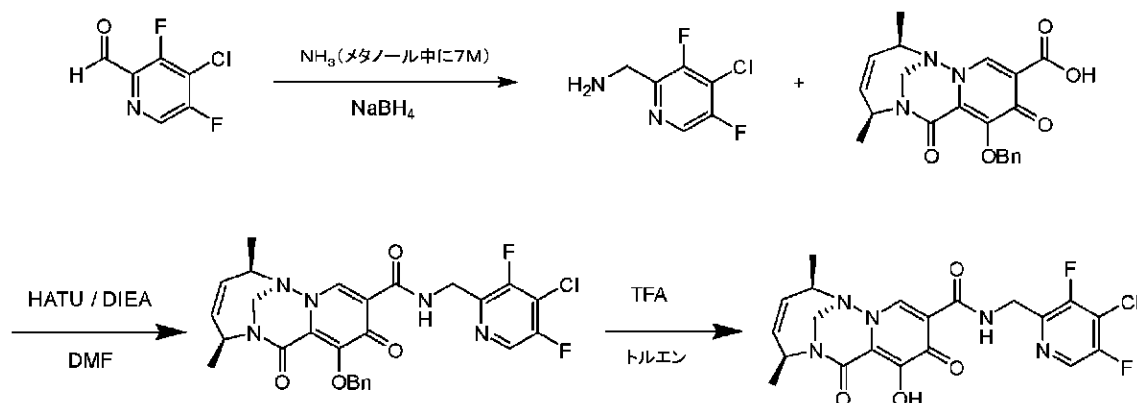
【0533】

工程1においてアセトアルデヒドの代わりにプロパナールを使用することを除いて、(1S, 2R, 5S) - 13 - エチル - 8 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドを実施例100と同様の様式で調製した。ES/MS: 477.186 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 10.24 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 6.67 (t, J=8.1Hz, 2H), 5.66-5.50 (m, 1H), 5.50-5.42 (m, 1H), 5.34 (dt, J=11.6, 3.0Hz, 1H), 4.83 (t, J=7.3Hz, 1H), 4.74-4.58 (m, 2H), 3.68 (dd, J=6.6, 3.3Hz, 1H), 1.52 (ddp, J=21.9, 14.5, 7.5Hz, 2H), 1.38 (dd, J=10.5, 7.1Hz, 6H), 0.9

6 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)。

実施例 102: (1S, 2R, 5S) - N - ((4-クロロ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メチル) - 8-ヒドロキシ-2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C102) の調製

【化192】



10

工程 1: (4-クロロ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル) メタンアミンの合成: 【0534】

20

4 Å モレキュラーシーブ 1 g) を、MeOH 中 4 mL の 7 N の NH₃ に添加した。2 時間攪拌する。モレキュラーシーブを濾過によって除去した。濾液を 4-クロロ-3, 5-ジフルオロピコリンアルデヒド (202 mg、1.14 mmol) で、室温で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却した。NaBH₄ (65 mg、1.71 mmol) を 0℃ で添加した。次いで、反応混合物を室温に温めた。2 時間以内に、反応物を飽和 NaHCO₃ (10 mL) によってクエンチした。粗生成物を抽出するために、EtOAc (2 × 10 mL) を添加した。次いで、有機層を 1 N の HCl (10 mL) で処理した。水層を回収し、NaHCO₃ (飽和) で処理して、pH = 8 にした。Me-THF (1 × 10 mL) を生成物の抽出に使用した。有機相を分離し、濃縮乾固させて、生成物を得、これは更に精製することなく直接使用することができる。MS (m/z): 179.0 [M+H]⁺。

30

工程 2: (1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - ((4-クロロ-3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)メチル) - 2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミドの合成:

【0535】

実施例 63 に従って調製した (1S, 2R, 5S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2, 5-ジメチル-7, 9-ジオキソ-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボン酸 (150 mg、0.379 mmol) を室温で DMF (1 mL) 中に溶解した。DIEA (0.264 mL、1.52 mmol) をアルゴン雰囲気下で添加した。得られた反応混合物を 0℃ に冷却した。次いで、HATU (216 mg、0.569 mmol) を添加した。次いで、得られた反応混合物を室温に温め、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物に、DMF (0.5 mL) 中の (3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) メタンアミン (102 mg、0.569 mmol) の溶液を添加した。次いで、反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) 及び水 (10 mL) の混合物で処理した。有機相を水 (10 mL) 及び飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄した。次いで、有機相を分離し、濃縮した。残渣を 0 ~ 100% EtOAc / Hex を用いるシリカゲルカラム上で精製して、生成物を得た。MS (m/z): 556.1 [M+H]⁺。

40

50

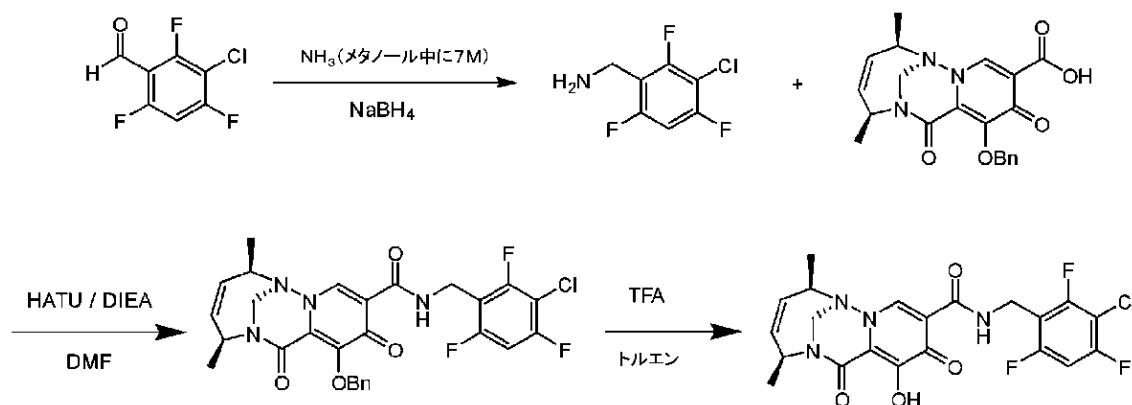
工程 3 : (1 S, 2 R, 5 S) - N - ((4 - クロロ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 8 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成 :

【0536】

(1 S, 2 R, 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - ((4 - クロロ - 3, 5 - ジフルオロピリジン - 2 - イル) メチル) - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (100 mg、0.180 mmol) を室温でトルエン (2 mL) 中に溶解した。TFA (2 mL) を攪拌しながら注意深く添加した。得られた反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣を MeOH 中に取り込ませ、0.1% TFA を有する水中 0 ~ 100% CH₃CN を用いる逆相分取 HPLC で精製して、所望の生成物を得た。凍結乾燥により、生成物を得た。MS (m/z) : 466.2 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル - d₃) δ 10.43 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 5.67 (dt, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 5.40 (ddt, J = 16.9, 10.3, 5.3 Hz, 2H), 5.02 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.78 (dd, J = 5.7, 1.8 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.84 (tt, J = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 1.35 (dd, J = 7.1, 2.9 Hz, 6H)。

実施例 103 : (1 S, 2 R, 5 S) - N - (3 - クロロ - 2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (C103) の調製

【化193】



工程 1 : (3 - クロロ - 2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) メタンアミンの合成 :

【0537】

4 Å モレキュラーシーブ 1 g) を、MeOH 中 4 mL の 7 N の NH₃ に添加した。2 時間攪拌する。モレキュラーシーブを濾過によって除去した。濾液を 3 - クロロ - 2, 4, 6 - トリフルオロベンズアルデヒド (1000 mg、5.14 mmol) で、室温で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却した。NaBH₄ (292 mg、7.71 mmol) を 0 °C で添加した。次いで、反応混合物を室温に温めた。2 時間以内に、反応物を飽和 NaHCO₃ (10 mL) によってクエンチした。粗生成物を抽出するために、EtOAc (2 × 10 mL) を添加した。次いで、有機層を 1 N の HCl (10 mL) で処理した。水層を回収し、NaHCO₃ (飽和) で処理して、pH = 8 にした。Me-THF (1 × 10 mL) を生成物の抽出に使用した。有機相を分離し、濃縮乾固させて、生成物を得、これは更に精製することなく直接使用することができる。MS (m/z) : 196.0 [M+H]⁺。

工程 2 : (1 S, 2 R, 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (3 - クロロ - 2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成 :

【0538】

実施例 63 に従って調製した (1 S, 2 R, 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボン酸 (200 mg、0.506 mmol) を室温で DMF (1 mL) 中に溶解した。DIEA (0.35 mL、2.02 mmol) をアルゴン雰囲気下で添加した。得られた反応混合物を 0℃ に冷却した。次いで、HATU (250 mg、0.658 mmol) を添加した。次いで、得られた反応混合物を室温に温め、室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物に、DMF (0.5 mL) 中の (3 - クロロ - 2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) メタンアミン (148 mg、0.759 mmol) の溶液を添加した。次いで、反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) 及び水 (10 mL) の混合物で処理した。有機相を水 (10 mL) 及び飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄した。次いで、有機相を分離し、濃縮した。残渣を 0 ~ 100% EtOAc / Hex を用いるシリカゲルカラム上で精製して、生成物を得た。MS (m/z) : 572.9 [M+H]⁺。

10

工程 3 : (1 S, 2 R, 5 S) - N - (3 - クロロ - 2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 8 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成 :

20

【0539】

(1 S, 2 R, 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - N - (3 - クロロ - 2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 2, 5 - ジメチル - 7, 9 - ジオキソ - 2, 5, 7, 9 - テトラヒドロ - 1, 6 - メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン - 10 - カルボキサミド (130 mg、0.227 mmol) を室温で DMF (2 mL) 中に溶解した。LiCl (58 mg、1.36 mmol) を添加した。得られた反応混合物を攪拌しながら 100℃ で 6 時間加熱した。次いで、反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、NH₄Cl (飽和水溶液) (10 mL) 及び 1 N の HCl (10 mL) で処理した。有機相を分離し、水 (10 mL) 及び食塩水 (10 mL) で洗浄した。有機抽出物の濃縮により、粗生成物を得た。シリカゲルカラム (0 ~ 100% EtOAc / Hex) を用いた更なる精製により、生成物を得た。MS (m/z) : 483.2 [M+H]⁺、¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル - d₃) δ 10.26 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.05 (td, J = 9.5, 2.2 Hz, 1H), 5.66 (dt, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 5.46 - 5.32 (m, 2H), 5.01 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.56 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.83 (tt, J = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 1.37 - 1.28 (m, 6H)。

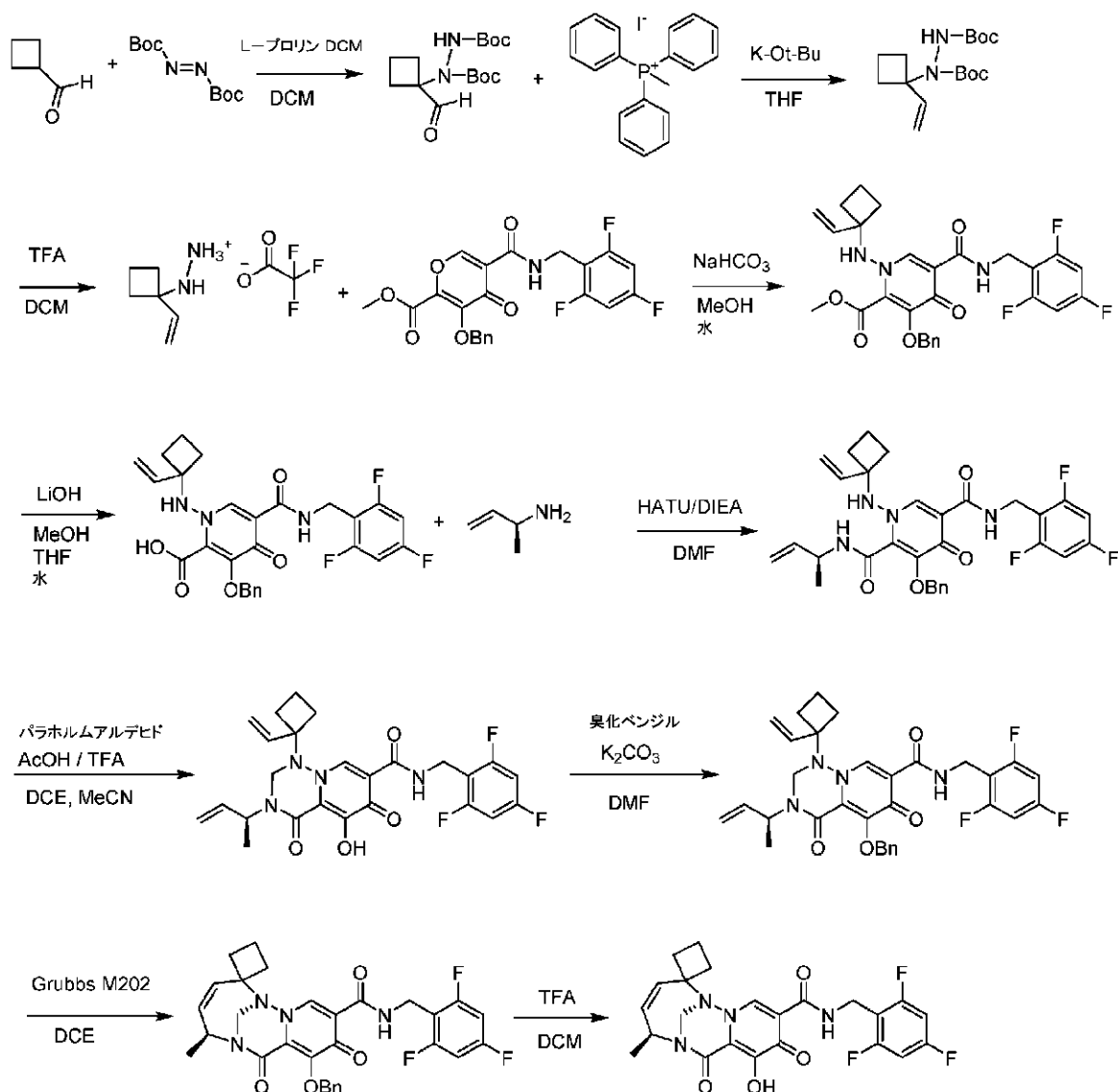
30

40

実施例 104 : (1' S, 5' S) - 8' - ヒドロキシ - 5' - メチル - 7', 9' - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 7', 9' - ジヒドロ - 5' H - スピロ [シクロブタン - 1, 2' - [1, 6] メタノピリド [1, 2 - b] [1, 2, 5] トリアゾニン] - 10' - カルボキサミド (C104) の調製

50

【化 194】



10

20

30

工程 1：ジ-tert-ブチル 1-（1-ホルミルシクロブチル）ヒドラジン-1，2-ジカルボキシレート の合成：

【0540】

シクロブタンカルバルデヒド（1.64 g、19.5 mmol）及びジ-tert-ブチル-ジアゼン-1，2-ジカルボキシレート（3 g、13 mmol）を DCM 中に溶解した。次いで、L-プロリン（0.15 g、1.3 mmol）を添加した。スラリーを室温で 2 時間攪拌し、次いで 40℃で 5 時間加熱した。溶媒を回転蒸発器を介して除去した。残渣を EtOAc（50 mL）と水（50 mL）とに分配した。分離を容易にするために食塩水を添加した。有機相を分離し、水及び食塩水で洗浄した。有機相を分離し、濃縮して、淡黄色固体を得た。Hex 中 0～100% EtOAc を用いるシリカゲルカラム上での精製により、生成物を得た。¹H NMR（400 MHz，CD₃CN）δ 9.99－9.39（br，1H），7.69－6.55（br，1H），2.48－2.20（m，4H），1.82（d，J = 15.2 Hz，2H），1.61－1.34（m，18H）。

40

工程 2：ジ-tert-ブチル 1-（1-ビニルシクロブチル）ヒドラジン-1，2-ジカルボキシレート の合成：

【0541】

0℃の THF（25 mL）中のメチルトリフェニルホスホニウムヨード（5.56 g

50

、13.5 mmol) の懸濁液に、KOtBu (1.51 g、13.5 mmol) を添加した。混合物を30分間攪拌した。THF (10 mL) 中のジ-tert-ブチル1-(1-ホルミルシクロブチル) ヒドラジン-1, 2-ジカルボキシレート (2.12 g、6.74 mmol) の溶液を10分間かけて滴下した。反応混合物を室温に温めた。17時間攪拌した後、反応混合物を0℃に冷却した。EtOAc (20 mL) を添加した。得られた反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (10 mL) 及び水 (10 mL) で処理した。有機相を分離し、水相をEtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (0~50% EtOAc/ヘキサン) による精製により、生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7.01 (br, 1H), 6.14 (dd, J=17.4, 10.6 Hz, 1H), 5.31-4.97 (m, 2H), 2.53-2.22 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.83-1.64 (m, 2H), 1.44 (d, J=16.0 Hz, 18H)。

10

工程3: 2-(1-ビニルシクロブチル) ヒドラジン-1-イウム2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成:

【0542】

ジ-tert-ブチル1-(1-ビニルシクロブチル) ヒドラジン-1, 2-ジカルボキシレート (1.25 g、4 mmol) を室温でDCM (15 mL) 中に溶解し、アルゴン下、氷水浴で冷却した。TFA (15 mL) を添加した。得られた反応混合物を室温に温め、17時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣を高真空下に5時間置いて、生成物を得た。MS (m/z): 113.0 [M+H]⁺。

20

工程4: メチル3-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル)-1-((1-ビニルシクロブチル) アミノ)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレートの合成:

【0543】

2-(1-ビニルシクロブチル) ヒドラジン-1-イウム2, 2, 2-トリフルオロアセテート (900 mg、4 mmol) をMeOH (20 mL) 中に溶解した。次いで、NaHCO₃ (1.4 g、16.8 mmol) を固体として添加した次いで、メチル3-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル)-4H-ピラン-2-カルボキシレート (1.5 g、3.35 mmol) を固体として一度に添加した。水 (10 mL) を添加した。得られた反応混合物を55℃で17時間加熱した。次いで、反応混合物をEtOAc (20 mL) で希釈し、食塩水 (20 mL) 及び水 (20 mL) で処理した。有機相を分離し、濃縮して、生成物を得た。MS (m/z): 542.0 [M+H]⁺。

30

工程5: 3-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル)-1-((1-ビニルシクロブチル) アミノ)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸の合成:

【0544】

メチル3-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル)-1-((1-ビニルシクロブチル) アミノ)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボキシレート (1.82 g、3.36 mmol) を、室温でMeOH (30 mL)、水 (15 mL)、及びTHF (10 mL) 中に溶解した。LiOH (水中5 M、5.38 mL) を添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌した。MeOHを除去するために反応混合物を注意深く濃縮した。残渣を希釈し、いくつかの水 (30 mL) ですすぎ、1 NのHClでpH=3に酸性化した。抽出するためにEtOAc (50 mL) を添加した。有機相を分離した。水層をEtOAc (30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水及び食塩水で洗浄した。分離した有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、酸生成物を得た。MS (m/z): 527.9 [M+H]⁺。

40

工程6: (S)-3-(ベンジルオキシ)-N²-(ブタ-3-エン-2-イル)-4-オキソ-N⁵-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1-((1-ビニルシクロブチル) アミノ)-1, 4-ジヒドロピリジン-2, 5-ジカルボキサミドの合成:

50

【0545】

3-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-5-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-1-((1-ビニルシクロブチル)アミノ)-1,4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸(1.71g、3.24mmol)をアルゴン下、室温でDMF(20mL)中に溶解した。DIEA(2.82mL、16.2mmol)を添加した。反応混合物を氷水浴で冷却した。次いで、HATU(1.946g、4.86mmol)を添加した。反応混合物を低温で5分間攪拌し、次いで冷浴を取り外した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、(S)-ブタ-3-エン-2-アミンHCl塩(0.816g、7.59mmol)を室温で一度に添加した。反応混合物を室温で17時間攪拌した。次いで、反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、NaHCO₃(飽和)(20mL)/水(20mL)、NH₄Cl(20mL)、水(20mL)、及び食塩水(20mL)で順次洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、生成物を得た。MS(m/z): 581.0 [M+H]⁺。

10

工程7: (S)-3-(ベンジルオキシ)-N²-(ブタ-3-エン-2-イル)-4-オキソ-N⁵-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1-((1-ビニルシクロブチル)アミノ)-1,4-ジヒドロピリジン-2,5-ジカルボキサミド(1.8g、3.1mmol)をACN(6mL)及びDCE(6mL)中に溶解した。パラホルムアルデヒド(245mg、7.75mmol)を添加した。AcOH(0.86mL)及びTFA(0.86mL)を攪拌せずに順次滴下した。反応物をアルゴン下で攪拌しながら85℃に加熱し、その条件下で24時間保持した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣を0~100% EtOAc/Hexを用いるシリカゲルカラム上で精製して、生成物を得た。

【0546】

(S)-3-(ベンジルオキシ)-N²-(ブタ-3-エン-2-イル)-4-オキソ-N⁵-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1-((1-ビニルシクロブチル)アミノ)-1,4-ジヒドロピリジン-2,5-ジカルボキサミド(1.8g、3.1mmol)をACN(6mL)及びDCE(6mL)中に溶解した。パラホルムアルデヒド(245mg、7.75mmol)を添加した。AcOH(0.86mL)及びTFA(0.86mL)を攪拌せずに順次滴下した。反応物をアルゴン下で攪拌しながら85℃に加熱し、その条件下で24時間保持した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣を0~100% EtOAc/Hexを用いるシリカゲルカラム上で精製して、生成物を得た。MS(m/z): 503.2 [M+H]⁺。

20

工程8: (S)-5-(ベンジルオキシ)-3-(ブタ-3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1-((1-ビニルシクロブチル)-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミドの合成:

30

【0547】

(S)-3-(ブタ-3-エン-2-イル)-5-ヒドロキシ-4,6-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1-((1-ビニルシクロブチル)-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-カルボキサミド(1.16g、2.31mmol)を室温でDMF(5mL)中に溶解した。K₂CO₃(2.44g、17.7mmol)を添加した。次いで、BnBr(1.38g、8.08mmol)を添加した。反応混合物を73℃(浴温)に5時間加熱した。反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、水(20mL)で処理した。有機相を分離した。水層をEtOAc(20mL)で抽出した。合わせた有機相を水及び食塩水で洗浄した。有機相の濃縮により、粗生成物を得た。0~100% EtOAc/Hexを用いるシリカゲルカラム上での更なる精製により、生成物を得た。MS(m/z): 593.1 [M+H]⁺。

40

工程9: (1'S, 5'S)-8'-(ベンジルオキシ)-5'-メチル-7',9'-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-7',9'-ジヒドロ-5'H-スピロ[シクロブタン-1,2'-[1,6]メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン]-10'-カルボキサミドの合成:

【0548】

(S)-5-(ベンジルオキシ)-3-(ブタ-3-エン-2-イル)-4,6-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1-((1-ビニルシクロブチル)-

50

2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミド (0.5 g、0.85 mmol) をジクロロエタン (15 mL) 中に溶解した。溶液をアルゴンガスで10分間バブリングした。Grubbs 触媒 M202 (211 mg、0.22 mmol) を添加した。次いで、アルゴンを用いたパーズを再度10分間適用した。反応混合物をアルゴン下、80℃で24時間加熱した。Grubbs M202 (211 mg、0.22) の添加の更なるラウンドを適用し、続いてアルゴンガスで10分間パーズした。反応混合物を再度80℃で24時間加熱した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣を0~100% EtOAc/Hexを用いるシリカゲルカラム上で精製して、生成物を得た。MS (m/z): 565.1 [M+H]⁺。

工程10: (1'S, 5'S)-8'-ヒドロキシ-5'-メチル-7', 9'-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-7', 9'-ジヒドロ-5'H-スピロ [シクロブタン-1, 2'-[1, 6]メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン]-10'-カルボキサミドの合成:

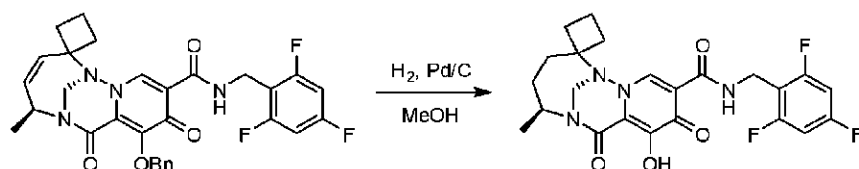
【0549】

(1'S, 5'S)-8'- (ベンジルオキシ) -5'-メチル-7', 9'-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-7', 9'-ジヒドロ-5'H-スピロ [シクロブタン-1, 2'-[1, 6]メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン]-10'-カルボキサミド (12 mg、0.0213 mmol) をトルエン (8 mL) 中に溶解した。TFA (9 mL) を室温で添加した。得られた反応混合物を室温で17時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣を、0.1% TFAを有する水中0~100% CH₃CNを用いる逆相分取HPLCで精製して、所望の生成物を得た。凍結乾燥により、生成物を得た。MS (m/z): 475.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 10.23 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.05-6.82 (m, 2H), 6.05 (dd, J=11.8, 2.6 Hz, 1H), 5.64 (dd, J=11.8, 2.3 Hz, 1H), 5.43-5.23 (m, 1H), 5.00 (d, J=14.4 Hz, 1H), 4.73-4.59 (m, 2H), 4.55 (d, J=14.4 Hz, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.86-1.57 (m, 4H), 1.32 (d, J=7.3 Hz, 3H)。

20

実施例105: (1'S, 5'S)-8'-ヒドロキシ-5'-メチル-7', 9'-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-4', 5', 7', 9'-テトラヒドロ-3'H-スピロ [シクロブタン-1, 2'-[1, 6]メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン]-10'-カルボキサミド (C105) の調製

【化195】



【0550】

40

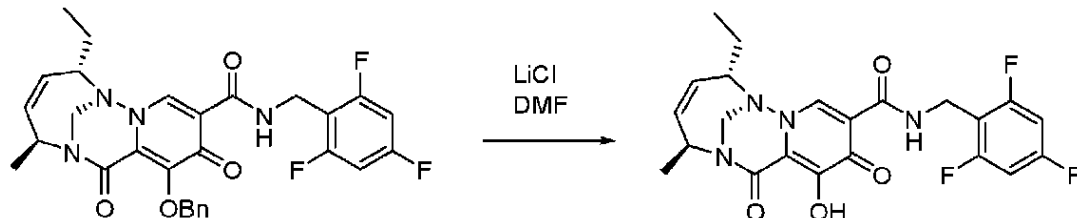
実施例104に従って調製した (1'S, 5'S)-8'- (ベンジルオキシ) -5'-メチル-7', 9'-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-7', 9'-ジヒドロ-5'H-スピロ [シクロブタン-1, 2'-[1, 6]メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン]-10'-カルボキサミド (10 mg、0.0177 mmol) を MeOH (10 mL) 中に溶解した。Pd/C (10%) (12 mg) を添加した。反応混合物をH₂ バルーン雰囲気下で6時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過して、触媒を除去した。濾液を濃縮乾固させた。残渣を、0.1% TFAを有する水中0~100% CH₃CNを用いる逆相分取HPLCで精製して、所望の生成物を得た。凍結乾燥により、生成物を得た。MS (m/z): 477.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 10.35 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 6.87 (t

50

, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2 H), $4.64 - 4.57 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $4.45 \text{ (d, } J = 14.6 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $2.21 - 2.00 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $1.85 \text{ (dt, } J = 15.4, 5.0 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $1.74 - 1.39 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $1.23 \text{ (d, } J = 6.7 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$ 。

実施例 106: (1S, 2S, 5S) - 2-エチル-8-ヒドロキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C106) の調製

【化 196】



【0551】

DMF (1 mL) 中の、実施例 72 の工程 2 に従って副生成物 (B) として調製した (1S, 2S, 5S) - 8-(ベンジルオキシ)-2-エチル-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (8 mg、0.0145 mmol)、及び塩化リチウム (6.1 mg、0.145 mmol) の反応混合物を 100°C で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、水中 5~100% アセトニトリルで溶出する逆相 HPLC に充填して、標記生成物を得た。MS (m/z) 463.20 [$M+H$]⁺。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.51 (s, 1H), 6.98–6.86 (m, 2H), 5.74 (ddd, $J = 12.3, 3.1, 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.57 (ddd, $J = 12.4, 4.7, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.45–5.38 (m, 1H), 5.11 (d, $J = 14.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.78 (d, $J = 14.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.69 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 2H), 4.47 (dd, $J = 6.6, 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 1.61 (tt, $J = 12.3, 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.41 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H), 1.24 (ddd, $J = 13.3, 9.4, 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 0.82 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3H)。

実施例 107: (1S, 2R, 5S) - 8-ヒドロキシ-5-メチル-7, 9-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 5, 7, 9-テトラヒドロ-1, 6-メタノピリド [1, 2-b] [1, 2, 5] トリアゾニン-10-カルボキサミド (C107) の調製:

10

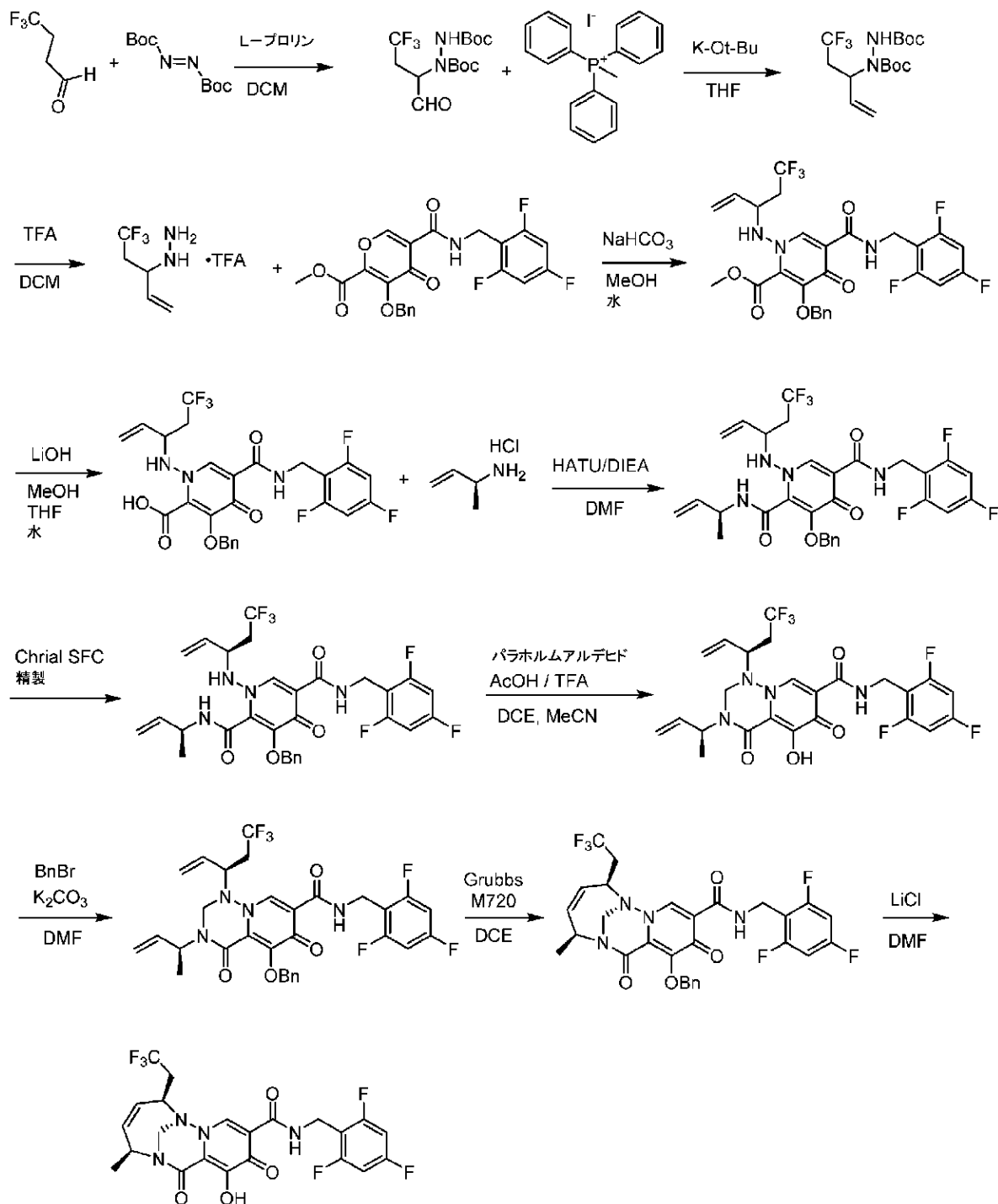
20

30

40

50

【化 1 9 7】



工程 1：ジ-tert-ブチル 1-（4，4，4-トリフルオロ-1-オキソブタン-2-イル）ヒドラジン-1，2-ジカルボキシレート の合成：

【0552】

4，4，4-トリフルオロブタナール（2.46 g、19.5 mmol）及びジ-tert-ブチル-ジアゼン-1，2-ジカルボキシレート（3 g、13 mmol）を DCM（100 mL）中に溶解した。次いで、L-プロリン（0.15 g、1.3 mmol）を添加した。スラリーを室温で 2 時間攪拌し、次いで 40℃で 17 時間加熱した。溶媒を除去した。ヘキサン中 0～100% EtOAc で溶出するシリカゲルカラム上で残渣を精製して、生成物を得た。¹H NMR（400 MHz，CD₃CN）δ 9.66（d，J = 12.9 Hz，1H），7.70–7.37（m，1H），4.67–4.62（m，1H），2.87（dtt，J = 15.5，12.0，5.8 Hz，1H），2.63–2

． 4 4 (m, 1 H) , 1 . 5 1 – 1 . 4 0 (m, 1 8 H) 。

工程 2 : ジー t e r t – ブチル 1 – (5 , 5 , 5 – トリフルオロペンター 1 – エン – 3 – イル) ヒドラジン – 1 , 2 – ジカルボキシレート の合成 :

【 0 5 5 3 】

0 °C の T H F (1 0 0 m L) 中のメチルトリフェニルホスホニウムヨード (7 . 0 3 g 、 1 7 m m o l) の懸濁液に、K O t B u (2 . 0 g 、 1 7 . 8 m m o l) を添加した。混合物は黄色懸濁液になり、3 0 分間攪拌した。T H F (2 7 m L) 中のジー t e r t – ブチル 1 – (4 , 4 , 4 – トリフルオロ – 1 – オキソブタン – 2 – イル) ヒドラジン – 1 , 2 – ジカルボキシレート (2 . 5 g 、 7 . 0 2 m m o l) の溶液を 1 0 分間かけて滴下した。反応混合物を室温に温めた。1 7 時間攪拌した後、反応混合物を 0 °C に冷却し、E t O A c (2 0 m L) を添加した。得られた反応混合物を飽和 N H 4 C l 水溶液 (1 0 m L) 及び水 (1 0 m L) で処理した。有機相を分離し、水相を E t O A c (2 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を濃縮して、橙色泡状油状物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィ (0 ~ 5 0 % E t O A c / ヘキサン) による精製により、生成物を得た。1 H N M R (4 0 0 M H z , C D 3 C N) δ 7 . 3 1 – 6 . 4 7 (m , 1 H) , 6 . 0 5 – 5 . 7 8 (m , 1 H) , 5 . 3 8 – 5 . 1 2 (m , 2 H) , 4 . 9 4 (s , 1 H) , 2 . 8 3 – 2 . 3 6 (m , 2 H) , 1 . 4 5 (d , J = 3 . 4 H z , 1 8 H) 。

10

工程 3 : (5 , 5 , 5 – トリフルオロペンター 1 – エン – 3 – イル) ヒドラジントリフルオロ酢酸塩 の合成 :

【 0 5 5 4 】

ジー t e r t – ブチル 1 – (5 , 5 , 5 – トリフルオロペンター 1 – エン – 3 – イル) ヒドラジン – 1 , 2 – ジカルボキシレート (1 . 7 6 g 、 4 . 9 7 m m o l) を室温で D C M (4 0 m L) 中に溶解し、アルゴン下、氷水浴で冷却した。T F A (2 0 m L) を添加した。得られた反応混合物を室温に温め、1 7 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させ、残渣を高真空下に 5 時間置いて、生成物を得た。M S (m / z) 1 5 5 . 1 [M + H] + 。

20

工程 4 : メチル 3 – (ベンジルオキシ) – 4 – オキソ – 5 – ((2 , 4 , 6 – トリフルオロベンジル) カルバモイル) – 1 – ((5 , 5 , 5 – トリフルオロペンター 1 – エン – 3 – イル) アミノ) – 1 , 4 – ジヒドロピリジン – 2 – カルボキシレートの合成 :

【 0 5 5 5 】

(5 , 5 , 5 – トリフルオロペンター 1 – エン – 3 – イル) ヒドラジントリフルオロ酢酸塩 (1 . 3 2 g 、 4 . 9 6 m m o l) を M e O H (3 0 m L) 中に溶解した。次いで、N a H C O 3 (3 . 4 7 4 g 、 4 1 . 4 m m o l) を固体として添加し、いくつかの気泡が出現した。メチル 3 – (ベンジルオキシ) – 4 – オキソ – 5 – ((2 , 4 , 6 – トリフルオロベンジル) カルバモイル) – 4 H – ピラン – 2 – カルボキシレート (1 . 8 5 g 、 4 . 1 4 m m o l) を固体として一度に添加した。水 (1 5 m L) を添加した。得られた反応混合物を 5 5 °C で 1 7 時間加熱した。次いで、反応混合物を E t O A c (2 0 m L) で希釈し、食塩水 (2 0 m L) 及び水 (2 0 m L) で処理した。有機相を分離し、濃縮して、生成物を得た。M S (m / z) 5 8 4 . 3 [M + H] + 。

30

工程 5 : 3 – (ベンジルオキシ) – 4 – オキソ – 5 – ((2 , 4 , 6 – トリフルオロベンジル) カルバモイル) – 1 – ((5 , 5 , 5 – トリフルオロペンター 1 – エン – 3 – イル) アミノ) – 1 , 4 – ジヒドロピリジン – 2 – カルボン酸 の合成 :

【 0 5 5 6 】

メチル 3 – (ベンジルオキシ) – 4 – オキソ – 5 – ((2 , 4 , 6 – トリフルオロベンジル) カルバモイル) – 1 – ((5 , 5 , 5 – トリフルオロペンター 1 – エン – 3 – イル) アミノ) – 1 , 4 – ジヒドロピリジン – 2 – カルボキシレート (2 . 4 1 g 、 4 . 1 3 m m o l) を室温で M e O H (3 0 m L) 、水 (1 0 m L) 、及び T H F (1 5 m L) 中に溶解した。L i O H (水中 5 M) (6 . 6 1 m L 、 3 3 . 0 5 m m o l) を添加した。反応混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。M e O H を除去するために反応混合物を注意深く濃縮した。残渣を希釈し、いくつかの水 (3 0 m L) ですすぎ、次いで 1 N の H C l で p

40

50

H = 3 に酸性化した。EtOAc (50 mL) を添加し、有機相を EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相を水及び食塩水で洗浄した。分離した有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物を得た。MS (m/z) 570.2 [M+H]⁺。

工程 6: 3-(ベンジルオキシ)-N₂-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-4-オキソ-N₅-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1-((5, 5, 5-トリフルオロペンタ-1-エン-3-イル) アミノ)-1, 4-ジヒドロピリジン-2, 5-ジカルボキサミドの合成:

【0557】

3-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-5-((2, 4, 6-トリフルオロベンジル) カルバモイル)-1-((5, 5, 5-トリフルオロペンタ-1-エン-3-イル) アミノ)-1, 4-ジヒドロピリジン-2-カルボン酸 (2.35 g、4.13 mmol) をアルゴン下、室温で DMF (20 mL) 中に溶解した。DIEA (3.59 mL、20.6 mmol) を添加し、反応混合物を 0℃ に冷却した。次いで、HATU (2.478 g、6.19 mmol) を添加し、反応混合物をこの温度で 5 分間攪拌した後、冷浴を取り外した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、(S)-メチルアリルアミン HCl 塩 (1.05 g、9.78 mmol) を室温で一度に添加した。反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。次いで、反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、NaHCO₃ (飽和) (20 mL)、水 (20 mL)、NH₄Cl (20 mL)、水 (20 mL)、及び食塩水 (20 mL) で順次洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、生成物を得た。MS (m/z) 623.3 [M+H]⁺。

工程 7: 3-(ベンジルオキシ)-N₂-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-4-オキソ-N₅-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1-((R)-5, 5, 5-トリフルオロペンタ-1-エン-3-イル) アミノ)-1, 4-ジヒドロピリジン-2, 5-ジカルボキサミドの合成:

【0558】

3-(ベンジルオキシ)-N₂-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-4-オキソ-N₅-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1-((5, 5, 5-トリフルオロペンタ-1-エン-3-イル) アミノ)-1, 4-ジヒドロピリジン-2, 5-ジカルボキサミドの 2 つのジアステレオマーの混合物を、ADH-25 を用いるキラル SFC 及び IPA-NH₃ を用いる溶出に供して、3-(ベンジルオキシ)-N₂-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-4-オキソ-N₅-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1-((R)-5, 5, 5-トリフルオロペンタ-1-エン-3-イル) アミノ)-1, 4-ジヒドロピリジン-2, 5-ジカルボキサミドを第 1 のピークとして得た。MS (m/z) 623.3 [M+H]⁺。

工程 8: 3-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-5-ヒドロキシ-4, 6-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1-((R)-5, 5, 5-トリフルオロペンタ-1-エン-3-イル)-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ピリド [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-カルボキサミドの合成:

【0559】

3-(ベンジルオキシ)-N₂-((S)-ブター-3-エン-2-イル)-4-オキソ-N₅-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1-((R)-5, 5, 5-トリフルオロペンタ-1-エン-3-イル) アミノ)-1, 4-ジヒドロピリジン-2, 5-ジカルボキサミド (0.5 g、0.803 mmol) を ACN (3 mL) 及び DCE (3 mL) 中に溶解した。パラホルムアルデヒド (63.4 mg、2.01 mmol) を添加した。AcOH (0.223 mL) 及び TFA (0.223 mL) を攪拌せずに順次滴下した。反応物をアルゴン下で攪拌しながら 85℃ に加熱し、その条件下で 24 時間保持した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣を 0~100% EtOAc/Hex を用いるシリカゲルカラム上で精製して、生成物を得た。MS (m/z) 545.1 [M+H]⁺。

工程 9 : 5 - (ベンジルオキシ) - 3 - ((S) - ブター 3 - エン - 2 - イル) - 4 , 6 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 - ((R) - 5 , 5 , 5 - トリフルオロペンタ - 1 - エン - 3 - イル) - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - カルボキサミドの合成 :

【 0 5 6 0 】

3 - ((S) - ブター 3 - エン - 2 - イル) - 5 - ヒドロキシ - 4 , 6 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 - ((R) - 5 , 5 , 5 - トリフルオロペンタ - 1 - エン - 3 - イル) - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - カルボキサミド (7 0 m g 、 0 . 1 2 9 m m o l) を室温で DMF (5 m L) 中に溶解した。K 2 C O 3 (1 3 6 m g 、 0 . 9 8 m m o l) を添加した。次いで、臭化ベンジル (7 7 m g 、 0 . 4 5 m m o l) を添加した。反応混合物を 7 3 ° C (浴温) に 5 時間加熱した。反応混合物を Et O A c (5 0 m L) で希釈し、水 (2 0 m L) で処理した。有機相を分離し、水層を Et O A c (2 0 m L) で抽出した。合わせた有機相を水及び食塩水で洗浄した。有機相の濃縮により、粗生成物を得た。0 ~ 1 0 0 % Et O A c / H e x を用いるシリカゲルカラム上での更なる精製により、生成物を得た。MS (m / z) 6 3 5 . 0 [M + H] + 。

10

工程 1 0 : (1 S , 2 R , 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 5 - メチル - 7 , 9 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 , 5 , 7 , 9 - テトラヒドロ - 1 , 6 - メタノピリド [1 , 2 - b] [1 , 2 , 5] トリアゾニン - 1 0 - カルボキサミドの合成 :

20

【 0 5 6 1 】

5 - (ベンジルオキシ) - 3 - ((S) - ブター 3 - エン - 2 - イル) - 4 , 6 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 - ((R) - 5 , 5 , 5 - トリフルオロペンタ - 1 - エン - 3 - イル) - 2 , 3 , 4 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - カルボキサミド (4 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) をジクロロエタン (5 m L) 中に溶解した。Grubbs 触媒 M 7 2 0 (8 . 1 4 m g 、 0 . 0 1 2 4 m m o l) を添加した。次いで、アルゴンでのパージを 1 0 分間適用した。反応混合物をアルゴン下、8 0 ° C で 2 4 時間加熱した。次いで、反応混合物を濃縮乾固させた。残渣を 0 ~ 1 0 0 % Et O A c / H e x を用いるシリカゲルカラム上で精製して、生成物を得た。MS (m / z) 6 0 7 . 0 [M + H] + 。

30

工程 1 1 : (1 S , 2 R , 5 S) - 8 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 7 , 9 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 , 5 , 7 , 9 - テトラヒドロ - 1 , 6 - メタノピリド [1 , 2 - b] [1 , 2 , 5] トリアゾニン - 1 0 - カルボキサミドの合成 :

【 0 5 6 2 】

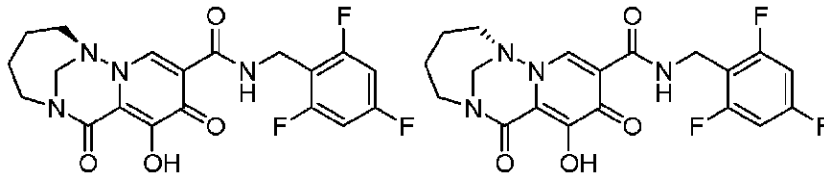
(1 R , 2 R , 5 S) - 8 - (ベンジルオキシ) - 5 - メチル - 7 , 9 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 , 5 , 7 , 9 - テトラヒドロ - 1 , 6 - メタノピリド [1 , 2 - b] [1 , 2 , 5] トリアゾニン - 1 0 - カルボキサミド (3 8 m g 、 0 . 0 6 2 7 m m o l) を DMF (3 m L) 中に溶解した。LiCl (3 4 . 2 m g 、 0 . 8 0 7 m m o l) を室温で添加した。得られた反応混合物を攪拌しながら 1 0 0 ° C で 7 時間加熱した。次いで、反応混合物を Et O A c (1 0 m L) で希釈し、次いで 1 N の HCl (1 0 m L) で処理した。有機相を分離し、水 (1 0 m L) 及び食塩水 (1 0 m L) で洗浄した。有機相を濃縮して、残渣を得、0 . 1 % TFA を有する水中 0 ~ 1 0 0 % C H 3 C N を用いる逆相分取 HPLC によってこれを精製して、所望の生成物を得た。凍結乾燥により、所望の生成物を得た。MS (m / z) 5 1 7 . 2 [M + H] + 。¹H NMR (4 0 0 M H z , C D 3 C N) δ 1 0 . 1 8 (s , 1 H) , 8 . 4 3 (s , 1 H) , 6 . 8 8 (t , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 5 . 7 9 (d t , J = 1 1 . 8 , 2 . 6 H z , 1 H) , 5 . 5 0 (d t , J = 1 1 . 6 , 3 . 1 H z , 1 H) , 5 . 3 8 (h , J = 6 . 9 H z , 1 H) , 4 . 9 8 (d , J = 1 4 . 6 H z , 1 H) , 4 . 7 1 - 4 . 5 6 (m , 3 H) , 4 . 1 7 (t q , J = 6 . 1 , 3

40

50

・ 0 Hz, 1 H), 2.68 (dddd, J=15.8, 13.2, 10.3, 5.4 Hz, 2 H), 1.36 (d, J=7.4 Hz, 3 H)。

実施例108及び109: (1R)-8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド及び(1S)-8-ヒドロキシ-7,9-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-2,3,4,5,7,9-ヘキサヒドロ-1,6-メタノピリド[1,2-b][1,2,5]トリアゾニン-10-カルボキサミド(C108及びC109)の調製
【化198】



10

【0563】

国際公開第2019/160783号の実施例2に従って、工程3において(2,4-ジフルオロフェニル)メタンアミンの代わりに(2,4,6-トリフルオロフェニル)メタンアミンを使用して調製した。40%メタノールを使用するキラルSFCによって分離して、ピーク1及びピーク2を得た。

20

【0564】

ピーク1: MS-E SI (m/z) 423.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.23 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.66 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.82-4.61 (m, 3H), 4.42-4.36 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.60-1.57 (m, 1H)。

【0565】

ピーク2: MS-E SI (m/z) 423.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.25 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.66 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.82-4.61 (m, 3H), 4.44-4.36 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.61-1.57 (m, 1H)。

30

実施例110: HIV MT-4 抗ウイルス及び細胞傷害性アッセイ

MT-4細胞における抗ウイルスアッセイ

【0566】

MT-4細胞におけるHIV-1 (IIIB)の複製を阻害する能力について、ハイスループット384ウェルアッセイフォーマットで化合物を試験した。化合物を384ウェルポリプロピレンプレート上のDMSO中で段階希釈し(1:3)、Biotek Micro Flow及びLabcyte ECHO音響ディスペンサを使用して、完全RPMI培地(10% FBS、1% P/S)中に更に200倍希釈した。各プレートは、最大8個の試験化合物を含み、陰性(薬物対照なし)及び5 µMのAZT陽性対照を用いた。MT-4細胞を、10 µLのRPMI(模擬感染)又は新鮮な1:250希釈のHIV-1 IIIB濃縮ウイルスストックのいずれかで事前感染させた。感染した及び感染していないMT-4細胞を完全RPMI培地中に更に希釈し、Micro Flowディスペンサを使用して各プレートに添加した。加湿及び温度制御されたインキュベータ(37℃)で5日間インキュベートした後、Cell Titer Glo (Promega)をアッセイプレートに添加し、Envisionプレートリーダーを使用して化学発光を読み取った。EC₅₀値は、発光シグナルを50%減少させる化合物濃度として定義され、シグモイ

40

50

ド用量応答モデルを使用して計算されて曲線適合を生成した。

MT-4細胞における細胞傷害性アッセイ

【0567】

感染していないMT-4細胞を試験化合物を含有する各ウェルに添加したことを除いて、アッセイを上記のように行った。加えて、10 μ Mピューロマイシンを各アッセイプレートの最後の列に添加して、細胞傷害性のベースレベルを評価した。

実施例111：HIV MT-4血清シフト抗ウイルスレポーターアッセイ

【0568】

ヒト血清へのタンパク質結合量を定量化するために、化合物をDMSO中で段階希釈し(1:3)、Labcyte ECHOロボットによって384ウェルアッセイプレート上に音響移動させた。各プレートは、陰性対照及び陽性対照(それぞれ、DMSO、5 μ M AZT)を含む、最大8個の試験化合物を含有した。アッセイプレートを二つ組で調製し、CCM(細胞培養培地)又はHS/CCM(ヒト血清/細胞培養培地)のいずれかで試験した。MT-4細胞を、最初に、pLaiRLucレポーターウイルスに37°Cで2時間事前感染させ、次いで、CCM(RPMI培地、10%FBS、1%P/S)又はHS/CCM(RPMI培地、10%FBS、50%HS、1%P/S)中で更に希釈し、その後、Biotek Micro Flowディスペンサを使用して各プレートに添加した。加湿及び温度制御されたインキュベータ(37°C)で72時間インキュベートした後、Renilla Glo(Promega)を全てのアッセイプレートに添加し、Envisionプレートリーダーを使用して化学発光リードを行った。EC₅₀値は、発光シグナルを50%減少させる化合物濃度として定義され、シグモイド用量応答モデルを使用して計算されて曲線適合を生成した。タンパク質結合量を決定するために、EC₅₀の倍率シフト(又はEC₅₀シフト)をEC₅₀(HS/CCM)/EC₅₀(CCM)を除することによって計算した。

【0569】

本開示の化合物は、以下の表1に示されるように、このアッセイにおける抗ウイルス活性を示す。したがって、本明細書に開示される実施形態の化合物は、HIVウイルスの増殖、AIDSの治療、又はAIDS若しくはARC症状の発症の遅延に有用であり得る。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1

実施例番号	MT4 EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	RLUC GCM (nM)	RLUC 50% HS(nM)	RLUCシフト
C1	20	10057	3.18	30.2	9
C2	18	12797	2.86	47.9	17
C3	1.7	13396	0.39	2.72	7
C4	1.2	11965	0.54	6.08	11
C5	3.4	14173	0.42	40.4	96
C6	7.5	9880	3.5	23.1	7
C7	2.1	9188	0.35	172	485
C8	1.8	4717	0.55	16.4	30
C9		25327			
C10	1.8	7572	0.4	339	854
C11	1.1	9929	0.27	7.32	27
C12	3.4	10845	0.77	273	356
C13	1.3	8872	0.25	4.07	16
C14	2.0	8056	0.71	31.1	44
C15	1.9	9972			
C16	1.1	11436	0.32	19.4	60
C17	0.91	11186	0.16	7.12	44
C18	4.3	13377			
C19	1.1	10209	0.41	60.3	148
C20	3.5	16591			
C21	1.7	11696	0.23	98.1	425
C22	2.2	16331			
C23	2.5	50000	0.29	14.5	51
C24	0.98	11413	0.44	328	747
C25	1.0	17448	0.47	68	147
C26	2.4	28143	0.63	349	552
C27	1.3	9549	0.55	594	1072
C28	1.4	6872	0.33	319	979
C29	0.71	18657	0.31	169	543
C30	1.3	35827	0.32	29	89
C31	0.9	7854	0.41	328	798
C32	2.4	28033	0.55	1.039	1.9
C33	4.0	32884	1.8	4.3	2.3
C34	1.4	8361	0.59	938	1587
C35	1.6	29913	1.3	188	149
C36	1.6	16563			
C37	1.3	8567	0.87	325	375
C38	1.5	13570	1.1	17	14
C39	3.5	20277	0.93	4.7	5
C40	2.1	15990	1.3	139	103
C41	1.2	14235	0.71	68.6	97
C42	2.2	7033	2.47	1881	761
C43	5.3	6106	1.68	544	324
C44	1.2	14955			
C45	1.8	11014			
C46	1.6	27042	0.44	468	1071
C47	1.8	11488	1.71	196	114
C48	1.5	50000			
C49a	1.2	11320	0.64	140	220
C49b	1.9	8926	1.0	462	450
C50	0.85	13332	0.37	850	2322
C51	1.3	9811	2.3	408	180
C52	1.5	9215	0.77	472.6	614
C53	1.3	9013	0.55	350.1	642
C54	2.3	47389	0.63	72.36	114

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

(表 1 の続き)

実施例番号	MT4 EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	RLUC CCM (nM)	RLUC 50% HS(nM)	RLUCシフト
C55	1.3	29525	0.71	515.1	730
C56	1.1	10116	0.52	24.9	48
C57	1.2	8931	0.27	11.6	44
C58	1.5	11251	0.28	293.6	1034
C59	2.8	50000			
C60	95.7	50000	42.64	103.6	2
C61	2.8	50000	0.76	1.6	2
C62	1.4	50000			
C63					
C64	0.8	11354	0.27	150.3	549
C65	1.8	15419	0.44	63.8	146
C66	1.4	10440	0.5	178.7	357
C67	1.9	25509	0.51	35.3	69
C68	1.6	17269	0.82	291.3	356
C69	1.5	38937	0.55	145.5	264
C70	1.2	11567	0.54	11.5	21
C71					
C72	0.5	13830	0.33	250.9	772
C73	0.8	7645	0.63	275.7	440
C74	0.9	6813	0.47	325.3	695
C75	2.0	10868	1.02	277.2	273
C76	1.0	16378	0.42	265.2	632
C77	2.0	15741	1.14	295.9	260
C78	1.6	13658	0.42	1037.5	2470
C79	4.6	50000	1.81	638.3	352
C80	8.1	25356	1.24	809.7	652
C81	1.5	13709	0.48	723.0	1509
C82	1.3	16836	0.73	75.0	102
C83	3.6	30477	1.97	260.9	132
C84	0.6	20471	0.26	24.9	95
C85		29000			
C86	0.5	26017	0.27	14.1	53
C87			0.68	197.9	289
C88	1.1	34277			
C89	1.1	37238	1.09	36.5	34
C90	2.0	47114	0.35	91.9	262
C91	1.9	31009	0.67	195.3	291
C92	1.5	17527	0.67	245.9	368
C93	16.9	50000	1.15	96.8	84
C94	25.1	50000	6.21	360.7	58
C95	12.3	50000	2.52	460.6	183
C96	11.2	5372	8.27	958.0	116
C97	34.9	9548	14.66	1733.9	118
C98	2.0	8926	1.03	462.2	450
C99	1.7	9444	0.52	349	669
C100	0.8	16230			
C101	19.7	33530			
C102					
C103					
C104	1.4	19699	0.44	140.0	
C105	3.0	13649	1.38	998.2	
C106	1.7	18413	0.22	106.8	
C107					
C108	3.3	22906	0.98	207.8	212
C109	1.2	15169	0.62	11.4	18

【0570】

表 1 のデータは、各化合物についての各アッセイの経時的な平均を表す。ある特定の化合物については、複数のアッセイを行った。

実施例 112：例示的な化合物の半減期

非臨床インビボ研究

【0571】

全ての非臨床研究は、米国国立衛生研究所によって採用され、公表されるような実験動物の管理及び使用に関する指針に従って実施されており、動物実験委員会又は現地の同等組織によって承認されている。

【0572】

試験化合物PKを、30分間の単回用量静脈内注入後のサル(Labcorp、Madison、WI)において決定した。投与ビヒクルは10%N-メチルピロリドンであった。サルにおける静脈内投与のための50%ポリエチレングリコール300及び40%水(pH8.3)。一連の血液試料を、投与前、投与後0.25、0.48(注入終了前)、0.58、0.75、1、1.5、2、4、8、12、24、48、72、96、120、144、及び168時間(注入開始に基づく)に回収し、血漿試験化合物濃度を、LC-MS/MS法を使用して定量した。

血漿生物分析

【0573】

各血漿試料の50µLアリコートを含む96ウェルプレートに200µLの冷たいアセトニトリル/内部標準溶液を添加することによって、非臨床血漿試料を調製した。タンパク質沈殿後上清(50µL)の各々を清浄な96ウェルプレートに移し、450µLの水で希釈した。試料注入体積は、2µLであった。多重反応モニタリングLC-MS/MS法によって試料を分析した。LC-MSシステムは、2つの同一のDIONEX Ultimate 3000 RSポンプ、Hypersil Gold C18 HPLCカラム(50×2.1mm、1.9µmの粒径;Thermo Fisher Scientific)、及びABSciex QTRAP5500質量分析計LC-MS/MSシステムを備えるCohesive LX-2マルチプレックスからなっていた。クロマトグラフィーを、水溶液(MP A)中の0.1%ギ酸及び1%イソプロピルアルコール、並びにアセトニトリル(MP B)中の0.1%ギ酸及び1%イソプロピルアルコールを使用して実行した。流量を0.5mL/分に維持した(勾配:0~0.5分、5%MP B;1.83分、30%MP B;2.83~3.50分、95%MP B;3.5~5分、5%MP B)。

薬物動態分析

【0574】

サルにおける試験化合物についての血漿PKパラメータを、ソフトウェアプログラムPhoenix WinNonlin、バージョン6.3(Pharsight Corporation、Mountain View、CA)を使用して、非コンパートメント分析を介して推定した。以下の血漿PKパラメータを、非臨床種において推定した(必要に応じて):観察されたピーク血漿濃度(C_{max})、C_{max}に達する時間(T_{max})、最終的に定量可能な血漿濃度(C_{last})、t_{1/2}、C_{last}の時間(T_{last})、時間0からC_{last}までの血漿濃度-時間曲線下面積(area under the plasma concentration-time curve、AUC)(AUC_{last})、時間0から無限大までのAUC(AUC_{inf})、CL、平均滞留時間(mean residence time、MRT)、及び定常状態における分布容積(V_{ss})。

略語

AUC:血漿濃度-時間曲線下面積;

AUC_{inf}:時間0から無限大までの血漿濃度-時間曲線下面積;

CL:クリアランス;

C_{max}:観察されたピーク血漿濃度;

HPLC:高速液体クロマトグラフィー;

LC-MS/MS:液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析;

PK:薬物動態;

T_{max}:ピーク血漿濃度に達する時間;

V_{ss}:定常状態における分布容積。

10

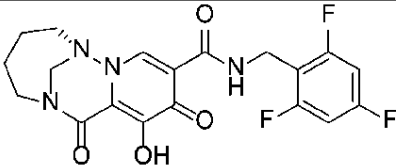
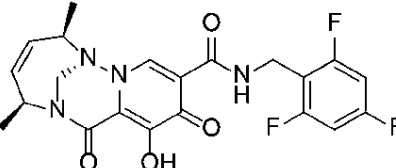
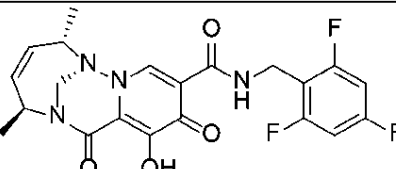
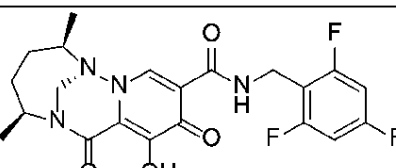
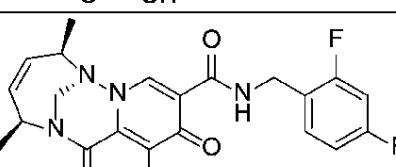
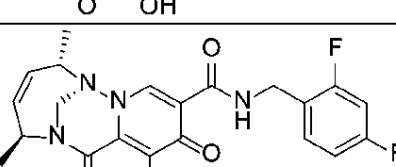
20

30

40

50

【表 2-1】

実施例番号	構造	カニクイザル半減期(時間)
C109		4.7
C24		57
C25		55
C27		48
C29		32
C30		6

10

20

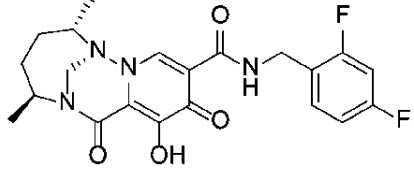
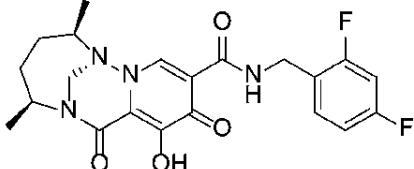
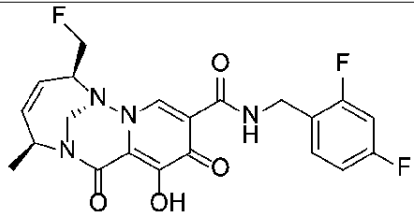
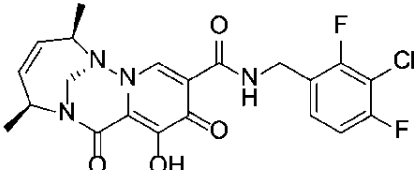
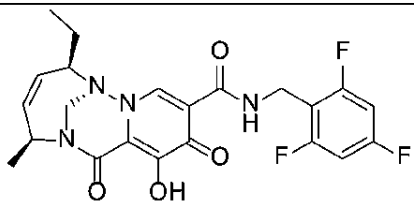
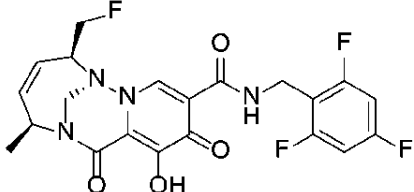
30

40

50

【表 2 - 2】

(上記表の続き)

実施例番号	構造	カニクイザル半減期(時間)
C31		9
C37		22
C44		29
C63		110
C72		51
C76		60

【0575】

本明細書で言及される全ての米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、及び非特許刊行物は、本明細書の説明と矛盾しない範囲で、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0576】

特定の実施形態は例示の目的で本明細書に記載されているが、本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく、様々な修正を行うことができることが上記から理解されよう。したがって、本開示は、添付の特許請求の範囲によるものを除いて限定されない。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D	471/20	(2006.01)	C 0 7 D	471/20	
C 0 7 D	471/22	(2006.01)	C 0 7 D	471/22	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/7076	(2006.01)	A 6 1 K	31/7076	
A 6 1 K	31/52	(2006.01)	A 6 1 K	31/52	
A 6 1 K	31/675	(2006.01)	A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	31/4985	(2006.01)	A 6 1 K	31/4985	
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 H	19/173	(2006.01)	C 0 7 H	19/173	
C 0 7 D	473/16	(2006.01)	C 0 7 D	473/16	
C 0 7 D	498/14	(2006.01)	C 0 7 D	498/14	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁護士 山本 健策

(72)発明者 チュー, ハン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, コメット ドライブ 7 1 4

(72)発明者 ゴンザレス ブエンロストロ, アナ ゼット.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 グオ, ホンヤン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ハン, シャオチュン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ハートレー, アンナ イー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ジアン, ラン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 リー, ジャヤオ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 リン, デイビッド ダブリュー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ミッチェル, マイケル エル.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ナドゥサンビ, デヴァン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 シュワルツワルダー, グレグ エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 シェフチェック, スザンヌ エム.

- アメリカ合衆国 カリフォルニア 94402, サン マテオ, ウェスト 5ティーエイチ アベニ
ュー 55, アパートメント 1ビー
- (72)発明者 フォン バーゲン, マシュー ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94065, レッドウッド シティ, シャノン ウェイ 530
, アパートメント 4213
- (72)発明者 ウー, チャオイン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
33, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ヤン, ホン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
33, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ジャン, ジェニファー アール.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
33, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- 審査官 三木 寛
- (56)参考文献 国際公開第2019/160783 (WO, A1)
国際公開第2019/230858 (WO, A1)
国際公開第2019/236396 (WO, A1)
国際公開第2020/075080 (WO, A1)
国際公開第2021/007506 (WO, A1)
国際公開第2020/197991 (WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61P
A61K
CAplus/REGISTRY (STN)