

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-539132
(P2024-539132A)

(43)公表日 令和6年10月28日(2024.10.28)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 5 7	4 C 0 8 4
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	487/04		C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1	
A 6 1 K	31/496(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 1 1	
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 P	35/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全185頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-523601(P2024-523601)			(71)出願人	522000809
(86)(22)出願日	令和4年10月21日(2022.10.21)				アルティオス ファーマ リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年6月18日(2024.6.18)				イギリス国 シービー２２ ３エーティー
(86)国際出願番号	PCT/GB2022/052689				ケンブリッジ バイブララム リサーチ
(87)国際公開番号	WO2023/067355				キャンパス バイブララム ホール
(87)国際公開日	令和5年4月27日(2023.4.27)			(74)代理人	100097456
(31)優先権主張番号	2115156.8				弁理士 石川 徹
(32)優先日	令和3年10月21日(2021.10.21)			(72)発明者	オーウェン デイビス
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)				イギリス国 シービー２２ ３エーティー
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				ケンブリッジ バイブララム リサーチ
					キャンパス バイブララム ホール シー
					／オー アルティオス ファーマ リミテ
					ッド
				(72)発明者	ロバート ヘアルド
					イギリス国 シービー２２ ３エーティー
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 がんの治療における使用のためのヘテロ環式化合物

(57)【要約】

本発明は、ヘテロ環式誘導体及びがんの治療及び予防におけるそれらの使用、並びに該誘導体を含有する組成物及びそれらの調製のためのプロセスに関する。

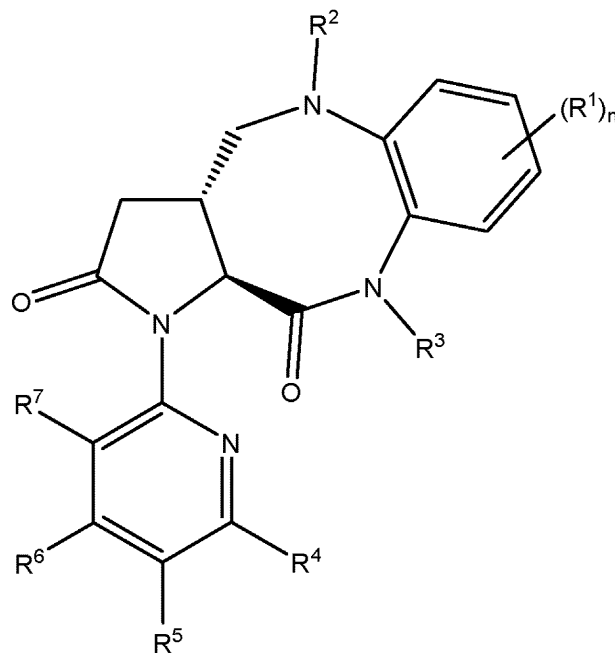
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I):

【化 1】



(I)

(式中:

nは、0、1、2、3、又は4から選択される整数を表し;

R¹は、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₈シクロアルキル、シアノ、又は-NR^xR^yを表し;

R²は、水素、1つ以上のアミノ及び/又はヒドロキシ基によって任意に置換されたC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、1つ以上の-NR^xR^y基によって任意に置換されたC₁₋₆アルコキシ、1つ以上の-NR^xR^y基によって任意に置換されたC₁₋₆アルカノール、1つ以上のヒドロキシ基によって任意に置換されたC₁₋₆アルキル-NR^xR^y、-X-アリール、-X-ヘテロシクリル、又は-X-ヘテロアリールを表し、ここで、該アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール基は、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、-NR^xR^y、C₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルカノール、C₁₋₆アルコキシ、C₁₋₆アルキル-NR^xR^y、-CO-C₁₋₆アルキル、-CO-C₁₋₆アルカノール、-CO-C₁₋₆アルキル-NR^xR^y、-CONR^xR^y、-SO₂-C₁₋₆アルキル、又はC₁₋₆アルキル基によって任意に置換されたヘテロシクリル基で任意に置換されていてもよく、

Xは、結合を表すか、又は-C(=O)-もしくは1つ以上のO、OH、C₃₋₈シクロアルキル、もしくはCO基によって任意に置換されたC₁₋₄アルキレン基から選択されるリンカーを表し;

R³は、水素又はC₁₋₆アルキルを表し;

R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷は独立に、水素、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン、ハロC₁₋₆アルキル、ハロC₁₋₆アルコキシ、C₃₋₈シクロアルキル、シアノ、又は-NR^xR^yを表し;かつ

R^x及びR^yは独立に、水素又はC₁₋₆アルキルを表す)

の化合物、又はその互変異体もしくは立体化学的異性体の形態、医薬として許容し得る塩、もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

nが、0、1、2、又は3、例えば、1を表す、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R¹が、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル)又はハロゲン(例えば、フッ素もしくは塩素)、
例えば、C₁₋₆アルキル(特に、メチル)を表す、請求項1又は2記載の化合物。

【請求項4】

nが、1を表し、かつR¹が、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル)又はハロゲン(例えば、フッ素もしくは塩素)を表す、例えば、nが、1を表し、かつR¹が、C₁₋₆アルキル(特に、メチル)を表すか;又は

nが、2を表し、かつR¹が、ハロゲン(例えば、フッ素又は塩素)を表すか;又は

nが、3を表し、かつR¹が、ハロゲン(例えば、フッ素又は塩素)を表す、

請求項1～3のいずれか1項記載の化合物。

【請求項5】

R²が:

水素;

1つ以上のアミノ及び/又はヒドロキシ基によって任意に置換されたC₁₋₆アルキル(例えば、-CH₂-CH₂-N(Et)₂、-CH₂-CH₂-CH₂-N(Me)₂、-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH-Me、又は-CH₂-CH₂-N(Me)-CH₂-CH₂-OH);

C₂₋₆アルケニル(例えば、-CH₂=CH₂);

1つ以上の-NR^xRY基によって任意に置換されたC₁₋₆アルコキシ(例えば、-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-N(Me)₂);

1つ以上の-NR^xRY基によって任意に置換されたC₁₋₆アルカノール(-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CH(Me)-OH、-CH₂-CH(OH)-Me、又は-CH₂-CH(OH)-CH₂-N(Me)₂)など;

-X-アリール(例えば、-フェニル、-CH₂-フェニル、又は-シクロブチル-OCH₂-フェニル);

-X-ヘテロシクリル(例えば、-CH₂-ピロリジニル、-CH₂-ピペリジニル、-CH₂-モルホリニル、-CO-ピペラジニル、-CH₂-CH₂-ピロリジニル、-CH₂-CH₂-ピペリジニル、-CH₂-CH₂-ピペラジニル、-CH₂-CH₂-モルホリニル、-CH₂-CH₂-チオモルホリニル、-CH₂-CH₂-1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、-CH₂-CH₂-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、-CH₂-CH₂-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル、-CH₂-CH₂-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、-CH₂-CH₂-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、-CH₂-CH₂-CH₂-ピペラジニル、-CH₂-CH₂-CH₂-モルホリニル、又は-CH₂-CH(OH)-CH₂-モルホリニル);及び

-X-ヘテロアリール(例えば、-ピリジニル、-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル、ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル、-CH₂-ピリジニル、-CH₂-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル、-CH₂-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル、-CH₂-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル、-CH₂-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル、-CH₂-テトラヒドロイソキノリン-6-イル、又は-CH₂-イソインドリン-5-イル);

を表し、

ここで、該アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール基が、1つ以上のハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、-NR^xRY(例えば、(-N(Me)₂))、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル)、ハロC₁₋₆アルキル(例えば、-CH₂-CH₂-F)、-CO-C₁₋₆アルキル(例えば、-CO-メチル)、-CO-C₁₋₆アルカノール(例えば、-CO-CH(OH)-Me)、C₁₋₆アルカノール(例えば、-CH₂OHもしくは-CH₂-CH₂-OH)、C₁₋₆アルコキシ(例えば、-OMe又は-CH₂-CH₂-OMe)、-CONR^xRY(例えば、-CON(Me)₂)、-SO₂-C₁₋₆アルキル(例えば、-SO₂Me)、又はC₁₋₆アルキル(例えば、メチル)基によって任意に置換されたヘテロシクリル(例えば、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル)基で任意に置換されていてもよく、

例えば、R²が:

-X-ヘテロシクリル(例えば、-CH₂-ピロリジニル、-CH₂-ピペリジニル、-CH₂-モルホリニル、-CO-ピペラジニル、-CH₂-CH₂-ピロリジニル、-CH₂-CH₂-ピペリジニル、-CH₂-CH₂-ピペラジニル、-CH₂-CH₂-モルホリニル、-CH₂-CH₂-チオモルホリニル、-CH₂-CH₂-1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、-CH₂-CH₂-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、-CH₂-CH₂-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル、-CH₂-CH₂-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、-CH₂-CH₂-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、-CH₂-CH₂-CH₂-ピペラジニル、-CH₂-CH₂-CH₂-モルホリニル、又は-CH₂-CH(OH)-CH₂-モルホリニル)を表し;

ここで、該ヘテロシクリル基が、1つ以上のハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、-NR^xR^y(例えば、(-N(Me)₂))、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル)、ハロC₁₋₆アルキル(例えば、-CH₂-CH₂-F)、-CO-C₁₋₆アルキル(例えば、-CO-メチル)、-CO-C₁₋₆アルカノール(例えば、-CO-CH(OH)-Me)、C₁₋₆アルカノール(例えば、-CH₂OHもしくは-CH₂-CH₂-OH)、C₁₋₆アルコキシ(例えば、-OMe又は-CH₂-CH₂-OMe)、-CONR^xR^y(例えば、-CON(Me)₂)、-SO₂-C₁₋₆アルキル(例えば、-SO₂Me)、又はC₁₋₆アルキル(例えば、メチル)基によって任意に置換されたヘテロシクリル(例えば、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル)基、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル)基によって任意に置換されたヘテロシクリル(例えば、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル)基で任意に置換されていてもよく、

特に、R²が、-CH₂-CH₂-ピペラジニルを表し、ここで、該ピペラジニル基が、1つ以上のC₁₋₆アルキル(例えば、メチル)基で任意に置換されていてもよい、
請求項1~4のいずれか1項記載の化合物。

【請求項6】

R³が、水素又はC₁₋₆アルキル(例えば、メチル又はエチル)を表す、例えば、R³が、C₁₋₆アルキル(特に、メチル)を表す、請求項1~5のいずれか1項記載の化合物。

【請求項7】

Xが、結合を表すか、又は-C(=O)-もしくは1つ以上のO、OH、C₃₋₈シクロアルキル、もしくはCO基によって任意に置換されたC₁-C₃アルキレン基(例えば、-CH₂-、-シクロプロチル-OCH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、もしくは-CH₂-CH(OH)-CH₂-)から選択されるリンカーを表す、請求項1~6のいずれか1項記載の化合物。

【請求項8】

R^x及びR^yが独立に、水素及びC₁₋₆アルキル(例えば、メチル又はエチル)を表す、例えば、R^x及びR^yが双方とも、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル又はエチル)を表す、請求項1~7のいずれか1項記載の化合物。

【請求項9】

R⁴が:

水素;

C₁₋₆アルキル(例えば、メチルもしくはエチル);

C₂₋₆アルケニル(例えば、エテニル);C₁₋₆アルコキシ(例えば、メトキシ);

ハロゲン(例えば、塩素);又は

-NR^xR^y(例えば、-N(Me)₂もしくは-N(Me)(Et))を表す、

例えば、R⁴が、C₁₋₆アルキル(特に、メチル)を表す、

請求項1~8のいずれか1項記載の化合物。

【請求項10】

R⁵が:

水素;

ハロゲン(例えば、塩素);又は

C₁₋₆アルキル(例えば、メチル)を表す、

例えば、R⁵が、水素を表す、

請求項1~9のいずれか1項記載の化合物。

【請求項11】

10

20

30

40

50

R⁶が:

C₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、もしくはイソプロピル);

C₂₋₆アルケニル(例えば、-C(=CH₂)(Me));

ハロゲン(例えば、臭素);

ハロC₁₋₆アルキル(例えば、トリフルオロメチルもしくは-C(H)(Me)-CF₃);又は

ハロC₁₋₆アルコキシ(例えば、ジフルオロメトキシ)、

を表す、

例えば、R⁶が、ハロC₁₋₆アルキル(例えば、トリフルオロメチル)を表す、

請求項1~10のいずれか1項記載の化合物。

【請求項12】

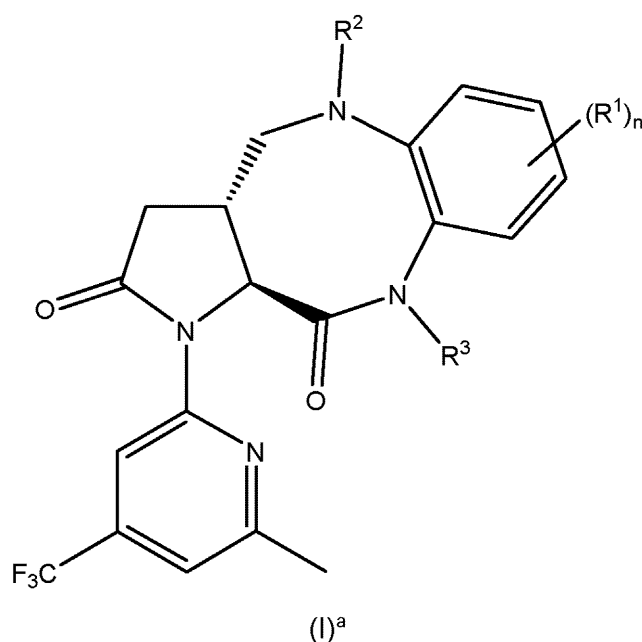
10

R⁷が、水素又はシアノ、例えば、水素を表す、請求項1~11のいずれか1項記載の化合物。

【請求項13】

式(I)^a:

【化2】



20

30

(式中、n、R¹、R²、及びR³は、請求項1~6のいずれか1項で定義される通りである)の化合物、又はその互変異体もしくは立体化学的異性体の形態、医薬として許容し得る塩、もしくは溶媒和物である、請求項1記載の化合物。

【請求項14】

実施例1~149の化合物の遊離塩基、又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物である、請求項1記載の化合物。

【請求項15】

40

請求項1~14のいずれか1項記載の式(I)の化合物を含む医薬組成物。

【請求項16】

請求項1~14のいずれか1項記載の式(I)の化合物を、1種以上の治療用薬剤と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項17】

療法における使用のための、請求項1~14のいずれか1項記載の化合物。

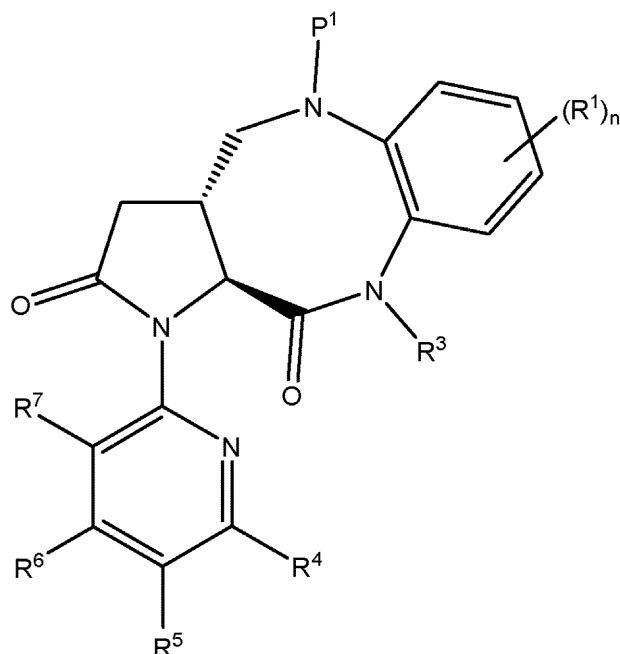
【請求項18】

がんの予防又は治療における使用のための、請求項1~14のいずれか1項記載の化合物。

【請求項19】

50

(a) R^2 が、水素を表す、式(I)の化合物を調製することであって、式(II);
【化3】



(II)

(式中、 n 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、前記で定義した通りであり、かつ P^1 は、Bocなどの適当な保護基を表す)

の化合物の脱保護を含む、前記調製すること;

(b) 式(I)の化合物又はその保護された誘導体の、さらなる式(I)の化合物又はその保護された誘導体への相互変換;

(c) 式(I)の化合物の保護された誘導体の脱保護;

(e) 式(I)の化合物の医薬として許容し得る塩の任意の形成

を含む、請求項1記載の式(I)の化合物を調製するためのプロセス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、ヘテロ環式誘導体及びがんの治療及び予防におけるその使用、並びに該誘導体を含む組成物及びその調製のためのプロセスに関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

DNA二本鎖切断(DSB)の堅牢な修復は、ゲノム安定性の維持及び細胞生存のために欠くことのできないものである。DSBは、3種の主要経路:相同組換え(HR)、非相同末端結合(NHEJ)、及び代替的NHEJ(alt-NHEJ)のうちの一つによって修復することができる。マイクロホモロジー媒介末端結合(MMEJ)は、最もよく特性が明らかにされているalt-NHEJ機構である。HR媒介修復は、正確で誤りの起こらない修復に欠くことのできない高忠実度の機構であり、がんになりやすくするようなゲノム安定性を防いでいる。逆に、NHEJ及びMMEJは、変異の痕跡を修復の部位に残す可能性がある誤りが起り易い経路である。MMEJは、HR経路及びNHEJ経路の双方と平行して機能することができる(Truongらの文献、PNAS 2013、110(19)、7720-7725)。

【0003】

正常細胞とは異なり、がん細胞の生存は、多くの場合、DNA損傷応答(DDR)経路の誤

制御に依存している。例えば、別の経路の不活性化又は増加した増殖に起因する強化された複製ストレスのいずれかに対処するための1つの経路(多くの場合、変異原性)への増加した依存性。また、異常なDDRは、がん細胞を特定の種類のDNA損傷に対して感作させることがあり、従って、欠陥のあるDDRは、標的化がん療法を開発するのに活用することができる。極めて重要なことに、HR又はNHEJの障害又は不活性化があるがん細胞は、MMEJ媒介DNA修復に対して高依存性となる。遺伝学的、細胞生物学的、及び生化学的なデータによって、Polθ(UniProtKB-075417(DPOLQ_HUMAN))が、MMEJにおける重要なタンパク質であることが確認されている(Kentらの文献、Nature Structural & Molecular Biology((2015)、22(3)、230-237、Mateos-Gomezらの文献、Nature(2015)、518(7538)、254-257)。Polθは、多機能性の酵素であり、これは、N-末端ヘリカーゼドメイン(SF2 HEL308タイプ)及びC-末端低忠実度DNAポリメラーゼドメイン(Aタイプ)を含む(Wood及びDoubleieの文献、DNA Repair(2016)、44、22-32)。双方のドメインが、MMEJにおいて、協調的な機構的機能を有していることが示されている。ヘリカーゼドメインは、ssDNA末端からのRPAタンパク質の除去を媒介し、アニーリングを刺激する。ポリメラーゼドメインは、ssDNA末端を伸張させ、残っているギャップを埋める。

10

【0004】

従って、Polθの治療的不活性化は、細胞のMMEJを行う能力を無効化し、多くの明確とされた腫瘍の文脈で新規の標的化戦略を提供するであろう。第一に、Polθは、HR欠陥(HRD)細胞の生存に欠くことができないことが示されており(例えば、FA/BRCA欠損による合成致死)、HRD腫瘍細胞株において上方制御されている(Ceccaldiらの文献、Nature(2015)、518(7538)、258-262)。また、インビボでの研究によって、Polθが、関連する予後不良のHRD卵巣、子宮、及び乳がんのサブセットにおいて顕著に過剰発現されていることが示されている(Higginsらの文献、Oncotarget(2010)、1、175-184、Lemeeらの文献、PNAS(2010)、107(30)、13390-13395、Ceccaldiらの文献、(2015)、上記を参照)。重要なことに、Polθは、正常組織においては大部分が抑制されているが、マッチさせたがん試料においては上方調節されていることが示されており、従って、上昇した発現と疾患との相互関係を示している(Kawamuraらの文献、International Journal of Cancer(2004)、109(1)、9-16)。第2に、その抑制又は阻害は、腫瘍細胞における放射線感受性を付与する。最後に、Polθ阻害は、おそらく、腫瘍におけるシスプラチン及びPARPi(PARP阻害剤)抵抗性の出現の根底にあるBRCA2変異のMMEJ依存性機能復帰変異を防ぐことができるであろう。

20

30

【0005】

従って、がんの治療に効果的なPolθ阻害剤を提供する必要がある。

【発明の概要】

【0006】

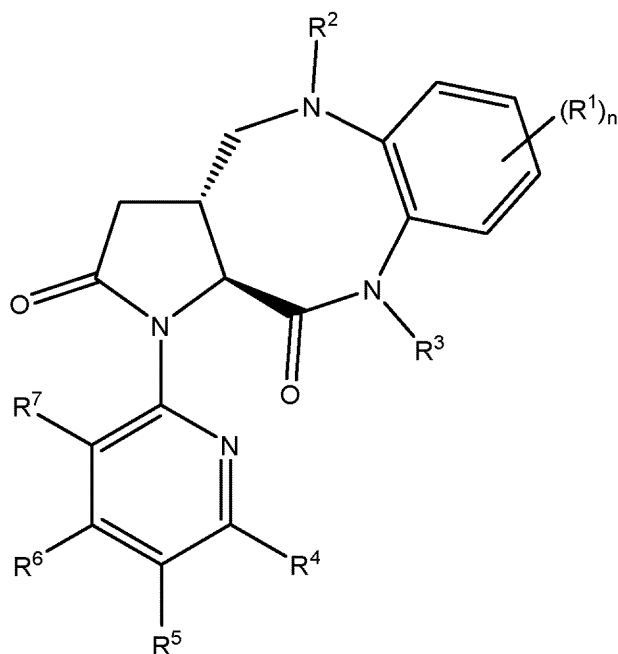
(発明の概要)

本発明の第1の態様により、式(1):

40

50

【化 1】



(I)

(式中:

n は、0、1、2、3、又は4から選択される整数を表し;

R^1 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、シアノ、又は $-NR^XR^Y$ を表し;

R^2 は、水素、1つ以上のアミノ及び/又はヒドロキシ基によって任意に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、1つ以上の $-NR^XR^Y$ 基によって任意に置換された C_{1-6} アルコキシ、1つ以上の $-NR^XR^Y$ 基によって任意に置換された C_{1-6} アルカノール、1つ以上のヒドロキシ基によって任意に置換された C_{1-6} アルキル- $-NR^XR^Y$ 、 $-X$ -アリール、 $-X$ -ヘテロシクリル、又は $-X$ -ヘテロアリールを表し、ここで、該アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール基は、1つ以上のハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $-NR^XR^Y$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルカノール、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル- $-NR^XR^Y$ 、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル、 $-CO-C_{1-6}$ アルカノール、 $-CO-C_{1-6}$ アルキル- $-NR^XR^Y$ 、 $-CONR^XR^Y$ 、 $-SO_2-C_{1-6}$ アルキル、又は C_{1-6} アルキル基によって任意に置換されたヘテロシクリル基で任意に置換されていてもよく、

X は、結合を表すか、又は $-C(=O)-$ もしくは1つ以上のO、OH、 C_{3-8} シクロアルキル、もしくはCO基によって任意に置換された C_1-C_4 アルキレン基から選択されるリンカーを表し;

R^3 は、水素又は C_{1-6} アルキルを表し;

R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン、ハロ C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル、シアノ、又は $-NR^XR^Y$ を表し;かつ

R^X 及び R^Y は独立に、水素又は C_{1-6} アルキルを表す)

の化合物、又はその互変異体もしくは立体化学的異性体の形態、医薬として許容し得る塩、もしくは溶媒和物が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0007】

(発明の詳細な説明)

(定義)

本明細書で使用される「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を指す。

【0008】

本明細書で使用される「シアノ」という用語は、炭素原子が、窒素原子に三重結合している基を指す。

【0009】

本明細書で使用される基又は基の一部としての「C₁₋₆アルキル」という用語は、1～6個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖飽和炭化水素基を指す。そのような基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

10

【0010】

本明細書で使用される基又は基の一部としての「C₂₋₆アルケニル」という用語は、2～6個の炭素原子及び少なくとも1つの二重結合を含む直鎖又は分枝鎖不飽和炭化水素基を指す。そのような基の例としては、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルなどが挙げられる。

【0011】

本明細書で使用される基又は基の一部としての「C₁₋₆アルコキシ」という用語は、酸素原子を含むC₁₋₆アルキル基であって、C₁₋₆アルキルが、本明細書で定義される通りである、前記C₁₋₆アルキルを指す。そのような基の例としては、メトキシ、エトキシ、又はプロポキシが挙げられる。

20

【0012】

本明細書で使用される基又は基の一部としての「C₁₋₆アルカノール」という用語は、ヒドロキシ基を含むC₁₋₆アルキル基であって、C₁₋₆アルキルが、本明細書で定義される通りである、前記C₁₋₆アルキル基を意味する。

【0013】

本明細書で使用される基又は基の一部としての「C_{1-C4}アルキレン」という用語は、(CH₂)₁₋₄基を意味する。そのような基の例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、及びブチレンが挙げられる。

【0014】

本明細書で使用される基又は基の一部としての「ハロC₁₋₆アルキル」という用語は、本明細書で定義される通りであるC₁₋₆アルキル基であって、1つ以上の水素原子が、ハロゲンと置き換えられている、前記C₁₋₆アルキル基を指す。従って、「ハロC₁₋₆アルキル」という用語は、モノハロC₁₋₆アルキルも、ポリハロC₁₋₆アルキルも含む。ハロゲンと置き換えられた1つ、2つ、3つ、又はそれを超える水素原子が存在し得、従って、該ハロC₁₋₆アルキルは、1つ、2つ、3つ、又はそれを超えるハロゲンを有し得る。そのような基の例としては、フルオロエチル、フルオロメチル、トリフルオロメチル、又はトリフルオロエチルなどが挙げられる。

30

【0015】

本明細書で使用される基又は基の一部としての「ハロC₁₋₆アルコキシ」という用語は、本明細書で定義される通りであるC₁₋₆アルコキシ基であって、1つ以上の水素原子が、ハロゲンと置き換えられている、前記C₁₋₆アルコキシ基を意味する。

40

【0016】

本明細書で使用される「C₃₋₈シクロアルキル」という用語は、3～8個の炭素原子の飽和単環式炭化水素環を指す。そのような基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

【0017】

本明細書で使用される「オキソ」という用語は、基=Oを指す。

【0018】

50

本明細書で使用される「ヒドロキシ」という用語は、基-OHを意味する。

【0019】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、及びテトラヒドロナフチル基などのカルボシクリル芳香族基を意味する。「アリール」という用語は、多環式(例えば、二環式)環系であって、少なくとも1つの環が、芳香族であることを条件として1つ以上の環が、非芳香族である、前記多環式(例えば、二環式)環系を包含する。芳香環及び非芳香環を含む多環式(例えば、二環式)アリール基の例としては、インダニル基が挙げられる。そのような多環系において、当該基は、芳香環で結合していても、非芳香環で結合していてもよい。非芳香族炭素環式基としては、本明細書で定義されるようなシクロアルキル基が挙げられる。

10

【0020】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、例えば、3～12個の環員を含む単環式又は二環式芳香環系を意味する。各環は、通常、窒素、硫黄、及び酸素から選択される最大で5個のヘテロ原子を含み得る。単環式ヘテロアリールの特定の例としては、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、及びピリジニルが挙げられる。二環式ヘテロアリールの特定の例としては、単環式の炭素環式、ヘテロ環式、及び芳香族ヘテロ環に縮合されていてもよい単環式芳香族ヘテロ環が挙げられ:テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル、テトラヒドロイソキノリン-6-イル、イソインドリン-5-イル、ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル、及びベンゾ[d]イミダゾール-6-イルなどが含まれる。

20

【0021】

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」という用語は、例えば、3～12個の環員を含む単環式又は二環式の非芳香族、部分飽和、又は完全飽和環系を指す。各環は、通常、窒素、硫黄、及び酸素から選択される最大で5個のヘテロ原子を含有していてもよい。

【0022】

「ヘテロシクリル」の特定の例としては、オキセタン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン(例えば、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、及びピペリジン-4-イル)、ピペリジノン、ピロリジン(例えば、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、及びピロリジン-3-イル)、ピロリドン、アゼチジン、ピラン(2H-ピラン又は4H-ピラン)、ジヒドロチオフエン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、ジオキサソ、テトラヒドロピラン(例えば、テトラヒドロピラン-4-イル)、イミダゾリン、イミダゾリジノン、オキサゾリン、チアゾリン、ピラゾリン-2-イル、ピラゾリジン、ペラジノン、ペラジン、ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル、ヘキサヒドロピロロ[3,4-b][1,4]オキサジン-6(2H)-イル、オクタヒドロ-2H-ピラジノ[1,2-a]ピラジン-2-イル、オクタヒドロ-5H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル、テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル、テトラヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-イル、テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル、テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル、テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル、及びテトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イルが挙げられる。

30

【0023】

「ヘテロシクリル」という用語が、スピロ及び架橋ヘテロ環式誘導体への言及を含むことが認識されるであろう。そのようなスピロ及び架橋ヘテロ環式誘導体の例としては:ヘキサヒドロピロロ[2,3-c]ピロリジニル、ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.4]オクタニル、ジアザスピロ[4.4]ノニル、オキサ-アザスピロ[3.4]オクタニル、オキサ-アザスピロ[4.4]ノニル、テトラヒドロフロ[3,4-c]ピロリジニル、オキサ-アザスピロ[3.3]ヘプチル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、ジアザスピロ[3.4]オクタニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、オクタヒドロ-ナフチリジニル、テトラヒドロピラジノ-オキサジニル、オキサジアザスピロ[3.4]オクタニル、オキサジアザスピロ[3.5]ノナニル、オキサジアザスピロ[4.5]デカニル、オキサジアゾスピロ[5.5]ウンデカニル、トリアザスピロ[3.5]ノナニル、ジ

40

50

アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-イル、オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、オキサ-2,8-ジアザスピロ[3.5]ノナン-8-イル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、オキサ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル、テトラヒドロ-1'H-スピロ[アゼチジン-3,4'-ピロロ[1,2-a]ピラジン]-2'(3'H)-イル、テトラヒドロ-1'H-スピロ[アゼチジン-3,6'-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン]-8'(7'H)-イル、及びトリアザスピロ[3.5]ノナン-8-イルが挙げられる。

【0024】

本明細書で使用される「任意に置換された」という用語は、本明細書で定義されるような置換基によって置換されていても置換されていなくてもよい基を指す。

【0025】

(実施態様)

一実施態様において、nは、0、1、2、又は3を表す。さらなる実施態様において、nは、1を表す。

【0026】

一実施態様において、R¹は、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル)又はハロゲン(例えば、フッ素もしくは塩素)を表す。さらなる実施態様において、R¹は、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル)を表す。

【0027】

さらなる実施態様において、nは、1を表す。なおさらなる実施態様において、nは、1を表し、かつR¹は、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル)又はハロゲン(例えば、フッ素もしくは塩素)を表す。さらになおさらなる実施態様において、nは、1を表し、かつR¹は、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル)を表す。

【0028】

別の実施態様において、nは、2を表す。なおさらなる実施態様において、nは、2を表し、かつR¹は、ハロゲン(例えば、フッ素又は塩素)を表す。さらになおさらなる実施態様において、nは、2を表し、かつ一方のR¹基は、フッ素を表し、かつ他方は、塩素を表す。

【0029】

別の実施態様において、nは、3を表す。なおさらなる実施態様において、nは、3を表し、かつR¹は、ハロゲン(例えば、フッ素又は塩素)を表す。さらになおさらなる実施態様において、nは、3を表し、かつ2つのR¹基は、フッ素を表し、かつ1つのR¹基は、塩素を表す。

【0030】

一実施態様において、R²は:

水素;

1つ以上のアミノ及び/又はヒドロキシ基によって任意に置換されたC₁₋₆アルキル(例えば、-CH₂-CH₂-N(Et)₂、-CH₂-CH₂-CH₂-N(Me)₂、-CH₂-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH-Me、又は-CH₂-CH₂-N(Me)-CH₂-CH₂-OH);

C₂₋₆アルケニル(例えば、-CH₂=CH₂);

1つ以上の-NR^xR^y基によって任意に置換されたC₁₋₆アルコキシ(例えば、-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-N(Me)₂);

1つ以上の-NR^xR^y基によって任意に置換されたC₁₋₆アルカノール(例えば、-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CH(Me)-OH、-CH₂-CH(OH)-Me、又は-CH₂-CH(OH)-CH₂-N(Me)₂);

-X-アリアル(例えば、-フェニル、-CH₂-フェニル、又は-シクロブチル-OCH₂-フェニル);

-X-ヘテロシクリル(例えば、-CH₂-ピロリジニル、-CH₂-ピペリジニル、-CH₂-モルホリニル、-CO-ピペラジニル、-CH₂-CH₂-ピロリジニル、-CH₂-CH₂-ピペリジニル、-CH₂-CH₂-ピペラジニル、-CH₂-CH₂-モルホリニル、-CH₂-CH₂-チオモルホリニル、-CH₂-CH₂-1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、-CH₂-CH₂-2-オキサ-6-ア

10

20

30

40

50

ザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -ピペラジニル、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -モルホリニル、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2$ -モルホリニル);及び

$-\text{X}$ -ヘテロアリール(例えば、 $-\text{ピリジニル}$ 、 $-\text{ピロロ}[2,3-b]$ ピリジン-6-イル、ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル、 $-\text{CH}_2$ -ピリジニル、 $-\text{CH}_2$ -テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル、 $-\text{CH}_2$ -テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル、 $-\text{CH}_2$ -テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル、 $-\text{CH}_2$ -テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル、 $-\text{CH}_2$ -テトラヒドロイソキノリン-6-イル、又は $-\text{CH}_2$ -イソインドリン-5-イル)

を表し;

ここで、該アリール、ヘテロシクリル、又はヘテロアリール基は、1つ以上のハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ (例えば、 $-(\text{N}(\text{Me})_2)$ 、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル)、ハロ C_{1-6} アルキル(例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{F}$)、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル(例えば、 $-\text{CO}-\text{メチル}$)、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルカノール(例えば、 $-\text{CO}-\text{CH}(\text{OH})-\text{Me}$)、 C_{1-6} アルカノール(例えば、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ もしくは $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば、 $-\text{OMe}$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OMe}$)、 $-\text{CONR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ (例えば、 $-\text{CON}(\text{Me})_2$)、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル(例えば、 $-\text{SO}_2\text{Me}$)、又は C_{1-6} アルキル(例えば、メチル)基によって任意に置換されたヘテロシクリル(例えば、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル)基で任意に置換されていてもよい。一実施態様において、 R^2 は、水素を表す。

【0031】

別の実施態様において、 R^2 は、1つ以上のアミノ及び/又はヒドロキシ基によって任意に置換された C_{1-6} アルキル(例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Et})_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{Me}$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$)を表す。

【0032】

別の実施態様において、 R^2 は、 C_{2-6} アルケニル(例えば、 $-\text{CH}_2=\text{CH}_2$)を表す。

【0033】

別の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の $-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ 基によって任意に置換された C_{1-6} アルコキシ(例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})_2$)を表す。

【0034】

別の実施態様において、 R^2 は、1つ以上の $-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ 基によって任意に置換された C_{1-6} アルカノール(例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{Me}$ 、又は $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Me})_2$)を表す。

【0035】

別の実施態様において、 R^2 は、1つ以上のハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ (例えば、 $-(\text{N}(\text{Me})_2)$ 、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル)、ハロ C_{1-6} アルキル(例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{F}$)、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル(例えば、 $-\text{CO}-\text{メチル}$)、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルカノール(例えば、 $-\text{CO}-\text{CH}(\text{OH})-\text{Me}$)、 C_{1-6} アルカノール(例えば、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ もしくは $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば、 $-\text{OMe}$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OMe}$)、 $-\text{CONR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ (例えば、 $-\text{CON}(\text{Me})_2$)、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル(例えば、 $-\text{SO}_2\text{Me}$)、又は C_{1-6} アルキル(例えば、メチル)基によって任意に置換されたヘテロシクリル(例えば、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル)基で任意に置換された $-\text{X}$ -アリール(例えば、 $-\text{フェニル}$ 、 $-\text{CH}_2$ -フェニル、又は $-\text{シクロブチル}-\text{OCH}_2$ -フェニル)を表す。

【0036】

別の実施態様において、 R^2 は、1つ以上のハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、 $-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ (例えば、 $-(\text{N}(\text{Me})_2)$ 、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル)、ハロ C_{1-6} アルキル(例えば、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{F}$)、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルキル(例えば、 $-\text{CO}-\text{メチル}$)、 $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}$ アルカノール(例えば、 $-\text{CO}-\text{CH}(\text{OH})-\text{Me}$)、 C_{1-6} アルカノール(例えば、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ もしくは $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$)、 C_{1-6} アルコキシ(例えば、 $-\text{OMe}$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OMe}$)、 $-\text{CONR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ (例えば、 $-\text{CON}(\text{Me})_2$)、 $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル(例えば、 $-\text{SO}_2\text{Me}$)、又は C_{1-6}

10

20

30

40

50

アルキル(例えば、メチル)基によって任意に置換されたヘテロシクリル(例えば、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル)基で任意に置換された、-X-ヘテロシクリル(例えば、-CH₂-ピロリジニル、-CH₂-ピペリジニル、-CH₂-モルホリニル、-CO-ピペラジニル、-CH₂-CH₂-ピロリジニル、-CH₂-CH₂-ピペリジニル、-CH₂-CH₂-ピペラジニル、-CH₂-CH₂-モルホリニル、-CH₂-CH₂-チオモルホリニル、-CH₂-CH₂-1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、-CH₂-CH₂-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、-CH₂-CH₂-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル、-CH₂-CH₂-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、-CH₂-CH₂-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、-CH₂-CH₂-CH₂-ピペラジニル、-CH₂-CH₂-CH₂-モルホリニル、又は-CH₂-CH(OH)-CH₂-モルホリニル)を表す。

10

【0037】

別の実施態様において、R²は、1つ以上のハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、-NR^xR^y(例えば、(-N(Me)₂))、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル)、ハロC₁₋₆アルキル(例えば、-CH₂-CH₂-F)、-CO-C₁₋₆アルキル(例えば、-CO-メチル)、-CO-C₁₋₆アルカノール(例えば、-CO-CH(OH)-Me)、C₁₋₆アルカノール(例えば、-CH₂OHもしくは-CH₂-CH₂-OH)、C₁₋₆アルコキシ(例えば、-OMe又は-CH₂-CH₂-OMe)、-CONR^xR^y(例えば、-CON(Me)₂)、-SO₂-C₁₋₆アルキル(例えば、-SO₂Me)、又はC₁₋₆アルキル(例えば、メチル)基によって任意に置換されたヘテロシクリル(例えば、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル)基で任意に置換された、-X-ヘテロアリール(例えば、-ピリジニル、-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル、ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル、-CH₂-ピリジニル、-CH₂-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル、-CH₂-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル、-CH₂-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル、-CH₂-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル、-CH₂-テトラヒドロイソキノリン-6-イル、又は-CH₂-イソインドリン-5-イル)を表す。

20

【0038】

さらなる実施態様において、R²は:

-X-ヘテロシクリル(例えば、-CH₂-ピロリジニル、-CH₂-ピペリジニル、-CH₂-モルホリニル、-CO-ピペラジニル、-CH₂-CH₂-ピロリジニル、-CH₂-CH₂-ピペリジニル、-CH₂-CH₂-ピペラジニル、-CH₂-CH₂-モルホリニル、-CH₂-CH₂-チオモルホリニル、-CH₂-CH₂-1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、-CH₂-CH₂-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル、-CH₂-CH₂-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル、-CH₂-CH₂-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、-CH₂-CH₂-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル、-CH₂-CH₂-CH₂-ピペラジニル、-CH₂-CH₂-CH₂-モルホリニル、又は-CH₂-CH(OH)-CH₂-モルホリニル)を表し;

30

ここで、該ヘテロシクリル基は、1つ以上のハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、-NR^xR^y(例えば、(-N(Me)₂))、C₁₋₆アルキル(例えば、メチル)、ハロC₁₋₆アルキル(例えば、-CH₂-CH₂-F)、-CO-C₁₋₆アルキル(例えば、-CO-メチル)、-CO-C₁₋₆アルカノール(例えば、-CO-CH(OH)-Me)、C₁₋₆アルカノール(例えば、-CH₂OHもしくは-CH₂-CH₂-OH)、C₁₋₆アルコキシ(例えば、-OMe又は-CH₂-CH₂-OMe)、-CONR^xR^y(例えば、-CON(Me)₂)、-SO₂-C₁₋₆アルキル(例えば、-SO₂Me)、又はC₁₋₆アルキル(例えば、メチル)基によって任意に置換されたヘテロシクリル(例えば、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル)基で任意に置換されていてもよい。

40

【0039】

なおさらなる実施態様において、R²は、-CH₂-CH₂-ピペラジニルを表し、ここで、該ピペラジニル基は、1つ以上のC₁₋₆アルキル(例えば、メチル)基で任意に置換されていてもよい。

【0040】

一実施態様において、R³は、水素又はC₁₋₆アルキル(例えば、メチルもしくはエチル)

50

を表す。さらなる実施態様において、 R^3 は、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル)を表す。

【0041】

一実施態様において、 X は、結合を表すか、又は $-C(=O)-$ もしくは1つ以上の O 、 OH 、 C_{3-8} シクロアルキル、もしくは CO 基によって任意に置換された C_1-C_3 アルキレン基(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-\text{シクロブチル}-OCH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、又は $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$)から選択されるリンカーを表す。

【0042】

一実施態様において、 R^X 及び R^Y は独立に、水素及び C_{1-6} アルキル(例えば、メチル又はエチル)を表す。さらなる実施態様において、 R^X 及び R^Y は双方とも、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル又はエチル)を表す。

10

【0043】

一実施態様において、 R^4 は:

水素;

C_{1-6} アルキル(例えば、メチルもしくはエチル);

C_{2-6} アルケニル(例えば、エテニル); C_{1-6} アルコキシ(例えば、メトキシ);

ハロゲン(例えば、塩素); 又は

$-NR^X R^Y$ (例えば、 $-N(Me)_2$ もしくは $-N(Me)(Et)$)

を表す。

【0044】

さらなる実施態様において、 R^4 は、 C_{1-6} アルキル(例えば、メチル)を表す。

20

【0045】

一実施態様において、 R^5 は:

水素;

ハロゲン(例えば、塩素); 又は

C_{1-6} アルキル(例えば、メチル)

を表す。

【0046】

一実施態様において、 R^5 は、水素を表す。

【0047】

一実施態様において、 R^6 は:

30

C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、もしくはイソプロピル);

C_{2-6} アルケニル(例えば、 $-C(=CH_2)(Me)$);

ハロゲン(例えば、臭素);

ハロ C_{1-6} アルキル(例えば、トリフルオロメチルもしくは $-C(H)(Me)-CF_3$); 又は

ハロ C_{1-6} アルコキシ(例えば、ジフルオロメトキシ)

を表す。

【0048】

さらなる実施態様において、 R^6 は、ハロ C_{1-6} アルキル(例えば、トリフルオロメチル)を表す。

【0049】

40

一実施態様において、 R^7 は:

水素; 又は

シアノ

を表す。

【0050】

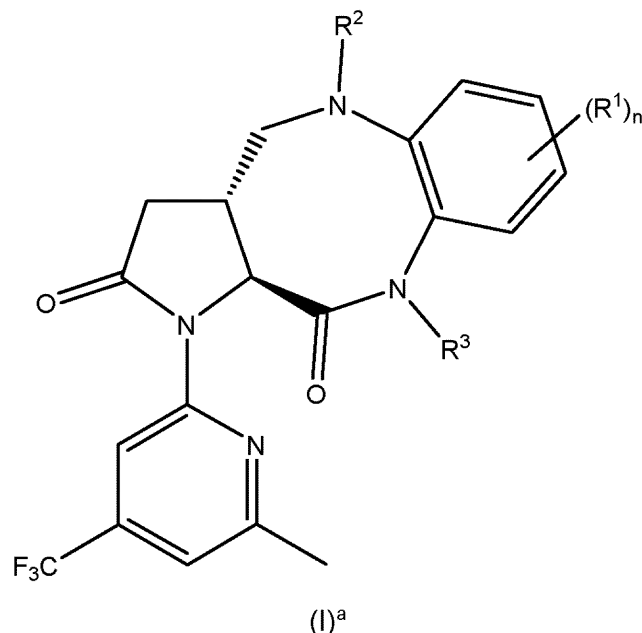
さらなる実施態様において、 R^7 は、水素を表す。

【0051】

一実施態様において、式(I)の化合物は、式(I)^a:

50

【化 2】



10

(式中、 n 、 R^1 、 R^2 、及び R^3 は、本明細書で定義される通りである)

20

の化合物、又はその互変異体もしくは立体化学的異性体の形態、医薬として許容し得る塩、もしくは溶媒和物である。

【0052】

一実施態様において、本発明は、実施例1～149の化合物の遊離塩基又はその医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物である式(I)の化合物を提供する。

【0053】

一実施態様において、式(I)の化合物は、実施例12の化合物以外の化合物である。

【0054】

また、式(I)の化合物及びそのサブグループへの言及は、例えば、以下に述べるような、そのイオン形態、塩、溶媒和物、異性体(幾何異性体及び立体化学的異性体を含む)、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体、及び保護された形態も含み; 好ましくは、その塩又は互変異性体又は異性体又はN-オキシド又は溶媒和物を含み; より好ましくは、その塩又は互変異性体又はN-オキシド又は溶媒和物を含み、さらにより好ましくは、その塩又は互変異性体又は溶媒和物を含む。以下においては、本発明の任意の態様(化学プロセスにおける中間体化合物を除く)で定義される化合物、並びにそのイオン形態、塩、溶媒和物、異性体(幾何異性体及び立体化学的異性体を含む)、互変異性体、N-オキシド、エステル、プロドラッグ、同位体、及び保護された形態は、「本発明の化合物」と称される。

30

【0055】

(塩)

特定の式(I)の化合物は、塩、例えば、酸付加塩、ある場合には、カルボン酸塩、スルホン酸塩、及びリン酸塩などの有機及び無機塩基の塩の形態で存在することができる。そのような塩は全て、本発明の範囲内であり、式(I)の化合物への言及は、化合物の塩形態を含む。

40

【0056】

本発明の塩は、「医薬品の塩:性質、選択、及び用途(Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)」、P. Heinrich Stahl(編)、Camille G. Wermuth(編)、ISBN: 3-90639-026-8、Hardcover、388頁、2002年8月に記載される方法などの慣用の化学的方法により、塩基性又は酸性の部位を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、水中もしくは有機溶媒中、又は双方の混合物中

50

で、これらの化合物の遊離の酸又は塩基形態を、適当な塩基又は酸と反応させることによって調製することができ；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリルなどの非水性の媒体が用いられる。

【0057】

酸付加塩(一塩又は二塩)は、無機及び有機双方の多様な酸と形成され得る。酸付加塩の例としては、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸(例えば、L-アスコルビン酸)、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ブタン酸、(+)-ショウノウ酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、グルクロン酸(例えば、D-グルクロン酸)、グルタミン酸(例えば、L-グルタミン酸)、 α -オキシグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、ハロゲン化水素酸(例えば、臭化水素酸、塩化水素酸、ヨウ化水素酸)、イセチオン酸、乳酸(例えば、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸)、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-)-L-リンゴ酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、オロト酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、L-ピログルタミン酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+)-L-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデシレン酸、及び吉草酸、並びにアシル化アミノ酸、及び陽イオン交換樹脂からなる群から選択される酸と形成される一塩又は二塩が挙げられる。

10

20

【0058】

特定の塩の群の1つは、酢酸、塩化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、クエン酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸(メシル酸)、エタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、吉草酸、酢酸、プロパン酸、ブタン酸、マロン酸、グルクロン酸、及びラクトビオン酸から形成される塩からなる。特定の塩の1つは、塩酸塩である。

【0059】

式(I)の化合物が、アミン官能基を有する場合、これは、例えば、当業者に周知の方法に従いアルキル化剤との反応によって、四級アンモニウム塩を形成し得る。そのような四級アンモニウム化合物は、式(I)の範囲内である。

30

【0060】

本発明の化合物は、塩が形成される元の酸の pK_a に応じて一塩又は二塩として存在し得る。

【0061】

医薬における使用のためには、式(I)の化合物の塩は、医薬として許容し得るものであるべきであることが認識されるであろう。適当な医薬として許容し得る塩は、当業者には明らかであろう。医薬として許容し得る塩としては、Berge、Bighley、及びMonkhouséの文献、J. Pharm. Sci. 1977、66、1~19頁によって記載されるものが挙げられる。そのような医薬として許容し得る塩としては、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、もしくはリン酸、又は有機酸、例えば、コハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、もしくはナフタレンスルホン酸と形成される酸付加塩が挙げられる。他の塩、例えば、シュウ酸塩又はギ酸塩を、例えば、式(I)の化合物の単離において用いてもよく、これらは、本発明の範囲内に含まれる。しかしながら、医薬として許容し得ない塩もまた、後に医薬として許容し得る塩へと変換され得る中間体形態として調製され得る。例えば、本発明の化合物の精製又は分離に有用であり得るそのような医薬として許容し得ない塩の形態も、本発明の一部を形成する。

40

【0062】

50

式(I)の化合物の一部は、1当量以上の酸と酸付加塩を形成し得る。本発明は、その範囲内に、全ての可能な化学量論形態及び非化学量論形態を含む。

【0063】

(溶媒和物)

有機化学の当業者は、多くの有機化合物が、それらを反応させた、又はそれらを沈殿もしくは結晶化させた溶媒との複合体を形成することができることを認めるであろう。これらの複合体は、「溶媒和物」として知られている。例えば、水との複合体は、「水和物」として知られている。本発明の化合物の医薬として許容し得る溶媒和物は、本発明の範囲内である。一実施態様において、本発明の化合物の医薬として許容し得る溶媒和物は、その水和物を含む。

10

【0064】

一実施態様において、上述の式(I)の化合物の結晶形は、共結晶又は共形成体(coformer)である。そのような共結晶又は共形成体は、サッカリン、カフェイン、ニコチンアミド、又はカルボン酸などの水溶性分子を用いて調製され得る。共形成体は、その技術が引用により本明細書に組み込まれている、Emami Sらの文献、(2018) BioImpacts 8(4)、305-320に記載されているように調製され得る。

【0065】

本発明が、式(I)の化合物の医薬として許容し得る誘導体を含むこと、及びこれらが、本発明の範囲内に含まれることが理解されるであろう。

20

【0066】

本明細書で使用される場合、「医薬として許容し得る誘導体」は、レシピエントに投与すると、式(I)の化合物又はその活性代謝産物もしくは残基を(直接的に又は間接的に)提供することができる式(I)の化合物の任意の医薬として許容し得るエステル又はそのようなエステルの塩を含む。

【0067】

(N-オキシド)

アミン官能基を含む式(I)の化合物は、N-オキシドも形成し得る。本明細書におけるアミン官能基を含む式(I)の化合物への言及は、該N-オキシドも含む。

【0068】

化合物が、いくつかのアミン官能基を含む場合、1つ以上の窒素原子が酸化されて、N-オキシドを形成していてもよい。N-オキシドの特定の例は、三級アミンのN-オキシド又は含窒素ヘテロ環の窒素原子のN-オキシドである。

30

【0069】

N-オキシドは、対応するアミンの過酸化水素又は過酸(例えば、過カルボン酸)などの酸化剤での処理によって形成させることができ、例えば、「上級有機化学(Advanced Organic Chemistry)」、Jerry March著、第4版、Wiley Interscienceを参照されたい。より特定的には、N-オキシドは、アミン化合物を、m-クロロ過安息香酸(mCPBA)と、例えば、ジクロロメタンなどの不活性溶媒中で反応させるL. W. Deady(Syn. Commun. 1977、7、509-514)の手順によって作製することができる。

【0070】

40

(プロドラッグ)

最終の脱保護段階の前に作られ得る式(I)の化合物の特定の保護された誘導体が、それ自体では薬理活性を有しないことがあるが、ある場合には、経口的又は非経口的に投与されて、次いで、体内で代謝されて、薬理学的に活性である本発明の化合物を形成し得ることが当業者には分かるであろう。従って、そのような誘導体は、「プロドラッグ」と記述され得る。本発明の化合物のすべてのそのようなプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。本発明の化合物に適したプロドラッグ官能基の例は、Drugs of Today、19、9、1983、499-538及びTopics in Chemistry、第31章、306~316頁及び「プロドラッグの設計(Design of Prodrugs)」、H. Bundgaard著、Elsevier、1985年、第1章に記載されている(これらの文書内の開示は、引用により本明細書に組み込まれて

50

いる)。適当な置換基が本発明の化合物中に存在する場合、例えば、H. Bundgaardによって「プロドラッグの設計(Design of Prodrugs)」(該文書の開示は、引用により本明細書に組み込まれている)に記載されるような「プロ部位」として当業者に公知の特定の部位が、そのような置換基上に配置され得ることが、当業者によってさらに認識されるであろう。

【0071】

また、本発明の化合物及びさまざまな塩の範囲内に含まれるのは、それらの多形である。

【0072】

(エナンチオマー)

キラル中心が、式(I)の化合物中に存在する場合、本発明はその範囲内に、全ての可能なエナンチオマー及びジアステレオ異性体を、それらの混合物を含めて含む。異なる異性体形態は、従来法によって互いに分離又は分割され得るか、あるいは任意の異性体を、慣用の合成方法によって又は立体特異的合成もしくは不斉合成によって得ることができる。本発明はまた、任意の互変異性形態又はそれらの混合物にも及ぶ。

【0073】

(同位体)

本発明はまた、1つ以上の原子が、天然に最もよくみられる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられているという事実がなければ式(I)に記載されるものと同一である、全ての医薬として許容し得る同位体標識化合物も含む。

【0074】

本発明の化合物中に含めるのに適した同位体の例は、 ^2H (D)及び ^3H (T)などの水素の同位体、 ^{11}C 、 ^{13}C 、及び ^{14}C などの炭素の同位体、 ^{36}Cl などの塩素の同位体、 ^{18}F などのフッ素の同位体、 ^{123}I 、 ^{125}I 、及び ^{131}I などのヨウ素の同位体、 ^{13}N 及び ^{15}N などの窒素の同位体、 ^{15}O 、 ^{17}O 、及び ^{18}O などの酸素の同位体、 ^{32}P などのリンの同位体、並びに ^{35}S などの硫黄の同位体を含む。

【0075】

特定の同位体標識された式(I)の化合物、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有用である。また、式(I)の化合物は、それらが、標識された化合物と、他の分子、ペプチド、タンパク質、酵素、又は受容体との複合体の形成を検出又は特定するのに使用し得るという点で、価値がある診断に役立つ性質を有することができる。検出又は特定する方法は、放射性同位元素、酵素、蛍光物質、発光物質(例えば、ルミノール、ルミノール誘導体、ルシフェリン、イクオリン、及びルシフェラーゼ)などの標識化剤で標識された化合物を用いることができる。放射性同位元素トリチウム、すなわち、 ^3H (T)、及び炭素-14、すなわち、 ^{14}C は、それらの組み込みの容易さ及び検出手段が整っていることを考慮すると、この目的のために特に有用である。

【0076】

重水素、すなわち、 ^2H (D)などのより重たい同位体での置換は、より高い代謝安定性、例えば、増加したインビボ半減期又は減少した必要用量に起因するある種の治療的利点をもたらすことがあり、従って、ある状況では好ましいこともある。

【0077】

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、及び ^{13}N などの陽電子放出同位体での置換は、標的占有率を調査するための陽電子放出組織分布(PET)研究において有用となり得る。

【0078】

同位体標識された式(I)の化合物は、一般に、当業者に公知の従来技術によってか、又は後述の実施例及び調製に記載されているものに類似のプロセスによって、以前に採用されている非標識化試薬の代わりに適当な同位体標識化試薬を用いて調製することができる。

【0079】

10

20

30

40

50

(純度)

式(I)の化合物は、医薬組成物における使用を意図しているために、それらのそれぞれが、好ましくは、実質的に純粋な形態で、例えば、少なくとも60%純度、より望ましくは、少なくとも75%純度、好ましくは、少なくとも85%、特に、少なくとも98%の純度(%は、重量対重量で与えられる)で提供されることが容易に理解されるであろう。化合物の純粋でない調製物を、医薬組成物中で用いられるより純粋な形態を調製するために用いてもよい。

【0080】

(プロセス)

本発明のさらなる態様により、式(I)の化合物及びその誘導体の調製のためのプロセスが提供される。以下のスキームは、本発明の化合物を合成するのに用いられ得る合成スキームの例である。以下のスキームにおいては、確立された技術によって、反応性基を保護基で保護することも脱保護することもできる。

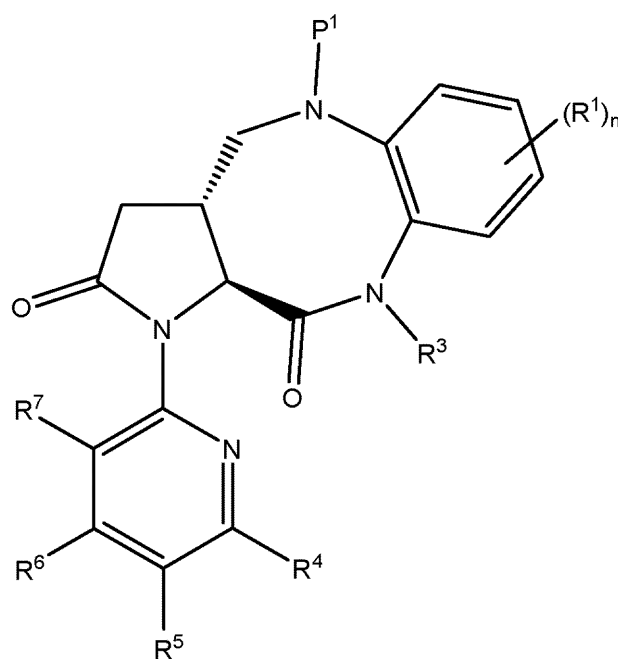
10

【0081】

本発明のさらなる態様により：

(a) R^2 が、水素を表す、式(I)の化合物を調製することであって、式(II)；

【化3】



20

(II)

30

(式中、 n 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、本明細書で既に定義した通りであり、かつ P^1 は、Bocなどの適当な保護基を表す)

の化合物の脱保護を含む、前記調製すること；

40

(b) 式(I)の化合物又はその保護された誘導体の、さらなる式(I)の化合物又はその保護された誘導体への相互変換；

(c) 式(I)の化合物の保護された誘導体の脱保護；

(e) 式(I)の化合物の医薬として許容し得る塩の任意の形成

を含む、本明細書で定義される式(I)の化合物を調製するためのプロセスが提供される。

【0082】

プロセス(a)は、通常、式(I)の化合物を調製するための脱保護反応を含む。例えば、 P^1 が、Bocを表す場合、プロセス(a)は、通常、TFAなどの酸の使用を含む。

【0083】

式(II)の化合物は、本明細書に記載される手順に従って調製され得る。例えば、式(II)

50

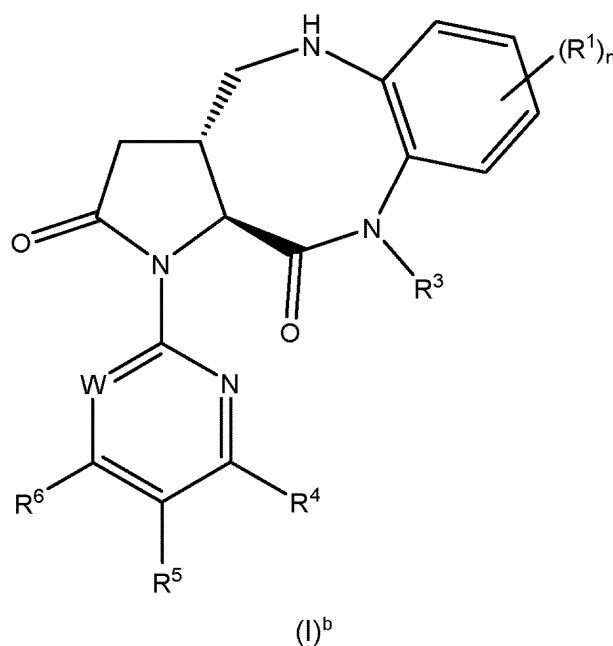
の化合物は、実施例1に記載される実験手順に従って調製され得る。

【0084】

前駆体化合物を式(I)の化合物へと変換するための、プロセス(b)のための広範な周知の官能基相互変換が、当業者に知られており、「上級有機化学(Advanced Organic Chemistry)」、Jerry March著、第4版、John Wiley & Sons、1992年に記載されている。例えば、有機スズ試薬を用いるもの(Stille反応)、Grignard試薬、及び窒素求核試薬との反応などの金属触媒の機能化可能性が、「パラジウム試薬及び触媒(Palladium Reagents and Catalysts)」[辻二郎著、Wiley、ISBN 0-470-85032-9]及び「有機合成のための有機パラジウム化学のハンドブック(Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis)」[第1巻、根岸英一編、Wiley、ISBN 0-471-31506-0]に記載されている。相互変換が、式(I)の化合物を調製するために本明細書に詳細に記載される実験手順の大部分を形成していることが認識されるであろう。例えば、 R^2 が水素を表す式(I)の化合物(すなわち、式(I)^bの化合物)：

10

20



30

(これは、プロセス(a)に従って調製され得る)

は、本明細書に記載される改変及び手順を用いて、 R^2 が残りの基を表す別の全ての式(I)の化合物を調製するのに用いられ得る。

【0085】

適当な場合には、本明細書に記載される反応は、当業者に公知の1つ以上の反応に後続又は先行され、本明細書で定義される変数のそれぞれに対する必要な置換を達成するのに適切な順序で行われ、別の式(I)の化合物が得られる。条件が文献に記載されているそのような反応の非限定的な例としては：

40

反応性官能基の保護、
 反応性官能基の脱保護、
 ハロゲン化、
 脱ハロゲン化、
 脱アルキル化、
 アミン、アニリン、アルコール、及びフェノールのアルキル化、
 ヒドロキシル基に対する光延反応、
 適切な基に対する環化付加反応、
 ニトロ、エステル、シアノ、アルデヒドの還元、

50

遷移金属を触媒とするカップリング反応、
アシル化、
スルホニル化/スルホニル基の導入、
エステル基のけん化/加水分解、
エステル基のアミド化又はエステル交換、
カルボキシル基のエステル化又はアミド化、
ハロゲン交換、
アミン、チオール、又はアルコールを用いる求核置換、
還元的アミノ化、
カルボニル及びヒドロキシルアミン基上でのオキシム形成、
S-酸化、
N-酸化、
塩化
が挙げられる。

10

【0086】

アリールカップリング及び還元が関与する反応の順番は、変更され得ることが認識される。幅広いパラジウムベースの触媒が、アリールカップリング反応を行うのに適していることも認識される。

【0087】

異性体分離が、一連の合成の適当な段階で行われることがあることも認識され得る。そのようなキラル分離が、本発明の重要な態様を成すこと、及びそのような分離が、本明細書に記載される方法に従って行われ得るか、又は公知の方法に従って行われ得ることが強調されるべきである。クロマトグラフィー分離、キラル分割を容易にするため、又は特定の工程において向上した溶解性又は収率を得るために、合成において中間体の保護された誘導体、例えば、Boc保護アミン、又はSEM保護アミドを一時的に形成することが有益であり得ることも認識される。

20

【0088】

上述の反応の多くでは、分子上の望ましくない部位で反応が起こるのを防ぐために1つ以上の基を保護することが必要であることもある。保護基、並びに官能基を保護及び脱保護する方法の例は、「有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)」(T. Green及びP. Wutsの文献; 第4版; John Wiley and Sons、2007)に見出すことができる。

30

【0089】

ヒドロキシ基は、例えば、エーテル(-OR)又はエステル(-OC(=O)R)として、例えば:tert-ブチルエーテル;テトラヒドロピラニル(THP)エーテル;ベンジル、ベンズヒドリル(ジフェニルメチル)、もしくはトリチル(トリフェニルメチル)エーテル;トリメチルシリルもしくはtert-ブチルジメチルシリルエーテル;又はアセチルエステル(-OC(=O)CH₃)として保護され得る。

【0090】

アミン基は、例えば、アミド(-NRCO-R)又はカルバメート(-NRCO-OR)として、例えば:メチルアミド(-NHCO-CH₃);ベンジルカルバメート(-NHCO-OCH₂C₆H₅、-NH-Cbz、もしくはNH-Z)として;tert-ブチルカルバメート(-NHCOOC(CH₃)₃、NH-Boc);2-ビフェニル-2-プロピルカルバメート(-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅、NH-Boc)として、9-フルオレニルメチルカルバメート(-NH-Fmoc)として、6-ニトロベラトリルカルバメート(-NH-Nvoc)として、2-トリメチルシリルエチルカルバメート(-NH-Teoc)として、2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(-NH-Troc)として、アリルカルバメート(-NH-Alloc)として、又は2-(フェニルスルホニル)エチルカルバメート(-NH-Psec)として保護され得る。

40

【0091】

環状アミン及びヘテロ環式N-H基などのアミン用の他の保護基としては、トルエンス

50

ルホニル(トシル)及びメタンスルホニル(メシル)基、ベンジル基、例えば、パラ-メトキシベンジル(PMB)基など、並びにテトラヒドロピラニル(THP)基が挙げられる。

【0092】

カルボン酸基は、エステルとして、例えば、C₁₋₇アルキルエステル(例えば、メチルエステル;tert-ブチルエステル);C₁₋₇ハロアルキルエステル(例えば、C₁₋₇トリハロアルキルエステル);トリC₁₋₇アルキルシリル-C₁₋₇アルキルエステル;又はC₅₋₂₀アリール-C₁₋₇アルキルエステル(例えば、ベンジルエステル;ニトロベンジルエステル;パラ-メトキシベンジルエステルとして保護され得る。

【0093】

標準的な化学的方法により、本発明の特定の化合物を、本発明の別の化合物に変換することができることが当業者により理解されるであろう。

【0094】

医薬として許容し得る塩は、適当な酸又は酸誘導体との反応によって従来の方法で調製され得る。

【0095】

(治療的有用性)

本発明の化合物、その部分群、及び例は、Polθポリメラーゼ活性の阻害剤であり、これは、本明細書に記載される疾患状態又は病態(disease states or conditions)を予防又は治療するのに有用であり得る。また、本発明の化合物及びその部分群は、Polθが介在する疾患又は病態を予防又は治療するのに有用であろう。がんなどの疾患状態又は病態を予防することもしくはその予防法又は治療への言及は、その範囲内に、がんの発生率を軽減又は減少させることを含む。

【0096】

従って、例えば、本発明の化合物が、がんの発生率を軽減又は減少させるのに有用であろうことが想定される。

【0097】

本発明の化合物は、成人集団の治療に有用であり得る。本発明の化合物は、小児集団の治療に有用であり得る。

【0098】

化合物のPolθの阻害の結果として、該化合物は、細胞がMMEJを行う能力を無効化する手段を提供するのに有用であろう。従って、化合物が、がんなどの増殖性障害を治療又は予防するのに有用であることが判明することが期待される。加えて、本発明の化合物は、細胞蓄積に関連する障害が存在する疾患の治療において有用であり得る。

【0099】

理論に縛られることなく、本発明のPolθ阻害剤が、それらが特定のがんの治療的処置において特に有用となる特定の性質を示すであろうことが期待される。例えば、一実施態様において、本発明のPolθ阻害剤は、乳房、卵巣、前立腺、及び膵臓を含む、BRCA1及びBRCA2欠損原発性及び続発性固体腫瘍において相応に致死性である。

【0100】

さらなる実施態様において、本発明のPolθ阻害剤は、プロモーターの過剰メチル化を伴うものなどの、BRCA欠損以外の機構によってHRDである種々の原発性及び続発性固体腫瘍において相応に致死性である。DSB修復経路が、完全に下方制御されていない可能性のあるこれらの腫瘍において、Polθiが、PARP阻害剤、DNA-PK阻害剤、ATR阻害剤、ATM阻害剤、wee1阻害剤、又はCHK1阻害剤などの別のDDRモジュレーターと一緒に投与され得る。

【0101】

さらなる実施態様において、本発明のPolθ阻害剤は、BRCA1欠損を有するが、PARPi薬物療法へ曝された後に又は曝されずにPARPi治療に対して抵抗性である原発性及び続発性の乳房、卵巣、前立腺、及び膵臓の腫瘍において相応に致死性である。

【0102】

10

20

30

40

50

さらなる実施態様において、本発明のPolθ阻害剤は、PARPi治療プログラムとともに与えられた場合に、CRRを含むORRを相応に増加させるものであり、PARPi抵抗性の発現を遅らせるであろうし、再発までの時間及びDFSを増加させるであろうし、かつHRD(BRCA1/2欠損及び他のHRD機構)原発性及び続発性腫瘍(乳房、卵巣、前立腺、及び膵臓)のOSを増加させるであろう。

【0103】

さらなる実施態様において、本発明のPolθ阻害剤は、特に、WT p53との関連でATM活性(ATM^{+/+})の喪失を伴う種々の腫瘍において合成病(synthetic sickness)及び/又は合成致死性(synthetic lethality)を相応に示す。腫瘍タイプは、CLLと共に、胃、肺、乳房、及びCRCを含む約10%の全固体腫瘍を含むであろう。DNA-PK阻害剤、PARP阻害剤、又はATR阻害剤などの別のDDR修飾因子との共薬物治療は、そのような活性をさらに強化し得る。Polθ阻害剤は、CLLを、薬物抵抗性が生じている古典的な化学療法及び免疫化学療法に再感作させるであろう。従って、さらなる実施態様により、本発明の医薬組成物は、DNA-PK阻害剤、PARP阻害剤、又はATR阻害剤をさらに含む。

【0104】

さらなる実施態様において、本発明のPolθ阻害剤は、非相同末端結合(NHEJ-D)のDNA二本鎖切断修復プロセスを欠損した種々の腫瘍において合成病及び/又は合成致死性を相応に示す。腫瘍タイプは、前立腺、膵臓、子宮頸部、乳房、肺、膀胱、及び食道を含む約2~10%の全固体腫瘍を含むであろう。PARP阻害剤、ATM阻害剤、wee1阻害剤、CHK阻害剤、又はATR阻害剤などの別のDDR修飾因子との共薬物治療は、そのような活性をさらに強化し得る。Polθ阻害剤は、NHEJDがん細胞を、DNA DSB誘発性化学療法に及び電離放射線ベースの療法にさらに感作させるであろう。従って、さらなる実施態様により、本発明の医薬組成物は、PARP阻害剤、ATM阻害剤、wee1阻害剤、CHK阻害剤、又はATR阻害剤をさらに含む。

【0105】

さらなる実施態様において、本発明のPolθ阻害剤は、Polθを過剰発現している、卵巣、NSCL、及び乳房の腫瘍などのHR非欠損腫瘍(HR proficient tumour)の化学療法の間のDNA複製ストレス応答を相応に減少させる。これは、治療に対するORRを増加させOSを増加させるであろう。そのような作用は、CMLを含む多様な白血病において、及び扁平上皮細胞癌の管理において用いられるシタラビン(Ara-C)及びヒドロキシ尿素の場合に特に可能性が高い。

【0106】

さらなる実施態様において、本発明のPolθ阻害剤は、正常組織をほとんど又は全く感作させずに、固体腫瘍を、EBRT及び小線源治療を含む放射線療法に相応に選択的に感作させる。細分化治療目的設定においては、これは、増加した生存を引き起こす局所領域的な制御を増加させるであろう。これは、NSCLC、SCCH&N、直腸がん、前立腺がん、及び膵臓がんの管理において特にはっきりと表れるであろう。

【0107】

さらなる実施態様において、本発明のPolθ阻害剤は、PARPiとの共薬物療法を行って又は行わずに、CaPなどのPTEN欠失腫瘍において合成病及び/又は合成致死性を相応に示す。さらに、そのような腫瘍は、PTEN欠失及びPolθ阻害剤誘導性放射線感受性の双方によって放射線療法に対する鋭敏な感受性を示すであろう。

【0108】

さらなる実施態様において、本発明のPolθ阻害剤は、TLSポリメラーゼ活性を相応に抑制して、原発性及び続発性固体腫瘍(例えば、乳房、肺、卵巣、CRC)を、薬物(例えば、シスプラチン、マイトマイシン、及びシクロホスファミド)に感作させ、また腫瘍抵抗性に関係があるとされる薬剤誘発性変異の獲得を減少させて、寛解の延長及び増加したTTRをもたらす。

【0109】

さらなる実施態様において、本発明のPolθ阻害剤は、イマチニブ抵抗性を発現したB

CR-ABL陽性CML、及び上昇したりガーゼIII α レベル、減少したりガーゼIVレベル、及びaltEJ DSB修復に対する増加した依存性を有する他の固体腫瘍を、相応に再感作させる。

【0110】

さらなる実施態様において、本発明のPol θ 阻害剤は、アロマターゼ阻害剤抵抗性ER⁺原発性及び続発性乳がんにおける合成病及び/又は合成致死性を相応に示し、ここでも、上昇したりガーゼIII α レベル、減少したりガーゼIVレベル、及びaltEJ DSB修復に対する増加した依存性を示す。

【0111】

本発明のさらなる態様により、相同組換えの欠損(HRD)を特徴とする腫瘍の治療における使用のための、本明細書で定義される式(I)の化合物が提供される。

10

【0112】

本明細書における「相同組換えの欠損(HRD)」への言及が、結果としての相同組換え遺伝子の欠損又は機能の喪失をもたらす任意の遺伝的変異を指すことが認識されるであろう。当該遺伝的変異の例としては、変異(例えば、点変異)、置換、欠失、一塩基多型(SNP)、ハプロタイプ、染色体異常、コピー数多型(CNV)、エピジェネティクス、DNA反転、発現の減少及び誤局在化が挙げられる。

【0113】

一実施態様において、上記相同組換え遺伝子は、ATM、ATR、BRCA1、BRCA2、BARD1、RAD51C、RAD50、CHEK1、CHEK2、FANCA、FANCB、FANCC、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、FANCI、FANCL、FANCM、PALB2(FANCN)、FANCP(BTBD12)、ERCC4(FANCQ)、PTEN、CDK12、MRE11、NBS1、NBN、CLASPIN、BLM、WRN、SMARCA2、SMARCA4、LIG1、RPA1、RPA2、BRIP1、及びPTENのいずれかから選択される。

20

【0114】

本明細書における「非相同末端結合欠損(NHEJD)」への言及が、結果としての相同組換え遺伝子の欠損又は機能の喪失をもたらす任意の遺伝的変異を指すことが認識されるであろう。当該遺伝的変異の例としては、変異(例えば、点変異)、置換、欠失、一塩基多型(SNP)、ハプロタイプ、染色体異常、コピー数多型(CNV)、エピジェネティクス、DNA反転、発現の減少及び誤局在化が挙げられる。

30

【0115】

一実施態様において、当該非相同末端結合遺伝子は:LIG4、NHEJ1、POLL、POLM、PRKDC、XRCC4、XRCC5、XRCC6、及びDCLRE1Cのうちのいずれか1つ以上から選択される。

【0116】

本発明のさらなる態様により、Pol θ を過剰発現している腫瘍の治療における使用のための、本明細書で定義される式(I)の化合物が提供される。

【0117】

本発明のさらなる態様により、上昇したりガーゼIII α レベル、減少したりガーゼIVレベル、及びaltEJ DSB修復への増加した依存性を有する腫瘍の治療における使用のための、本明細書で定義される式(I)の化合物が提供される。

40

【0118】

治療(又は阻害)され得るがん(及びその良性の対応物)の例としては、上皮起源の腫瘍(腺癌、扁平上皮癌、移行上皮癌、及び他の癌腫を含むさまざまなタイプの腺腫及び癌腫)、例えば、膀胱及び尿路、乳房、胃腸管(食道、胃(stomach)(胃(gastric))、小腸、結腸、直腸、及び肛門を含む)、肝臓(肝細胞癌)、胆嚢及び胆管系、膵外分泌部、腎臓、肺(例えば、腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、気管支肺胞上皮癌、及び中皮腫)、頭頸部(例えば、舌、頬側口腔、喉頭、咽頭、上咽頭、扁桃、唾液腺、鼻腔、及び副鼻腔のがん)、卵巣、ファロピウス管、腹膜、膈、外陰部、陰茎、子宮頸部、子宮筋層、子宮内膜、甲状腺(例えば、甲状腺濾胞癌)、副腎、前立腺、皮膚、及び付属器(例えば、黒色腫、基底細

50

胞癌、扁平上皮細胞癌、角化棘細胞腫、異形成母斑)の癌腫など;リンパ細胞系の血液悪性腫瘍及び関連する状態(例えば、急性リンパ球性白血病[ALL]、慢性リンパ球性白血病[CLL]、B細胞リンパ腫、例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫[DLBCL]など、濾胞性リンパ腫、バーキットリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、MALTリンパ腫、T細胞リンパ腫、及び白血病、ナチュラルキラー[NK]細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、ヘアリー細胞白血病、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症、形質細胞腫、多発性骨髄腫、及び移植後リンパ増殖性障害)、及び骨髄細胞系の血液悪性腫瘍及び関連する状態(例えば、急性骨髄性白血病[AML]、慢性骨髄性白血病[CML]、慢性骨髄単球性白血病[CMML]、好酸球増加症候群、骨髄増殖性障害、例えば、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、及び原発性骨髄線維症など、骨髄増殖症候群、骨髄異形成症候群、及び前骨髄球性白血病)を含む、血液悪性腫瘍(すなわち、白血病、リンパ腫)及び前癌性血液障害及び境界悪性腫瘍の障害;間葉系起源の腫瘍、例えば、軟部組織、骨、又は軟骨の肉腫、例えば、骨肉腫、線維肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、ユーイング肉腫、滑膜肉腫、類上皮肉腫、消化管間質腫瘍、良性及び悪性の組織球腫、及び隆起性皮膚線維肉腫など;中枢又は末梢神経系の腫瘍(例えば、星細胞腫、神経膠腫及び膠芽腫、髄膜腫、上衣腫、松果体腫瘍、及びシュワン腫);内分泌腫瘍(例えば、下垂体腫瘍、副腎腫瘍、膵島細胞腫瘍、副甲状腺腫瘍、カルチノイド腫瘍、及び甲状腺の髄様癌);眼部及び付属器腫瘍(例えば、網膜芽細胞腫);生殖細胞及び絨毛性腫瘍(例えば、奇形腫、精上皮腫、未分化胚細胞腫、胞状奇胎、及び絨毛癌);並びに小児及び胚芽腫(例えば、髄芽腫、神経芽腫、ウィルムス腫瘍、及び原始神経外胚葉性腫瘍);又は患者を悪性腫瘍になりやすくする先天性又はそうではない症候群(例えば、色素性乾皮症)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0119】

多くの疾患が、持続的な制御されていない血管新生を特徴とする。慢性増殖性疾患は、多くの場合、炎症性及び/又は増殖性の状態に寄与し得る又はそれを維持することができるか、又は血管の浸潤性増殖を介して組織破壊を招く顕著な血管新生を伴う。腫瘍増殖及び転移が、血管新生依存的であることが分かっている。従って、本発明の化合物は、腫瘍血管新生のイニシエーションを予防及び妨害するのに有用であり得る。特に、本発明の化合物は、転移及び転移性のがんの治療に有用であり得る。

【0120】

転移又は転移性の疾患は、ある器官又は部分から別の隣接していない器官又は部分への疾患の伝播である。本発明の化合物によって治療することができるがんには、原発性腫瘍(すなわち、発生した部位のがん細胞)、局所的浸潤(局所領域内の周囲の正常組織に侵入しそれを浸潤するがん細胞)、及び転移性(又は続発性)腫瘍、すなわち、血流を通して(血行性伝播)、又はリンパ管を経て、又は体腔を横切って(経体腔)体内の別の部位及び組織に循環した悪性細胞から生じた腫瘍が含まれる。

30

【0121】

特定のがんとしては、肝細胞癌、黒色腫、食道、腎臓、結腸、結腸直腸、肺、例えば、中皮腫又は肺腺癌、乳房、膀胱、胃腸管、卵巣、及び前立腺のがんが挙げられる。

【0122】

さらなる態様は、本明細書に記載される疾患又は状態、特に、がんの治療用の医薬品の生産のための化合物の使用を提供する。

40

【0123】

また、化合物は、細胞を化学療法に感作させることによる腫瘍増殖、病態形成、化学及び放射線療法に対する抵抗性の治療において、及び転移抑制剤としても有用であり得る。

【0124】

本発明の化合物の $POI\theta$ の阻害剤としての効力は、本明細書において実施例に記載される生物学的及び生物物理学的アッセイを用いて測定可能であり、所与の化合物によって示される親和性のレベルを、 IC_{50} 値の観点から定義することができる。本発明の特定の化合物は、 $1\mu M$ 未満の、より特定のには、 $0.1\mu M$ 未満の IC_{50} 値を有する化合物である。

50

【0125】

CRISPR媒介型遺伝子編集の有効性を高めるPolθの喪失の役割が、WO2017/062754において記載されている。従って、Polθ抑制性の化合物は、CRISPRベースの編集方法及び/又はCRISPRベースの編集治療の効率を高めるのに有用でありそうである。さらに、化合物媒介性Polθ阻害は、ランダムな組込み事象の頻度を減少させそうであり、従って、CRISPR媒介性技術のどのような安全性への懸念をも改善する経路を提供する。従って、本発明のさらなる態様により、CRISPRベースの編集方法及び/又はCRISPRベースの編集治療の効率の強化などのCRISPRベースの編集方法及び/又はCRISPRベースの編集治療における本明細書で定義される式(1)の化合物の使用が提供される。

【0126】

(医薬組成物)

活性化合物が、単独で投与されることは可能であるが、それを、医薬組成物(例えば、製剤)として提供することが好ましい。一実施態様において、これは、無菌の医薬組成物である。

【0127】

従って、本発明は、上で定義されるような医薬組成物、並びに少なくとも1つの式(1)の化合物(及び本明細書で定義されるそのサブグループ)を、本明細書に記載されるような1つ以上の医薬として許容し得る賦形剤及び任意に他の治療剤又は予防剤と共に含む医薬組成物を作製する(例えば、混ぜ合わせる)方法をさらに提供する。

【0128】

医薬として許容し得る賦形剤(複数可)は、例えば、担体(例えば、固体、液体、又は半固体の担体)、アジュバント、希釈剤、充填剤もしくは増量剤、造粒剤、コーティング剤、放出制御剤、結合剤、崩壊剤、滑沢化剤、防腐剤、抗酸化剤、緩衝剤、懸濁化剤、増粘剤、香味料、甘味料、矯味剤、安定化剤、又は医薬組成物において慣用の任意の他の賦形剤から選択することができる。さまざまな種類の医薬組成物用の賦形剤の例を、以下により詳細に記載する。

【0129】

本明細書で使用される「医薬として許容し得る」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、又は他の問題もしくは合併症を伴わずに、妥当なベネフィット／リスク比に見合う、対象(例えば、ヒト)の組織と接触させる使用に適した化合物、材料、組成物、及び/又は剤形に関係する。各担体、賦形剤なども、製剤の他の成分と適合性であるという意味で「許容し得る」ものでなければならない。

【0130】

式(1)の化合物を含有する医薬組成物は、公知技術に従って製剤化することができる、例えば、Remingtonの薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)、Mack Publishing Company、Easton、PA、USAを参照されたい。

【0131】

医薬組成物は、経口、非経口、局所、鼻腔内、気管支内、舌下、点眼、耳内、直腸、膈内、又は経皮投与に適した任意の形態とすることができる。組成物が、非経口投与用に意図される場合、それを、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下投与用に、又は注射、輸液、又は他の送達手段による標的器官又は組織内への直接送達用に製剤化することができる。送達は、ボラス注入、短期輸液、又はより長い期間の輸液によるものとすることができ、受動送達によるもの又は適当な輸液ポンプ又はシリンジ駆動装置を利用するものとすることができる。

【0132】

非経口投与に適した医薬製剤としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、共溶媒、界面活性剤、有機溶媒混合物、シクロデキストリン複合体形成剤、乳化剤(乳濁製剤を形成及び安定化するため)、リポソームを形成するためのリポソーム成分、ポリマーゲルを形成するためのゲル化可能なポリマー、凍結乾燥保護剤、並びに、特に、可溶性形態の活性成分を安定化させるため及び製剤を意図されるレシピエントの血液と等張とするための薬剤の組

10

20

30

40

50

合せを含有していてもよい水性及び非水性の滅菌注射液が挙げられる。非経口投与用の医薬製剤も、懸濁化剤及び増粘剤を含んでもよい水性及び非水性の滅菌懸濁液の形態を採り得る(R. G. Stricklyの文献、「経口及び注射用製剤における可溶化賦形剤(Solubilizing Excipients in oral and injectable formulations)」、Pharmaceutical Research、Vol 21(2) 2004、201~230頁)。

【0133】

本製剤は、単回用量又は複数回用量容器、例えば、密閉されたアンプル、バイアル、及びあらかじめ充填されたシリンジで提供され得、使用直前に滅菌液体担体、例えば、注射用水の添加のみを必要とする凍結乾燥された(freeze-dried)(凍結乾燥された(lyophilised))状態で保管され得る。一実施態様において、製剤は、適当な希釈剤を用いる後続の再構成のために、瓶の中に活性医薬成分として提供される。

10

【0134】

医薬製剤は、式(1)の化合物又はそのサブグループを凍結乾燥することによって調製することができる。凍結乾燥(lyophilisation)は、組成物を凍結乾燥する手順を指す。従って、凍結乾燥(freeze-drying)及び凍結乾燥(lyophilisation)は、本明細書において同意語として使用される。

【0135】

用時調製注射液及び懸濁液は、滅菌の粉末、顆粒、及び錠剤から調製され得る。

【0136】

非経口注射用の本発明の医薬組成物は、医薬として許容し得る滅菌の水性又は非水性溶液、分散液、懸濁液、又は乳濁液、及び使用直前の無菌の注射可能な溶液又は分散液への再構成用の滅菌粉末も含み得る。

20

【0137】

適当な水性及び非水性の担体、希釈剤、溶媒、又はビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど)、カルボキシメチルセルロース、及びそれらの適当な混合物、植物油(例えば、ヒマワリ油、ベニバナ油、トウモロコシ油、又はオリーブ油など)、並びに注射用有機エステル、例えば、オレイン酸エチルなどが挙げられる。適切な流動性を、例えば、レシチンなどの増粘又は被覆材料の使用によって、分散剤の場合には必要とされる粒度の維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。

30

【0138】

また、本発明の組成物も、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤などのアジュバントを含有し得る。微生物の作用の阻止が、さまざまな抗細菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などを含まれることによって確実にされ得る。また、糖類、塩化ナトリウムなどの浸透圧を調節する薬剤を含むことが望ましいこともある。注射用医薬形態の長期吸収は、アルミニウムモノステアレート及びゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤を含まれることによってもたらされてもよい。

【0139】

本発明の特定の一実施態様において、医薬組成物は、例えば、注射又は輸液による静脈内投与に適した形態である。静脈内投与には、溶液を、そのまま投与することができ、又は投与前に輸液バッグ(医薬として許容し得る賦形剤、例えば、0.9%生理食塩水又は5%ブドウ糖などを含有)内に注入することができる。

40

【0140】

別の特定の実施態様において、医薬組成物は、皮下(s.c.)投与に適した形態である。

【0141】

経口投与に適した医薬剤形は、錠剤(コーティングされた又はコーティングされていないもの)、カプセル剤(硬質又は軟質シェル)、カプレット、丸剤、ロゼンジ錠、シロップ剤、液剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、及び懸濁剤、舌下錠剤、オブラート剤、又はパッチ、例えば、頬側パッチなどを含む。

【0142】

50

従って、錠剤組成物は、単位投薬量の活性化合物を、不活性な希釈剤又は担体、例えば、糖又は糖アルコールなど、例えば、ラクトース、スクロース、ソルビトール、又はマンニトール;及び/又は非糖由来希釈剤、例えば、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウムなど、もしくはセルロースもしくはその誘導体、例えば、微結晶性セルロース(MCC)、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど、及びデンプン、例えば、トウモロコシデンプンなどと共に含有することができる。錠剤も、ポリビニルピロリドンなどの結合及び造粒剤、崩壊剤(例えば、架橋カルボキシメチルセルロースなどの膨潤可能な架橋ポリマー)、滑沢化剤(例えば、ステアリン酸塩)、防腐剤(例えば、パラベン)、抗酸化剤(例えば、BHT)、緩衝剤(例えば、リン酸又はクエン酸緩衝剤)、及びクエン酸塩/重炭酸塩混合物などの発泡剤などの標準的な成分を含有し得る。そのような賦形剤は周知であり、ここで詳細に述べる必要はない。

10

【0143】

錠剤は、胃液又は胃腸管の特定の領域のいずれかとの接触時に薬物を放出するように(即時放出錠剤)、又は制御された様式で長期にわたって薬物を放出するように(制御放出錠剤)設計され得る。

【0144】

カプセル製剤は、硬質ゼラチン又は軟質ゼラチンの種類のものであってよく、固体、半固体、又は液体形態の活性成分を含有することができる。ゼラチンカプセル剤は、動物ゼラチン又はその合成物もしくは植物由来の等価物から作製することができる。

【0145】

固体剤形(例えば、錠剤、カプセル剤など)は、コーティングされているもの又はコーティングされていないものとすることができる。コーティングは、保護的フィルム(例えば、ポリマー、ワックス、又はワニス)として、又は薬物放出を制御するためもしくは美観もしくは識別目的の機構としてのいずれかで作用し得る。コーティング(例えば、Eudragit(商標)タイプのポリマー)は、胃腸管内の所望の部位で活性成分を放出するように設計することができる。従って、コーティングは、胃腸管内のあるpH条件下で分解して、それにより、胃内又は回腸、十二指腸、空腸、又は結腸内で化合物を選択的に放出するように選択することができる。

20

【0146】

コーティングの代わりに又はそれに加えて、薬物は、放出制御剤、例えば、制御された様式で胃腸管内で化合物を放出するように適合され得る放出遅延化剤を含む固体マトリックス中に提供され得る。あるいは、薬物は、ポリマーコーティング、例えば、化合物を様々な酸性度又はアルカリ度の条件下で胃腸管内で選択的に放出するように適合され得るポリメタクリレートポリマーコーティング中に提供され得る。あるいは、マトリックス材料又は放出遅延化コーティングは、剤形が胃腸管を通過するにつれて実質的に連続的に浸食される易崩壊性ポリマー(例えば、無水マレイン酸ポリマー)の形態を取ることができる。別の選択肢において、コーティングは、消化管内での微生物の作用下で崩壊するように設計することができる。さらなる選択肢として、活性化合物は、化合物の放出の浸透圧制御を提供する送達系に製剤化することができる。浸透圧放出及び他の遅延放出又は持続放出製剤(例えば、イオン交換樹脂ベースの製剤)は、当業者に周知の方法に従って調製され得る。

30

40

【0147】

式(I)の化合物は、担体と共に製剤化され得、ナノ粒子の形態で投与され得、ナノ粒子の増加した表面積が、その吸収を支援する。加えて、ナノ粒子は、細胞内への直接的な浸透の可能性を提供する。ナノ粒子薬物送達系は、「薬物送達のためのナノ粒子技術(Nanoparticle Technology for Drug Delivery)」(Ram B Gupta及びUday B. Kompella編、Informa Healthcare、ISBN 9781574448573、2006年3月13日発行)に記載されている。また、薬物送達用のナノ粒子は、J. Control. Release、2003、91(1-2)、167-172及びSinhaらの文献、Mol. Cancer Ther. 8月1日、(2006) 5、1909にも記載されている。

50

【0148】

医薬組成物は、通常、約1%(w/w)～約95%(w/w)の活性成分及び99%(w/w)～5%(w/w)の医薬として許容し得る賦形剤又は賦形剤の組合せを含む。特に、組成物は、約20%(w/w)～約90%,%(w/w)の活性成分及び80%(w/w)～10%の医薬として許容し得る賦形剤又は賦形剤の組合せを含む。医薬組成物は、約1%～約95%、特に、約20%～約90%の活性成分を含む。本発明による医薬組成物は、例えば、アンプル、バイアル、坐剤、充填済シリンジ、ドラジェ、錠剤、又はカプセル剤の形態などの単位用量形態であり得る。

【0149】

医薬として許容し得る賦形剤(複数可)は、製剤の所望の物理的形態に従い選択することができ、例えば、希釈剤(例えば、充填剤又は増量剤などの固体希釈剤;及び溶媒及び共溶媒などの液体希釈剤)、崩壊剤、緩衝剤、滑沢化剤、流動助剤、放出制御(例えば、放出遅延化(retarding)又は遅延化(delaying)ポリマー又はワックス)剤、結合剤、造粒剤、色素、可塑剤、抗酸化剤、防腐剤、香味料、矯味剤、浸透圧調整剤、及びコーティング剤から選択することができる。

【0150】

当業者は、製剤における使用のための成分の適切な量を選択する専門知識を有するであろう。例えば、錠剤及びカプセル剤は、通常、0～20%の崩壊剤、0～5%の滑沢化剤、0～5%の流動助剤、及び/又は0～99%(w/w)の充填剤/又は増量剤を(薬物用量に応じて)含有する。また、これらは、0～10%(w/w)のポリマー結合剤、0～5%(w/w)の抗酸化剤、0～5%(w/w)の色素も含有し得る。加えて、徐放錠剤は、0～99%(w/w)の放出制御(例えば、遅延化)ポリマーを(用量に応じて)含有するであろう。錠剤又はカプセル剤のフィルムコーティングは、通常、0～10%(w/w)のポリマー、0～3%(w/w)の色素、及び/又は0～2%(w/w)の可塑剤を含有する。

【0151】

非経口製剤は、通常、0～20%(w/w)の緩衝剤、0～50%(w/w)の共溶媒、及び/又は0～99%(w/w)の注射用水(WFI)を(用量に応じて、かつ凍結乾燥された場合に)含有する。また、筋肉内デポ用の製剤は、0～99%(w/w)の油も含有する。

【0152】

経口投与用の医薬組成物は、活性成分を、固体の担体と組み合わせ、望ましい場合、得られた混合物を造粒し、かつ混合物を、望ましい又は必要な場合に、適切な賦形剤の添加後に、錠剤、糖衣錠コア、又はカプセル剤へと加工することにより得ることができる。また、これらを、活性成分が測定された量で拡散すること又は放出されることを可能とするポリマー又はワックスのマトリックスに組み込むことも可能である。

【0153】

本発明の化合物を、固体分散体として製剤化することもできる。固体分散体は、2種以上の固体の均質な極めて微細な分散相である。固体分散体の一種である固溶体(分子分散系)は、医薬技術における使用に周知であり(Chiou及びRiegelmanの文献、J. Pharm. Sci., 60, 1281-1300(1971)を参照されたい)、溶解速度を増加させ、水に難溶性の薬物のバイオアベイラビリティを増加させるのに有用である。

【0154】

また、本発明は、上述の固溶体を含む固体剤形も提供する。固体剤形には、錠剤、カプセル剤、チュワブル錠剤、及び分散可能又は発泡性の錠剤が含まれる。公知賦形剤を、固溶体と混合して、所望の剤形を得ることができる。例えば、カプセル剤は、(a)崩壊剤及び滑沢化剤、又は(b)崩壊剤、滑沢化剤、及び界面活性剤と混合された固溶体を含有することができる。加えて、カプセル剤は、ラクトース又は微結晶性セルロースなどの増量剤を含有することができる。錠剤は、少なくとも1種の崩壊剤、滑沢化剤、界面活性剤、増量剤、及び流動化剤と混合された固溶体を含有することができる。チュワブル錠剤は、増量剤、滑沢化剤、並びに望ましい場合追加の甘味剤(例えば、人工の甘味料など)、及び適当な香料と混合された固溶体を含有することができる。また、固溶体は、薬物及び適当な

ポリマーの溶液を、糖ビーズなどの不活性な担体の表面上に噴霧すること(「ノンパレイユ」)によって形成され得る。それに続き、これらのビーズを、カプセルに充填するか又は圧縮して錠剤とすることができる。

【0155】

医薬製剤は、単一の包装、通常、ブリスターパック内に治療の全過程が入った「患者パック」で患者に提供され得る。患者パックは、バルク供給から医薬品の患者への供給分を薬剤師が分配する従来型処方と比較して、通常は患者の処方には含まれていない、患者パックに含まれる添付文書に患者が常にアクセス可能であるという点で利点を有する。添付文書を含めることが、医師の指示に対する患者のコンプライアンスを向上させることが示されている。

10

【0156】

局所及び経鼻送達用の組成物には、軟膏剤、クリーム剤、スプレー剤、パッチ、ゲル、点液(liquid drop)、及びインサート(例えば、眼球内インサート)が含まれる。そのような組成物は、公知の方法に従って製剤化することができる。

【0157】

直腸又は膣内投与用の製剤の例としては、例えば、活性化合物を含有する成形された型で成形可能な又はワックス状の材料から形成され得るペッサリー及び坐剤が挙げられる。活性化合物の溶液も、直腸内投与のために使用され得る。

【0158】

吸入による投与用の組成物は、吸入可能な粉末組成物又は液体もしくは粉末のスプレー剤の形態を採り得、粉末吸入装置又はエアロゾル分注装置を用いる標準的な形態で投与することができる。そのような装置は、周知である。吸入による投与には、粉末化製剤は、通常、活性化合物を、ラクトースなどの不活性固体粉末化希釈剤と共に含む。

20

【0159】

式(I)の化合物は、一般的に、単位剤形で提供されるものであり、従って、通常、所望のレベルの生物活性を提供するのに十分な化合物を含有するものである。例えば、製剤は、1ng~2gの活性成分、例えば、1ng~2mgの活性成分を含有していてもよい。これらの範囲内で、化合物の特定の部分範囲は、0.1mg~2gの活性成分(より普通には、10mg~1g、例えば、50mg~500mg)、又は1μg~20mg(例えば、1μg~10mg、例えば、0.1mg~2mgの活性成分)である。

30

【0160】

経口組成物の場合、単位剤形は、1mg~2g、より典型的には、10mg~1g、例えば、50mg~1g、例えば、100mg~1gの活性化合物を含有していてもよい。

【0161】

活性化合物は、それを必要としている患者(例えば、ヒト患者又は動物患者)に、所望の治療効果を達成するのに十分な量で投与されるであろう。

【0162】

(治療の方法)

本明細書で定義されるような式(I)の化合物及びサブグループは、Polθが介在するさまざまな疾患状態又は病態の予防又は治療において有用であり得る。従って、本発明のさらなる態様により、Polθが介在する疾患状態又は病態(例えば、がん)を治療する方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載される式(I)の化合物を投与することを含む、前記方法が提供される。そのような疾患状態及び病態の例は、上で述べられており、特に、がんを含む。

40

【0163】

化合物は、一般に、そのような投与を必要とする対象、例えば、ヒト患者又は動物患者、特に、ヒトに投与される。

【0164】

化合物は、通常、治療的又は予防的に有用でありかつ概して無毒性である量で投与されるものである。しかしながら、特定の状況では(例えば、生命の危険がある疾患の場合に

50

は)、式(I)の化合物を投与することの利益が、何らかの有毒な作用又は副作用の不利な点を上回ることがあり、その場合、ある程度の毒性と関連する量で化合物を投与することが望ましいとみなされ得る。

【0165】

化合物は、有益な治療効果を維持するために長期にわたって投与され得、又は短い期間のみ投与され得る。あるいは、これは、連続的な様式で又は断続的な投薬を提供する様式(例えば、パルス状の様式)で投与され得る。

【0166】

体重1kgあたりの式(I)の化合物の典型的な一日量は、体重1kgあたり100pg~100mg、より典型的には、体重1kgあたり5ng~25mg、より普通には、1kgあたり10ng~15mg(例えば、10ng~10mg、より典型的には、1kgあたり1μg~1kgあたり20mg、例えば、1kgあたり1μg~10mg)の範囲とすることができるが、必要とされる場合にはより高い又はより低い用量が、投与され得る。式(I)の化合物は、毎日又は、例えば、2日、もしくは3日、もしくは4日、もしくは5日、もしくは6日、もしくは7日、もしくは10日、もしくは14日、もしくは21日、もしくは28日毎の繰り返しで投与することができる。

10

【0167】

本発明の化合物は、例えば、1~1500mg、2~800mg、又は5~500mg、例えば、2~200mg又は10~1000mgの用量範囲で経口的に投与され得、用量の特定の例としては、10、20、50、及び80mgが挙げられる。化合物は、各日に1回又は2回以上投与され得る。化合物は、連続的に投与することができる(すなわち、治療レジメン期間全体にわたり休みなく毎日摂取される)。あるいは、化合物は、断続的に投与することができる(すなわち、治療レジメン期間の全体にわたって1週間などの所与の期間連続的に摂取されるなどである)。断続的な投与を伴う治療レジメンの例としては、投与が、1周期以上、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、もしくは10周期、又はそれを超える周期にわたって、1週間の投与、1週間の休薬;又は2週間の投与、1週間の休薬;又は3週間の投与、1週間の休薬;又は2週間の投与、2週間の休薬;又は4週間の投与、2週間の休薬;又は1週間の投与、3週間の休薬の周期で繰り返されるレジメンが挙げられる。

20

【0168】

特定の一投薬スケジュールにおいて、患者は、最長で10日間、特に、最長で5日間にわたり、1週間にわたり毎日1時間の期間、式(I)の化合物の輸液を受け、治療は、2~4週間などの所望の間隔で、特に、3週間毎に繰り返される。

30

【0169】

より特定のには、患者は、5日間にわたり毎日1時間の期間、式(I)の化合物の輸液を受け、治療は、3週間毎に繰り返されるであろう。

【0170】

別の特定の投薬スケジュールにおいて、患者は、30分~1時間にわたる輸液を受け、それに続き、可変の期間、例えば、1~5時間、例えば、3時間の維持輸液を受ける。

【0171】

さらに特定の投薬スケジュールにおいて、患者は、12時間~5日間の期間の連続的な輸液、特に、24時間~72時間の連続的な輸液を受ける。

40

【0172】

別の特定の投薬スケジュールにおいて、患者は、化合物を経口的に週1回与えられる。

【0173】

別の特定の投薬スケジュールにおいて、患者は、化合物を経口的に7~28日、例えば、7、14、又は28日にわたり1日1回与えられる。

【0174】

別の特定の投薬スケジュールにおいて、患者は、化合物を経口的に1日、2日、3日、5日、又は1週間にわたり1日1回与えられ、それに必要な日数の休薬を続けて、1又は2週

50

間の周期を完了する。

【0175】

別の特定の投薬スケジュールにおいて、患者は、化合物を経口的に2週間にわたり1日1回与えられ、2週間の休薬がそれに続く。

【0176】

別の特定の投薬スケジュールにおいて、患者は、化合物を経口的に2週間にわたり1日1回与えられ、1週間の休薬がそれに続く。

【0177】

別の特定の投薬スケジュールにおいて、患者は、化合物を経口的に1週間にわたり1日1回与えられ、1週間の休薬がそれに続く。

【0178】

しかしながら、最終的には、投与される化合物の量及び用いられる組成物の種類は、疾患の性質又は治療中の生理的条件に対応するものであり、医師の裁量によるものである。

【0179】

Pol θ 阻害剤を、単一の薬剤として又は他の抗癌剤と組み合わせて用いることができることが認識されるであろう。組合せの実験は、例えば、Chou TC, Talalay P.の文献、「用量効果関係の定量分析:複数薬物又は酵素阻害剤の併用効果(Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors)」、Adv Enzyme Regulat 1984;22: 27-55に記載されるように行い得る。

【0180】

本明細書で定義される化合物は、唯一の治療薬剤として投与することができ、又はそれは、特定の疾患状態、例えば、本明細書において既に規定されたがんなどの腫瘍性疾患の治療のための1種以上の他の化合物(又は療法)との併用療法で投与することができる。上記の病態の治療には、有利には、本発明の化合物は、1種以上の他の薬剤と、より特定のには、がんの療法において他の抗がん剤又はアジュバント(療法における支援剤)と組み合わせて採用され得る。式(I)の化合物と(同時にであろうと異なる時間間隔であろうと)共に投与され得る他の治療薬剤又は処置の例としては:

- ・トポイソメラーゼI阻害剤;
- ・代謝拮抗薬;
- ・チューブリン標的剤;
- ・DNA結合剤及びトポイソメラーゼII阻害剤;
- ・アルキル化剤;
- ・モノクローナル抗体;
- ・抗ホルモン;
- ・シグナル伝達阻害剤;
- ・プロテアソーム阻害剤;
- ・DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤;
- ・サイトカイン及びレチノイド;
- ・クロマチン標的療法;
- ・放射線療法;及び
- ・他の治療剤又は予防剤

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0181】

抗がん剤又はアジュバント(又はその塩)の特定の例としては以下の群(i)~群(xlvi)、及び任意に群(xlvii):

(i)白金化合物、例えば、シスプラチン(任意に、アミホスチンと併用)、カルボプラチン、又はオキサリプラチン;

(ii)タキサン化合物、例えば、パクリタキセル、パクリタキセルタンパク質結合粒子(Abraxane(商標))、ドセタキセル、カバジタキセル、又はラロタキセル;

- (iii) トポイソメラーゼI阻害剤、例えば、カンプトテシン化合物、例えば、カンプトテシン、イリノテカン(CPT11)、SN-38、又はトポテカン;
- (iv) トポイソメラーゼII阻害剤、例えば、抗腫瘍エポドフィロトキシシン又はポドフィロトキシシン誘導体、例えば、エトポシド、又はテニポシド;
- (v) ビンカルカロイド、例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、リボソームビンクリスチン(Onco-TCS)、ビノレルビン、ビンデシン、ビンフルニン、又はビンベシル(vinorelbine);
- (vi) ヌクレオシド誘導体、例えば、5-フルオロウラシル(5-FU、任意に、ロイコボリンと併用)、ゲムシタビン、カペシタビン、テガフル、UFT、S1、クラドリビン、シタラビン(Ara-C、シトシンアラビノシド)、フルダラビン、クロファラビン、又はネララビン;
- (vii) 代謝拮抗薬、例えば、クロファラビン、アミノプテリン、又はメトトレキサート、アザシチジン、シタラビン、フロクスウリジン、ペントスタチン、チオグアニン、チオプリン、6-メルカプトプリン、又はヒドロキシ尿素(ヒドロキシカルバミド);
- (viii) アルキル化剤、例えば、ナイトロジェンマスタード又はニトロソウレアなど、例えば、シクロホスファミド、クロラムブシル、カルムスチン(BCNU)、ベンダムスチン、チオテパ、メルファラン、トレオスルファン、ロムスチン(CCNU)、アルトレタミン、ブスルファン、ダカルバジン、エストラムスチン、フォテムスチン、イホスファミド(任意にメスナと併用)、ピボプロマン、プロカルバジン、ストレプトゾシン、テモゾロミド、ウラシル、メクロレタミン、メチルシクロヘキシルクロロエチルニトロスレア(methylcyclohexylchloroethylnitrosurea)、又はニムスチン(ACNU);
- (ix) アントラサイクリン、アントラセンジオン、及び関連薬物、例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン(任意にデクスラゾキサソンと併用)、ドキソルビシンのリボソーム製剤(例えば、Caelyx(商標)、Myocet(商標)、Doxil(商標))、イダルビシン、ミトキサントロン、エピルビシン、アムサクリン、又はバルルビシン;
- (x) エポチロン、例えば、イクサベピロン、パツピロン、BMS-310705、KOS-862及びZK-EPO、エポチロンA、エポチロンB、デスオキシエポチロンB(別名:エポチロンD又はKOS-862)、アザエポチロンB(別名:BMS-247550)、アウリマリド(aulimalide)、イソラウリマリド、又はルエテロビン(luetherobin);
- (xi) DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、例えば、テモゾロミド、アザシチジンもしくはデシタビン、又はSGI-110;
- (xii) 葉酸代謝拮抗薬、例えば、メトトレキサート、ペメトレキセド二ナトリウム、又はラルチトレキセド;
- (xiii) 細胞傷害性抗生物質、例えば、アンチノマイシンD、ブレオマイシン、マイトマイシンC、ダクチノマイシン、カルミノマイシン、ダウノマイシン、レバミソール、ブリカマイシン、又はミスラマイシン;
- (xiv) チューブリン結合剤、例えば、コンプレスタチン、コルヒチン、又はノコダゾール;
- (xv) シグナル伝達阻害剤、例えば、キナーゼ阻害剤など(例えば、EGFR(上皮成長因子受容体)阻害剤、VEGFR(血管内皮増殖因子受容体)阻害剤、PDGFR(血小板由来成長因子受容体)阻害剤、MTKI(マルチターゲットキナーゼ阻害剤)、Raf阻害剤、mTOR阻害剤、例えば、イマチニブメシル酸塩、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ダサチニブ、ラパチニブ、ドボチニブ(dovotinib)、アキシチニブ、ニロチニブ、バンデタニブ、バタリニブ(vatalinib)、パゾパニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムス、エベロリムス(RAD001)、ペムラフェニブ(PLX4032/RG7204)、ダブラフェニブ、エンコラフェニブ、又はIKKキナーゼ阻害剤、例えば、SAR-113945、バルドキシロン、BMS-066、BMS-345541、IMD-0354、IMD-2560、もしくはIMD-1041など、又はMEK阻害剤、例えば、セルメチニブ(AZD6244)、及びトラメチニブ(GSK121120212)など);
- (xvi) オーロラキナーゼ阻害剤、例えば、AT9283、バラセルチブ(AZD1152)、TAK-901、MK0457(VX680)、セニセルチブ(R-763)、ダヌセルチブ(PHA-739358)、アリセルチブ(MLN-8237)、又はMP-470;
- (xvii) CDK阻害剤、例えば、AT7519、ロスコビチン、セリシクリブ、アルボシジブ(フ

10

20

30

40

50

ラボピリドール)、ディナシクリブ(SCH-727965)、7-ヒドロキシ-スタウロスポリン(UCN-01)、JNJ-7706621、BMS-387032(別名:SNS-032)、PHA533533、PD332991、ZK-304709、又はAZD-5438;

(xviii)PKA/B阻害剤及びPKB(akt)経路阻害剤、例えば、AKT阻害剤、例えば、KRX-0401(ペリフォシン/NSC 639966)、イパタセルチブ(GDC-0068;RG-7440)、アフレセルチブ(GSK-2110183; 2110183)、MK-2206、MK-8156、AT13148、AZD-5363、リン酸トリシリピン(VQD-002;リン酸トリシリピン水和物(API-2;TCN-P;TCN-PM;VD-0002)、RX-0201、NL-71-101、SR-13668、PX-316、AT13148、AZ-5363、セマフォア(Semaphore)、SF1126、もしくはエンザスタウリンHCl(LY317615)など、又はMTOR阻害剤、例えば、ラパマイシン類似物など、例えば、RAD 001(エベロリムス)、CCI 779(テムシロレムス(temsirolemus))、AP23573及びリダフォロリムス、シロリムス(もとはラパマイシンとして知られる)、AP23841及びAP23573など、カルモジュリン阻害剤、例えば、CBP-501(フォークヘッドトランスロケーション阻害剤)、エンザスタウリンHCl(LY317615)、又はPI3K阻害剤、例えば、ダクトリシブ(BEZ235)、ブパルリシブ(BKM-120;NVP-BKM-120)、BYL719、コバンリシブ(BAY-80-6946)、ZSTK-474、CUDC-907、アピトリシブ(GDC-0980;RG-7422)、ピクチリシブ(ピクトレリシブ、GDC-0941、RG-7321)、GDC-0032、GDC-0068、GSK-2636771、イデラリシブ(かつてのCAL-101、GS 1101、GS-1101)、MLN 1117(INK1117)、MLN0128(INK128)、IPI-145(INK1197)、LY-3023414、イパタセルチブ、アフレセルチブ、MK-2206、MK-8156、LY-3023414、LY294002、SF1126もしくはPI-103、もしくはソノリシブ(sonolisib)(PX-866)など;

(xix)Hsp90阻害剤、例えば、AT13387、ハービマイシン、ゲルダナマイシン(GA)、17-アリルアミノ-17-デスメトキシゲルダナマイシン(17-AAG)、例えば、NSC-330507、Kos-953、及びCNF-1010、17-ジメチルアミノエチルアミノ-17-デスメトキシゲルダナマイシン塩酸塩(17-DMAG)、例えば、NSC-707545及びKos-1022、NVP-AUY922(VER-52296)、NVP-BEP800、CNF-2024(BIIB-021、経口プリン)、ガネテスピブ(STA-9090)、SNX-5422(SC-102112)、又はIPI-504;

(xx)モノクローナル抗体(放射性同位元素、毒素、又は他の薬剤にコンジュゲートしていないもの又はコンジュゲートしたもの)、抗体誘導体及び関連薬剤、例えば、抗CD、抗VEGFR、抗HER2、抗CTLA4、抗PD-1、又は抗EGFR抗体など、例えば、リツキシマブ(CD20)、オフアツムマブ(CD20)、イブリツモマブチウキセタン(CD20)、GA101(CD20)、トシツモマブ(CD20)、エブラツズマブ(CD22)、リンツズマブ(CD33)、ゲムツズマブオゾガマイシン(CD33)、アレムツズマブ(CD52)、ガリキシマブ(CD80)、トラスツズマブ(HER2抗体)、ペルツズマブ(HER2)、トラスツズマブ-DM1(HER2)、エルツマキシマブ(HER2及びCD3)、セツキシマブ(EGFR)、パニツムマブ(EGFR)、ネシツムマブ(EGFR)、ニモツズマブ(EGFR)、ベバシズマブ(VEGF)、カツムクスマブ(catumaxumab)(EpCAM及びCD3)、アバゴボマブ(CA125)、ファーレツズマブ(葉酸受容体)、エロツズマブ(CS1)、デノスマブ(RANKリガンド)、フィギツムマブ(IGF1R)、CP751,871(IGF1R)、マパツズマブ(TRAIL受容体)、metMAB(met)、ミツモマブ(GD3ガングリオシド)、ナブツモマブ・エスタフェナトクス(5T4)、シルツキシマブ(IL6)、又は免疫調節剤、例えば、CTLA-4遮断抗体及び/もしくはPD-1もしくはPD-L1及び/もしくはPD-L2に対する抗体など、例えば、イピリムマブ(CTLA4)、MK-3475(ペンブロリズマブ、かつてのランブロリズマブ、抗PD-1)、ニボルマブ(抗PD-1)、BMS-936559(抗PD-L1)、MPDL320A、AMP-514もしくはMEDI4736(抗PD-L1)、もしくはトレメリマブ(かつてのチシリマブ、CP-675,206、抗CTLA-4);

(xxi)エストロゲン受容体アンタゴニスト又は選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM)又はエストロゲン合成の阻害剤、例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ドロロキシフェン、フェソロデックス、又はラロキシフェン;

(xxii)アロマターゼ阻害剤及び関連薬、例えば、エキセメスタン、アナストロゾール、レトラゾール(letrozole)、テストラクトンアミノグルテチミド、ミトタン、又はボロゾー

10

20

30

40

50

ルなど;

- (xxiii) 抗アンドロゲン薬(すなわち、アンドロゲン受容体アンタゴニスト)及び関連薬剤、例えば、ピカルタミド、ニルタミド、フルタミド、シプロテロン、又はケトコナゾール;
- (xxiv) ホルモン及びその類似物、例えば、メドロキシプロゲステロン、ジエチルスチルベストロール(別名:ジエチルスチルポエストロール)又はオクトレオチドなど;
- (xxv) ステロイド、例えば、ドロモスタノロンプロピオネート、メゲストロールアセテート、ナンドロロン(デカノエート、フェンプロピオネート)、フルオキシメストロン(fluoxymestrone)、又はゴシポール、
- (xxvi) ステロイド性シトクロムP450 17 α -ヒドロキシラーゼ-17,20-リアーゼ阻害剤(CYP17)、例えば、アピラテロン;
- (xxvii) ギナドトロピン放出ホルモンアゴニスト又はアンタゴニスト(GnRAs)、例えば、アバレリックス、ゴセレリン酢酸塩、ヒストレリン酢酸塩、ロイプロリド酢酸塩、トリプトレリン、ブセレリン、又はデスロレリン;
- (xxviii) グルココルチコイド、例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、デキサメタゾン;
- (xxix) 分化誘導薬(differentiating agent)、例えば、レチノイド、レキシノイド、ビタミンD、又はレチノイン酸など、及びレチノイン酸代謝遮断剤(RAMBA)、例えば、アキュテイン、アリトレチノイン、ベキサロテン、又はトレチノイン;
- (xxx) ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えば、ティピファニブ;
- (xxxi) クロマチン標的療法、例えば、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤など、例えば、パノビノスタット、レスミノスタット、アベキシノスタット、ボリノスタット、ロミデプシン、ベリノスタット、エンチノスタット、キシノスタット、プラシノスタット、テフィノスタット、モセチノスタット、ギビノスタット、CUDC-907、CUDC-101、ACY-1215、MGCD-290、EVP-0334、RG-2833、4SC-202、ロミデプシン、AR-42 (Ohio State University)、CG-200745、バルプロ酸、CKD-581、酪酸ナトリウム、スベロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)、デブシペプチド(FR 901228)、ダシノスタット(NVP-LAQ824)、R306465/JNJ-16241199、JNJ-26481585、トリコスタチンA、クラミドシン、A-173、JNJ-MGCD-0103、PXD-101、又はアピシジン;
- (xxxii) プロテアソーム阻害剤、例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、デランゾミブ(CEP-18770)、イキサゾミブ(MLN-9708)、オブロゾミブ(ONX-0912)、又はマリゾミブ;
- (xxxiii) 光線力学薬、例えば、ポルフィマーナトリウム又はテモポルフィン;
- (xxxiv) 海洋生物由来の抗癌剤、例えば、トラベクチジン(trabectedin)など;
- (xxxv) 例えば、ベータ粒子放出同位体(例えば、ヨウ素-131、イットリウム(Yttrium)-90)又はアルファ粒子放出同位体(例えば、ビスマス-213又はアクチニウム-225)を用いる放射免疫療法のための放射標識薬物、例えば、イブリツモマブ又はヨウ素トシツモマブ;
- (xxxvi) テロメラゼ阻害剤、例えば、テロメスタチン;
- (xxxvii) マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、例えば、バチマスタット、マリマスタット、プリノスタット(prinostat)、又はメタスタット(metastat);
- (xxxviii) 組換えインターフェロン(例えば、インターフェロン- γ 及びインターフェロン α など)及びインターロイキン(例えば、インターロイキン2)、例えば、アルデスロイキン、デニロイキンジフチトクス、インターフェロン α 2a、インターフェロン α 2b、又はペグインターフェロン α 2b;
- (xxxix) 選択的免疫応答モジュレーター、例えば、サリドマイド、又はレナリドミド;
- (xl) 治療型ワクチン、例えば、シプロイセル-T(プロベンジ)又はOncoVexなど;
- (xli) サイトカイン活性化剤、ピシバニール、ロムルチド、シゾフィラン、ビルリジン、又はサイモシンなど;
- (xlii) 三酸化ヒ素;
- (xliii) Gタンパク質共役型受容体(GPCR)の阻害剤、例えば、アトラセンタン;
- (xliv) 酵素、例えば、L-アスパラギナーゼ、ペグアスパルガーゼ、ラスブリカーゼ、又

10

20

30

40

50

はペガデマゼなど;

(xlv)DNA修復阻害剤、例えば、PARP阻害剤など、例えば、オラパリブ、ベラパリブ(v elaparib)、イニパリブ、ルカパリブ(AG-014699もしくはPF-01367338)、タラゾパリブ、又はAG-014699;

(xlvi)DNA損傷応答阻害剤、例えば、ATM阻害剤AZD0156 MS3541、ATR阻害剤AZD6738、M4344、M6620、wee1阻害剤AZD1775など;

(xlvii)デスレセプター(例えば、TNF関連アポトーシス誘導リガンド(TRAIL)受容体)のアゴニスト、例えば、マパツズマブ(かつてのHGS-ETR1)、コナツムマブ(かつてのAMG655)、PRO95780、レクサツムマブ、デュラネルミン、CS-1008、アポマブなど、又は組換えTRAILリガンド、例えば、組換えヒトTRAIL/Apo2リガンドなど;

(xlviii)予防剤(補助剤);すなわち、化学療法剤に関連する副作用の一部を低減又は軽減させる薬剤、例えば

-制吐剤、

-化学療法関連好中球減少症を予防又はその期間を低減し、かつ血小板、赤血球、又は白血球細胞のレベル減少から生じる合併症を予防する薬剤、例えば、インターロイキン-11(例えば、オブレルベキン)、エリスロポエチン(EPO)及びその類似物(例えば、ダルベポエチンアルファ)、コロニー刺激因子類似体、例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)(例えば、サルグラモスチム)など、及び顆粒球-コロニー刺激因子(G-CSF)及びその類似物(例えば、フィルグラスチム、ペグフィルグラスチム)、

-骨吸収を阻害する薬剤、例えば、デノスマブ又はビスホスホネートなど、例えば、ゾレドロン酸、ゾレドロン酸、パミドロネート、及びイバンドロネート、

-炎症反応を抑制する薬剤、例えば、デキサメタゾン、プレドニゾン、及びプレドニゾロンなど、

-先端巨大症又は他のまれなホルモン産生腫瘍の患者において成長ホルモン並びにIGF-I(及び他のホルモン)の血中レベルを減少させるのに用いられる薬剤、例えば、ホルモンソマトスタチンの合形成態など、例えば、オクトレオチド酢酸塩、

-葉酸のレベルを低減させる薬物に対する解毒薬、例えば、ロイコボリン又はフォリン酸など、

-疼痛のための薬剤、例えば、オピエート、例えば、モルヒネ、ジアモルヒネ、及びフェンタニルなど、

-非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、例えば、COX-2阻害剤など、例えば、セレコキシブ、エトリコキシブ、及びルミラコキシブ、

-粘膜炎のための薬剤、例えば、パリフェルミン、

-食欲不振、悪液質、浮腫、又はスロモエンボリックエピソード(thromboembolic episode)を含む副作用の治療のための薬剤、例えば、メゲストロールアセテートなどから選択される薬剤のいずれかが挙げられるが、これらに限定されない。

【0182】

一実施態様において、抗がん剤は、組換えインターフェロン(例えば、インターフェロン- γ 及びインターフェロン α など)及びインターロイキン(例えば、インターロイキン2)、例えば、アルデスロイキン、デニロイキンジフチトクス、インターフェロン α 2a、インターフェロン α 2b、又はペグインターフェロン α 2b;インターフェロン- α 2(500 μ /ml)、特に、インターフェロン- β ;並びにシグナル伝達阻害剤、例えば、キナーゼ阻害剤(例えば、EGFR(上皮成長因子受容体)阻害剤、VEGFR(血管内皮増殖因子受容体)阻害剤、PDGFR(血小板由来成長因子受容体)阻害剤、MTKI(マルチターゲットキナーゼ阻害剤)、Raf阻害剤、mTOR阻害剤、例えば、イマチニブメシル酸塩、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ダサチニブ、ラパチニブ、ドボチニブ(dovotinib)、アキシチニブ、ニロチニブ、バンデタニブ、バタリニブ(vatalinib)、パゾパニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムス、エベロリムス(RAD 001)、ペムラフェニブ(PLX4032/RG7204)、ダブラフェニブ、エンコラフェニブ、又はI κ Bキナーゼ阻害剤、例えば、SAR-113945、バルドキソロン、BMS-066、BMS-345541、IMD-0354、IMD-2560、もしくはI

10

20

30

40

50

MD-1041など、又はMEK阻害剤、例えば、セルメチニブ(AZD6244)及びトラメチニブ(GSK121120212)など、特に、Raf阻害剤(例えば、ベムラフェニブ)又はMEK阻害剤(例えば、トラメチニブ)などから選択される。

【0183】

本発明の組合せ中に存在する化合物のそれぞれは、個々に変化する投薬スケジュールで種々の経路によって投与され得る。従って、2つ以上薬剤のそれぞれの用法・用量は、異なっているとしてもよく、それぞれは、同時に又は異なる時点に投与され得る。当業者は、その一般常識によって、用いるべき投薬計画及び組合せ療法を知っているであろう。例えば、本発明の化合物は、それらの既存の組合せレジメンにより投与される1種以上の他の薬剤と組み合わせて用いられ得る。標準的な組合せレジメンの例を、以下に示す。

10

【0184】

タキサン化合物は、有利には、治療過程ごとに、体表面積1平方メートルあたり50~400mg(mg/m^2)、例えば、75~250mg/ m^2 の投薬量で、特に、パクリタキセルについては、約175~250mg/ m^2 の投薬量で、ドセタキセルについては約75~150mg/ m^2 で投与される。

【0185】

カンプトテシン化合物は、有利には、治療過程ごとに、体表面積1平方メートルあたり0.1~400mg(mg/m^2)の投薬量で、例えば、1~300mg/ m^2 、特に、イリノテカンについては、約100~350mg/ m^2 の投薬量で、トポテカンについては、約1~2mg/ m^2 で投与される。

20

【0186】

抗腫瘍ポドフィロトキシン誘導体は、有利には、治療過程ごとに、体表面積1平方メートルあたり30~300mg(mg/m^2)、例えば、50~250mg/ m^2 の投薬量で、特に、エトポシドについては、約35~100mg/ m^2 の投薬量で、テニポシドについては、約50~250mg/ m^2 で投与される。

【0187】

抗腫瘍ビンカアルカロイドは、有利には、治療過程ごとに、体表面積1平方メートルあたり2~30mg(mg/m^2)の投薬量で、特に、ビンブラスチンについては、約3~12mg/ m^2 の投薬量で、ピンクリスチンについては、約1~2mg/ m^2 の投薬量で、ビノレルビンについては、約10~30mg/ m^2 の投薬量で投与される。

30

【0188】

抗腫瘍ヌクレオシド誘導体は、有利には、治療過程ごとに、体表面積1平方メートルあたり200~2500mg(mg/m^2)の投薬量で、例えば、700~1500mg/ m^2 、特に、5-FUについては、200~500mg/ m^2 の投薬量で、ゲムシタビンについては、約800~1200mg/ m^2 の投薬量で、カペシタビンについては、約1000~2500mg/ m^2 で投与される。

【0189】

ナイトロジェンマスタード又はニトロソウレアなどのアルキル化剤は、有利には、治療過程ごとに、体表面積1平方メートルあたり100~500mg(mg/m^2)、例えば、120~200mg/ m^2 の投薬量で、特に、シクロホスファミドについては、約100~500mg/ m^2 の投薬量で、クロラムブシルについては、約0.1~0.2mg/kgの投薬量で、カルムスチンについては、約150~200mg/ m^2 の投薬量で、ロムスチンについては、約100~150mg/ m^2 の投薬量で投与される。

40

【0190】

抗腫瘍アントラサイクリン誘導体は、有利には、治療過程ごとに、体表面積1平方メートルあたり10~75mg(mg/m^2)、例えば、15~60mg/ m^2 の投薬量で、特に、ドキソルビシンについては、約40~75mg/ m^2 の投薬量で、ダウノルビシンについては、約25~45mg/ m^2 の投薬量で、イダルビシンについては、約10~15mg/ m^2 の投薬量で投与される。

【0191】

抗エストロゲン剤は、有利には、個々の薬剤及び治療中の病態に応じて1日あたり約1

50

～100mgの投薬量で投与される。タモキシフェンは、有利には、1日2回、5～50mg、特に、10～20mgの投薬量で経口投与され、治療効果を達成し維持するのに十分な時間この療法が継続される。トレミフェンは、有利には、1日1回、約60mgの投薬量で経口投与され、治療効果を達成し維持するのに十分な時間この療法が継続される。アナストロゾールは、有利には、1日1回、約1mgの投薬量で経口投与される。ドロロキシフェンは、有利には、1日1回、約20～100mgの投薬量で経口投与される。ラロキシフェンは、有利には、1日1回、約60mgの投薬量で経口投与される。エキセメスタン、有利には、1日1回、約25mgの投薬量で経口投与される。

【0192】

抗体は、有利には、体表面積1平方メートルあたり約1～5mg(mg/m^2)の投薬量で、又は異なる場合には当技術分野において公知の投薬量で投与される。トラスツズマブは、有利には、治療過程ごとに、体表面積1平方メートルあたり1～5mg(mg/m^2)、特に、2～4 mg/m^2 の投薬量で投与される。

【0193】

式(I)の化合物が、1、2、3、4種、又はそれを超える他の治療薬剤(特に、1種又は2種、より特定のには、1種)との併用療法で投与される場合、該化合物は、同時に又は順次投与することができる。後者の場合、該2つ以上の化合物は、有利な効果又は相乗効果を達成することを確実にするのに十分な期間の範囲内かつ量及び様式で投与される。順次投与される場合、それらは、短い間隔をあけて(例えば、5～10分の時間)又はより長い間隔で(例えば、1、2、3、4時間又はそれを超える時間あけて、もしくは必要とされる場合にはさらに長い期間あけて)投与することができ、厳密な投薬計画は、治療薬剤(複数可)の性質に相応するものである。これらの投薬は、例えば、治療過程ごとに1回、2回、又はそれを超えて実施され得、これは、例えば、7、14、21、又は28日毎に繰り返され得る。

【0194】

一実施態様において、療法における使用のための医薬品の生産のための式(I)の化合物であって、1、2、3、又は4種の他の治療薬剤と組み合わせて用いられる、前記化合物が提供される。別の実施態様において、式(I)の化合物を含むがんを治療するための医薬品であって、1、2、3、又は4種の他の治療薬剤と組み合わせて用いられる、前記医薬品が提供される。本発明は、がんを患う患者における奏効率を高める又は増すための医薬品の生産のための式(I)の化合物の使用であって、該患者が、1、2、3、又は4種の他の治療薬剤で治療中である、前記使用をさらに提供する。

【0195】

詳細な投与の方法及び順序並びに組合せの各成分のそれぞれの投薬の量及び治療計画は、投与されている個々の他の薬剤及び本発明の化合物、それらの投与経路、治療中の個々の腫瘍、並びに治療中の個々の宿主次第であることが認識されるであろう。最適な投与の方法及び順序並びに投薬の量及び治療計画は、当業者によって、従来の方法と用いて本明細書に記載される情報を考慮して容易に決定されることができる。

【0196】

組合せとして投与される場合の、本発明による化合物と前記1つ以上の他の抗癌剤(複数可)との重量比は、当業者によって決定され得る。当該比並びに厳密な投薬量及び投与頻度は、当業者にとって周知であるように、用いられる個々の本発明による化合物及び他の抗癌剤(複数可)、治療中の個々の病態、治療中の病態の重症度、年齢、体重、性別、食事、投与の時間、及び個々の患者の全身健康状態、投与様式、並びに当該個体が摂取している可能性のある他の薬物次第である。さらに、有効な1日量が、治療される対象の反応次第でかつ/又は本発明の化合物を処方する医師の評価次第で減少又は増加され得ることが明らかである。式(I)の本化合物と別の抗癌剤の特定の重量比は、1/10～10/1、より特定のには、1/5～5/1、さらにより特定のには、1/3～3/1の範囲であり得る。

【0197】

また、本発明の化合物は、放射線療法、光線力学的療法、遺伝子療法;外科手術、及び

制限食などの非化学療法治療と併用して投与される。

【0198】

また、本発明の化合物は、放射線療法及び化学療法のために腫瘍細胞を感作させるという治療的応用を有する。従って、本発明の化合物を、「放射線増感剤」及び/又は「化学療法増感剤」として用いることができ、又は別の「放射線増感剤」及び/又は「化学療法増感剤」と組み合わせて投与することができる。一実施態様において、本発明の化合物は、化学療法増感剤としての使用のためのものである。

【0199】

「放射線増感剤」という用語は、細胞の電離放射線に対する感受性を増加させるためかつ/又は電離放射線で治療可能な疾患の治療を促進するために治療有効量で患者に投与される分子として定義される。

10

【0200】

「化学療法増感剤」という用語は、細胞の化学療法に対する感受性を増加させるためかつ/又は化学療法剤で治療可能な疾患の治療を促進するために治療有効量で患者に投与される分子として定義される。

【0201】

一実施態様において、本発明の化合物は、「放射線増感剤」及び/又は「化学療法増感剤」と共に投与される。一実施態様において、本発明の化合物は、「免疫増感剤」と共に投与される。

【0202】

「免疫増感剤」という用語は、細胞のPolθ阻害剤に対する感受性を増加させるために治療有効量で患者に投与される分子と定義される。

20

【0203】

多くのがん治療プロトコールが、X線の照射と併用して放射線増感剤を現在採用している。X線活性化放射線増感剤の例としては、以下:メトロニダゾール、ミソニダゾール、デスメチルミソニダゾール、ピモニダゾール、エタニダゾール、ニモラゾール、マイトマイシンC、RSU 1069、SR 4233、EO9、RB 6145、ニコチンアミド、5-プロモデオキシウリジン(BUdR)、5-ヨードデオキシウリジン(IUdR)、プロモデオキシシチジン、フルオロデオキシウリジン(FudR)、ヒドロキシ尿素、シスプラチン、並びにこれらの治療上有効な類似体及び誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0204】

がんの光線力学的療法(PDT)は、増感剤の照射活性化因子として可視光を採用している。光線力学的放射線増感剤の例としては、以下:ヘマトポルフィリン誘導体、フォトフリン、ベンゾポルフィリン誘導体、スズエチオポルフィリン、フェオボルビド-a(pheoborbide-a)、バクテリオクロロフィル-a、ナフタロシアニン、フタロシアニン、亜鉛フタロシアニン、並びにこれらの治療上有効な類似体及び誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0205】

放射線増感剤は、これらに限定されないが:本発明の化合物;放射線増感剤の標的細胞への組み込みを促進する化合物;標的細胞への治療用物質、栄養素、及び/又は酸素の流れを制御する化合物;追加の照射を伴って又は伴わずに腫瘍に対して作用する化学療法剤;又はがん又は他の疾患を治療するための他の治療上有効な化合物などの治療的有效量の1つ以上の他の化合物と併用して投与され得る。

40

【0206】

化学療法増感剤は、これらに限定されないが:本発明の化合物;化学療法増感剤の標的細胞への組み込みを促進する化合物;標的細胞への治療用物質、栄養素、及び/又は酸素の流れを制御する化合物;腫瘍に対して作用する化学療法剤、又はがん又は他の疾患を治療するための他の治療上有効な化合物などの治療的有效量の1つ以上の他の化合物と併用して投与され得る。カルシウムアンタゴニスト、例えば、ベラパミルは、抗悪性腫瘍剤との組み合わせで、受け入れられている化学療法剤に抵抗性の腫瘍細胞における化学療法感受性

50

を確立すること及び薬物感受性悪性腫瘍においてそのような化合物の有効性を増強することに有用であることが分かっている。

【0207】

免疫増感剤の例としては、以下:免疫調節剤、例えば、モノクローナル抗体、例えば、免疫チェックポイント抗体など [例えば、CTLA-4遮断抗体並びに/又はPD-1及びPD-L1及び/もしくはPD-L2に対する抗体、例えば、イピリムマブ(CTLA4)、MK-3475(ペンブロリズマブ、かつてのランブロリズマブ、抗PD-1)、ニボルマブ(抗PD-1)、BMS-936559(抗PD-L1)、MPDL320A、AMP-514、もしくはMEDI4736(抗PD-L1)、又はトレメリムマブ(かつてのチシリムマブ(ticilimumab)、CP-675,206、抗CTLA-4)];又はシグナル伝達阻害剤;又はサイトカイン(例えば、組換えインターフェロンなど);又は腫瘍溶解性ウイルス;又は免疫アジュバント(例えば、BCG)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0208】

免疫増感剤は、これらに限定されないが:本発明の化合物;免疫増感剤の標的細胞への組み込みを促進する化合物;標的細胞への治療用物質、栄養素、及び/又は酸素の流れを制御する化合物;腫瘍に作用する治療薬剤、又はがん又は他の疾患を治療するための他の治療上有効な化合物などの治療的有効量の1つ以上の他の化合物と併用して投与され得る。

【0209】

別の化学療法剤との併用療法における使用には、式(I)の化合物及び1、2、3、4種、又はそれを超える他の治療薬剤を、例えば、2、3、4種、又はそれを超える治療薬剤を含有する剤形中に、すなわち、全ての薬剤を含有する単一の医薬組成物中に一緒に製剤化することができる。別の実施態様において、個々の治療薬剤は、個別に製剤化され、任意に、それらの使用のための説明書を含むキットの形態で、一緒に提供され得る。

20

【0210】

一実施態様において、式(I)の化合物と1種以上(例えば、1又は2種)の他の治療薬剤(例えば、上述のような抗癌剤)との組合せが提供される。さらなる実施態様において、本明細書に記載されるPolθ阻害剤と:アピトリシブ、ブパルリシブ、コパンリシブ、ピクチリシブ、ZSTK-474、CUDC-907、GSK-2636771、LY-3023414、イパタセルチブ、アフレルセルチブ、MK-2206、MK-8156、イデラリシブ、BEZ235(ダクトリシブ)、BYL719、GDC-0980、GDC-0941、GDC-0032、及びGDC-0068から選択されるPI3K/AKT経路阻害剤との組合せが提供される。

30

【0211】

別の実施態様において、療法における、例えば、がんの予防又は治療における使用のための1種以上(例えば、1又は2種)の他の治療薬剤(例えば、抗癌剤)との組み合わせで式(I)の化合物が提供される。

【0212】

一実施態様において、医薬組成物は、式(I)の化合物を、医薬として許容し得る担体及び、任意に、1種以上の治療薬剤(複数可)と共に含む。

【0213】

別の実施態様において、本発明は、腫瘍細胞の成長を阻害するための医薬組成物の生産における本発明による組合せの使用に関する。

40

【0214】

さらなる実施態様において、本発明は、式(I)の化合物及び1種以上の抗癌剤を、がんを患う患者の治療における同時、別々、又は逐次の使用のための組み合わせ調製物として含有する製品に関する。

【実施例】

【0215】

(実施例)

ここで、本発明を、以下の実施例に記載される具体的な実施態様を参照して説明するが、本発明は、これらに限定されない。

50

(略語)

【表 1】

aq.	水性	
Bn	ベンジル	
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル	
Cbz	ベンジルオキシカルボニル	
Cy	シクロヘキシル	
dba	ジイベンジリデンアセトン (Diibenzylideneacetone)	10
DCE	1, 2-ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DIBAL-H	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DIPEA	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EtOH	エタノール	
EtOAc	酢酸エチル	20
FA	脂肪酸	
h	時間	
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスフェート	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	
min	分	
Ms	メタンスルホニル	30
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル	
NBS	N-ブロモコハク酸イミド	
NMP	N-メチルピロリジノン	
NMR	核磁気共鳴	
Pd/C	パラジウム / 炭素	
PE	石油エーテル	
rt	室温又は周囲温度	
sat.	飽和溶液	40
SEM	2-(トリメチルシリル)エトキシメチル	

SFC	超臨界流体クロマトグラフィー
T3P	プロパンホスホン無水物
TBAB	テトラブチルアンモニウムブロミド
TBAI	テトラブチルアンモニウムヨード
TBAF	テトラ- <i>n</i> -ブチルアンモニウムフルオリド
TBS	<i>tert</i> -ブチルジメチルシリル
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー
TMS	トリメチルシリル

10

【0216】

(典型的な分取HPLC方法)

HPLCによる試料の精製には、以下のカラム:SunFire C18、Xtimate C18、Phenomenex Gemini、Phenomenex Synergi C18、Phenomenex Luna、Waters Xbridge C18、Boston Prime C18、及びShim-pack C18を通常用いた。用いられた典型的な移動相は、ギ酸(0.1% v/v)又は水酸化アンモニウム(0.05% v/v)などの、酸性又は塩基性いずれかの添加剤を含む水及びMeCNであった。典型的な方法は、95%水:5% MeCNから開始され、5~12分間にわたって水及びMeCNの比率が徐々に極性が低下する方向に変化し、典型的な流速は、25 mL/分であった。質量分析用HPLCでは、用いられた典型的な質量分析計は、100~700 g/molの質量を検出するWaters 3100であった。

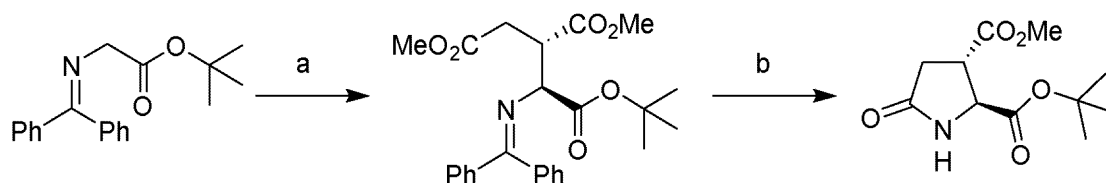
20

【0217】

(中間体1: 2-(*tert*-ブチル) 3-メチル (2*S*,3*S*)-5-オキソピロリジン-2,3-ジカルボキシレート)

30

【化5】



(工程a.)

40

EtOAc(1L)中の*tert*-ブチル 2-((ジフェニルメチレン)アミノ)アセテート(CAS:81477-94-3;100g、339mmol)及びフマル酸ジメチル(CAS:624-49-7;73.2g、508mmol)の溶液に、(S)-2-((2,3-ビス(ジシクロヘキシルアミノ)シクロプロパ-2-エン-1-イリデン)アミノ)プロパン-1-オール(CAS:1808186-23-3、J. S. Banderらの文献Chem. Sci. 2015, 6, 1537に記載されているように調製;18.5g、33.9mmol)を添加した。反応混合物を室温で48時間攪拌した。完了後、反応混合物を蒸発させ、粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc=4/1)によって精製して、1-(*tert*-ブチル) 2,3-ジメチル (1*S*,2*S*)-1-((ジフェニルメチレン)アミノ)プロパン-1,2,3-トリカルボキシレートを無色オイルとして得た(140g、収率94%)。

【0218】

50

(工程b.)

THF(1.4L)中の1-(tert-ブチル) 2,3-ジメチル (1S,2S)-1-((ジフェニルメチレン)アミノ)プロパン-1,2,3-トリカルボキシレート(140g、318.5mmol)の溶液に、15% w/wクエン酸水(1.4L)を添加した。反応混合物を室温で48時間撹拌した。完了後、反応物を、飽和NaHCO₃水でクエンチし、EtOAc(3×1L)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc=3/7)によって精製して、表題化合物を白色固体として得た(70g、収率90%)。

【化6】

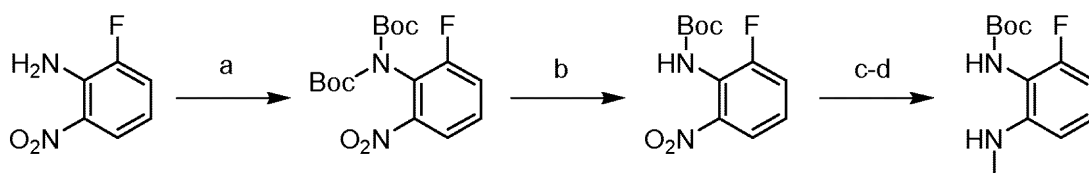
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.63 (br s, 1H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.37 (dt, J = 6.0, 8.0, 9.2 Hz, 1H), 2.76 - 2.55 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

10

【0219】

(中間体2a: tert-ブチル (2-フルオロ-6-(メチルアミノ)フェニル)カルバメート)

【化7】



20

(工程a.)

DCM(500mL)中の2-フルオロ-6-ニトロアニリン(CAS:17809-36-8;100g、641mmol)の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(308g、1.41mol)、TEA(130g、1.28mol)、及びDMAP(7.83g、64.1mmol)を添加した。混合物を、40℃で12時間撹拌した。完了後、反応混合物を、25℃で飽和NH₄Cl水(500mL)でクエンチし、水(500mL)で希釈し、DCM(3×1L)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×500mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をトリチュレート(PE/EtOAc=20/1、500mL)して、tert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル)(2-フルオロ-6-ニトロフェニル)カルバメート(210g、収率92%)を黄色固体として得た。

30

【化8】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 2H), 1.41 (s, 18H).

【0220】

(工程b.)

DCM(2.1L)中のtert-ブチル (tert-ブトキシカルボニル)(2-フルオロ-6-ニトロフェニル)カルバメート(210g、589mmol)の溶液に、TFA(87.4g、766mmol)を添加し、混合物を、25℃で12時間撹拌した。完了後、反応混合物を、飽和Na₂CO₃水(500mL)でクエンチし、水(500mL)で希釈し、DCM(3×1L)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×500mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、tert-ブチル (2-フルオロ-6-ニトロフェニル)カルバメート(145g、収率96%)を黄色固体として得た。

40

【化9】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

【0221】

(工程c.)

MeOH(2L)中のtert-ブチル (2-フルオロ-6-ニトロフェニル)カルバメート(145g、5

50

67 mmol)の溶液に、10% Pd/C (15 g)を添加し、混合物を、H₂雰囲気(15 psi (103 kPa))下25℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、蒸発させて、tert-ブチル(2-アミノ-6-フルオロフェニル)カルバメート(128 g、収率99%)をオフホワイトの固体として得た。

【化10】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.60 - 6.46 (m, 2H), 6.10 (br s, 1H), 4.02 (br s, 2H), 1.51 (s, 9H).

【0222】

10

(工程d.)

MeOH (1.5 L)中のtert-ブチル(2-アミノ-6-フルオロフェニル)カルバメート(128 g、566 mmol)の溶液に、パラホルムアルデヒド(25.5 g、849 mmol)及びナトリウムメトキシド(306 g、5.66 mol)を添加した。反応混合物を、25℃で12時間攪拌した。次いで、NaBH₃CN(107 g、2.83 mol)をゆっくり添加し、25℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を、飽和NH₄Cl水(500 mL)でクエンチし、水(500 mL)で希釈し、EtOAc (3×1 L)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×500 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 10/1)によって精製して、表題化合物(56 g、収率41%)を黄色固体として得た。

【化11】

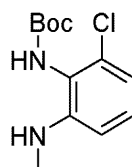
20

m/z ES+ [M+H]⁺ 241.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.14 - 7.07 (m, 1H), 6.50 - 6.43 (m, 2H), 5.81 (br s, 1H), 4.49 (br s, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

【0223】

(中間体2b: tert-ブチル(2-クロロ-6-(メチルアミノ)フェニル)カルバメート)

【化12】



30

表題化合物を、中間体2aと類似の方法で、工程aで2-クロロ-6-ニトロアニリン(CAS: 769-11-9)を用いて調製した。

【化13】

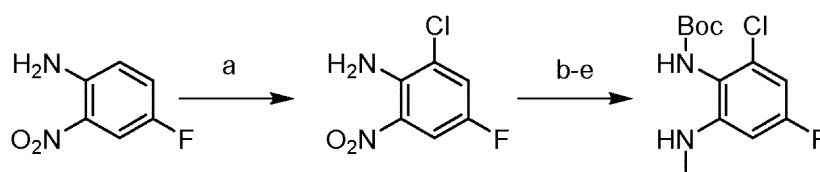
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.91 (br s, 1H), 4.52 (br s, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.51 (s, 9H).

40

【0224】

(中間体3: tert-ブチル(2-クロロ-4-フルオロ-6-(メチルアミノ)フェニル)カルバメート)

【化14】



(工程a.)

50

DMF(330mL)中の4-フルオロ-2-ニトロアニリン(16.5g、106mmol)の溶液に、DMF(330mL)中のN-クロロコハク酸イミド(15.5g、116mmol)を添加し、混合物を、40℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を、25℃で飽和NH₄Cl水(100mL)でクエンチし、水(300mL)で希釈し、EtOAc(3×300mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×200mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=50/1)によって精製して、2-クロロ-4-フルオロ-6-ニトロアニリン(17g、収率84%)を褐色固体として得た。

【化15】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.85 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.2, 3.2 Hz, 1H), 6.44 (br s, 2H).

10

【0225】

(工程b~e.)

これら4つの工程は、中間体2aの工程a~dと類似の方法で行われた。

【化16】

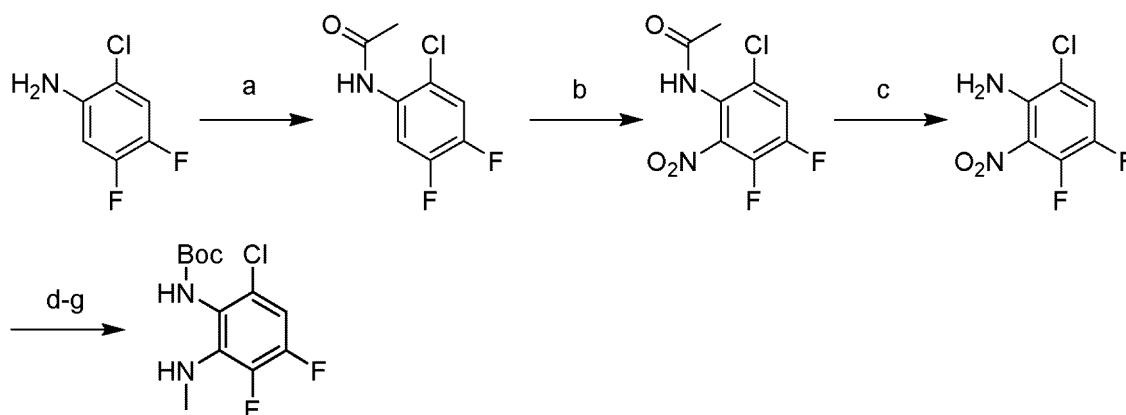
m/z ES+ [M-*t*Bu]⁺ 219.4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.48 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 5.74 (br s, 1H), 4.61 (br s, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

20

【0226】

(中間体4: *tert*-ブチル (6-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-(メチルアミノ)フェニル)カルバメート)

【化17】



30

(工程a.)

EtOAc(400mL)中の2-クロロ-4,5-ジフルオロアニリン(CAS:2613-32-3;19.0g、116mmol)の溶液に、DIPEA(30.0g、232mmol)及び無水酢酸(17.8g、174mmol)を滴加した。混合物を、50℃で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を水(100mL)で希釈し、層を分離した。有機層を、水(3×100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、N-(2-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)アセトアミド(23g、粗体)を褐色固体として得た。

40

【化18】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.38 (dd, *J* = 8.4, 12.4 Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 2.25 (s, 3H).

【0227】

(工程b.)

50

濃 H_2SO_4 (200 mL) 中の N -(2-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)アセトアミド (23.0 g、112 mmol) の溶液に、80% HNO_3 (32.2 g、409 mmol) を 0°C で添加した。混合物を、1時間かけて 25°C まで昇温させた。完了後、反応混合物を、氷水 (600 mL) に注ぎ、 EtOAc (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (3×200 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 3/1$) によって精製して、 N -(6-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-ニトロフェニル)アセトアミド (26.0 g、収率92%) を黄色固体として得た。

【化19】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.54 (dd, $J = 7.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 2.23 (s, 3H).

10

【0228】

(工程c.)

1,4-ジオキサン (250 mL) 中の N -(6-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-ニトロフェニル)アセトアミド (26.0 g、104 mmol) の溶液に、12 M 塩酸水 (17 mL) を添加した。混合物を、 80°C で18時間攪拌した。完了後、反応混合物を水 (60 mL) で希釈し、 EtOAc (2×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、6-クロロ-3,4-ジフルオロ-2-ニトロアニリン (22 g、粗体) を黄色固体として得て、それを、次の工程でそのまま用いた。

【0229】

20

(工程d~g.)

これら4つの工程は、中間体2aの工程a~dと類似の方法で行われた。

【化20】

m/z ES^+ [$\text{M}-t\text{Bu}$] $^+$ 236.7; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 6.64 - 6.59 (m, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.31 (br s, 1H), 3.08 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 1.49 (s, 9H).

【0230】

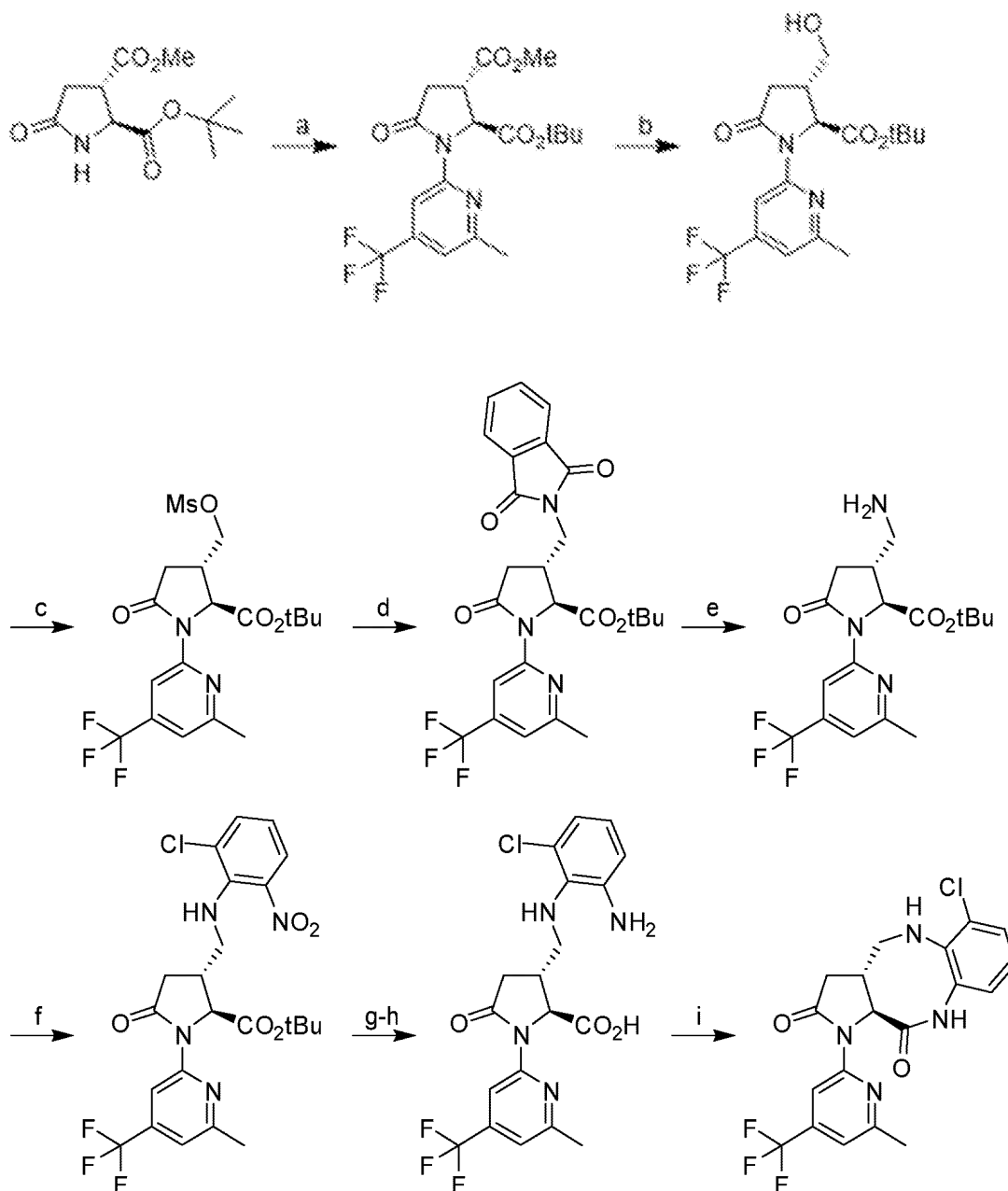
(中間体5: (3aR,11aS)-6-クロロ-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

30

40

50

【化 2 1】



10

20

30

【 0 2 3 1】

(工程 a.)

トルエン(1.4L)中の中間体1(100g、411mmol)、2-ブロモ-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(CAS:451459-17-9;128g、534mmol)、 K_2CO_3 (114g、822mmol)、 CuI (15.7g、82.2mmol)、及び N^1,N^2 -ジメチルエタン-1,2-ジアミン(14.5g、164.4mmol)の混合物を、 N_2 雰囲気下110℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過した。濾過ケーキを、 $EtOAc$ (2L)で洗浄した。合わせた濾液を、水(2L)、ブライン(2L)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(PE/ $EtOAc$ =8/1)によって精製して、2-(tert-ブチル)3-メチル(2*S*,3*S*)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2,3-ジカルボキシレート(108g、収率63%)を黄色固体として得た。

40

50

【化 2 2】

m/z ES+ [M+H]⁺ 403.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.25 - 3.16 (m, 1H), 3.10 - 2.93 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

【0 2 3 2】

(工程 b.)

注:以下のプロセスを、6回の並行するバッチで行った。

THF(450 mL)及びMeOH(50 mL)中の2-(tert-ブチル) 3-メチル (2S,3S)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2,3-ジカルボキシレート(50 g、124 mmol)の溶液に、NaBH₄(7.05 g、186 mmol)を0℃で分割添加した。混合物を、0~5℃で3時間攪拌した。完了後、反応混合物を、飽和NH₄Cl水(3 L)でクエンチし、EtOAc(2×3 L)で抽出した。並行するバッチの有機層を合わせ、ブライン(3 L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、tert-ブチル (2S,3S)-3-(ヒドロキシメチル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート(300 g、粗体)を黄色ゴム質として得た。

10

【化 2 3】

m/z ES+ [M+H]⁺ 375.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.82 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.24 - 2.08 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

20

【0 2 3 3】

(工程 c.)

DCM(1 L)中のtert-ブチル (2S,3S)-3-(ヒドロキシメチル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート(100 g、267 mmol)及びTEA(54.1 g、534 mmol)の溶液に、MsCl(33.7 g、294 mmol)を0℃で滴加した。反応混合物を、20℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を、水(1 L)で希釈した。層を分離し、有機層を、ブライン(3×1 L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲル(100~200メッシュ)のパッドで濾過し、蒸発させて、tert-ブチル (2S,3S)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート(120 g、収率99%)を黄色ゴム質として得た。

30

【化 2 4】

m/z ES+ [M+H]⁺ 453.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.47 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.81 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

【0 2 3 4】

(工程 d.)

NMP(400 mL)中のtert-ブチル (2S,3S)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-3-(((メチルスルホニル)オキシ)メチル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート(50 g、111 mmol)、イソインドリン-1,3-ジオン(16.4 g、112 mmol)、及びK₂CO₃(25.1 g、181 mmol)の混合物を、100℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を、水(1 L)で希釈し、濾過した。濾過ケーキを、EtOAc(1 L)で溶解させ、ブライン(3×1 L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を25℃で12時間トリチュレート(PE/MTBE=1/1、3.0 L)して、tert-ブチル (2S,3R)-3-(((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート(25 g、収率44%)を白色固体として得た。

40

50

【化 2 5】

m/z ES+ [M+H]⁺ 504.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.46 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.80 - 7.73 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.74 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

【 0 2 3 5】

(工程 e.)

注:以下のプロセスを、4回の並行するバッチで行った。

MeOH(250mL)中のtert-ブチル (2S,3R)-3-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート(25.0g、49.7mmol)の溶液に、ヒドラジン・一水和物(85%純度; 4.68g、79.5mmol)を添加した。反応混合物を、N₂雰囲気下70℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を、室温まで冷却し、濾過し、濾液を蒸発させた。並行するバッチから得られた残渣を合わせ、水(1L)で希釈し、EtOAc(2×1L)で抽出し、ブライン(1L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、tert-ブチル (2S,3R)-3-(アミノメチル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート(76g、粗体)を褐色ゴム質として得た。

10

【化 2 6】

m/z ES+ [M+H]⁺ 374.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.01 - 2.85 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.43 - 2.38 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

20

【 0 2 3 6】

(工程 f.)

注:以下のプロセスを、4回の並行するバッチで行った。

EtOH(380mL)及び水(20mL)中のtert-ブチル (2S,3R)-3-(アミノメチル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート(40g、107mmol)、1-クロロ-2-フルオロ-3-ニトロベンゼン(CAS:2106-49-2;17.8g、102mmol)、及びNaHCO₃(18.0g、214mmol)の混合物を、105℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を蒸発させ、EtOAc(5L)で希釈し、水(2L)で洗浄した。並行するバッチの有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィ(PE/EA=10/1)によって精製して、tert-ブチル (2S,3R)-3-(((2-クロロ-6-ニトロフェニル)アミノ)メチル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート(175g、収率77%)を黄色オイルとして得た。

30

【化 2 7】

m/z ES+ [M+H]⁺ 529.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.78 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 4H), 1.36 (s, 9H).

40

【 0 2 3 7】

(工程 g.)

THF(1.1L)中のtert-ブチル (2S,3R)-3-(((2-クロロ-6-ニトロフェニル)アミノ)メチル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート(110g、208mmol)の溶液に、3% Pt-V/C(11g、1.26mmol)を添加した。反応混合物を、H₂(30psi(207kPa))雰囲気下25℃で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、蒸発させて、tert-ブチル (2S,3R)-3-(((2-アミノ-6-クロロ

50

フェニル)アミノ)メチル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート(102g、収率98%)を褐色オイルとして得た。

【化28】

m/z ES+ [M+H]⁺ 499.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.48 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.91 - 6.76 (m, 2H), 6.68 - 6.61 (m, 1H), 4.88 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

【0238】

(工程h.)

注:以下のプロセスを、3回の並行するバッチで行った。

DCM(170mL)中のtert-ブチル (2S,3R)-3-(((2-アミノ-6-クロロフェニル)アミノ)メチル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシレート(34.0g、68.2mmol)の溶液に、1,4-ジオキサン中のHCl(4M、170mL)を添加した。反応混合物を、25℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を、水(1L)で希釈した。反応混合物のpHを、固体のNaOHでpH 5に調整し、次いで、蒸発させて、DCMを除去した。並行するバッチから得られた残渣を合わせ、EtOAc(3×1L)で抽出し、ブライン(1L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、(2S,3R)-3-[(2-アミノ-6-クロロ-アニリノ)メチル]-1-[6-メチル-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸(90g、収率99%)を黄色オイルとして得た。

【化29】

m/z ES+ [M+H]⁺ 442.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.39 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 1H), 6.61 - 6.51 (m, 2H), 4.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.53 - 2.52 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).

【0239】

(工程i.)

注:以下のプロセスを、2回の並行するバッチで行った。

DCM(1800mL)及びEtOAc(600mL)中の(2S,3R)-3-(((2-アミノ-6-クロロフェニル)アミノ)メチル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸(30.0g、67.8mmol)及びDIPEA(17.5g、136mmol)の溶液に、T3P(EtOAc中50%;43.1g、67.8mmol)を添加した。反応混合物を、20℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を、水(500mL)でクエンチし、EtOAc(3×1L)で抽出した。並行するバッチの有機層を合わせ、ブライン(1L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。カラムクロマトグラフィーによる精製(PE/EtOAc/NH₄OH=1/1/0.002)によって、表題化合物(40g、収率67%)をオフホワイトの固体として得た。

【化30】

m/z ES+ [M+H]⁺ 425.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 1H), 3.67 - 3.34 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.36 - 2.21 (m, 1H).

【0240】

(中間体A1: 1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタントリフルオロ酢酸塩)

10

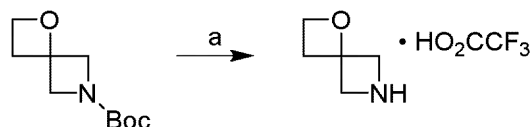
20

30

40

50

【化 3 1】



(工程 a.)

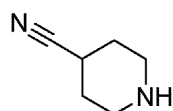
DCM (4 mL) 中の *tert*-ブチル 1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-カルボキシレート (CAS 番号: 1223573-41-8; 100 mg、0.50 mmol) の溶液に、TFA (1.54 g、13.5 mmol) を添加した。反応混合物を、20℃で30分攪拌した。完了後、反応混合物を蒸発させて、表題化合物 (105 mg、収率 98%、TFA) を黄色ゴム質として得て、それを、後の工程でそのまま用いた。

10

【0 2 4 1】

(中間体 A2: ピペリジン-4-カルボニトリル)

【化 3 2】



20

表題化合物を、中間体 A1 と類似の方法で、*tert*-ブチル 4-シアノピペリジン-1-カルボキシレート (CAS: 91419-52-2) を用いて調製した。

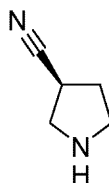
【化 3 3】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.14 - 3.02 (m, 2H), 2.84 - 2.71 (m, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.83 - 1.78 (m, 3H).

【0 2 4 2】

(中間体 A3: (S)-ピロリジン-3-カルボニトリル)

【化 3 4】



30

表題化合物を、中間体 A1 と類似の方法で、*tert*-ブチル (S)-ピロリジン-3-カルボニトリル (CAS: 132945-78-9) を用いて調製した。

【化 3 5】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.27 - 3.19 (m, 3H), 3.15 - 2.97 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 2H).

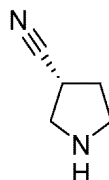
40

【0 2 4 3】

(中間体 A4: (R)-ピロリジン-3-カルボニトリル)

50

【化 3 6】

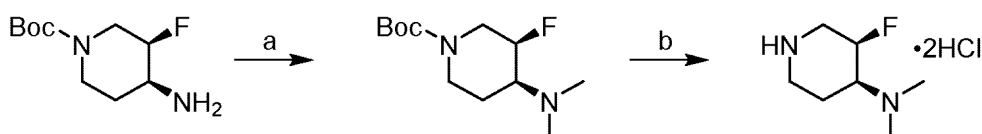


表題化合物を、中間体A1と類似の方法で、*tert*-ブチル (R)-ピロリジン-3-カルボニトリル(CAS:132945-76-7)を用いて調製した。

【0244】

(中間体A5: (3R,4S)-3-フルオロ-N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン・二塩酸塩)

【化 3 7】



(工程a.)

MeOH(2mL)中の*tert*-ブチル (3R,4S)-4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(CAS番号907544-17-6;0.2g、0.92mmol)、パラホルムアルデヒド(550mg、18.3mmol)、及び酢酸(220mg、3.67mmol)の混合物に、 NaBH_3CN (173mg、2.8mmol)を添加した。反応混合物を、25℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣を、飽和 NaHCO_3 水(20mL)で希釈し、水性混合物を、EtOAc(3×20mL)で抽出した。有機層を、ブライン(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、*tert*-ブチル (3R,4S)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(200mg、収率89%)を黄色ゴム質として得た。

【化 3 8】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.06 - 4.79 (m, 1H), 4.60 - 4.38 (m, 1H), 4.33 - 4.12 (m, 1H), 3.67 - 3.28 (m, 1H), 2.95 - 2.77 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.38 - 2.22 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

【0245】

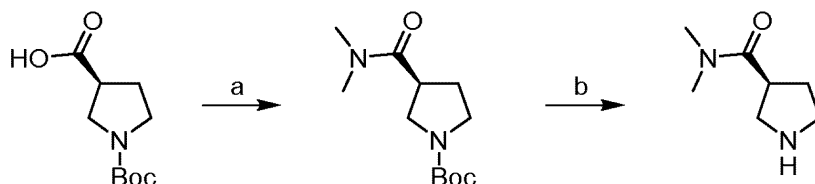
(工程b.)

MeOH中のHCl(4M、2mL)中の*tert*-ブチル (3R,4S)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(90mg、0.37mmol)の混合物を、20℃で30分攪拌した。完了後、反応混合物を蒸発させて、二塩酸塩としての表題化合物(80mg、粗体)を白色固体として得て、それを、後の工程でそのまま用いた。

【0246】

(中間体A6: (S)-N,N-ジメチルピロリジン-3-カルボキシアミド)

【化 3 9】



(工程a.)

DCM(5mL)中の(S)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸(CAS:14

10

20

30

40

50

0148-70-5; 500 mg、2.32 mmol)、HATU (1.06 g、2.79 mmol)、及び DIPEA (900 mg、6.97 mmol) の溶液に、ジメチルアミン塩酸塩 (227 mg、2.79 mmol) を添加し、25°C で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 2/1) によって精製して、tert-ブチル (S)-3-(ジメチルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート (540 mg、収率95%) を無色オイルとして得た。

【化40】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.61 - 3.44 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.16 - 3.12 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

10

【0247】

(工程b.)

本工程は、中間体A1の工程aと類似の方法で行われた。

【化41】

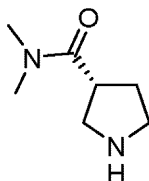
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.56 - 3.30 (m, 5H), 3.03 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.12 - 1.98 (m, 1H).

【0248】

20

(中間体A7: (R)-N,N-ジメチルピロリジン-3-カルボキシアミド)

【化42】



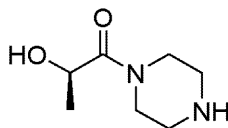
表題化合物を、中間体A6と類似の方法で、(R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸 (CAS: 72925-16-7) を用いて調製した。

30

【0249】

(中間体A8: (R)-2-ヒドロキシ-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン)

【化43】



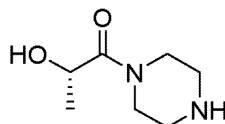
表題化合物を、中間体A6と類似の方法で、工程aでtert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート及び(R)-2-ヒドロキシプロパン酸 (CAS: 10326-41-7) を用いて調製した。
 m/z ES+ $[M+H]^+$ 159.1。

40

【0250】

(中間体A9: (R)-2-ヒドロキシ-1-(ピペラジン-1-イル)プロパン-1-オン)

【化44】



50

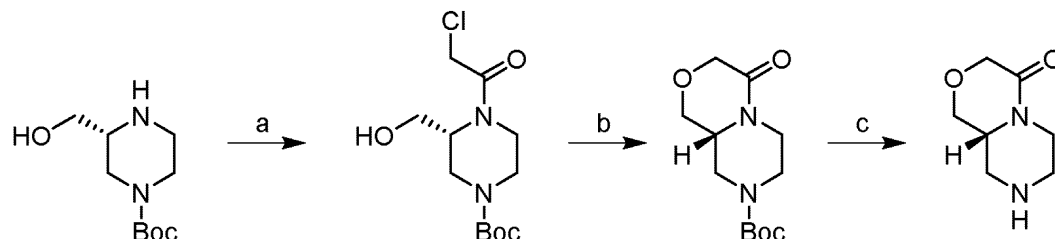
表題化合物を、中間体A6と類似の方法で、工程aでtert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート及び(S)-2-ヒドロキシプロパン酸(CAS:79-33-4)を用いて調製した。

m/z ES+ $[M+H]^+$ 159.2。

【0251】

(中間体A10: (R)-ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-4(3H)-オン)

【化45】



10

(工程a.)

DCM(50mL)中のtert-ブチル (R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(CAS:278788-66-2; 5.2g、24.0mmol)の溶液に、TEA(7.30g、72.1mmol)及び2-クロロアセチルクロリド(4.07g、36.1mmol)を0℃で添加した。混合物を、20℃で3時間攪拌した。完了後、反応混合物を水(60mL)で希釈し、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/1)によって精製して、tert-ブチル (R)-4-(2-クロロアセチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(5.8g、収率82%)を淡黄色オイルとして得た。

20

【化46】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.33 - 4.15 (m, 3H), 4.09 - 3.92 (m, 3H), 3.89 - 3.55 (m, 2H), 3.50 - 3.23 (m, 1H), 3.21 - 2.72 (m, 3H), 1.46 (s, 9H).

【0252】

(工程b.)

THF(10mL)中のtert-ブチル (R)-4-(2-クロロアセチル)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(500mg、1.71mmol)の溶液に、カリウムtert-ブトキシド(230mg、2.05mmol)を添加した。混合物を、25℃で3時間攪拌した。完了後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、tert-ブチル (R)-4-オキソヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-カルボキシレート(400mg、収率92%)を淡黄色オイルとして得た。

30

【化47】

m/z ES+ $[M-tBu]^+$ 201.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 2.91 - 2.58 (m, 2H), 2.08 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

40

【0253】

(工程c.)

本工程は、中間体A1の工程aと類似の方法で行われた。

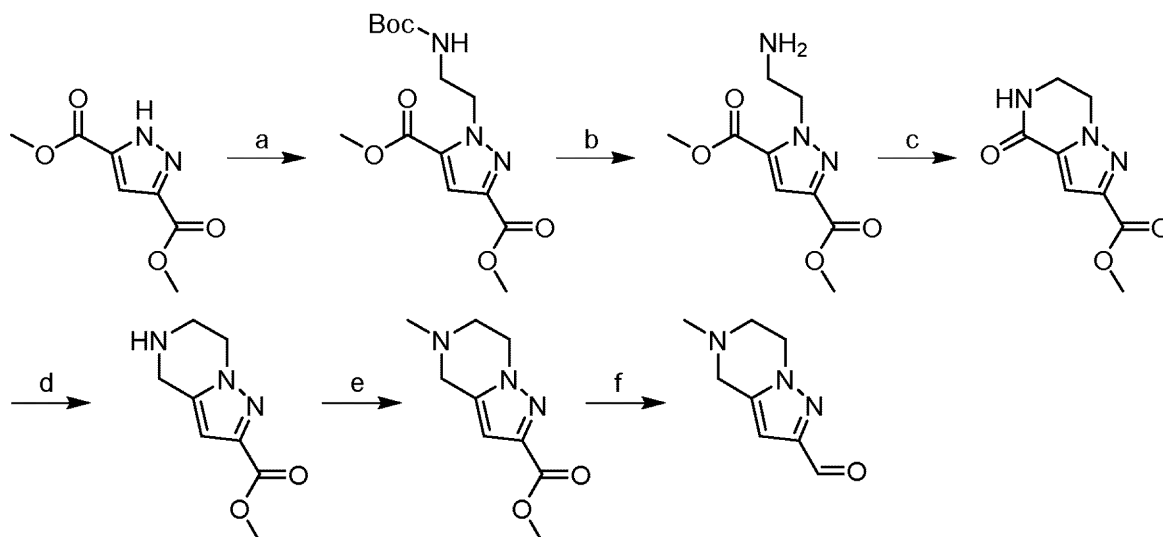
m/z ES+ $[M+H]^+$ 157.1。

【0254】

(中間体B1: 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルバルデヒド)

50

【化 4 8】



10

(工程 a.)

DMF(100mL)中のジメチル 1H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレート(5.0g、27.2 mmol)、tert-ブチル (2-ブロモエチル)カルバメート(7.30g、32.6mmol)、及びK₂CO₃(5.6g、40.7mmol)の混合物を、N₂雰囲気下0℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を、水(100mL)でクエンチし、濾過した。濾過ケーキを、水(50mL)で洗浄して、ジメチル 1-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレート(8.50g、収率96%)を黄色固体として得た。

20

【化 4 9】

m/z ES+ [M+H]⁺ 328.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38 (s, 1H), 4.79 - 4.75 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

【0 2 5 5】

30

(工程 b.)

DCM(10mL)中のジメチル 1-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレート(1g、3.06mmol)及びTFA(6.97g、61.1mmol)の混合物を、N₂雰囲気下25℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を蒸発させて、TFA塩としてのジメチル 1-(2-アミノエチル)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレート(1.0g、収率96%)を黄色オイルとして得た。

m/z ES+ [M+H]⁺ 228.0。

【0 2 5 6】

(工程 c.)

MeCN(100mL)中のジメチル 1-(2-アミノエチル)-1H-ピラゾール-3,5-ジカルボキシレート(TFA塩、1.0g、2.93mmol)及びTEA(2.97g、29.3mmol、4.08mL)の混合物を、N₂雰囲気下60℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を水(100mL)で希釈し、濾過して、メチル 4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート(500mg、収率87%)を白色固体として得た。

40

【化 5 0】

m/z ES+ [M+H]⁺ 196.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.43 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 2H).

【0 2 5 7】

50

(工程d.)

THF(5 mL)中のメチル 4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート(500 mg、2.56 mmol)及びボランジメチルスルフィド錯体の溶液(THF中10 M、1.28 mL)の混合物を、N₂雰囲気下25℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を、0℃でMeOH(10 mL)でクエンチし、さらに2時間攪拌した。混合物を蒸発させて、メチル 4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート(0.5 g、粗体)を黄色オイルとして得た。

m/z ES+ [M+H]⁺ 182.1。

【0258】

(工程e.)

MeOH(10 mL)中のメチル 4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート(400 mg、2.21 mmol)、ホルムアルデヒド(662 mg、22.1 mmol)、及びNaBH₃CN(138 mg、2.21 mmol)の混合物を、N₂雰囲気下25℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=10/1)によって精製して、メチル 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート(130 mg、収率30%)をオフホワイトの固体として得た。

【化51】

m/z ES+ [M+H]⁺ 196.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.52 (s, 1H), 4.15 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 3H).

【0259】

(工程f.)

DCM(2 mL)中のメチル 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-カルボキシレート(130 mg、0.67 mmol)の溶液に、DIBAL-H(トルエン中1 M、2.0 mL)を-78℃で添加し、混合物を-78℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を、-78℃でMeOH(2 mL)でクエンチし、25℃で1時間攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させて、表題化合物(80 mg、収率73%)を黄色オイルとして得た。

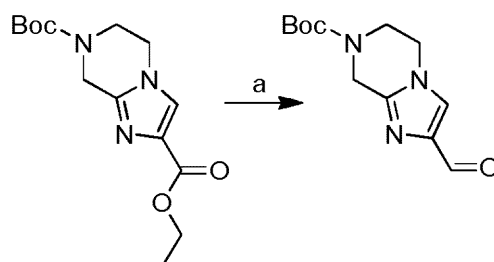
【化52】

m/z ES+ [M+H]⁺ 166.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.95 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.35 - 4.33 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.03 - 3.01 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).

【0260】

(中間体B2: tert-ブチル 2-ホルミル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート)

【化53】



(工程a.)

本工程は、中間体B1の工程fと類似の方法で、7-(tert-ブチル) 2-エチル 5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2,7(8H)-ジカルボキシレート(CAS:1053656-22-6)を用いて行われた。

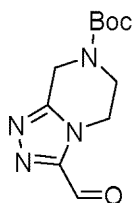
【化 5 4】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.83 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.09 - 4.07 (m, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

【 0 2 6 1】

(中間体B3: *tert*-ブチル 3-ホルミル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-*a*]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート)

【化 5 5】



10

表題化合物を、7-(*tert*-ブチル) 3-エチル 5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-*a*]ピラジン-3,7(8H)-ジカルボキシレート(CAS:1215852-11-1)を用いて中間体B2と類似の方法で調製した。

【化 5 6】

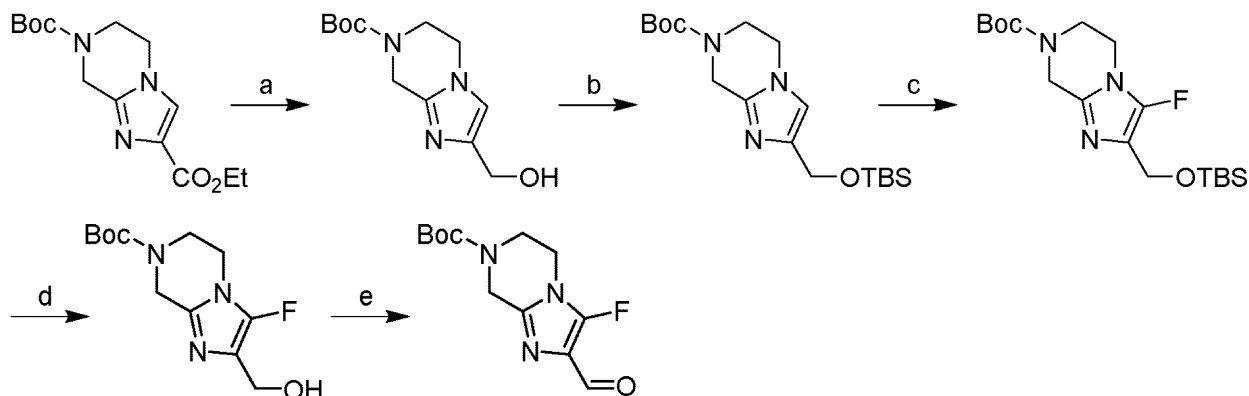
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.10 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.43 - 4.38 (m, 2H), 3.90 - 3.87 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

20

【 0 2 6 2】

(中間体B4: *tert*-ブチル 3-フルオロ-2-ホルミル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート)

【化 5 7】



30

(工程 a.)

THF(16 mL)及びMeOH(1.6 mL)中の7-(*tert*-ブチル) 2-エチル 5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-2,7(8H)-ジカルボキシレート(CAS:1053656-22-6;1.60 g、5.42 mmol)の溶液に、 LiBH_4 (354 mg、16.3 mmol)を0℃で添加した。反応混合物を、20℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を、飽和 NH_4Cl 水(40 mL)でクエンチし、 EtOAc (40 mL)で抽出した。有機層を、ブライン(40 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(EtOAc)によって精製して、*tert*-ブチル 2-(ヒドロキシメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート(0.55 g、収率40%)を白色固体として得た。

40

50

【化 5 8】

m/z ES+ [M+H]⁺ 254.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.81 (s, 1 H) 4.68 (s, 2 H) 4.58 (s, 2 H) 3.93 - 4.00 (m, 2 H) 3.80 - 3.88 (m, 2 H), 2.82 (br s, 1 H), 1.49 (s, 9 H).

【0 2 6 3】

(工程 b.)

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 2-((ヒドロキシメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (0.55 g, 2.17 mmol) 及びイミダゾール (296 mg, 4.34 mmol) の溶液に、TBSCl (491 mg, 3.26 mmol) を添加した。反応混合物を、20℃ で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を水 (30 mL) 及び EtOAc (30 mL) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (2×30 mL) でさらに抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 3/1) で精製して、tert-ブチル 2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (0.76 g、収率 91%) を黄色オイルとして得た。m/z ES+ [M+H]⁺ 368.6。

10

【0 2 6 4】

(工程 c.)

1,4-ジオキサン (10 mL) 中の tert-ブチル 2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (0.66 g, 1.80 mmol) の溶液に、NaHCO₃ (453 mg, 5.39 mmol) 及び Selectfluor (1.27 g, 3.59 mmol) を、N₂ 雰囲気下 5~10℃ で添加した。反応混合物を、40℃ で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を水 (40 mL) で希釈し、EtOAc (40 mL) で抽出した。有機層を、ブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 5/1) によって精製して、tert-ブチル 2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-フルオロ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (100 mg、収率 14%) を黄色ゴム質として得た。

20

m/z ES+ [M+H]⁺ 386.2。

【0 2 6 5】

(工程 d.)

THF (3 mL) 中の tert-ブチル 2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-フルオロ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (170 mg, 0.44 mmol) の溶液に、TBAF (THF 中 1 M, 0.88 mL) を添加した。反応混合物を、20℃ で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL) で抽出した。有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製して、tert-ブチル 3-フルオロ-2-((ヒドロキシメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (70 mg、収率 55%) を黄色オイルとして得た。

30

m/z ES+ [M+H]⁺ 272.1。

【0 2 6 6】

(工程 e.)

DCM (2 mL) 中の tert-ブチル 3-フルオロ-2-((ヒドロキシメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (70 mg, 0.26 mmol) の溶液に、MnO₂ (224 mg, 2.58 mmol) を添加した。反応混合物を、20℃ で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、蒸発させて、表題化合物 (60 mg、収率 86%) を黄色ゴム質として得た。

m/z ES+ [M+H]⁺ 270.1。

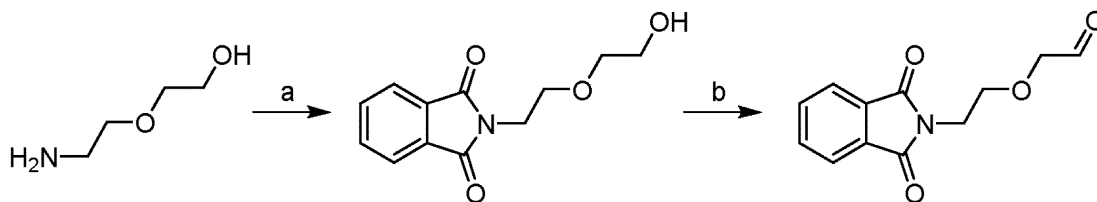
40

【0 2 6 7】

(中間体 B5: 2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)アセトアルデヒド)

50

【化 5 9】



(工程 a.)

トルエン(100mL)中の2-(2-アミノエトキシ)エタノール(CAS:929-06-6;10.0g、95.1mmol)の溶液に、イソベンゾフラン-1,3-ジオン(14.1g、95.1mmol)を添加した。反応混合物を、110℃で4時間攪拌した。完了後、反応混合物を蒸発させた。残渣を、PE/EtOAc(5/1;40mL)でトリチュレートし、濾過して、2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(21g、収率92%)を白色固体として得た。

【化 6 0】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 2H), 2.80 (br s, 1H).

【0 2 6 8】

(工程 b.)

DCM(30mL)中の塩化オキサリル(3.24g、25.5mmol)の溶液に、DCM(5mL)中のDMSO(3.99g、51.0mmol)の溶液を-78℃で滴加した。10分攪拌後、DCM(20mL)中の2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)イソインドリン-1,3-ジオン(2g、8.50mmol)の溶液を滴加した。混合物を、-78℃で30分攪拌し、その後に、TEA(7.74g、76.5mmol)を添加した。反応混合物を、-78℃でさらに30分攪拌した。完了後、反応混合物を、20℃まで温め、水(50mL)を添加した。層を分離し、有機層を、ブライン(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、表題化合物(1.5g、収率76%)を黄色オイルとして得た。

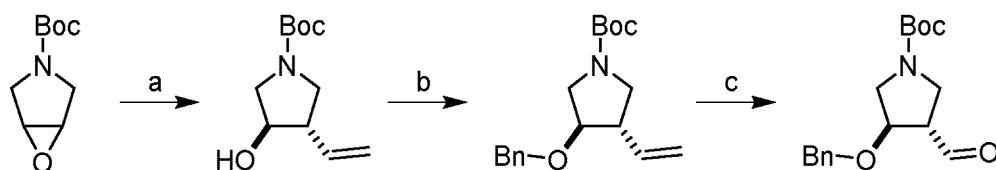
【化 6 1】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.66 (s, 1H), 7.93 - 7.78 (m, 2H), 7.77 - 7.62 (m, 2H), 4.14 - 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 1H), 3.63 - 3.39 (m, 1H).

【0 2 6 9】

(中間体B6: tert-ブチル (rac-trans)-3-(ベンジルオキシ)-4-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート)

【化 6 2】



(工程 a.)

THF(50mL)中のrac-tert-ブチル 6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキシレート(CAS:114214-49-2;5.00g、27.0mmol)、及びCuI(1.03g、5.40mmol)の混合物に、ビニルマグネシウムブロミド(THF中1M、108mL)を-40℃で滴加した。反応混合物を、-10℃まで温め、1時間攪拌した。完了後、反応混合物を、飽和NH

4Cl水(100mL)を0℃でゆっくり添加してクエンチした。水性混合物を、EtOAc(100mL)で抽出し、有機層を、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=5/1)によって精製して、tert-ブチル (rac-trans)-3-ヒドロキシ-4-ビニルピロリジン-1-カルボキシレート(4.3g、収率75%)を無色オイルとして得た。

【化63】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.79 - 5.66 (m, 1H), 5.27 - 5.12 (m, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 2H), 3.32 - 3.19 (m, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

10

【0270】

(工程b.)

THF(8mL)中のNaH(375mg、9.38mmol、鉱油中60%分散物)の混合物に、THF(2mL)中のtert-ブチル (rac-trans)-3-ヒドロキシ-4-ビニルピロリジン-1-カルボキシレート(1g、4.69mmol)の溶液を0℃で添加した。混合物を0℃で30分撹拌した。次いで、ベンジルブロミド(1.20g、7.03mmol)を添加し、反応混合物を25℃でさらに12時間撹拌した。完了後、反応混合物を、飽和NH₄Cl水(50mL)に注ぎ、EtOAc(50mL)で抽出した。有機層を、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=10/1)によって精製して、tert-ブチル (rac-trans)-3-(ベンジルオキシ)-4-ビニルピロリジン-1-カルボキシレート(1.3g、収率88%)を無色オイルとして得た。

20

【化64】

m/z ES+ [M+Na]⁺ 326.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.82 - 5.65 (m, 1H), 5.23 - 5.06 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.71 - 3.52 (m, 2H), 3.44 - 3.19 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

【0271】

(工程c.)

THF(10mL)及び水(5mL)の混合溶媒中のtert-ブチル (rac-trans)-3-(ベンジルオキシ)-4-ビニルピロリジン-1-カルボキシレート(0.95g、3.13mmol)、及びNaIO₄(2.34g、11.0mmol)の溶液に、K₂O₅SO₄・2H₂O(115mg、0.31mmol)を0℃で添加した。反応混合物を、0℃で1時間撹拌した。完了後、飽和Na₂S₂O₃水(50mL)を添加し、混合物を25℃で30分撹拌した。水性混合物を、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和Na₂S₂O₃水(50mL)、飽和NaHCO₃水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/1)によって精製して、表題化合物(0.7g、収率69%)を無色ゴム質として得た。

30

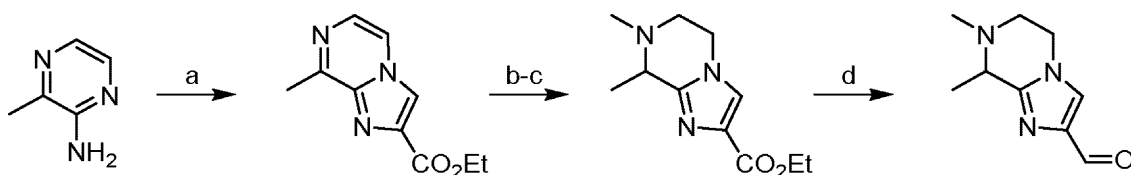
m/z ES+ [M-tBu]⁺ 250.1;

【0272】

(中間体B7: rac-7,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルバルデヒド)

40

【化65】



(工程a.)

1,2-ジメトキシエタン(30mL)中の3-メチルピラジン-2-アミン(CAS:19838-08-5;

50

3.00 g、27.5 mmol) 及びエチル 3-ブromo-2-オキソプロパノエート (6.43 g、33.0 mmol) の混合物を、25℃で16時間攪拌した。完了後、混合物を、0℃まで冷却し、濾過した。濾過ケーキを、EtOH (40 mL) に溶解させ、80℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を0℃まで冷却し、濾過して、エチル 8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキシレート (3.2 g、粗体) を白色固体として得た。

【化 6 6】

m/z ES+ [M+H]⁺ 205.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.86 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

10

【0 2 7 3】

(工程 b.)

EtOH (50 mL) 中のエチル 8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキシレート (2.00 g、9.75 mmol) の溶液に、10% Pd/C (320 mg) を添加した。混合物を、H₂ 雰囲気 (50 Psi (345 kPa)) 下 50℃で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、蒸発させて、エチル 8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキシレート (2 g、粗体) を黄色固体として得た。

【化 6 7】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.67 (s, 1H), 5.01 - 4.97 (m, 1H), 4.73 - 4.62 (m, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

20

【0 2 7 4】

(工程 c.)

DCM (22 mL) 中のエチル 8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキシレート (2.20 g、10.5 mmol) 及びパラホルムアルデヒド (4.27 g、52.6 mmol) の溶液に、NaBH(OAc)₃ (4.46 g、21.0 mmol) を添加した。混合物を、20℃で90分攪拌した。完了後、反応混合物を蒸発させ、逆相フラッシュクロマトグラフィー (水 (0.1% NH₄OH) / MeCN) によって精製して、エチル 7,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキシレート (1.6 g、収率 68%) を無色オイルとして得た。

30

【化 6 8】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.50 (s, 1H), 4.45 - 4.28 (m, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.81 - 2.78 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

【0 2 7 5】

(工程 d.)

DCM (15 mL) 中のエチル 7,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-カルボキシレート (500 mg、2.24 mmol) の溶液に、DIBAL-H (トルエン中 1 M、8.96 mL) を添加した。反応混合物を、-70℃で20分攪拌した。完了後、混合物を、MeOH (1.8 mL) でクエンチし、20℃で30分攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製して、表題化合物 (210 mg、収率 52%) を褐色オイルとして得た。

40

50

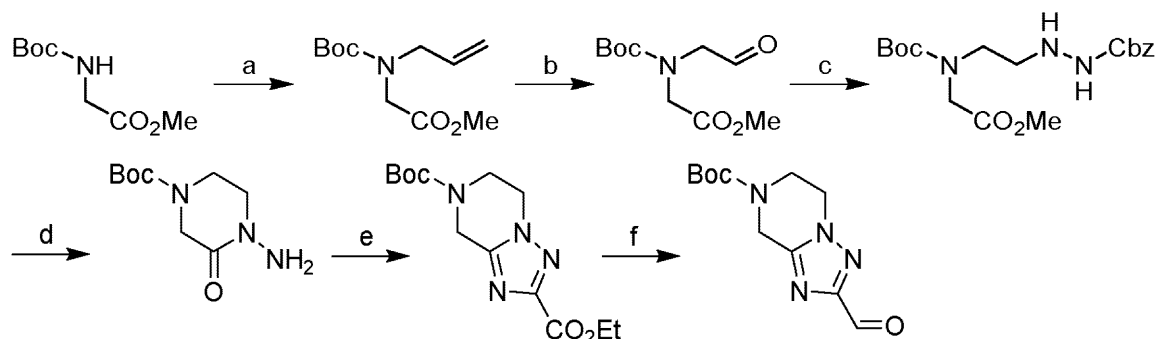
【化 6 9】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.85 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.51 - 3.48 (m, 1H), 3.16 - 3.13 (m, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【 0 2 7 6】

(中間体B8: *tert*-ブチル 2-ホルミル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート)

【化 7 0】



10

20

【 0 2 7 7】

(工程a.)

DMF(100mL)中のNaH(1.59g、39.6mmol、鉱油中60%分散物)の溶液に、メチル(*tert*-ブトキシカルボニル)グリシネート(CAS:31954-27-5;5g、26.4mmol)を0℃で添加した。反応混合物を0℃で30分攪拌し、次いで、3-ブロモプロパ-1-エン(3.20g、26.4mmol)を添加した。反応混合物を、0℃でさらに3時間攪拌した。完了後、反応混合物を、0℃で飽和 NH_4Cl 水(20mL)でクエンチし、次いで、水(100mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=5/1)によって精製して、メチル *N*-アリル-*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)グリシネート(3.0g、収率50%)を無色オイルとして得た。

30

【化 7 1】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.76 - 5.65 (m, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 2H), 3.93 - 3.73 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 1.40 - 1.32 (m, 9H).

【 0 2 7 8】

(工程b.)

THF(5mL)及び水(5mL)中のメチル *N*-アリル-*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)グリシネート(500mg、2.18mmol)、 OsO_4 (55.4mg、0.22mmol)、 NaIO_4 (1.40g、6.54mmol)の混合物を、 N_2 雰囲気下0℃で3時間攪拌した。完了後、混合物を、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水(5mL)でクエンチし、25℃でさらに30分攪拌し、次いで、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水(2×15mL)及びブライン(20mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、メチル *N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*N*-(2-オキソエチル)グリシネート(350mg、1.51mmol、収率69%)を黒色オイルとして得た。

40

50

【化 7 2】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.15 - 3.91 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

【0 2 7 9】

(工程 c.)

MeOH (30 mL) 中のベンジル ヒドラジンカルボキシレート (862 mg、5.19 mmol)、メチル N -(*tert*-ブトキシカルボニル)- N -(2-オキソエチル)グリシネート (1.2 g、5.19 mmol)、 NaBH_3CN (326 mg、5.19 mmol)、4 Å モレキュラーシーブ (300 mg)、及び酢酸 (1.56 g、25.9 mmol) の混合物を、 N_2 雰囲気下 25°C で 6 時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣を、カラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc = 1/1) によって精製して、ベンジル 2-(2-((*tert*-ブトキシカルボニル)(2-メトキシ-2-オキソエチル)アミノ)エチル)ヒドラジン-1-カルボキシレート (1.5 g、収率 76%) を無色オイルとして得た。

10

【化 7 3】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.33 - 7.23 (m, 5H), 7.20 (br s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.95 - 3.77 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.42 - 3.29 (m, 2H), 2.99 - 2.83 (m, 2H), 1.43 - 1.31 (m, 9H).

20

【0 2 8 0】

(工程 d.)

MeOH (30 mL) 中のベンジル 2-(2-((*tert*-ブトキシカルボニル)(2-メトキシ-2-オキソエチル)アミノ)エチル)ヒドラジン-1-カルボキシレート (1.5 g、3.93 mmol) の溶液に、 N_2 雰囲気下 10% Pd/C (150 mg) を添加した。懸濁液を脱気し、 H_2 で 3 回パージした。混合物を、 H_2 雰囲気 (15 Psi (103 kPa)) 下 25°C で 5 時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、蒸発させて、*tert*-ブチル 4-アミノ-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート (0.8 g、収率 95%) を黄色固体として得た。

【化 7 4】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.16 (s, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

30

【0 2 8 1】

(工程 e.)

EtOH (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-アミノ-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート (0.8 g、3.72 mmol)、エチル 2-エトキシ-2-イミノアセテート (CAS: 816-27-3; 540 mg、3.72 mmol) の混合物を脱気し、 N_2 で 3 回パージした。混合物を、 N_2 雰囲気下 25°C で 1 時間攪拌した。完了後、混合物を蒸発させ、逆相フラッシュクロマトグラフィー (水 (0.1% FA)/MeCN) によって精製して、7-(*tert*-ブチル) 2-エチル 5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピラジン-2,7(8H)-ジカルボキシレート (500 mg、収率 45%) を無色オイルとして得た。

40

【化 7 5】

m/z ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297.1; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.81 (s, 2H), 4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.31 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

【0 2 8 2】

(工程 f.)

THF (5 mL) 中の 7-(*tert*-ブチル) 2-エチル 5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*

50

]ピラジン-2,7(8H)-ジカルボキシレート(100mg、0.34mmol)の溶液に、DIBAL-H(トルエン中1M、1.01mL)を添加した。混合物を、-78℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を、-78℃でMeOH(1mL)でクエンチし、次いで、さらに2時間攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させて、表題化合物(60mg、収率71%)を白色固体として得た。

【化76】

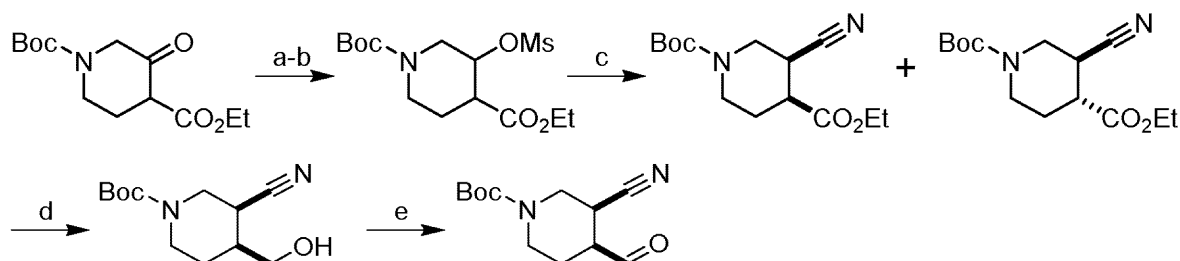
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.01 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.34 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.52 (s, 9H).

【0283】

10

(中間体B9: *tert*-ブチル (*rac*-*cis*)-3-シアノ-4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート)

【化77】



20

(工程a.)

EtOH(60mL)中の1-(*tert*-ブチル) 4-エチル 3-オキソピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(CAS:71233-25-5;10g、36.9mmol)の溶液に、 NaBH_4 (697mg、18.4mmol)を添加した。反応混合物を、20℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を、飽和 NH_4Cl 水(50mL)中にゆっくり添加し、水性混合物を、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(50ml)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=5/1)によって精製して、1-(*tert*-ブチル) 4-エチル 3-ヒドロキシピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(7.5g、収率74%)を無色オイルとして得た。

30

【化78】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 4.31 - 4.15 (m, 4H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 1H), 2.58 - 2.49 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.48 - 1.45 (m, 9H), 1.30 - 1.25 (m, 3H).

【0284】

(工程b.)

DCM(75mL)中の1-(*tert*-ブチル) 4-エチル 3-ヒドロキシピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(7.5g、27.4mmol)及びTEA(11.1g、110mmol)の溶液に、 MsCl (6.29g、54.9mmol)を0℃で添加した。反応混合物を、20℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を水(50mL)で希釈し、DCM(100mL)で抽出した。有機層を、ブライン(50mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、1-(*tert*-ブチル) 4-エチル 3-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(9.6g、粗体)を黄色オイルとして得た。

40

m/z ES+ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 374.0。

【0285】

(工程c.)

MeCN(90mL)中の1-(*tert*-ブチル) 4-エチル 3-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリ

50

ジン-1,4-ジカルボキシレート(9.6g、27.3mmol)、TBAF(THF中1M、41.0mL)、及びトリメチルシリルシアニド(4.07g、41.0mmol)の混合物を、80℃で12時間撹拌した。完了後、反応混合物を水(40mL)で希釈し、EtOAc(3×40mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=5/1)によって精製して、2種の異性体を得た。

【0286】

1番目に溶出した異性体は、2D NMRによって、黄色オイルとしての1-(tert-ブチル)4-エチル (rac-trans)-3-シアノピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(1.4g、収率18%)であることが確認された。

【化79】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.27 - 4.21 (m, 3H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.28 - 3.10 (m, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.06 - 2.04 (m, 1H), 1.70 - 1.65 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.32 - 1.27 (m, 3H).

【0287】

2番目に溶出した異性体は、2D NMRによって、黄色オイルとしての1-(tert-ブチル)4-エチル (rac-cis)-3-シアノピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(5g、粗体)であることが確認された。

【化80】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 3H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.95 - 2.68 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.05 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.32 - 1.28 (m, 3H).

【0288】

(工程d.)

THF(8mL)及びMeOH(1mL)中の1-(tert-ブチル)4-エチル (rac-cis)-3-シアノピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(0.8g、2.83mmol)の溶液に、LiBH₄(185mg、8.5mmol)を添加し、混合物を、10℃で12時間撹拌した。完了後、混合物を、飽和NH₄Cl水(0.2mL)でクエンチし、EtOAc(30mL)で希釈し、濾過し、蒸発させた。残渣を、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/3)によって精製して、tert-ブチル (rac-cis)-3-シアノ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(500mg、収率73%)を無色オイルとして得た。

【化81】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4.50 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.92 - 2.73 (m, 1H), 2.72 - 2.54 (m, 1H), 1.89 - 1.86 (m, 1H), 1.56 - 1.52 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

【0289】

(工程e.)

DCM(10mL)中のtert-ブチル (rac-cis)-3-シアノ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(450mg、1.87mmol)の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン(1.59g、3.75mmol)を添加し、混合物を、15℃で1時間撹拌した。完了後、混合物を濾過し、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/1)によって精製して、表題化合物(434mg、粗体)を黄色オイルとして得て、それを、後の工程でそのまま用いた。

【0290】

(中間体B10: tert-ブチル (R)-3-(2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート)

10

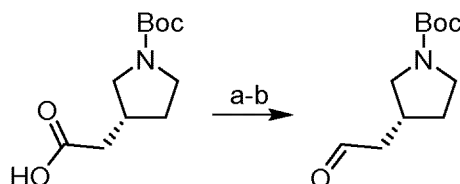
20

30

40

50

【化 8 2】



(工程 a.)

THF(10 mL)中の(R)-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イル)酢酸(CAS : 204688-60-8; 1.00 g、4.36 mmol)の溶液に、ボランテトラヒドロフラン錯体(THF 中1 M、5.23 mL)の溶液を0℃で添加した。反応混合物を、20℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を、10% NaOH水(2 mL)でクエンチした。反応混合物を水(30 mL)で希釈し、EtOAc(30 mL)で抽出した。有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、tert-ブチル (R)-3-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.93 g、収率99%)を無色オイルとして得た。

10

【化 8 3】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.74 - 3.66 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.49 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.45 - 1.42 (m, 1H).

20

【0 2 9 1】

(工程 b.)

DCM(3 mL)中のtert-ブチル (R)-3-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(0.3 g、1.39 mmol)の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン(1.18 g、2.79 mmol)を添加した。反応混合物を、20℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物のpHを、飽和NaHCO₃水(20 mL)でpH 約9に調整した。層を分離し、有機層を、ブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc = 3/1)によって精製して、表題化合物(150 mg、収率50%)を無色オイルとして得た。

【化 8 4】

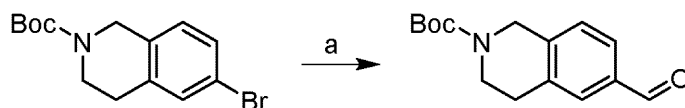
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.79 (s, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 3H), 2.11 - 2.08 (m, 1H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

30

【0 2 9 2】

(中間体 B 11: tert-ブチル 6-ホルミル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート)

【化 8 5】



40

(工程 a.)

DMF(20 mL)中のtert-ブチル 6-ブromo-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート(CAS: 893566-74-0; 1.0 g、3.20 mmol)、N-ホルミルサッカリン(CAS: 50978-45-5; 1.35 g、6.41 mmol)、Pd(OAc)₂(58 mg、0.26 mmol)、1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(CAS: 7688-25-7; 163 mg、0.38 mmol)、トリエチルシラン(819 mg、7.05 mmol)、及びNa₂CO₃(848 mg、8.01 mmol)の混合物を、N₂雰囲気下

50

80℃で16時間撹拌した。完了後、反応混合物を濾過し、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=5/1)によって精製して、表題化合物(100mg、収率11%)を無色オイルとして得た。

【化86】

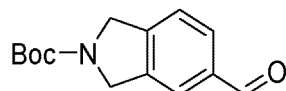
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.90 (s, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

【0293】

(中間体B12: tert-ブチル 5-ホルミルイソインドリン-2-カルボキシレート)

10

【化87】



表題化合物を、中間体B11と類似の方法で、tert-ブチル 5-ブロモイソインドリン-2-カルボキシレート(CAS:201940-08-1)を用いて調製した。

【化88】

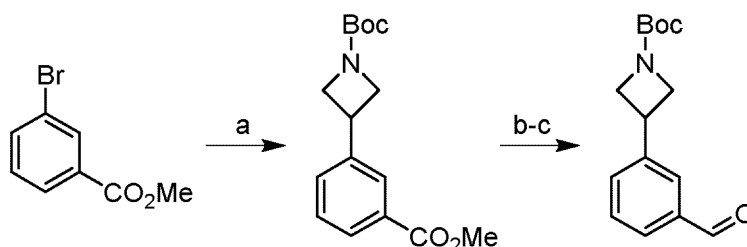
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.00 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 4.75 - 4.72 (m, 4H), 1.52 (s, 9H).

20

【0294】

(中間体B13: tert-ブチル 3-(3-ホルミルフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート)

【化89】



30

(工程a.)

1,2-ジメトキシエタン(50mL)中のメチル 3-ブロモベンゾエート(500mg、2.33mmol)、tert-ブチル 3-ブロモアゼチジン-1-カルボキシレート(714mg、3.02mmol)、(Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy))PF₆(CAS:870987-63-6;26mg、0.023mmol)、[4,4'-ビス(1,1-ジメチルエチル)-2,2'-ビピリジン]ニッケル(II)ジクロリド(CAS:1034901-50-2;4.6mg、0.012mmol)、トリス(トリメチルシリル)シラン(CAS:1873-77-4;578mg、2.33mmol)、及びNa₂CO₃(493mg、4.65mmol)の混合物を脱気し、N₂で3回パージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下25℃で14時間撹拌した。完了後、反応混合物を濾過し、蒸発させた。残渣を、水(20mL)で希釈し、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=9/1)によって精製して、tert-ブチル 3-(3-(メトキシカルボニル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート(590mg、収率75%)を淡黄色オイルとして得た。

40

50

【化 9 0】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.00 - 7.98 (m, 1H), 7.95 - 7.92 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 4.35 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.00 - 3.97 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

【 0 2 9 5】

(工程 b.)

DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(3-(メトキシカルボニル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.34 mmol) の混合物を脱気し、 N_2 で 3 回パージした。DIBAL-H (トルエン中 1 M、1.03 mL) を添加し、反応混合物を、 N_2 雰囲気下 -60°C で 1 時間攪拌した。完了後、反応混合物を、 -60°C で MeOH (0.5 mL) でクエンチし、濾過し、蒸発させて、*tert*-ブチル 3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート (90 mg、粗体) を淡黄色オイルとして得た。

10

【化 9 1】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.33 - 4.30 (m, 2H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.84 - 3.68 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

【 0 2 9 6】

(工程 c.)

DCM (1 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート (90 mg、0.34 mmol) の溶液に、 MnO_2 (594 mg、6.84 mmol) を添加した。混合物を、 25°C で 16 時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、蒸発させて、表題化合物 (70 mg、粗体) を淡黄色オイルとして得た。

20

【化 9 2】

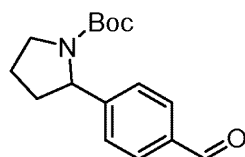
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.04 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 2H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 4.03 - 3.96 (m, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

30

【 0 2 9 7】

(中間体 B 14: *tert*-ブチル 2-(4-ホルミルフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート)

【化 9 3】



表題化合物を、中間体 B 13 と類似の方法で、工程 a でメチル 4-ブロモベンゾエート及び (*tert*-ブトキシカルボニル)プロリン (CAS: 59433-50-0) を用いて調製した。

40

【化 9 4】

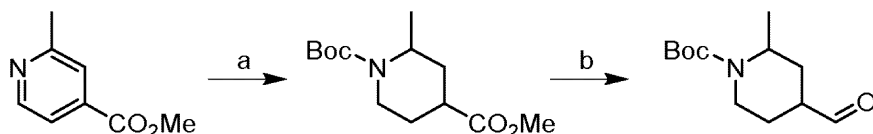
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.00 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.00 - 4.83 (m, 1H), 3.66 - 3.64 (m, 2H), 2.39 - 2.37 (m, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 3H), 1.48 - 1.17 (m, 9H).

【 0 2 9 8】

(中間体 B 15: *tert*-ブチル 4-ホルミル-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート)

50

【化 9 5】



(工程 a.)

酢酸(20 mL)中の2-メチルイソニコチン酸メチル(2.00 g、13.2 mmol)の溶液に、PtO₂(451 mg、1.98 mmol)を添加した。混合物を、H₂雰囲気(3 MPa)下40℃で2日間撹拌した。完了後、混合物を濾過し、蒸発させた。残渣を、水(50 mL)に溶解させ、次いで、K₂CO₃(5.34 g、38.7 mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(5.63 g、25.8 mmol)を添加し、反応混合物を、20℃で12時間撹拌した。完了後、混合物を、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(100 mL)で洗浄し、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=20/1)によって精製して、1-(tert-ブチル) 4-メチル 2-メチルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(2.4 g、収率72%)を無色オイルとして得た。
m/z ES+ [M-tBu]⁺ 201.9。

10

【0 2 9 9】

(工程 b.)

DCM(15 mL)中の1-(tert-ブチル) 4-メチル 2-メチルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート(600 mg、2.33 mmol)の溶液に、DIBAL-H(トルエン中1 M、7.0 mL)を添加した。反応混合物を-70℃で1時間撹拌した。完了後、混合物を、MeOH(2 mL)でクエンチし、20℃でさらに30分で撹拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させて、表題化合物(420 mg、収率79%)を無色オイルとして得た。

20

【化 9 6】

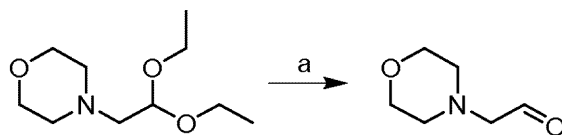
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.82 (s, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.05 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

【0 3 0 0】

30

(中間体 B16: 2-モルホリノアセトアルデヒド)

【化 9 7】



(工程 a.)

水(2 mL)中の4-(2,2-ジエトキシエチル)モルホリン(CAS:3616-59-9; 500 mg、2.46 mmol)及び12 M HCl(2.05 mL)の混合物を脱気し、N₂で3回ページした。反応混合物を、N₂雰囲気下80℃で1時間撹拌した。完了後、反応混合物を蒸発させて、表題化合物(317 mg、収率100%)を無色固体として得た。

40

【化 9 8】

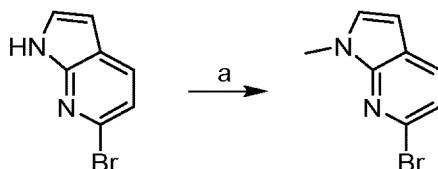
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.21 (s, 1H), 4.24 - 3.93 (m, 4H), 3.69 - 3.33 (m, 6H).

【0 3 0 1】

(中間体 C1: 6-ブロモ-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン)

50

【化 9 9】



(工程 a.)

DMF(10 mL)中の6-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(CAS:143468-13-7;0.8 g、4.06 mmol)の溶液に、NaH(324 mg、8.12 mmol、鉱油中60%分散物)を0℃で添加し、混合物を30分攪拌した。次いで、ヨウ化メチル(1.15 g、8.12 mmol)を添加し、反応混合物を、20℃で12時間攪拌した。完了後、混合物を、水(50 mL)でクエンチし、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(50 mL)で洗浄し、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=10/1)によって精製して、表題化合物(0.7 g、収率81%)を黄色オイルとして得た。

【化 1 0 0】

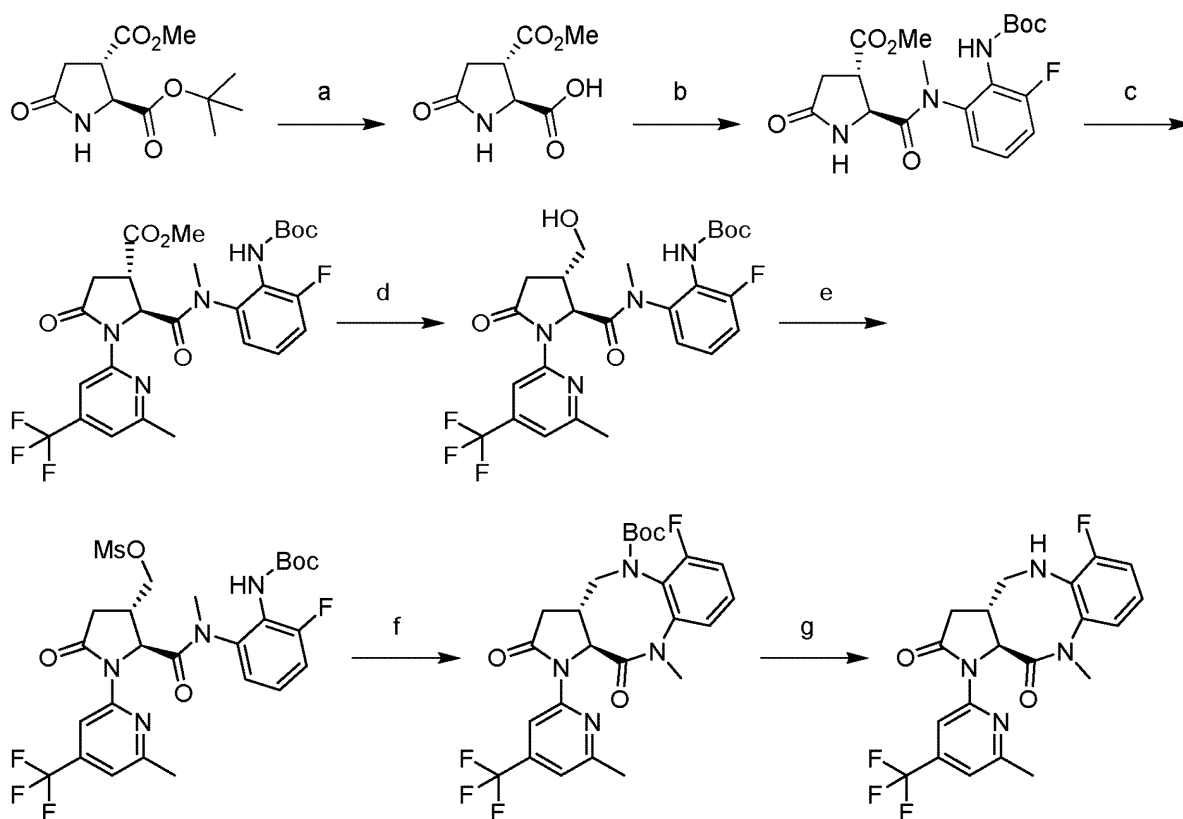
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H).

【0 3 0 2】

(実施例 1)

(3aR,11aS)-6-フルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化 1 0 1】



(工程 a.)

中間体1(40.0g、164mmol)及びTFA(250mL)の混合物を、N₂雰囲気下25℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を蒸発させた。残渣を60分トリチュレート(PE/EtOAc=10/1)した。懸濁液を濾過して、(2S,3S)-3-(メトキシカルボニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸(27.0g、収率87%)を白色固体として得た。

【化102】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.13 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 4.26 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.36 - 2.32 (m, 1H).

【0303】

(工程b.)

MeCN(50mL)中の(2S,3S)-3-(メトキシカルボニル)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸(5g、26.7mmol)の溶液に、Ghosez試薬(CAS:26189-59-3;3.93g、29.3mmol)を0℃で添加した。混合物を、室温で1時間攪拌し、次いで、MeCN(50mL)中の中間体2a(6.42g、26.7mmol)及びN,N-ジメチルピリジン-2-アミン(6.53g、53.4mmol)の混合物に0℃で滴加した。反応混合物を0℃で30分攪拌した。完了後、混合物を、水(6mL)でクエンチし、次いで、蒸発させて、MeCNを除去した。残渣を、追加の水(35mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=0/1)によって精製して、メチル(2S,3S)-2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェニル)(メチル)カルバモイル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキシレート(8.7g、収率78%)を白色固体として得た。

【化103】

m/z ES+ [M+H]⁺ 410.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.29 (s, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 - 6.43 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 3H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.25 - 3.18 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.61 - 2.43 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

【0304】

(工程c.)

1,4-ジオキサン(220mL)中のメチル(2S,3S)-2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェニル)(メチル)カルバモイル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキシレート(22.0g、53.7mmol)、2-ブromo-6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン(CAS:451459-17-9;15.4g、64.4mmol)、Pd₂(dba)₃(4.92g、5.37mmol)、キサントホス(6.22g、10.7mmol)、及びK₂CO₃(18.5g、134mmol)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージした。反応混合物を、N₂雰囲気下100℃で3時間攪拌した。完了後、混合物を濾過し、蒸発させ、次いで、水(150mL)を添加し、混合物を、EtOAc(3×170mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(300mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/1)によって精製して、メチル(2S,3S)-2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェニル)(メチル)カルバモイル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキシレート(27.7g、収率89%)を黄色固体として得た。

【化104】

m/z ES+ [M+H]⁺ 569.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.14 - 3.08 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

【0305】

(工程d.)

10

20

30

40

50

THF(530mL)及びMeOH(53mL)中の((2S,3S)-2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェニル)(メチル)カルバモイル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキシレート(53.4g、93.9mmol)の溶液に、NaBH₄(7.11g、187mmol)を0℃で分割添加した。反応混合物を、20℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を、飽和NH₄Cl水(50mL)でゆっくりクエンチした。混合物を、さらに30分攪拌し、次いで、蒸発させた。水(200mL)を添加し、混合物を、EtOAc(3×250mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(500mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=0/1)によって精製して、tert-ブチル (2-フルオロ-6-((2S,3S)-3-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシアミド)フェニル)カルバメート(47g、収率93%)を黄色固体として得た。

10

【化105】

m/z ES+ [M+H]⁺ 541.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.60 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.41 - 3.39 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.09 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H).

【0306】

(工程e.)

DCM(500mL)中のtert-ブチル (2-フルオロ-6-((2S,3S)-3-(ヒドロキシメチル)-N-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-2-カルボキシアミド)フェニル)カルバメート(47.0g、86.9mmol)の溶液に、TEA(35.2g、347mmol)を0℃で添加した。次いで、MsCl(14.9g、130mmol)を0℃で滴加し、反応混合物を、0℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を、水(400mL)でクエンチし、EtOAc(2×400mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(800mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、((2S,3S)-2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェニル)(メチル)カルバモイル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-3-イル)メチル メタンスルホネート(52.0g、収率98%)を黄色固体として得た。

20

30

m/z ES+ [M+H]⁺ 619.1。

【0307】

(工程f.)

NMP(400mL)中の((2S,3S)-2-((2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェニル)(メチル)カルバモイル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-オキソピロリジン-3-イル)メチル メタンスルホネート(26.0g、42.0mmol)の溶液に、K₃PO₄(26.7g、126mmol)を添加した。混合物を、60℃で12時間攪拌した。完了後、混合物を、水(1.2L)で希釈し、EtOAc(3×800mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(2×1L)、ブライン(2×1L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=3/1)によって精製して、tert-ブチル (3aR,11aS)-6-フルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-カルボキシレート(31.0g、収率67%)を黄色固体として得た。

40

m/z ES+ [M+H]⁺ 523.0。

【0308】

(工程g.)

DCM(320mL)中のtert-ブチル (3aR,11aS)-6-フルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-カルボキシレート(31.0g、59.3mmol)の溶液に、TFA(123g、1.08mol)を添加した。混合物を、20℃で2時間

50

攪拌した。完了後、混合物のpHを、飽和NaHCO₃水でpH 8に調整した。有機層を分離し、水層をEtOAc(3×600mL)でさらに抽出した。合わせた有機層を、ブライン(2×500mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、表題化合物(22.3g、収率90%)を黄色固体として得た。

【化106】

m/z ES+ [M+H]⁺ 423.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.87 - 2.70 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 1H).

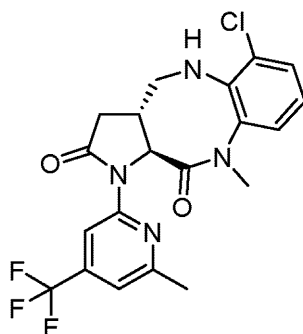
10

【0309】

(実施例2)

(3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化107】



20

表題化合物を、実施例1と類似の方法で、工程bで中間体2bを用いて調製した。

【化108】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 13.2, 4.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.93 - 2.74 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 1H).

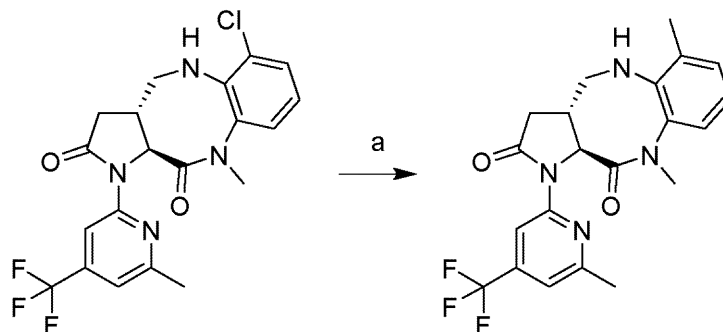
30

【0310】

(実施例3)

((3aR,11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化109】



40

50

(工程a.)

トルエン(15 mL)中の実施例2(1.00 g、2.28 mmol)、メチルボロン酸(2.73 g、45.6 mmol)、 Cs_2CO_3 (2.23 g、6.84 mmol)、及びXPhos-Pd-G2(CAS:1310584-14-5; 179 mg、0.23 mmol)の混合物を、 N_2 雰囲気下110℃で3時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣を、水(30 mL)及びEtOAc(20 mL)で希釈し、層を分離した。水層を、EtOAc(2×50 mL)でさらに抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/3)によって精製して、表題化合物(580 mg、収率60%)を白色固体として得た。

【化110】

m/z ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418.9; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 1H).

10

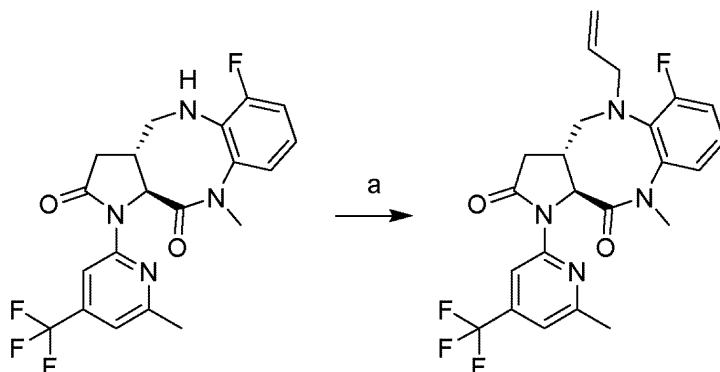
【0311】

(実施例4)

((3aR,11aS)-5-アрил-6-フルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化111】

20



30

(工程a.)

DMF(70 mL)中の実施例1(7.6 g、17.9 mmol)、 Na_2CO_3 (5.72 g、53.9 mmol)、TBAB(580 mg、1.80 mmol)の混合物を脱気し、 N_2 で3回パージし、次いで、3-ブロモプロパ-1-エン(8.71 g、71.9 mmol)を、20℃で滴加した。混合物を、 N_2 雰囲気下100℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を水(200 mL)で希釈し、EtOAc(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(3×200 mL)、ブライン(2×200 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=5/1)によって精製して、表題化合物(7 g、収率82%)を黄色固体として得た。

【化112】

40

m/z ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.2; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.78 - 5.65 (m, 1H), 5.23 - 5.18 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 1H).

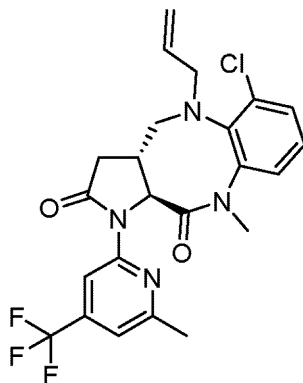
【0312】

(実施例5)

((3aR,11aS)-5-アрил-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピ

50

リジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)
【化113】



10

表題化合物を、実施例4と類似の方法で、実施例2を用いて調製した。

【化114】

m/z ES+ [M+H]⁺ 479.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.79 - 5.70 (m, 1H), 5.23 - 5.18 (m, 1H), 5.10 - 5.07 (m, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.25 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 1H).

20

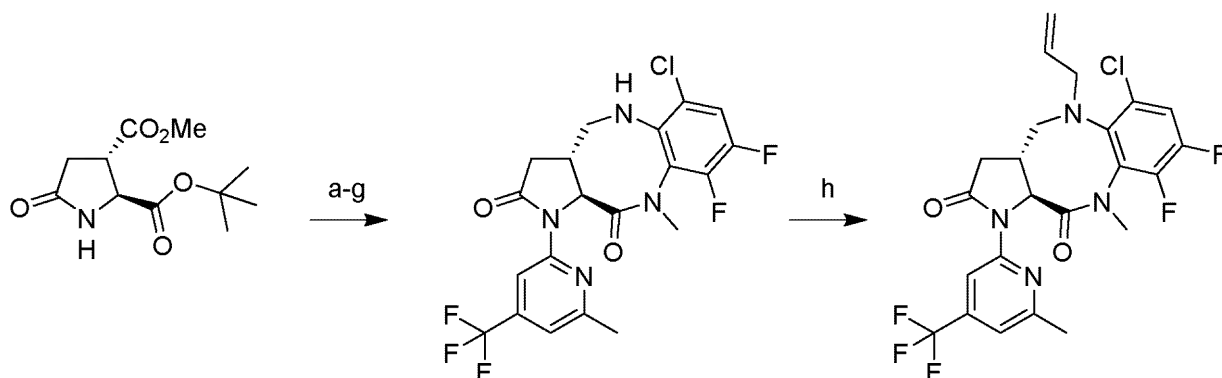
【0313】

(実施例6)

((3aR,11aS)-5-アリル-6-クロロ-8,9-ジフルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化115】

30



40

(工程a~g.)

これら7つの工程は、実施例1と類似の方法で、工程bで中間体4を用いて行われた。

m/z ES+ [M+H]⁺ 475.0。

【0314】

(工程h.)

本工程は、実施例4と類似の方法で行われた。

50

【化 1 1 6】

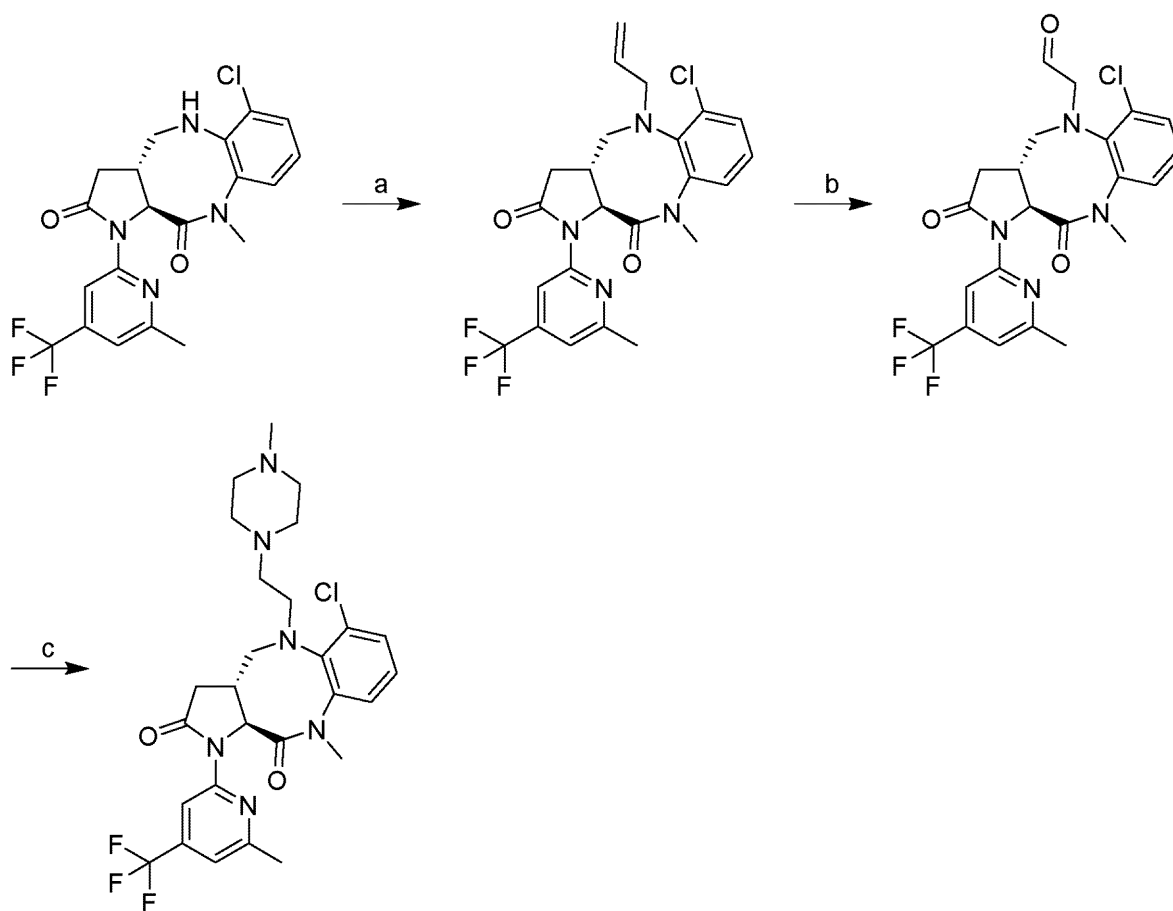
m/z ES+ $[M+H]^+$ 515.0; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.76 - 5.69 (m, 1H), 5.20 (dd, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H).

【 0 3 1 5】

(実施例7)

((3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化 1 1 7】



(工程a.)

本工程は、実施例4の工程aと類似の方法で、実施例2を用いて行われた。

【 0 3 1 6】

(工程b.)

THF(50mL)及び水(10mL)中の((3aR,11aS)-5-アリル-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(4.45g、9.29mmol)、及び $NaIO_4$ (5.96g、27.8mmol)の混合物に、 OsO_4 (236mg、0.93mmol)を0℃で添加した。反応混合物を、0℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を、飽和 $Na_2S_2O_3$ 水(50mL)でクエンチし、25℃でさらに30分で攪拌した。混合物を水(200mL)で希釈し、EtOAc(3×100mL)で抽出した。有機層を、飽和 $Na_2S_2O_3$ 水溶液(2×100mL)、

飽和 NaHCO_3 水 ($2 \times 100 \text{ mL}$) 及びブライン ($3 \times 100 \text{ mL}$) で洗浄した。有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、2-((3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)アセトアルデヒド (4.4 g、収率 98%) を黄色固体として得た。

【化 1 1 8】

m/z ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481.0; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.67 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 1H).

10

【0 3 1 7】

(工程 c.)

MeOH (2 mL) 中の 2-((3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)アセトアルデヒド (50 mg、0.10 mmol)、1-メチルピペラジン (11 mg、0.11 mmol) 及び 4 Å モレキュラーシーブ (10 mg) の混合物に、酢酸 (31 mg、0.52 mmol) を添加した。混合物を 20°C で 30 分攪拌し、その後、 NaBH_3CN (13 mg、0.21 mmol) を添加した。反応混合物を、 20°C でさらに 30 分攪拌した。完了後、反応混合物を、水 (0.1 mL) でクエンチし、濾過した。濾液を蒸発させ、分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (29 mg、収率 46%) をオフホワイトの固体として得た。

20

【化 1 1 9】

m/z ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 565.2; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.61 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.83 - 2.54 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 6H), 2.26 - 2.17 (m, 1H).

30

【0 3 1 8】

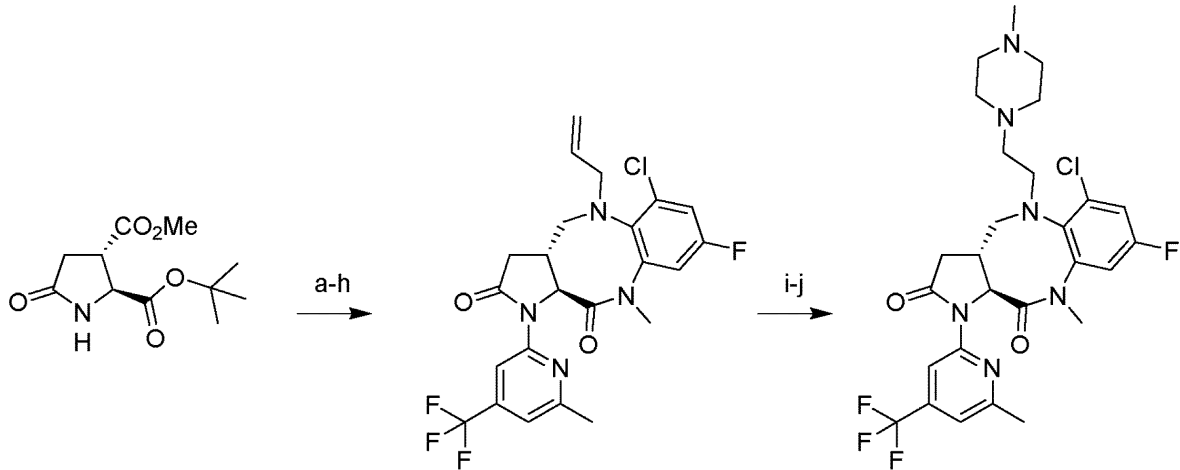
(実施例 8)

((3aR,11aS)-6-クロロ-8-フルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

40

50

【化 1 2 0】



10

【 0 3 1 9】

(工程 a~h.)

これら 8 つの工程は、実施例 1 と類似の方法で、工程 b で中間体 3 を用いて行われた。

【 0 3 2 0】

(工程 i~j.)

これら 2 つの工程は、実施例 7 と類似の方法で行われた。

20

【化 1 2 1】

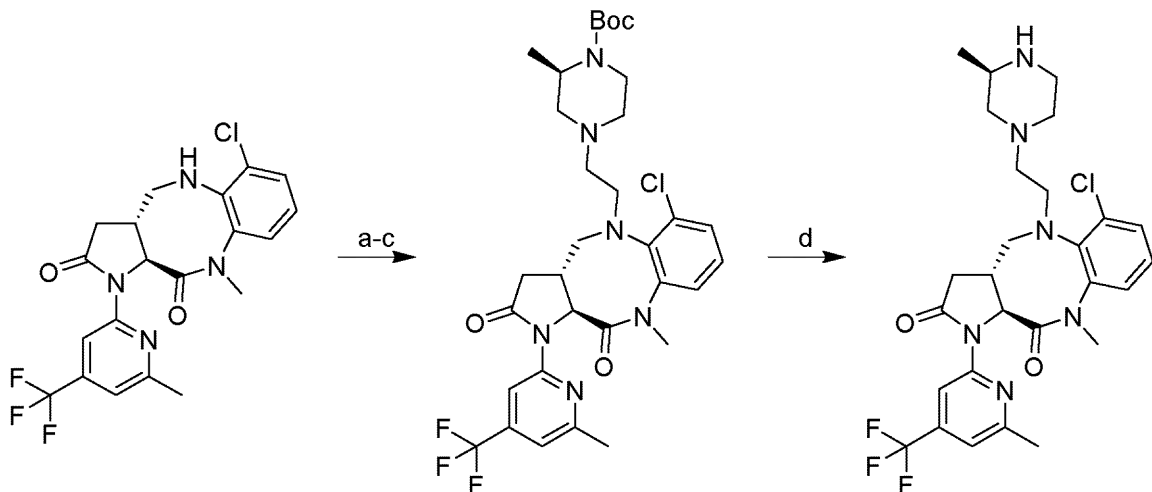
m/z ES⁺ [M+H]⁺ 583.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 3.12 - 3.05 (m, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 16.8, 8.0 Hz, 1H), 2.55 - 2.33 (m, 13H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (dd, J = 16.8, 11.2 Hz, 1H).

【 0 3 2 1】

(実施例 9)

((3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-((R)-3-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化 1 2 2】



40

(工程 a~c.)

50

これら3つの工程は、実施例7の工程a~cと類似の方法で、工程cでtert-ブチル (R)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(CAS:170033-47-3)を用いて行われた。

【0322】

(工程d.)

DCM(1mL)中のtert-ブチル (R)-4-(2-((3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)エチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(80mg、0.12mmol)の溶液に、TFA(308mg、2.70mmol)を添加した。混合物を、20℃で30分撹拌した。完了後、反応混合物のpHを、飽和NaHCO₃水でpH 8に調整し、EtOAc(3×5mL)で抽出し、蒸発させ、分取HPLCによって精製して、表題化合物(39mg、収率58%)を白色固体として得た。

10

【化123】

m/z ES+ [M+H]⁺ 565.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 3H), 2.86 - 2.79 (m, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.70 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

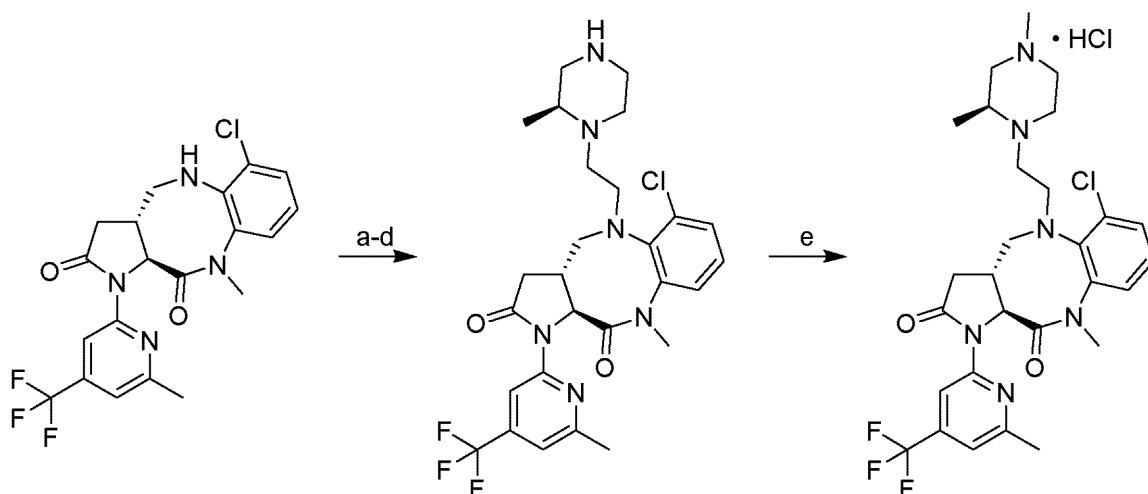
20

【0323】

(実施例10)

((3aR,11aS)-6-クロロ-5-(2-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)エチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン塩酸塩)

【化124】



30

40

【0324】

(工程a~d.)

これら4つの工程は、実施例9の工程a~dと類似の方法で、工程cでtert-ブチル (S)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(CAS:147081-29-6)を用いて行われた。

【0325】

(工程e.)

MeOH(2mL)中の(3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン

50

(50 mg、0.09 mmol)、パラホルムアルデヒド(53 mg、1.77 mmol)、4 Å モレキュラーシーブ、NaBH₃CN(11 mg、0.18 mmol)、及び酢酸(11 mg、0.18 mmol)の混合物を、40℃で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過した。濾液を蒸発させ、分取HPLCによって精製して、HCl塩としての表題化合物(35.0 mg、収率64%)を白色固体として得た。

【化125】

m/z ES+ [M+H]⁺ 579.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.71 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.87 - 3.54 (m, 5H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.39 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 1.45 - 1.26 (m, 3H).

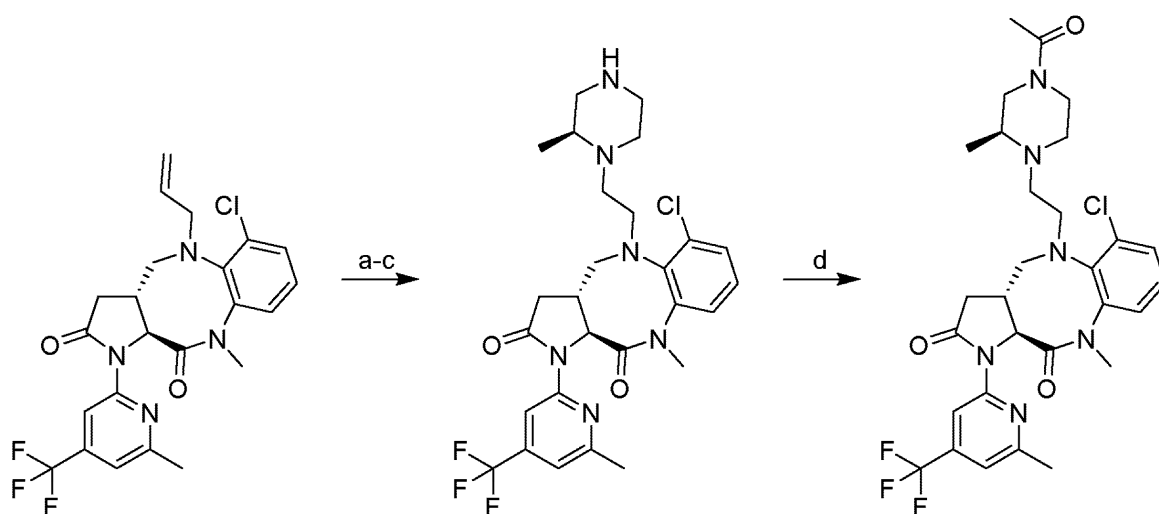
10

【0326】

(実施例11)

((3aR,11aS)-5-(2-((S)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化126】



20

30

(工程a~c.)

これら3つの工程は、実施例9の工程b~dと類似の方法で、工程aで実施例5を及び工程bでtert-ブチル (S)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(CAS:147081-29-6)を用いて行われた。

【0327】

(工程d.)

DCM(2 mL)中の(3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(100 mg、0.18 mmol)の溶液に、TEA(36 mg、0.35 mmol)及び塩化アセチル(17 mg、0.21 mmol)を25℃で添加した。反応混合物を25℃で10分攪拌した。完了後、反応混合物を蒸発させ、分取HPLCによって精製して、表題化合物(60 mg、収率55%)を白色固体として得た。

40

50

【化 1 2 7】

m/z ES+ $[M+H]^+$ 607.1; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.08 - 3.73 (m, 1H), 3.64 - 3.44 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.39 - 3.29 (m, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 2.89 (m, 3H), 2.83 - 2.64 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.48 - 2.12 (m, 4H), 2.08 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

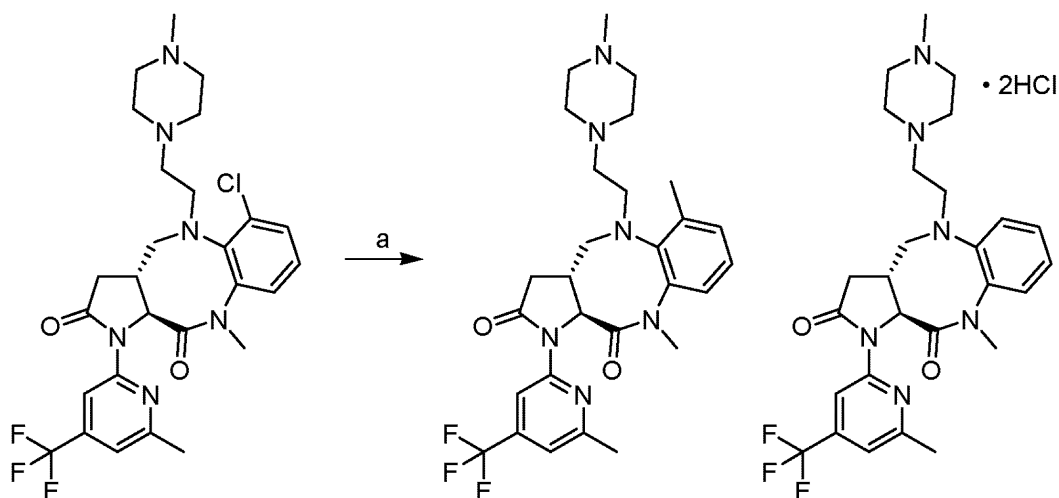
【 0 3 2 8 】

10

(実施例12及び実施例13)

((3aR,11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン及び(3aR,11aS)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン・二塩酸塩)

【化 1 2 8】



20

30

(工程a.)

トルエン(55mL)中の実施例7(3.5g、6.19mmol)、メチルボロン酸(11.1g、185mmol)、XPhos-Pd-G2(974mg、1.24mmol)、及び Cs_2CO_3 (6.05g、18.5mmol)の混合物を脱気し、 N_2 で3回パージした。反応混合物を、 N_2 雰囲気下110℃で12時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣を、カラムクロマトグラフィー(Al_2O_3 、EtOAc/MeOH=15/1)及びそれに続く逆相フラッシュクロマトグラフィー(水(0.1% NH_4OH)/MeCN)によって精製して、(3aR,11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(5.0g、収率74%)を白色固体として得た。分取HPLCによるさらなる精製によって、二塩酸塩としての(3aR,11aS)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(120mg)を黄色固体として得た。

40

【 0 3 2 9 】

(実施例12)

50

【化 1 2 9】

m/z ES+ [M+H]⁺ 545.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.71 - 4.68 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.20 - 2.95 (m, 3H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.48 - 2.30 (m, 18H), 2.25 - 2.15 (m, 1H).

【 0 3 3 0】

(実施例 13)

【化 1 3 0】

m/z ES+ [M+H]⁺ 531.3; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.31 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 1H), 7.70 - 7.52 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 3H), 3.70 - 3.66 (m, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 3H), 3.50 - 3.38 (m, 5H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.55 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 2.50 - 2.33 (m, 1H).

10

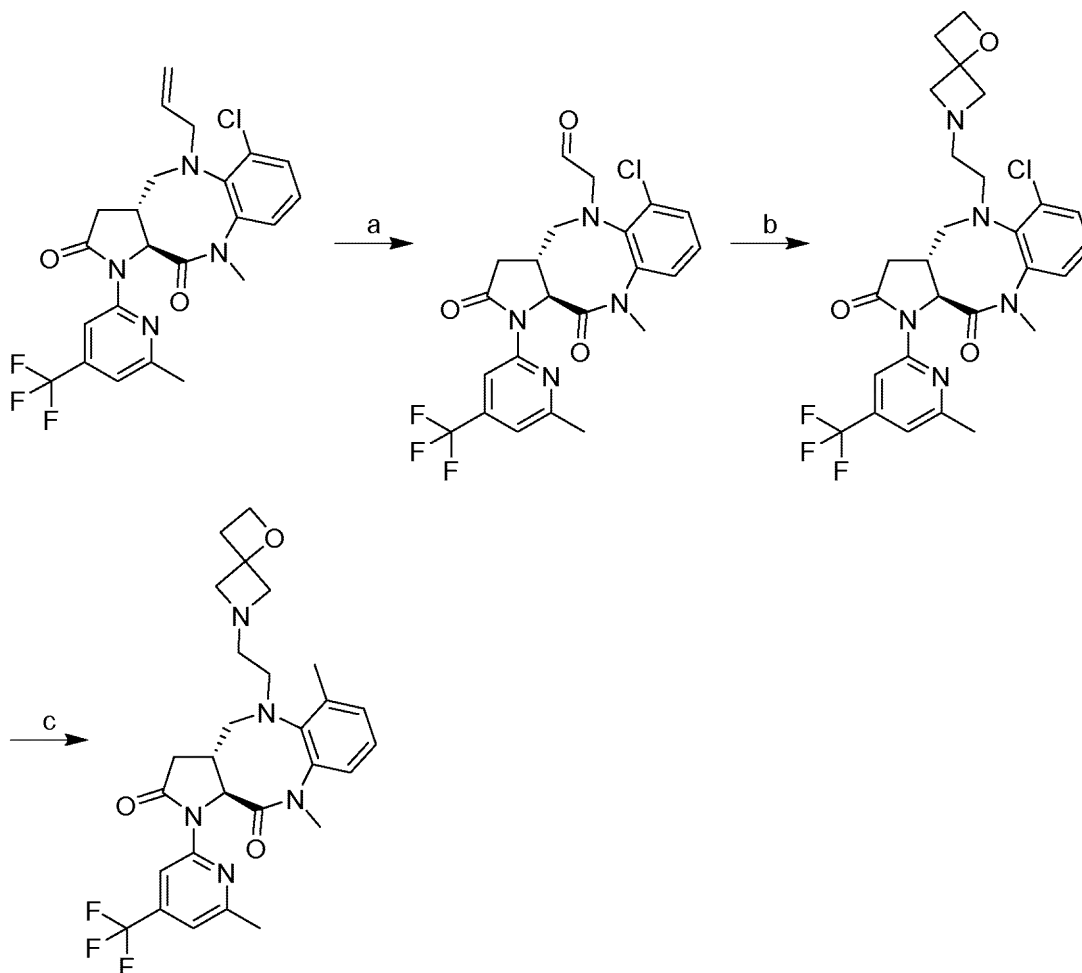
【 0 3 3 1】

(実施例 14)

((3aR, 11aS)-5-(2-(1-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン))

20

【化 1 3 1】



30

40

50

【0332】

(工程a~b.)

これら2つの工程は、実施例7の工程a~bと類似の方法で、工程aで実施例5及び工程bで中間体A1を用いて行われた。

【0333】

(工程c.)

本工程は、実施例12の工程aと類似の方法で行われた。

【化132】

m/z ES+ [M+H]⁺ 544.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.55 - 4.44 (m, 2H), 3.65 - 3.52 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 3H), 2.85 - 2.80 (m, 2H), 2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.48 (s, 4H), 2.41 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.23 - 2.12 (m, 1H).

10

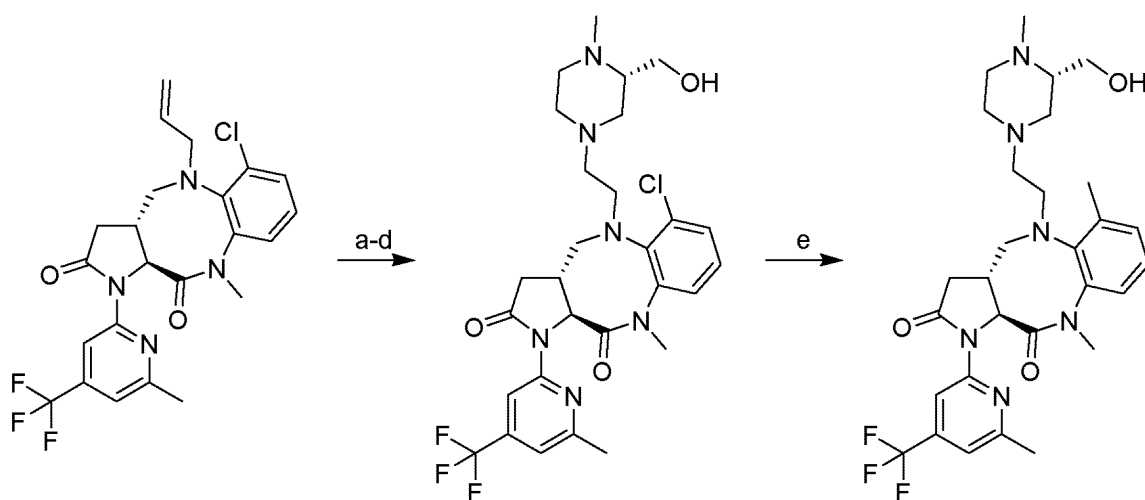
【0334】

(実施例15)

((3aR, 11aS)-5-(2-((S)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

20

【化133】



30

【0335】

(工程a~d.)

これら4つの工程は、実施例10の工程b~eと類似の方法で、工程aで実施例5及び工程bでtert-ブチル (S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (CAS:1030377-21-9)を用いて行われた。

40

【0336】

(工程e.)

本工程は、実施例12の工程aと類似の方法で行われた。

50

【化 1 3 4】

m/z ES⁺ [M+H]⁺ 575.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.47 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.17 - 2.94 (m, 3H), 2.88 - 2.68 (m, 4H), 2.64 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 3H), 2.23 - 2.14 (m, 2H).

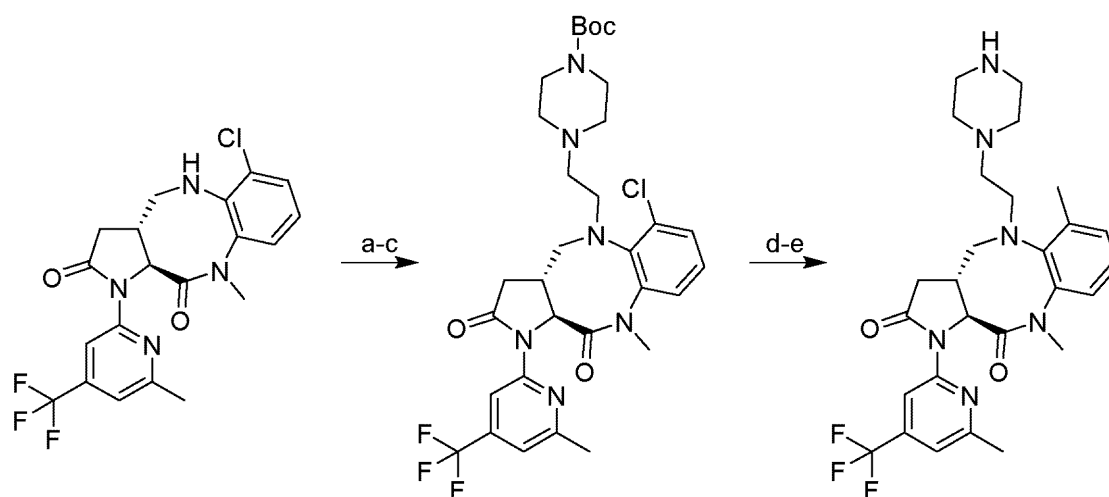
【 0 3 3 7】

10

(実施例 16)

((3aR, 11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化 1 3 5】



20

(工程 a~c.)

これら3つの工程は、実施例7の工程a~cと類似の方法で、工程cでtert-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレートを用いて行われた。

【 0 3 3 8】

(工程 d.)

本工程は、実施例12の工程aと類似の方法で行われた。

【 0 3 3 9】

(工程 e.)

本工程は、実施例9の工程dと類似の方法で行われた。

【化 1 3 6】

40

m/z ES⁺ [M+H]⁺ 531.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.60 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.17 - 3.01 (m, 2H), 2.89 - 2.86 (m, 4H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 9H), 2.20 - 2.14 (m, 2H).

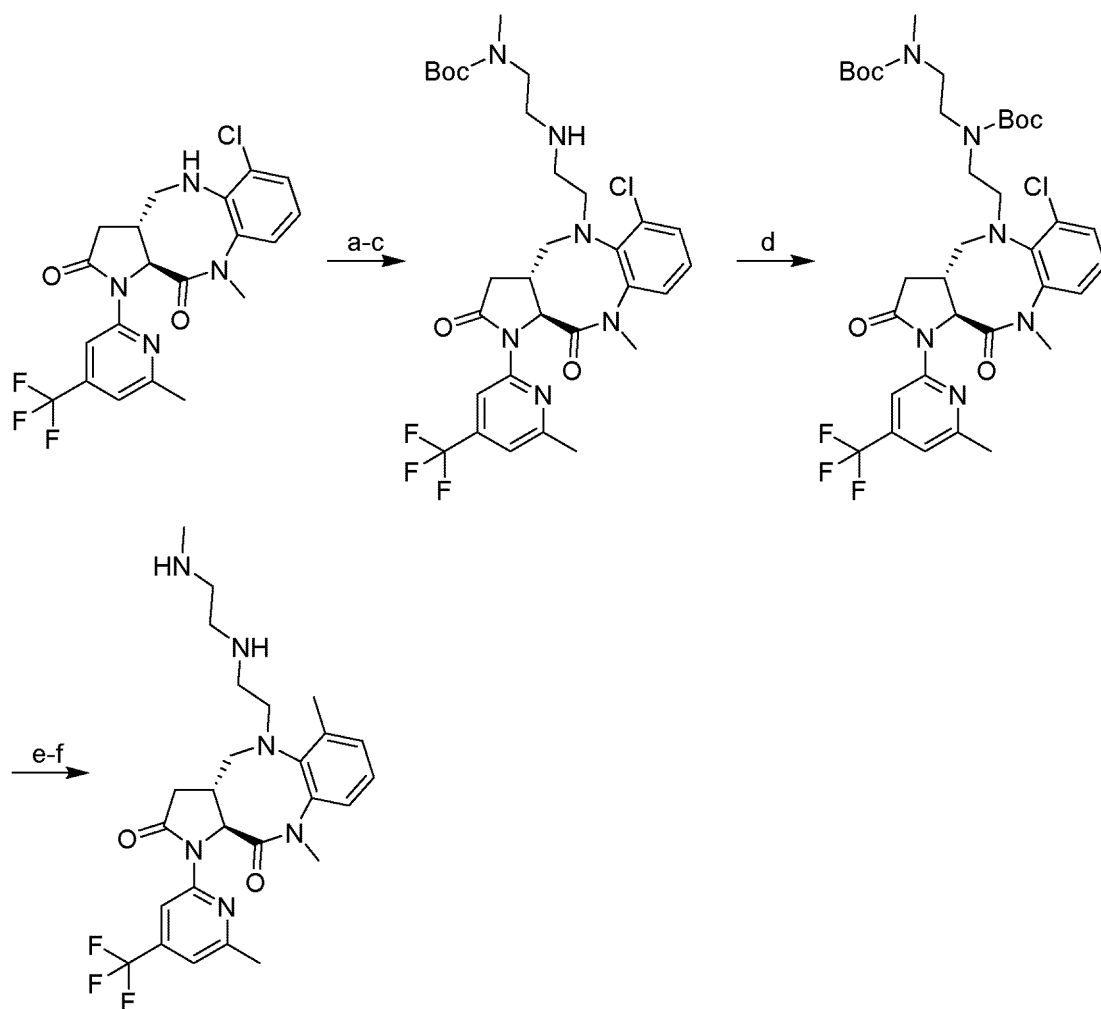
【 0 3 4 0】

(実施例 17)

((3aR, 11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-((2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H

50

-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)
【化137】



10

20

30

40

50

【0341】

(工程a~c.)

これら3つの工程は、実施例7の工程a~cと類似の方法で、工程cでtert-ブチル (2-アミノエチル)(メチル)カルバメート(CAS:121492-06-6)を用いて行われた。

【0342】

(工程d.)

DCM(4mL)中のtert-ブチル (2-((2-((3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)エチル)アミノ)エチル)(メチル)カルバメート(400mg、0.63mmol)、及びTEA(190mg、1.88mmol)の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(273mg、1.25mmol)を添加した。混合物を、25℃で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(3×15mL)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=2/1)によって精製して、tert-ブチル (2-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)エチル)(2-((3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)エチル)カルバメート(180mg、収率33%)を黄色固体として得た。

m/z ES+ [M+H]⁺ 739.3。

【0343】

(工程 e ~ f.)

これら2つの工程は、実施例16の工程 d ~ e と類似の方法で行われた。

【化 1 3 8】

m/z ES+ [M+H]⁺ 519.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.58 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.14 - 3.11 (m, 2H), 2.88 - 2.84 (m, 1H), 2.80 - 2.65 (m, 6H), 2.63 - 2.60 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 1H).

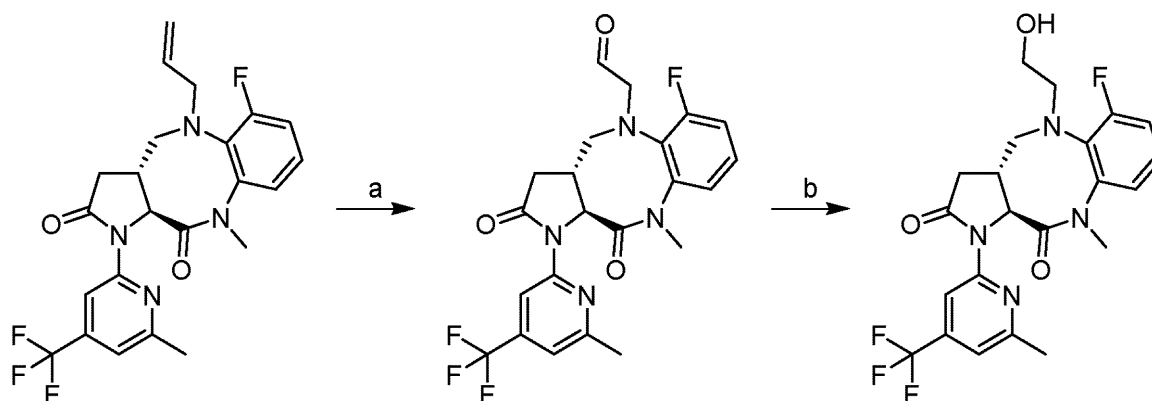
10

【 0 3 4 4 】

(実施例18)

((3aR,11aS)-6-フルオロ-5-(2-ヒドロキシエチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化 1 3 9】



20

(工程 a.)

本工程は、実施例7の工程 b と類似の方法で、実施例4を用いて行われた。

30

【 0 3 4 5 】

(工程 b.)

DCM (1 mL) 中の 2-((3aR,11aS)-6-フルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)アセトアルデヒド (50 mg、0.11 mmol)、NaBH₃CN (14 mg、0.22 mmol)、及び酢酸 (0.65 mg、0.01 mmol) の混合物を、N₂ 雰囲気下 20 °C で 1 時間 攪拌 した。完了後、混合物を蒸発させ、得られた残渣を、分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (20 mg、収率 40 %) をオフホワイトの固体として得た。

【化 1 4 0】

40

m/z ES+ [M+H]⁺ 467.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 1H), 3.65 - 3.44 (m, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 3H), 3.34 - 3.20 (m, 2H), 3.05 - 2.87 (m, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 1H).

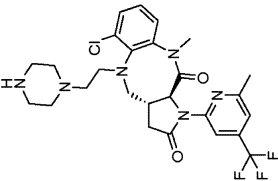
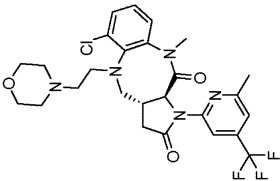
【 0 3 4 6 】

表1の実施例を、実施例7の合成に記載されているものに類似の方法を用い、記載の中間体を用いて調製した。

(表1)

50

【表 2】

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
19		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び ピペラジン	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.52 (m, 2H), 3.39 - 3.36 (m, 3H), 3.23 - 3.09 (m, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 5H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.46 - 2.33 (m, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H).	551.1
20		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-モルホリノエチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び モルホリン	(CDCl ₃) 8.35 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 1H), 3.76 - 3.54 (m, 5H), 3.40 (s, 3H), 3.28 - 3.10 (m, 2H), 3.06 - 2.96 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.43 - 2.25 (m, 6H), 2.23 (m, 1H).	552.1

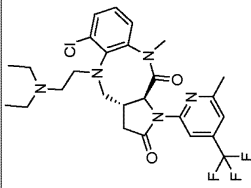
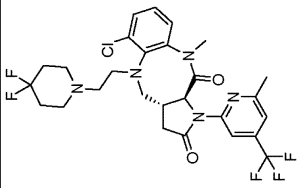
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
21		(3aR,11aS)-6-クロロ-5-(2-(ジエチルアミノ)エチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び ジエチルアミン	(CDCl ₃) 8.34 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.29 - 3.12 (m, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.69 - 2.51 (m, 5H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.18 - 0.93 (m, 6H).	538.0
22		(3aR,11aS)-6-クロロ-5-(2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)エチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び 4, 4-ジフルオロピペリジン	(CDCl ₃) 8.34 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 16.8, 8.0 Hz, 1H), 2.55 - 2.47 (m, 7H), 2.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.22 (dd, J = 16.8, 11.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 4H).	586.3

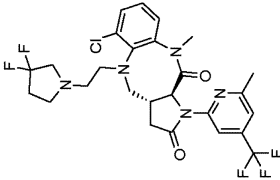
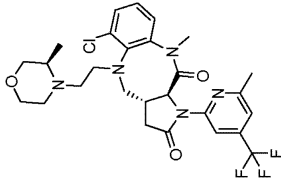
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
23		(3aR, 11aS)-6-(6-(2-(3,3-ジフルオロプロピル)-1-イル)エチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾジ[<i>b</i>]ピロロ[2,3- <i>f</i>][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び 3, 3- ジフルオロピロリジン	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 3H), 2.54 - 2.46 (m, 5H), 2.29 - 2.17 (m, 3H).	572.2
24		(3aR, 11aS)-6-(6-(2-(3,3-ジフルオロプロピル)-1-イル)エチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾジ[<i>b</i>]ピロロ[2,3- <i>f</i>][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び (<i>R</i>)-3- メチルモルホリン (CAS: 74572-04- 6)	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.26 - 3.12 (m, 3H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.39 (s, 1H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 0.91 (s, 3H).	566.1

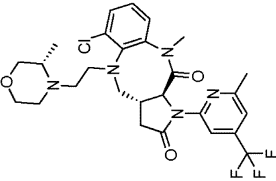
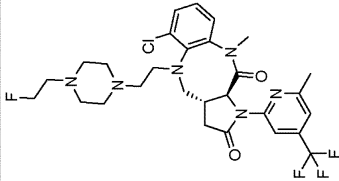
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
25		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-((S)-3-メチルモルホリノ)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び (S)-3-メチルモルホリン (CAS: 350595-57-2)	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.26 - 3.09 (m, 3H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 3H), 0.89 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H).	566.3
26		(3aR, 11aS)-6-クロロ-5-(2-(4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び 1-(2-フルオロエチル)ピペラジン・二塩酸塩 (CAS: 1089279-64-0)	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.46 - 7.44 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 3H), 3.61 - 3.58 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 3.58 - 3.19 (m, 15H), 2.48 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 1H).	597.3

10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
27		(3aR, 11aS)-6-クロロ-5-(2-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)エチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び 1-(2-メトキシエチル)ピペラジン (CAS: 13484-40-7)	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.51 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.66 - 2.43 (m, 12H), 2.43 - 2.30 (m, 3H), 2.25 - 2.15 (m, 1H).	609.3
28		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び 1-(オキセタン-3-イル)ピペラジン (CAS: 1254115-23-5)	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.68 - 4.57 (m, 5H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.27 - 3.07 (m, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.60 - 2.26 (m, 13H), 2.24 - 2.16 (m, 1H).	607.3

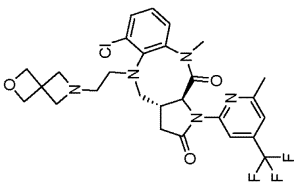
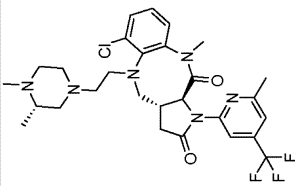
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
29		(3aR, 11aS)-5-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3- <i>f</i>][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び 2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (CAS: 174-78-4)	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.70 (s, 4H), 4.59 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.52 (dd, <i>J</i> = 14.0, 4.4 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.32 (s, 4H), 3.02 - 2.95 (m, 3H), 2.94 - 2.86 (m, 1H), 2.71 (dd, <i>J</i> = 16.8, 8.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.20 (dd, <i>J</i> = 16.8, 11.2 Hz, 1H).	564.2
30		(3aR, 11aS)-6-クロロ-5-(2-((<i>S</i>)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)エチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3- <i>f</i>][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び (<i>S</i>)-1,2-ジメチルピペラジン (CAS: 485841-52-9)	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.51 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 7H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 1H), 1.25 - 1.00 (m, 3H).	579.3

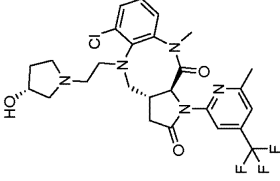
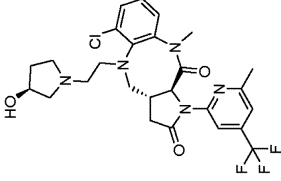
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
31		(3aR, 11aS)-6-クロロ-5-(2- (R)-3-ヒドロキシピロリジン-1- イル)エチル)-10-メチル-1-(6- メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒ ドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3- <i>f</i>][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 2 及び (R)-ピロリジン-3- オール	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.30 - 3.17 (m, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 3H), 2.83 - 2.69 (m, 2H), 2.66 - 2.49 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 1.83 - 1.81 (m, 1H).	552.0
32		(3aR, 11aS)-6-クロロ-5-(2- (S)-3-ヒドロキシピロリジン-1- イル)エチル)-10-メチル-1-(6- メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒ ドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3- <i>f</i>][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 2 及び (S)-ピロリジン-3- オール	(CDCl ₃) 8.25 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.30 - 3.11 (m, 3H), 3.02 - 2.79 (m, 4H), 2.72 - 2.47 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 1.87 - 1.64 (m, 2H).	552.1

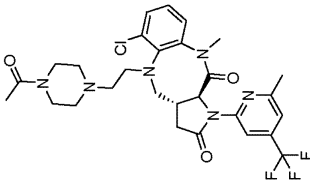
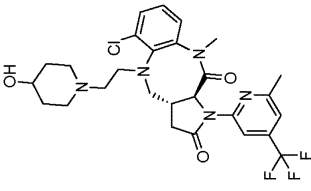
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
33		(3aR,11aS)-5-(2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)エチル)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び 1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン (CAS: 13889-98-0)	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.40 (s, 4H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 3.07 - 2.87 (m, 3H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 2.59 - 2.31 (m, 8H), 2.26 - 2.19 (m, 1H), 2.10 - 2.07 (s, 4H).	593.2
34		(3aR,11aS)-6-クロロ-5-(2-(4-ヒドロキシピペラジン-1-イル)エチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び ピペリジン-4-オール	(CDCl ₃) 8.30 (s, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.23 - 3.07 (m, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 3H), 1.84 - 1.82 (m, 2H), 1.77 - 1.64 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 2H).	566.2

10

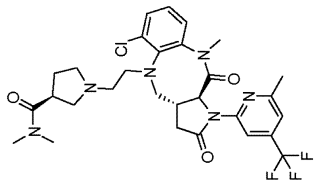
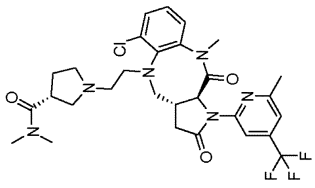
20

30

40

50

実施例番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
37		(3aR, 11aS)-6-クロロ-5-(2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノエチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び チオモルホリン 1,1-ジオキシド	(CDCl ₃) 8.27 (s, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.09 - 3.05 (m, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 10H), 2.70 - 2.63 (m, 1H), 2.57-2.47 (m, 5H), 2.20-2.13 (m, 1H).	600.1
38		1-(2-((3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル	実施例 2 及び 中間体 A2	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.77 - 2.56 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.48 - 2.25 (m, 4H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 1.98 - 1.74 (m, 4H).	575.1

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
41		(S)-1-(2-((3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)エチル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-カルボキシアミド	実施例 2 及び 中間体 A6	(CDCl ₃) 8.34 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.40 - 3.18 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.95 - 2.88 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 1H).	607.1
42		(R)-1-(2-((3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)エチル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-カルボキシアミド	実施例 2 及び 中間体 A7	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.31 - 3.19 (m, 3H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.74 - 2.70 (m, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 2H).	607.2

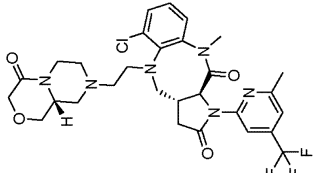
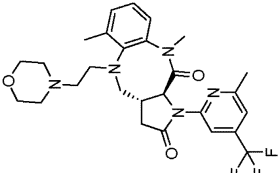
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
43		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-(2-((R)-4- オキソヘキサヒドロピラジノ[2,1- c][1,4]オキサジン-8(1H)- イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a- ヘキサヒドロ-2H- ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 2 及び 中間体 A10	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.69 - 4.49 (m, 2H), 4.22 - 4.06 (m, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 1H), 3.74 - 3.46 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.34 - 3.11 (m, 2H), 3.07 - 2.81 (m, 4H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.61 - 2.34 (m, 5H), 2.23 (m, 1H), 2.17 - 1.78 (m, 2H).	621.1
44		(3aR, 11aS)-6,10-ジメチル- 1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-(2-モルホリノエチル)- 1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ- 2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 3 及び モルホリン	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.79 - 3.58 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 3.19 - 2.93 (m, 3H), 2.85 - 2.68 (m, 2H), 2.50 - 2.48 (m, 4H), 2.46 - 2.27 (m, 8H), 2.19 (dd, J = 16.8, 11.6 Hz, 1H).	532.2

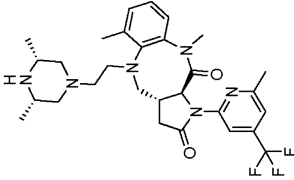
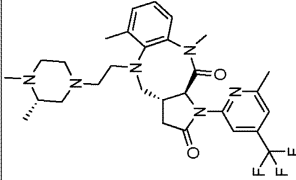
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
45		(3aR, 11aS)-5-(2-(rel-(3R, 5S)-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル)エチル)-6, 10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3a, 4, 5, 10, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2, 3-f][1, 4]ジアゾシン-2, 11(3H)-ジオン・二塩酸塩	実施例 3 及び rel-(2 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-2, 6-ジメチルピペラジン (CAS: 21655-48-1)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 12.03 (br s, 1H), 9.93 (br s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 4.62 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.47 (m, 6H), 3.33 (s, 6H), 2.94 - 2.74 (m, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.38 - 1.18 (m, 6H).	559.2
46		(3aR, 11aS)-5-(2-(<i>S</i>)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル)エチル)-6, 10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3a, 4, 5, 10, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2, 3-f][1, 4]ジアゾシン-2, 11(3H)-ジオン・二塩酸塩	実施例 3 及び (<i>S</i>)-1, 2-ジメチルピペラジン (CAS: 485841-52-9)	(CD ₃ OD) 8.31 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.76 - 4.70 (m, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 4H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.63 - 3.47 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.42 - 3.34 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).	559.2

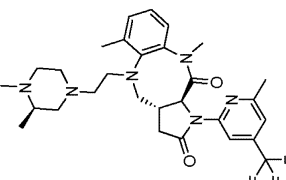
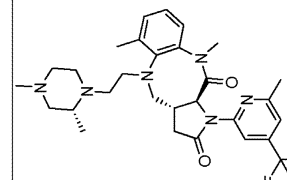
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
47		(3aR, 11aS)-5-(2-((R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)エチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]ジiazepin-2,11(3H)-ジオン・二塩酸塩	実施例 3 及び (R)-1,2-ジメチルピペラジン (CAS: 623586-02-7)	(CD ₃ OD) 8.32 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.76 - 4.72 (m, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 4H), 3.75 - 3.66 (m, 2H), 3.65 - 3.49 (m, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.99 - 2.92 (m, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	559.3
48		(3aR, 11aS)-5-(2-((R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)エチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]ジiazepin-2,11(3H)-ジオン・二塩酸塩	実施例 3 及び (R)-1,3-ジメチルピペラジン・二塩酸塩 (CAS: 1152110-26-3)	(CD ₃ OD) 8.31 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (s, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 3H), 3.71 - 3.48 (m, 5H), 3.45 (s, 3H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.44 - 2.32 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	559.2

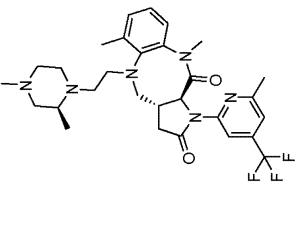
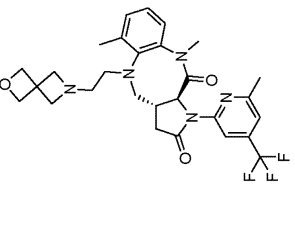
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
49		(3aR, 11aS)-5-(2-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)エチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアジン-2,11(3H)-ジオン・二塩酸塩	実施例 3 及び (S)-1,3-ジメチルピペラジン (CAS: 1152367-80-0)	(CD ₃ OD) 8.32 (s, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.82 - 3.64 (m, 5H), 3.49 - 3.35 (m, 8H), 3.12-3.07 (m, 1H), 3.05 - 2.85 (m, 6H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 1.44 (d, J = 3.2 Hz, 3H).	559.4
50		(3aR, 11aS)-5-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアジン-2,11(3H)-ジオン・二塩酸塩	実施例 3 及び 2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (CAS: 174-78-4)	(CD ₃ OD) 8.30 (s, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.75 (s, 4H), 4.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 4H), 3.63 - 3.57 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 4H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 1H).	544.2

10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
51		(3aR, 11aS)-5-(2-(4-((R)-2-ヒドロキシプロパノイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン塩酸塩	実施例 3 及び 中間体 A8	(CD ₃ OD) 8.18 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 2H), 4.32 - 4.17 (m, 1H), 3.67 - 3.41 (m, 4H), 3.40 - 3.31 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.19 (m, 3H), 3.16 - 3.13 (m, 1H), 3.11 - 2.90 (m, 3H), 2.89 - 2.73 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33 - 2.22 (m, 4H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H).	603.2
52		(3aR, 11aS)-5-(2-(4-((S)-2-ヒドロキシプロパノイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン塩酸塩	実施例 3 及び 中間体 A9	(CD ₃ OD) 8.31 (s, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.49 (m, 2H), 4.48 - 4.26 (m, 1H), 3.78 - 3.51 (m, 4H), 3.51 - 3.45 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 3.04 - 2.82 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 1.35 - 1.28 (m, 3H).	603.2

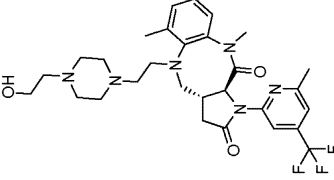
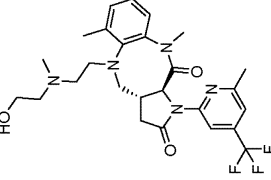
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
53		(3aR, 11aS)-5-(2-(4-(2- ヒドロキシエチル)ピペラジン-1- イル)エチル)-6,10-ジメチル-1- (6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒ ドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 3 及び 2-(ピペラジン-1- イル)エタン-1-オール	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.57 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.16 - 2.93 (m, 3H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 2.63 - 2.34 (m, 18H), 2.19 (dd, J = 16.8, 11.6 Hz, 1H).	575.3
54		(3aR, 11aS)-5-(2-(2- ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ エチル)-6,10-ジメチル-1-(6- メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒ ドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 3 及び 2- (メチルアミノ)エタ ン-1-オール	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.87 - 2.69 (m, 2H), 2.57 - 2.50 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.21 - 2.15 (m, 1H).	520.2

10

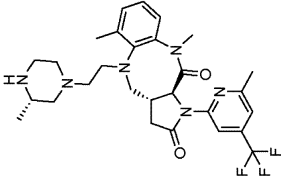
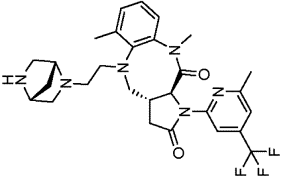
20

30

40

50

【表 3】

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
57		(3aR, 11aS)-6, 10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(S)-3-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1, 3a, 4, 5, 10, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2, 3-f][1, 4]ジアゾシン-2, 11(3H)-ジオン・二塩酸塩	実施例 3 及び tert-ブチル (S)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (CAS: 169447-70-5)	(DMSO-d ₆) 12.32 - 11.48 (m, 1H), 10.33 - 9.65 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.40 - 7.22 (m, 4H), 4.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 3H), 3.45 - 3.20 (m, 8H), 3.19 - 3.02 (m, 3H), 2.94 - 2.76 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	545.2
58		(3aR, 11aS)-5-(2-(1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エチル)-6, 10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1, 3a, 4, 5, 10, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2, 3-f][1, 4]ジアゾシン-2, 11(3H)-ジオン・二塩酸塩	実施例 3 及び tert-ブチル (1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート (CAS: 134003-84-2)	(CD ₃ OD) 8.31 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 1H), 3.58 - 3.55 (m, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 5H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 3.02 - 2.89 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 1H).	543.4

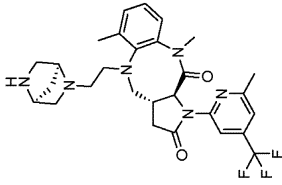
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
59		(3aR,11aS)-5-(2-((1S,4S)- 2,5- ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン- 2-イル)エチル)-6,10-ジメチル- 1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒ ドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアジン-2,11(3H)- ジオン・二塩酸塩	実施例 3 及び tert-ブチル (1S,4S)- 2,5- ジアザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-2- カルボキシレート (CAS: 113451- 59-5)	(CD ₃ OD) 8.31 (s, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.34 - 7.31 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 3.90 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.69 (m, 2H), 3.55 - 3.53 (m, 1H), 3.50 - 3.45 (m, 4H), 3.42 - 3.35 (m, 4H), 2.98 - 2.92 (m, 2H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.59 - 2.56 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.27 - 2.24 (m, 1H).	543.2

10

20

30

40

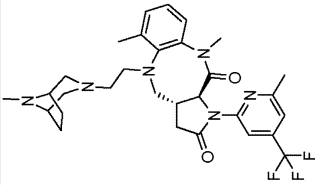
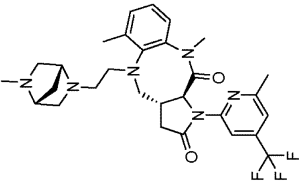
【 0 3 4 8 】

表3の実施例を、実施例10の合成に記載されているものに類似の方法を用い、記載の中間体を用いて調製した。

(表3)

50

【表 4】

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
60		(3aR, 11aS)-6, 10-ジメチル-5-(2-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)エチル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン・二塩酸塩	実施例 3 及び tert-ブチル 3,8- ジアザビシクロ[3.2.1] オクタン-8-カルボキ シレート (CAS: 149771-44-8)	(CD ₃ OD) 8.31 (s, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 4.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.16 - 3.01 (m, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 - 2.45 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.43 - 2.41 (m, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.07 (m, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 1H).	571.2
61		(3aR, 11aS)-6, 10-ジメチル-5-(2-((1R, 4R)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エチル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン・二塩酸塩	実施例 3 及び tert-ブチル (1R, 4R)- 2,5- ジアザビシクロ[2.2.1] ヘプタン-2- カルボキシレート (CAS: 134003- 84-2)	(CD ₃ OD) 8.31 (s, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 2H), 4.47 - 4.17 (m, 1H), 4.15 - 3.97 (m, 1H), 3.76 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 2H), 3.44 (s, 4H), 3.41 - 3.34 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.00 - 2.88 (m, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 1H).	557.4

10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
62		(3aR, 11aS)-6,10-ジメチル-5-(2-((1S, 4S)-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エチル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン・二塩酸塩	実施例 3 及び tert-ブチル (1S, 4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート (CAS: 113451-59-5)	(CD ₃ OD) 8.31 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.39 - 4.13 (m, 1H), 4.06 - 3.87 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 5H), 3.41 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.71 (dd, J = 16.8, 8.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.42 - 2.35 (m, 1H).	557.2
63		(3aR, 11aS)-5-(2-((R)-3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 3 及び tert-ブチル (R)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (CAS: 169448-87-7)	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.16 - 2.94 (m, 4H), 2.83 - 2.66 (m, 4H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.45 - 2.28 (m, 11H), 2.23 (s, 2H).	575.2

10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
64		(3aR, 11aS)-5-(2-((S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-ペンゾ]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン・二塩酸塩	実施例 3 及び tert-ブチル (S)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (CAS: 314741-40-7)	(CD ₃ OD) 8.31 (s, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.62 - 3.46 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.43 - 2.35 (m, 1H).	575.1
65		(3aR, 11aS)-5-(2-((R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-ペンゾ]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン・二塩酸塩	実施例 3 及び tert-ブチル (R)-3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (CAS: 278788-66-2)	(CD ₃ OD) 8.18 (s, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 3H), 3.63 - 3.46 (m, 4H), 3.45 - 3.32 (m, 3H), 3.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.87 - 2.70 (m, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 1H).	575.2

10

20

30

40

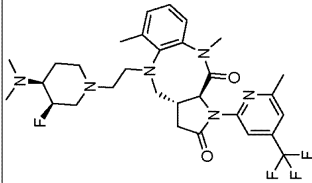
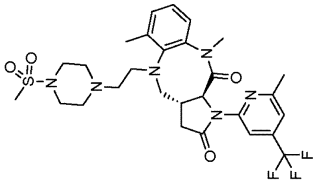
【 0 3 4 9 】

表4の実施例を、実施例12の合成に記載されているものに類似の方法を用い、記載の中間体を用いて調製した。

(表4)

50

【表 5】

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
66		(3aR, 11aS)-5-(2-((3R, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)エチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン・二塩酸塩	実施例 35	(CD ₃ OD) 8.31 (s, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.74 - 5.55 (m, 1H), 4.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.69 - 3.53 (m, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 4H), 3.04 (s, 6H), 2.99 - 2.88 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.53 - 2.47 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.43 - 2.35 (m, 2H).	591.2
67		(3aR, 11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 36	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.70 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.20 (s, 4H), 3.15 - 2.93 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 4H), 2.72 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.49 (s, 4H), 2.41 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (m, 1H).	609.2

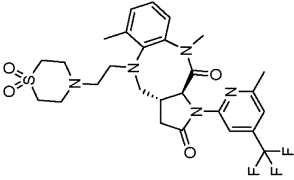
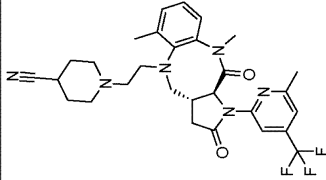
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
68		(3aR,11aS)-5-(2-(1,1-ジオキシドチオオモルホリノ)エチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 37	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 3.04 - 2.97 (m, 5H), 2.95 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 2.86 - 2.69 (m, 2H), 2.57 - 2.47 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (m, 1H).	580.2
69		1-(2-((3aR,11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)エチル)ピペリジン-4-カルボニトリル	実施例 38	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.36 - 3.11 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.89 - 2.70 (m, 5H), 2.70 - 2.42 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.08 - 1.74 (m, 4H).	555.2

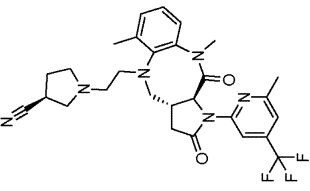
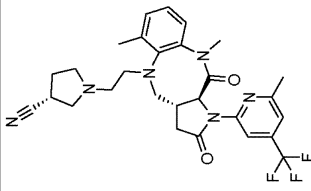
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
70		(S)-1-(2-((3aR,11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)エチル)ピロリジン-3-カルボニトリル	実施例 39	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.22 - 2.90 (m, 5H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 4H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 2H).	541.2
71		(R)-1-(2-((3aR,11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)エチル)ピロリジン-3-カルボニトリル	実施例 40	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.70 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.63 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 3H), 2.89 - 2.77 (m, 4H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 1H).	541.2

10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
72		(S)-1-(2-((3aR,11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)エチル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-カルボキシアミド	実施例 41	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.69 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.35 - 3.06 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.99 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.89 - 2.67 (m, 4H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H).	587.0
73		(R)-1-(2-((3aR,11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)エチル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-カルボキシアミド	実施例 42	(CDCl ₃) 8.32 (s, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.69 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 3.22 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.00 - 2.91 (m, 4H), 2.90 - 2.66 (m, 5H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 2.00 (m, 1H).	587.3

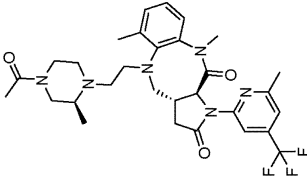
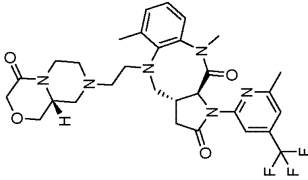
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
74		(3aR, 11aS)-5-(2-((S)-4-アセチル-2-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 11	(CDCl ₃) 8.26 (s, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 4.64 - 4.61 (m, 1H), 4.00 - 3.71 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.37 - 3.35 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 3.09 - 2.85 (m, 4H), 2.79 - 2.58 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 1.99 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 6.0 Hz, 3H).	587.3
75		(3aR, 11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-((R)-4-オキソヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 43	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.51 (m, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 2H), 3.94 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 3.06 - 2.92 (m, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.43 - 2.36 (m, 5H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.87 - 1.83 (m, 1H).	601.2

10

20

30

40

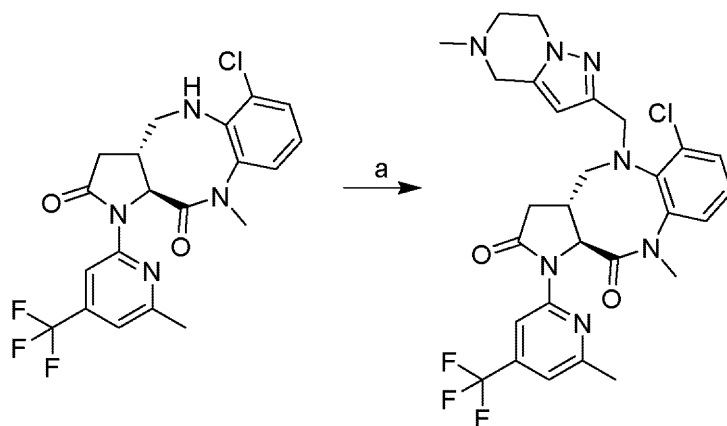
【0350】

(実施例76)

((3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-5-((5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピラジン-2-イル)メチル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

50

【化 1 4 1】



10

【 0 3 5 1】

(工程 a.)

DMF(1mL)中の中間体B1(80mg、0.48mmol)、実施例2(212mg、0.48mmol)及びTMSCl(131mg、1.21mmol)の混合物に、DMF(5mL)中のボランテトラヒドロフラン錯体(THF中1M、0.48mL)の溶液を添加した。混合物を、N₂雰囲気下25℃で12時間

20

攪拌した。完了後、反応混合物を、25℃でMeOH(1mL)でクエンチし、蒸発させた。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー(水(0.1% FA)/MeCN)によって精製して、表

【化 1 4 2】

m/z ES+ [M+H]⁺ 588.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.56 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.04 - 2.91 (m, 4H), 2.68 (dd, J = 16.8, 8.0 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 16.8, 11.2 Hz, 1H).

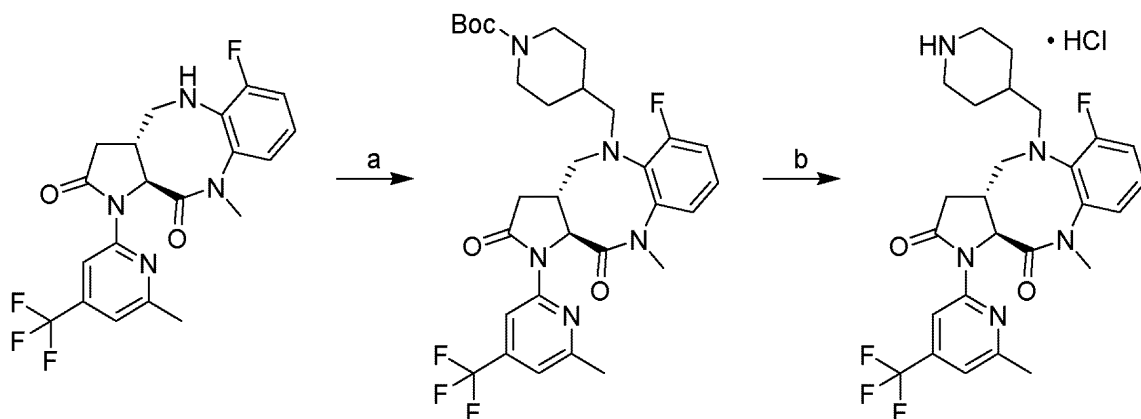
30

【 0 3 5 2】

(実施例 77)

((3aR,11aS)-6-フルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン塩酸塩)

【化 1 4 3】



40

50

(工程a.)

本工程は、実施例76の工程aと類似の方法で、実施例1及びtert-ブチル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレートを用いて行われた。

【0353】

(工程b.)

DCM(1mL)中のtert-ブチル 4-(((3aR,11aS)-6-フルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(50mg、0.081mmol)の溶液に、TFA(0.2mL)を添加した。混合物を、20℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を蒸発させた。残渣を、飽和NaHCO₃水(3mL)で希釈し、EtOAc(3×2mL)で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、分取HPLCによって精製して、HCl塩としての表題化合物(25mg、収率54%)を白色固体として得た。

10

【化144】

m/z ES+ [M+H]⁺ 520.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.67 - 9.20 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 3H), 2.73 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.06 - 1.88 (m, 2H), 1.65 - 1.41 (m, 3H).

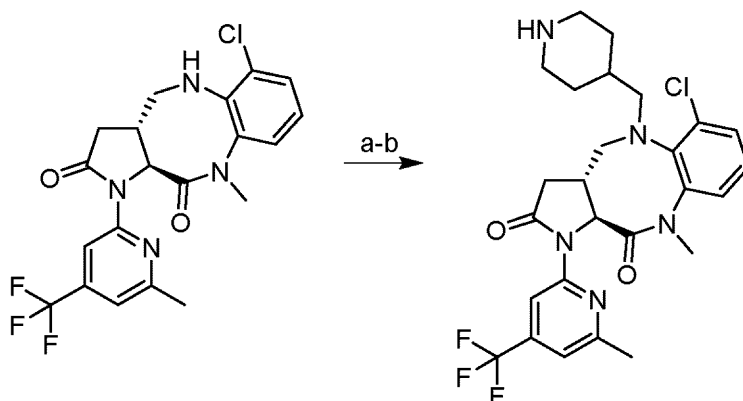
20

【0354】

(実施例78)

((3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(ピペリジン-4-イルメチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化145】



30

(工程a.)

DCE(1.5mL)中の実施例2(150mg、0.34mmol)、tert-ブチル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート(365mg、1.71mmol)、及び4 Åモレキュラーシーブ(100mg)の溶液に、酢酸(2mg、0.03mmol)を添加した。混合物を、60℃で1時間攪拌した。次いで、NaBH(OAc)₃(435mg、2.05mmol)を添加した。混合物を、60℃でさらに15時間攪拌した。完了後、反応混合物を、水(10mL)でクエンチし、EtOAc(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(5mL)で洗浄し、蒸発させた。残渣を、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=3/1)及びそれに続く分取HPLCによって精製して、tert-ブチル 4-(((3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[

40

50

b) ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(100 mg、収率46%)を黄色固体として得た。

【化146】

m/z ES+ [M+H]⁺ 636.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.08 - 2.93 (m, 2H), 2.85 (dd, J = 6.8, 4.8 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.23 (dd, J = 16.8, 11.2 Hz, 1H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.67 - 1.61 (m, 6H), 1.44 (s, 9H).

10

【0355】

(工程b.)

本工程は、実施例77の工程bと類似の方法で行われた。

【化147】

m/z ES+ [M+H]⁺ 536.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.54 - 3.51 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.12 - 3.04 (m, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.86 - 2.83 (m, 2H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.26 - 2.23 (m, 1H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 1H), 1.06 - 0.99 (m, 2H).

20

【0356】

(実施例79)

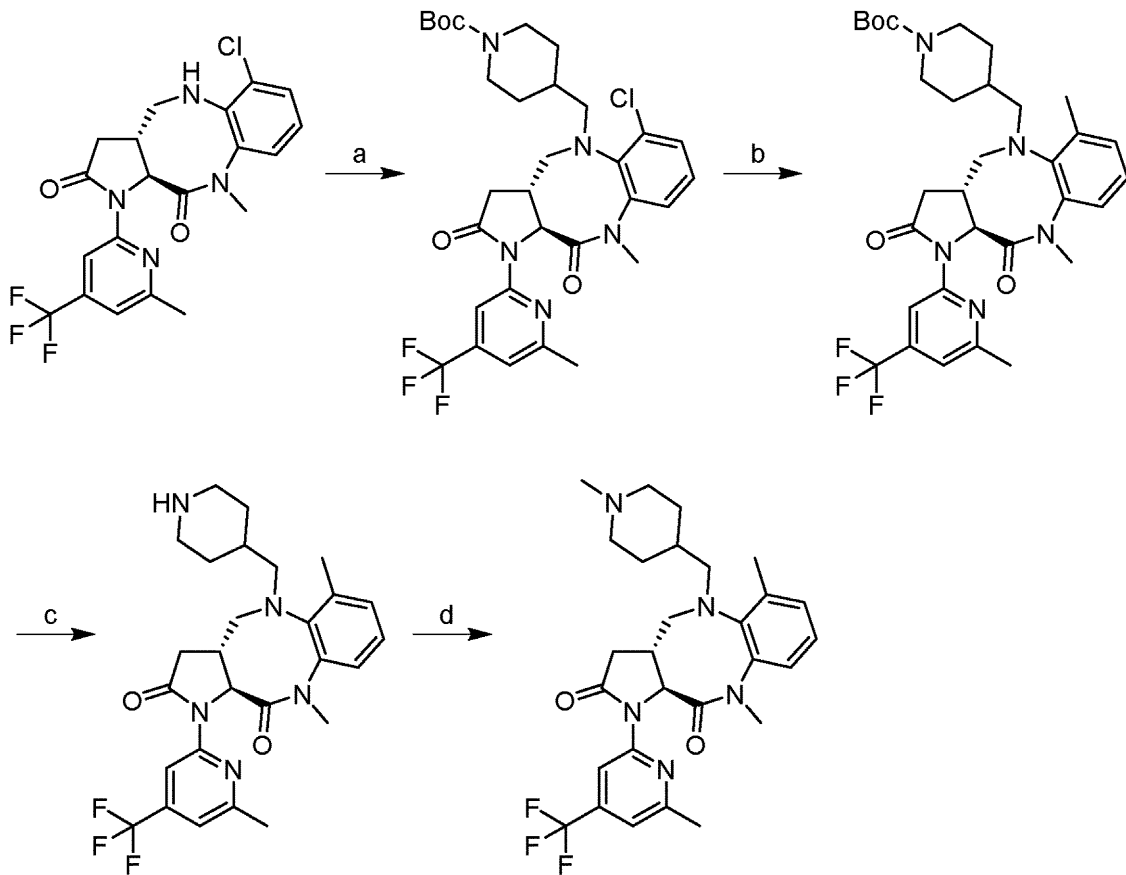
((3aR, 11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

30

40

50

【化 1 4 8】



10

20

(工程 a.)

本工程は、実施例 76 の工程 a と類似の方法で、実施例 2 及び *tert*-ブチル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレートを用いて行われた。

【 0 3 5 7 】

(工程 b.)

本工程は、実施例 12 の工程 a と類似の方法で行われた。

【 0 3 5 8 】

(工程 c.)

本工程は、実施例 77 の工程 b と類似の方法で行われた。

【 0 3 5 9 】

(工程 d.)

本工程は、実施例 10 の工程 e と類似の方法で行われた。

【化 1 4 9】

m/z ES⁺ [M+H]⁺ 530.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 14.0, 4.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 5H), 3.12 - 3.09 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.72 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.51 - 2.35 (m, 8H), 2.19 (dd, J = 16.8, 11.6 Hz, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H).

40

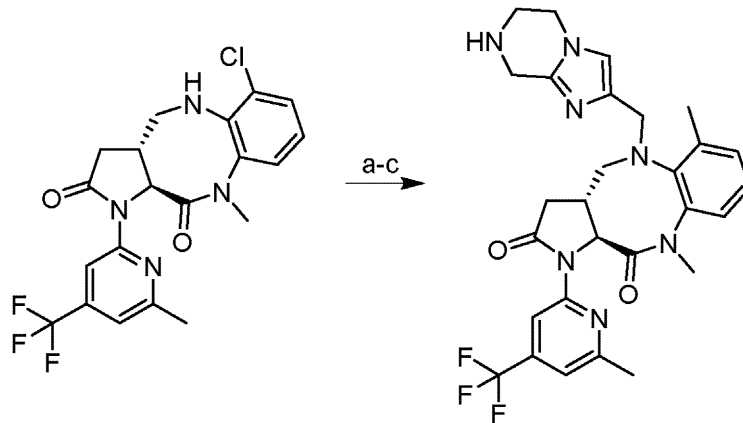
【 0 3 6 0 】

(実施例 80)

((3aR, 11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-

50

5-((5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)
【化150】



10

(工程a.)

本工程は、実施例76の工程aと類似の方法で、実施例2及び中間体B2を用いて行われた。

【0361】

20

(工程b.)

本工程は、実施例12の工程aと類似の方法で行われた。

【0362】

(工程c.)

本工程は、実施例77の工程bと類似の方法で行われた。

【化151】

m/z ES+ [M+H]⁺ 554.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.06 (m, 6H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 5H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.19 - 2.14 (m, 1H).

30

【0363】

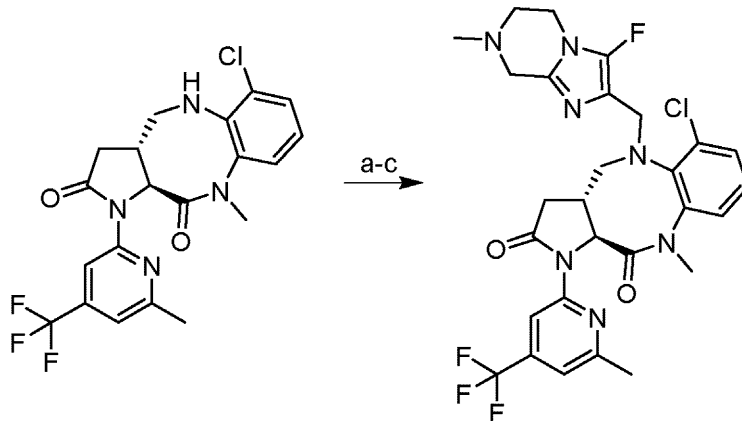
(実施例81)

((3aR,11aS)-6-クロロ-5-((3-フルオロ-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン塩酸塩)

40

50

【化 1 5 2】



10

(工程 a.)

本工程は、実施例 76 の工程 a と類似の方法で、実施例 2 及び中間体 B4 を用いて行われた。

【0 3 6 4】

(工程 b.)

本工程は、実施例 77 の工程 b と類似の方法で行われた。

20

【0 3 6 5】

(工程 c.)

本工程は、実施例 10 の工程 e と類似の方法で行われた。

【化 1 5 3】

m/z ES⁺ [M+H]⁺ 606.0; ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.41 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 3.83 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 14.8, 4.8 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.17 - 3.06 (m, 4H), 2.92 - 2.76 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (dd, J = 16.8, 11.6 Hz, 1H).

30

【0 3 6 6】

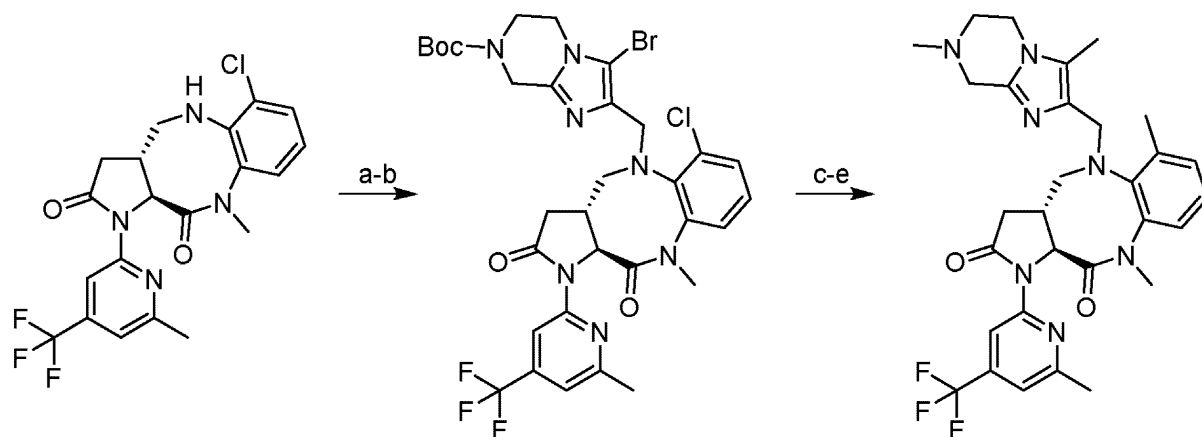
(実施例 82)

((3aR,11aS)-5-((3,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

40

50

【化 1 5 4】



10

【0 3 6 7】

(工程 a.)

本工程は、実施例 76 の工程 a と類似の方法で、実施例 2 及び中間体 B2 を用いて行われた。

【0 3 6 8】

(工程 b.)

MeCN (20 mL) 中の tert-ブチル 2-(((3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (280 mg、0.42 mmol) 及び NBS (70 mg、0.39 mmol) の溶液を、20℃で1時間攪拌した。完了後、混合物を蒸発させ、残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー(水(0.1% FA)/MeCN)によって精製して、tert-ブチル 3-ブromo-2-(((3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート (160 mg、収率 51%) を白色固体として得た。

20

m/z ES+ [M+H]⁺ 754.1。

【0 3 6 9】

(工程 c.)

トルエン(10 mL)中のメチルボロン酸(238 mg、3.98 mmol)、tert-ブチル 3-ブromo-2-(((3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート(150 mg、0.20 mmol)、XPhos-Pd-G2(31 mg、0.40 mmol)及びCs₂CO₃(194 mg、0.60 mmol)の混合物を脱気し、N₂で3回パージした。反応混合物を、100℃で3時間攪拌した。完了後、混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー(水(0.1% FA)/MeCN)によって精製して、tert-ブチル 2-(((3aR, 11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)メチル)-3-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート(120 mg、収率 90%)を黄色固体として得た。

30

40

m/z ES+ [M+H]⁺ 668.3。

【0 3 7 0】

(工程 d.)

本工程は、実施例 77 の工程 b と類似の方法で行われた。

50

【0371】

(工程e.)

本工程は、実施例10の工程eと類似の方法で行われた。

【化155】

m/z ES⁺ [M+H]⁺ 582.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 4.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.57 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.15 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H).

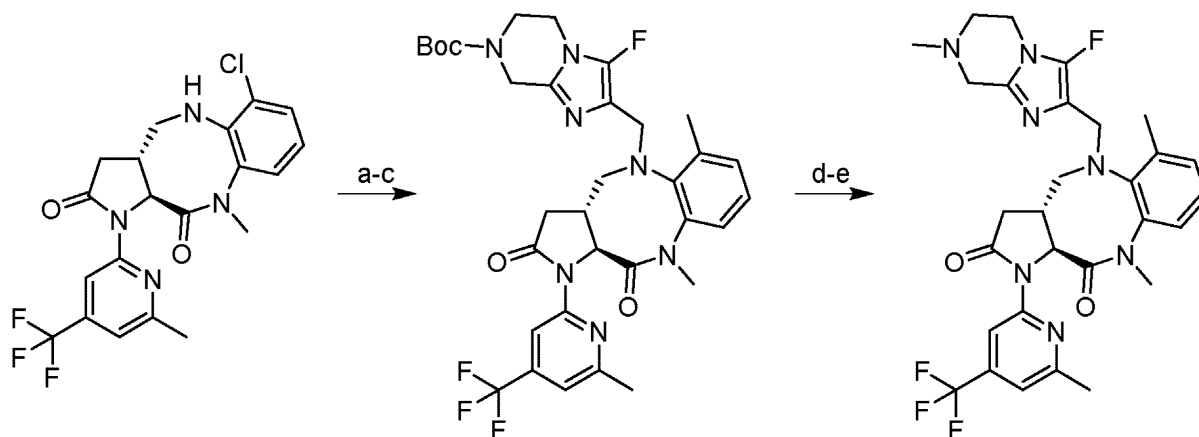
10

【0372】

(実施例83)

((3aR,11aS)-5-((3-フルオロ-7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化156】



20

30

(工程a.)

本工程は、実施例76の工程aと類似の方法で、実施例2及び中間体B2を用いて行われた。

【0373】

(工程b.)

本工程は、実施例12の工程aと類似の方法で行われた。

【0374】

(工程c.)

1,4-ジオキサン(3mL)中のtert-ブチル 2-(((3aR,11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート(100mg、0.15mmol)、NaHCO₃(257mg、3.06mmol)及びSelectfluor(216mg、0.61mmol)の溶液を、40℃で12時間攪拌した。完了後、混合物を蒸発させた。残渣を、分取HPLCによって精製して、tert-ブチル 2-(((3aR,11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)メチル)-3-フルオロ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート(40mg、収率38%)を白色固体として得た。

40

m/z ES⁺ [M+H]⁺ 672.3。

50

【0375】

(工程d.)

本工程は、実施例77の工程bと類似の方法で行われた。

【0376】

(工程e.)

本工程は、実施例10の工程eと類似の方法で行われた。

【化157】

m/z ES+ $[M+H]^+$ 586.3; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.23 - 3.96 (m, 6H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.15 - 2.97 (m, 3H), 2.84 - 2.39 (m, 5H), 2.49 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.19 (dd, $J = 16.8, 11.6$ Hz, 1H).

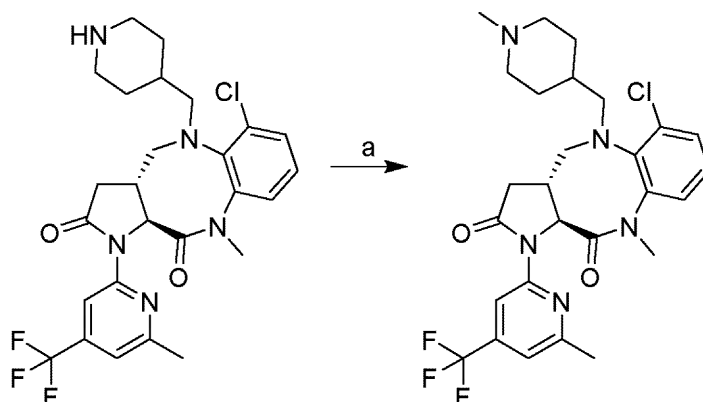
10

【0377】

(実施例84)

((3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化158】



20

30

(工程a.)

本工程は、実施例10の工程eと類似の方法で、実施例78を用いて行われた。

【化159】

m/z ES+ $[M+H]^+$ 550.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.11 (dd, $J = 14.4, 12.0$ Hz, 1H), 3.03 - 2.77 (m, 8H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.39 (dd, $J = 16.8, 11.6$ Hz, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.75 - 1.59 (m, 1H), 1.43 - 1.24 (m, 2H).

40

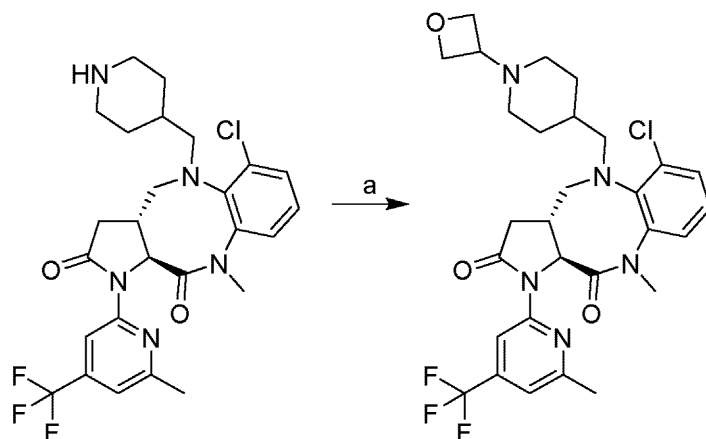
【0378】

(実施例85)

((3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-((1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

50

【化 1 6 0】



10

(工程 a.)

THF(1mL)中の実施例78(50mg、0.09mmol)及び3-オキセタノン(20mg、0.28mmol)の溶液に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (40mg、0.19mmol)を0℃で添加した。混合物を、40℃で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を蒸発させ、残渣を、分取HPLCによって精製して、表題化合物(32mg、収率59%)を白色固体として得た。

20

【化 1 6 1】

m/z ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 592.2; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 5H), 3.53 - 3.47 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.06 - 2.85 (m, 4H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (dd, $J = 16.8, 11.2$ Hz, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 3H), 1.61 - 1.58 (m, 2H), 1.41 - 1.11 (m, 3H).

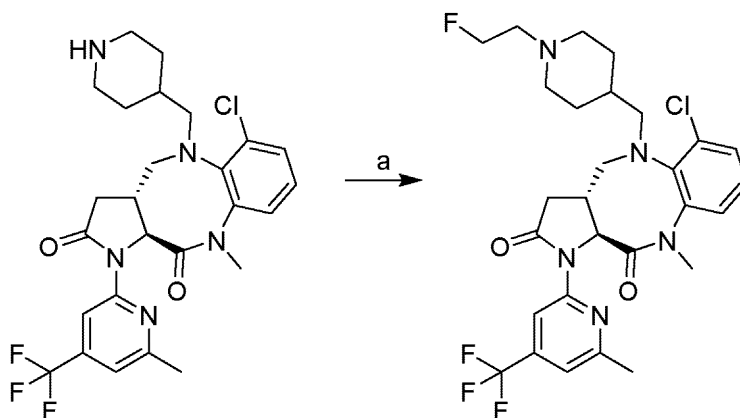
【0 3 7 9】

(実施例86)

((3aR,11aS)-6-クロロ-5-((1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

30

【化 1 6 2】



40

(工程 a.)

MeCN(1mL)中の実施例78(50mg、0.09mmol)及び1-フルオロ-2-ヨードエタン(16mg、0.09mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (26mg、0.19mmol)を添加した。混合物を、60℃で6時間攪拌した。完了後、反応混合物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(20mL)を添加

50

した。層を分離し、水層をEtOAc(2×15 mL)でさらに抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、分取HPLCによって精製して、表題化合物(26 mg、収率47%)を白色固体として得た。

【化163】

m/z ES+ [M+H]⁺ 582.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.76 - 4.51 (m, 3H), 3.51 (dd, J = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.15 - 2.70 - 2.66 (m, 9H), 2.48 (s, 3H), 2.30 - 2.05 (m, 3H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.42 - 1.17 (m, 3H).

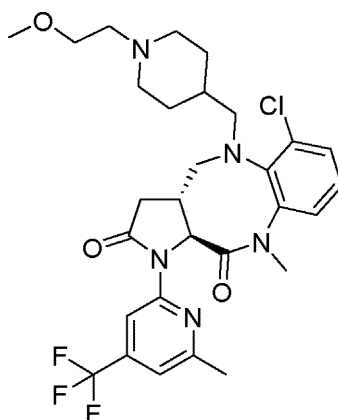
10

【0380】

(実施例87)

((3aR,11aS)-6-クロロ-5-((1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化164】



20

30

表題化合物を、実施例86と類似の方法で、1-ブromo-2-メトキシエタンを用いて調製した。

【化165】

m/z ES+ [M+H]⁺ 594.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.60 - 3.46 (m, 3H), 3.35 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 3.07 - 2.79 (m, 6H), 2.73 (dd, J = 16.8, 8.0 Hz, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.22 (dd, J = 16.8, 11.2 Hz, 1H), 2.09 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 3H).

40

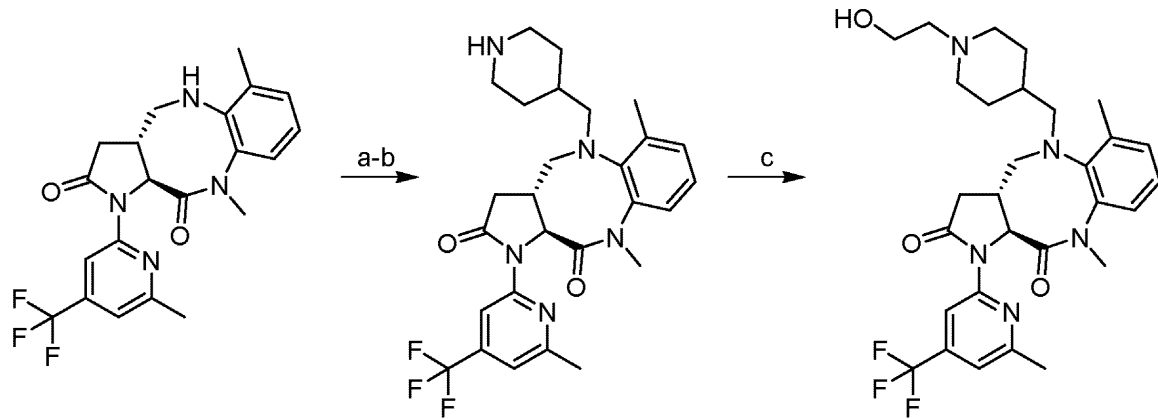
【0381】

(実施例88)

((3aR,11aS)-5-((1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル)メチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

50

【化 1 6 6】



10

(工程 a～b.)

これら2つの工程は、実施例77の工程a～bと類似の方法で、工程aで実施例3及びtert-ブチル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレートを用いて行われた。

【0382】

(工程 c.)

本工程は、実施例86の工程aと類似の方法で、工程cで2-ブロモエタン-1-オールを用いて行われた。

20

【化 1 6 7】

m/z ES+ $[M+H]^+$ 560.2; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 4.71 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.69 - 3.54 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 3.06 - 2.79 (m, 6H), 2.68 (dd, $J = 16.8, 8.0$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.46 - 2.31 (m, 4H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.50 - 1.26 (m, 2H).

【0383】

(実施例89)

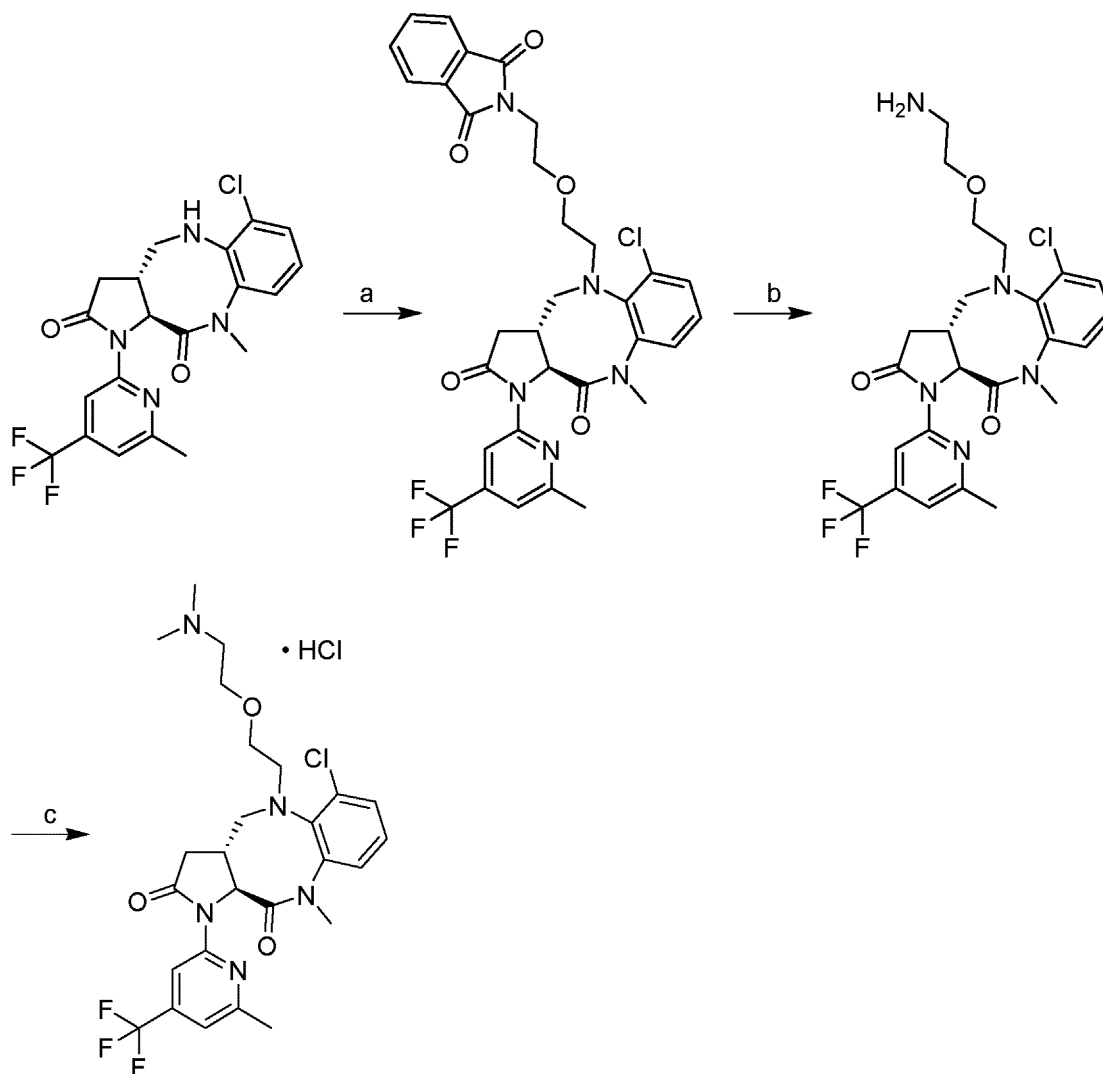
((3aR, 11aS)-6-クロロ-5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)エチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン塩酸塩)

30

40

50

【化 1 6 8】



10

20

30

【0384】

(工程a.)

本工程は、実施例76の工程aと類似の方法で、実施例2及び中間体B5を用いて行われた。

【0385】

(工程b.)

EtOH(2mL)中の(3aR,11aS)-6-クロロ-5-(2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)エチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(140mg、0.21mmol)の溶液に、ヒドラジン・一水和物(98%;22mg、0.43mmol)を添加した。反応混合物を、40℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、蒸発させて、(3aR,11aS)-5-(2-(2-アミノエトキシ)エチル)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(0.11g、収率98%)を白色固体として得た。

40

m/z ES+ [M+H]⁺ 526.4;

【0386】

(工程c.)

MeOH(2mL)中の(3aR,11aS)-5-(2-(2-アミノエトキシ)エチル)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサ

50

ヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(110mg、0.21mmol)の溶液に、ホルムアルデヒド溶液(水中37%;85mg、1.05mmol)、及びNaBH(OAc)₃(89mg、0.42mmol)を添加した。反応混合物を20℃で30分攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣を、分取HPLCによって精製して、HCl塩としての表題化合物(55mg、収率44%)を黄色固体として得た。

【化169】

m/z ES+ [M+H]⁺ 554.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 6H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.92 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 1H).

10

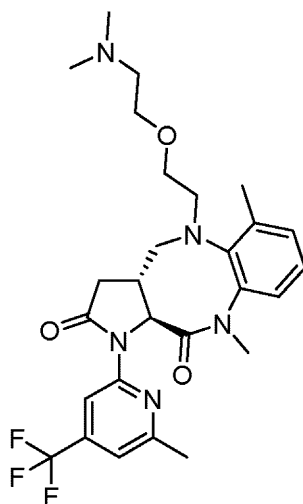
【0387】

(実施例90)

((3aR,11aS)-5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)エチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化170】

20



30

表題化合物を、実施例89と類似の方法で、工程aで実施例3を用いて調製した。

【化171】

m/z ES+ [M+H]⁺ 534.2; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 3.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H).

40

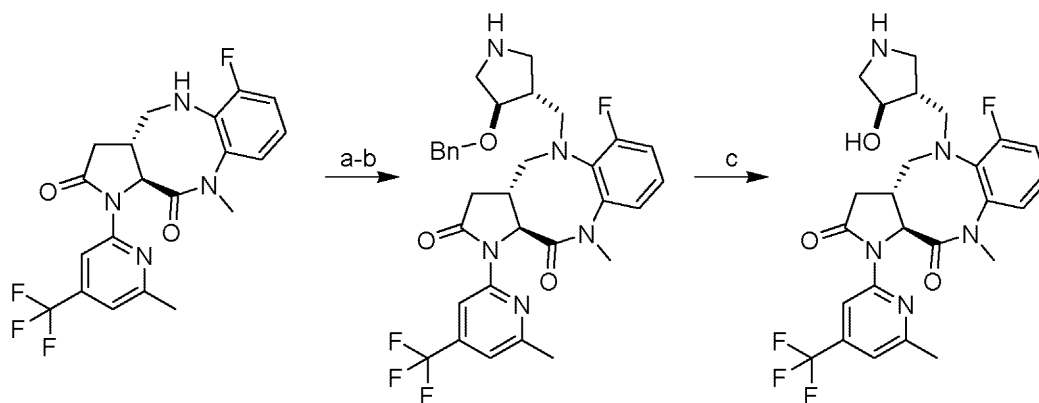
【0388】

(実施例91)

((3aR,11aS)-6-フルオロ-5-(((rel-trans)-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)メチル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

50

【化 1 7 2】



10

(工程 a~b.)

これら2つの工程は、実施例78の工程a~bと類似の方法で、工程aで実施例1及び中間体B6を用いて行われた。

【0389】

(工程 c.)

MeOH(3mL)中の(3aR,11aS)-5-(((rel-trans)-4-(ベンジルオキシ)ピロリジン-3-イル)メチル)-6-フルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(40mg、0.07mmol)及び1,4-ジオキサン中のHCl(4M、2uL)の溶液に、10% Pd/C(10mg)を添加した。反応混合物を、H₂雰囲気(15psi(103kPa))下40℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣を、分取HPLCによって精製し、次いで、0.2M HCl溶液で交換して、HCl塩としての表題化合物(18mg、収率50%)を白色固体として得た。

20

【化 1 7 3】

m/z ES+ [M+H]⁺ 522.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.52 (br s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.66 - 4.48 (m, 1H), 4.28 - 4.11 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.12 (m, 8H), 3.11 - 2.68 (m, 4H), 2.58 - 2.43 (m, 3H), 2.42 - 2.06 (m, 2H).

30

【0390】

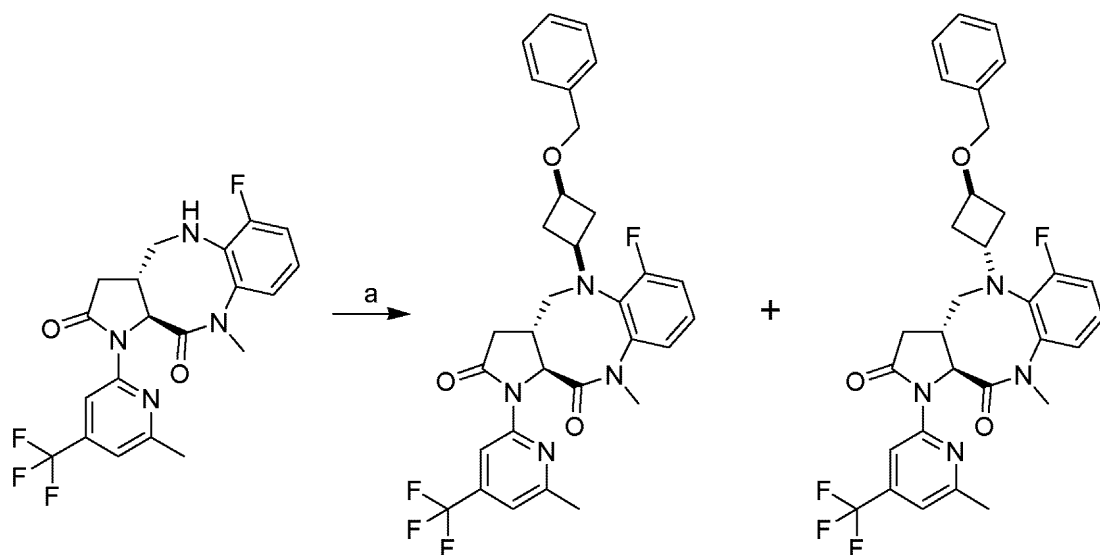
(実施例92a及び実施例92b)

((3aR,11aS)-5-((rel-cis/trans)-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル)-6-フルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン及び(3aR,11aS)-5-((rel-trans/cis)-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル)-6-フルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

40

50

【化 1 7 4】



10

表題化合物を、実施例78の工程aと類似の方法で、工程aで実施例1及び3-(ベンジルオキシ)シクロブタン-1-オンを用いて調製した。工程aの後に、追加のキラルSFC工程を行い、任意に割り当てた絶対配置が不明の2つのジアステレオ異性体を得た。

20

【0391】

92a: (3aR,11aS)-5-((rel-cis/trans)-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル)-6-フルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン

【化 1 7 5】

m/z ES+ [M+H]⁺ 583.4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 6H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.87 - 2.68 (m, 3H), 2.55 - 2.46 (m, 4H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 1H).

30

【0392】

92b: (3aR,11aS)-5-((rel-trans/cis)-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル)-6-フルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン

【化 1 7 6】

m/z ES+ [M+H]⁺ 583.5; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 6H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.19 - 4.08 (m, 2H), 3.48 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.85 - 2.68 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.24 - 2.11 (m, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 1H).

40

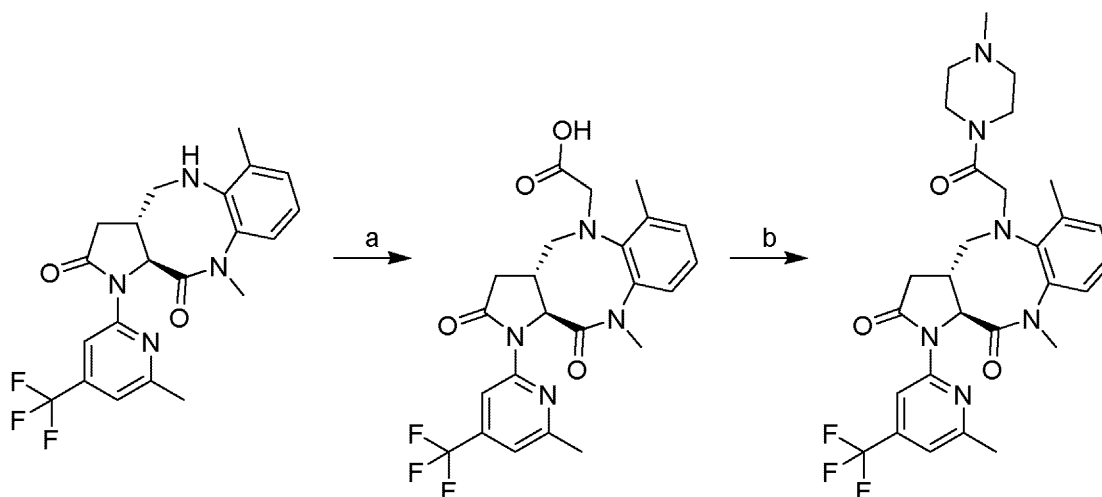
【0393】

(実施例93)

((3aR,11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

50

【化 1 7 7】



10

(工程 a.)

NMP (2 mL) 中の実施例 3 (150 mg、0.36 mmol)、tert-ブチル 2-ブロモアセテート (699 mg、3.58 mmol)、 K_2CO_3 (149 mg、1.08 mmol)、及び TBAI (13.2 mg、0.036 mmol) の混合物を、120℃で12時間撹拌した。完了後、反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣を、逆相フラッシュクロマトグラフィー (水 (0.1% FA) / MeCN) によって精製して、2-((3aR,11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)酢酸 (160 mg、収率 94%) を灰色固体として得た。

20

【化 1 7 8】

m/z ES+ $[M+H]^+$ 477.3; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.71 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.18 - 3.01 (m, 1H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.54 - 2.41 (m, 6H), 2.26 - 2.12 (m, 1H).

30

【0 3 9 4】

(工程 b.)

DCM (1 mL) 中の 2-((3aR,11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)酢酸 (100 mg、0.21 mmol)、1-メチルピペラジン (42 mg、0.42 mmol)、DIPEA (81 mg、0.63 mmol)、及び HATU (96 mg、0.25 mmol) の混合物を、20℃で1時間撹拌した。完了後、反応混合物を蒸発させた。残渣を、水 (30 mL) 及び EtOAc (30 mL) で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc (2 × 30 mL) でさらに抽出した。合わせた有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、分取 HPLC によって精製して、表題化合物 (66 mg、収率 55%) を白色固体として得た。

40

【化 1 7 9】

m/z ES+ $[M+H]^+$ 559.3; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 4.73 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.71 - 3.54 (m, 3H), 3.45 - 3.41 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.14 - 2.99 (m, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.49 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H), 2.45 - 2.38 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 1H).

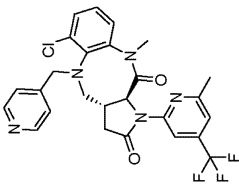
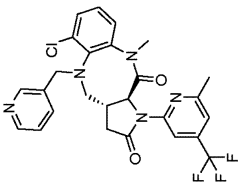
【0 3 9 5】

50

表5の実施例を、実施例76の合成に記載されているものに類似の方法を用い、記載の中間体を工程aで用いて調製した。実施例96a及び96bについては、工程aの後に、追加のキラルSFC工程を行った。

(表5)

【表6】

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
94		(3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(ピリジン-4-イル)メチル-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び イソニコチンアルデヒド	(CDCl ₃) 8.58 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.31 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 2H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.69 (dd, <i>J</i> = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.21 (dd, <i>J</i> = 16.8, 11.2 Hz, 1H).	530.2
95		(3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(ピリジン-3-イル)メチル-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び ニコチンアルデヒド	(CDCl ₃) 8.51 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 2H), 8.30 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 7.03 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.60 (m, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 3.28 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.90 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.45 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 3H), 2.23 - 2.10 (m, 1H).	530.1

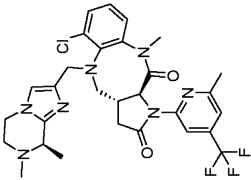
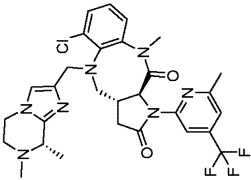
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
96a		(3aR, 11aS)-6-クロロ-5- (((R/S)-7,8-ジメチル-5,6,7,8- テトラヒドロイミダゾ[1,2- a]ピラジン-2-イル)メチル)-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒ ドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアジシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 2 及び 中間体 B7	(CDCl ₃) 8.31 (s, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.65 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.62 (dd, <i>J</i> = 13.6, 4.4 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.12 - 2.90 (m, 3H), 2.80 - 2.62 (m, 2H), 2.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), 2.19 (dd, <i>J</i> = 16.8, 11.2 Hz, 1H), 1.53 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).	602.3
96b		(3aR, 11aS)-6-クロロ-5- (((S/R)-7,8-ジメチル-5,6,7,8- テトラヒドロイミダゾ[1,2- a]ピラジン-2-イル)メチル)-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒ ドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアジシン-2,11(3H)- ジオン		(CDCl ₃) 8.31 (s, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.65 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.17 - 2.90 (m, 3H), 2.83 - 2.64 (m, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.19 (dd, <i>J</i> = 16.8, 11.6 Hz, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	602.2

10

20

30

40

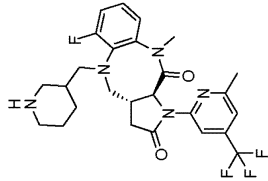
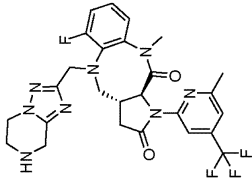
50

【 0 3 9 6 】

表6の実施例を、実施例77の合成に記載されているものに類似の方法を用い、記載の中間体を工程aで用いて調製した。

(表6)

【表 7】

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
97		(3aR, 11aS)-6-フルオロ-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)-5-(ピペリジン-3- イル)メチル)- 1,3a,4,5,10,11a- ヘキサヒドロ-2H- ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアジン- 2,11(3H)-ジオン塩酸塩	実施例 1 及び tert-ブチル 3- ホルミルピペリジン- 1-カルボキシレート	(CDCl ₃) 9.94 - 9.42 (m, 1H), 9.17 (br s, 1H), 8.30 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 4.58 (dd, J = 15.2, 9.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.55 (m, 2H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 3.36 - 3.43 (m, 3H), 3.08 - 3.05 (m, 1H), 2.98 - 2.81 (m, 3H), 2.81 - 2.62 (m, 2H), 2.54 - 2.49 (m, 4H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 1.94 - 1.90 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.11 - 0.93 (m, 1H).	520.2
98		(3aR, 11aS)-6-フルオロ-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン- 2-イル)-5-((5,6,7,8-テトラヒ ドロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5- a]ピラジン-2-イル)メチル)- 1,3a,4,5,10,11a- ヘキサヒドロ-2H- ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアジン- 2,11(3H)-ジオン	実施例 1 及び 中間体 B8	(CD ₃ OD) 8.28 (s, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.45 - 4.34 (m, 3H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.06 (dd, J = 13.6, 11.6 Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (dd, J = 16.8, 12.0 Hz, 1H).	559.2

10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
99		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(((R)-ピロリジン-3-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン塩酸塩	実施例 2 及び tert-ブチル (R)-3-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート	(CD ₃ OD) 8.31 (s, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.68 (dd, J = 9.6, 1.2 Hz, 1H), 3.62 (td, J = 14.4, 5.2 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.69 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.53 - 2.34 (m, 2H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 1H).	522.2
100		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(((S)-ピロリジン-3-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン塩酸塩	実施例 2 及び tert-ブチル (S)-3-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート	(CDCl ₃) 9.65 (br s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.46 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.40 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 3.33 - 3.19 (m, 2H), 2.99 (d, J = 10.0 Hz, 4H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.20 - 2.11 (m, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 1H).	522.1

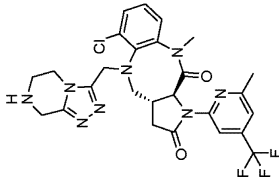
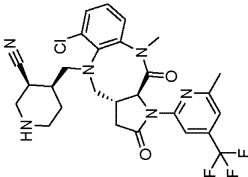
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
101		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-((5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアジン-2,11(3H)-ジオン塩酸塩	実施例 2 及び 中間体 B3	(CD ₃ OD) 8.31 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 2H), 4.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 4H), 3.97 - 3.76 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 2.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.41 (dd, J = 16.8, 11.6 Hz, 1H).	575.1
102		(rel-cis)-4-(((3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキシ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアジン-5-イル)メチル)ピベリジン-3-カルボニトリル塩酸塩	実施例 2 及び 中間体 B9	(DMSO-d ₆) 9.95 - 8.28 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.61 (dd, J = 16.0, 9.6 Hz, 1H), 3.70 - 3.48 (m, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 3.11 - 2.96 (m, 2H), 2.90 - 2.73 (m, 2H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.46 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.31 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 1.47 - 1.28 (m, 1H).	561.1

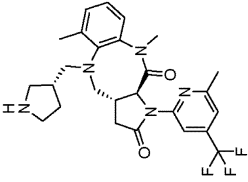
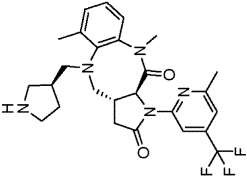
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
103		(3aR, 11aS)-6, 10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(((R)-ピロリジン-3-イル)メチル)-1, 3a, 4, 5, 10, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2, 3-f][1, 4]ジアゾシン-2, 11(3H)-ジオン塩酸塩	実施例 3 及び tert-ブチル (R)-3-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート	(DMSO-d ₆) 9.35 - 8.94 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 4H), 4.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 3.23 - 3.04 (m, 3H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 2H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.51 - 2.48 (m, 3H), 2.46 - 2.36 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 1H), 1.60 - 1.43 (m, 1H).	502.0
104		(3aR, 11aS)-6, 10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(((S)-ピロリジン-3-イル)メチル)-1, 3a, 4, 5, 10, 11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2, 3-f][1, 4]ジアゾシン-2, 11(3H)-ジオン塩酸塩	実施例 3 及び tert-ブチル (S)-3-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート	(CDCl ₃) 9.69 (br s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.25 - 7.24 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.78 - 3.56 (m, 1H), 3.51 - 3.23 (m, 6H), 3.21 - 3.02 (m, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 2H), 2.91 - 2.70 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.39 - 2.33 (m, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 1H).	502.1

10

20

30

40

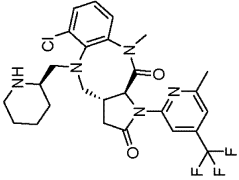
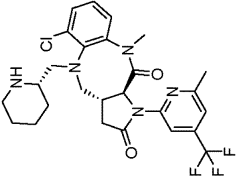
【 0 3 9 7 】

表7の実施例を、実施例77の合成に記載されているものに類似の方法を用い、記載の中間体を工程aで用いて調製した。実施例105a～107a及び105b～107bについては、工程aの後に、追加のキラルSFC工程を行った。実施例108a～109a及び108b～109bについては、工程bの後に、追加のキラルSFC工程を行った。

(表7)

50

【表 8】

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
105a		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-(((R/S)-ピペリジン-2- イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a- ヘキサヒドロ-2H- ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアジン-2,11(3H)- ジオン	実施例 2 及び tert-ブチル 2- ホルミルピペリジン- 1-カルボキシレート	(CDCl ₃) 8.34 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 3H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.22 (dd, J = 16.8, 11.2 Hz, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 2H).	536.2
105b		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-(((S/R)-ピペリジン-2- イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a- ヘキサヒドロ-2H- ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアジン-2,11(3H)- ジオン		(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 3.13 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 1.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.37 - 1.22 (m, 1H), 1.09 - 0.96 (m, 1H).	536.2

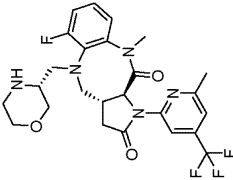
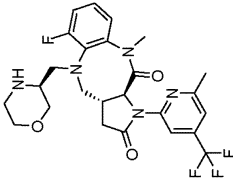
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
106a		(3aR, 11aS)-6-フルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(((R/S)-モルホリン-3-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアジン-2,11(3H)-ジオン	実施例 1 及び tert-ブチル 3-ホルミルモルホリン-4-カルボキシレート	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 5H), 2.77 - 2.67 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 1H).	522.2
106b		(3aR, 11aS)-6-フルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(((S/R)-モルホリン-3-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアジン-2,11(3H)-ジオン		(CDCl ₃) 8.32 (s, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.25 - 3.14 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.93 - 2.89 (m, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 3H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 1H).	522.2

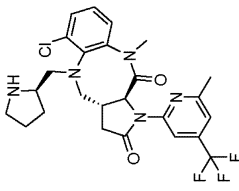
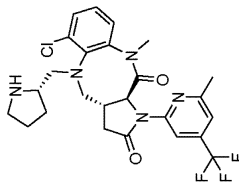
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
107a		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-((R/S)-ピロリジン-2-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- <i>f</i>][1,4]ジアジシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び tert-ブチル 2-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート	(CDCl ₃) 8.26 (s, 1H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20 - 2.89 (m, 8H), 2.69 - 2.66 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.18 - 2.14 (m, 1H), 1.92 - 1.72 (m, 3H), 1.45 - 1.35 (m, 1H).	522.1
107b		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-((S/R)-ピロリジン-2-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- <i>f</i>][1,4]ジアジシン-2,11(3H)-ジオン		(CDCl ₃) 8.35 (s, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.22 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 3.11 - 2.95 (m, 4H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.76 - 2.73 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.26 - 2.23 (m, 1H), 1.98 (br s, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 3H), 1.44 - 1.26 (m, 1H).	522.1

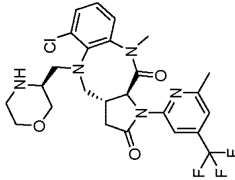
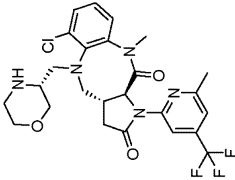
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
108a		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(((S/R)-モルホリン-3-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- <i>f</i>][1,4]ジアジシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び tert-ブチル (S)-3-ホルミルモルホリン-4-カルボキシレート (CAS: 218594-01-5) 注: 工程aの間に、 エピマー化した。	(CDCl ₃) 8.36 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.65 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.25 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 4H), 2.82 - 2.74 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.25 (dd, <i>J</i> = 16.8, 11.4 Hz, 1H).	538.1
		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(((R/S)-モルホリン-3-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- <i>f</i>][1,4]ジアジシン-2,11(3H)-ジオン			
108b		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(((R/S)-モルホリン-3-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- <i>f</i>][1,4]ジアジシン-2,11(3H)-ジオン		(CDCl ₃) 8.26 (s, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 2.96 - 2.79 (m, 5H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 1H).	538.1

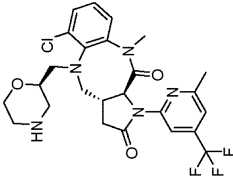
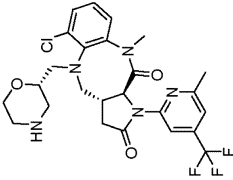
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
109a		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-((R/S)-モルホリン-2-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び tert-ブチル (S)-2-ホルミルモルホリン-4-カルボキシレート (CAS: 847805-31-6) 注: 工程aの間に、 エピマー化した。	(CDCl ₃) 8.32 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.54 (m, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 3.06 - 2.91 (m, 4H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 1H).	538.1
109b		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-((S/R)-モルホリン-2-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン		(CDCl ₃) 8.31 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.44 - 3.33 (m, 4H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 3.10 - 2.96 (m, 3H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.23 - 2.16 (m, 1H).	538.1

10

20

30

40

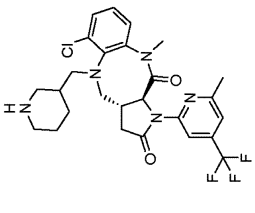
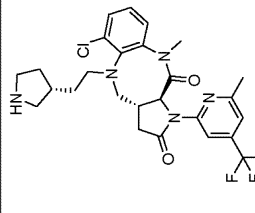
【 0 3 9 8 】

表8の実施例を、実施例78の合成に記載されているものに類似の方法を用い、記載の中間体を工程aで用いて調製した。

(表8)

50

【表 9】

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
110		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(ピリジン-3-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び tert-ブチル 3-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート	(CDCl ₃) 8.33 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 1H), 3.38 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.31 - 3.19 (m, 1H), 3.08 - 2.87 (m, 4H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.72 - 1.38 (m, 4H), 1.08 - 0.95 (m, 1H).	536.2
111		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-((R)-ピロリジン-3-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン塩酸塩	実施例 2 及び 中間体 B10	(DMSO-d ₆) 9.46 - 9.22 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 4.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 3.08 - 2.84 (m, 4H), 2.84 - 2.69 (m, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.53 - 1.31 (m, 3H).	536.1

【0399】

表9の実施例を、実施例80の合成に記載されているものに類似の方法を用い、記載の中間体を工程aで用いて調製した。実施例112a及び112bについては、工程cの後に、追加のキラルSFC工程を行った。

(表9)

10

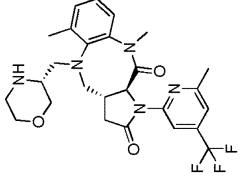
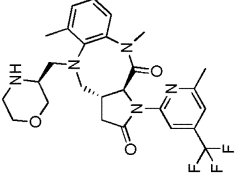
20

30

40

50

【表 10】

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
112a		(3aR, 11aS)-6,10-ジメチル- 1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-(((R/S)-モルホリン-3- イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a- ヘキサヒドロ-2H- ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 2 及び tert-ブチル 3- ホルミルモルホリン- 4-カルボキシレート	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.20 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.02 - 2.81 (m, 7H), 2.75 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (dd, J = 16.8, 11.2 Hz, 2H).	518.2
112b		(3aR, 11aS)-6,10-ジメチル- 1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-(((S/R)-モルホリン-3- イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a- ヘキサヒドロ-2H- ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン		(CDCl ₃) 8.32 (s, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 3H), 3.21 (dd, J = 10.4, 9.2 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.96 - 2.91 (m, 2H), 2.90 - 2.69 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (dd, J = 16.8, 11.6 Hz, 2H).	518.2

10

20

30

40

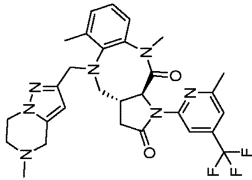
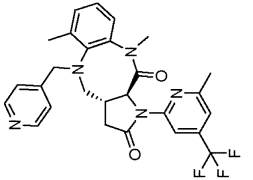
【0400】

表10の実施例を、実施例12の合成に記載されているものに類似の方法を用い、記載の中間体を工程aで用いて調製した。

(表10)

50

【表 1 1】

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
113		(3aR, 11aS)-6, 10-ジメチル- 5-((5-メチル-4, 5, 6, 7- テトラヒドロピラゾロ[1, 5- a]ピラジン-2-イル)メチル)-1-(6- メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1, 3a, 4, 5, 10, 11a-ヘキサヒ ドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2, 3- f][1, 4]ジアゾシン-2, 11(3H)- ジオン	実施例 76	(CDCl ₃) 8.31 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 4.18 - 4.02 (m, 2H), 3.89 - 3.66 (m, 2H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 14.4, 4.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.11 - 2.88 (m, 3H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.14 (dd, <i>J</i> = 16.8, 11.6 Hz, 1H).	568.3
114		(3aR, 11aS)-6, 10-ジメチル- 1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-(ピリジン-4-イルメチル)- 1, 3a, 4, 5, 10, 11a-ヘキサヒドロ- 2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2, 3- f][1, 4]ジアゾシン-2, 11(3H)- ジオン	実施例 94	(CDCl ₃) 8.61 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, <i>J</i> = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.88 - 2.81 (m, 1H), 2.69 (dd, <i>J</i> = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 6H), 2.18 (dd, <i>J</i> = 16.8, 11.6 Hz, 1H).	510.2

10

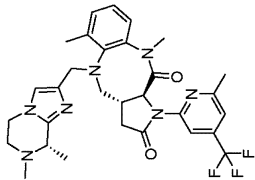
20

30

40

50

実施例番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
115		(3aR,11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(ピリジン-3-イルメチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 95	(CDCl ₃) 8.63 - 8.51 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 4H), 7.07 (s, 1H), 4.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 4H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.17 (m, 1H).	510.1
116a		(3aR,11aS)-5-((R/S)-7,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 96a	(CDCl ₃) 8.32 (s, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.65 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 2.86 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.74 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 16.8, 8.8 Hz, 1H), 2.52 - 2.43 (m, 9H), 2.16 (dd, J = 16.8, 11.6 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	582.2

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
116b		(3aR,11aS)-5-(((S/R)-7,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-2-イル)メチル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 96b	(CDCl ₃) 8.32 (s, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.74 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 3H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 14.4, 4.8 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.12 - 2.96 (m, 2H), 2.81 - 2.63 (m, 3H), 2.52 - 2.43 (m, 9H), 2.15 (dd, J = 16.8, 11.6 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	582.2

10

20

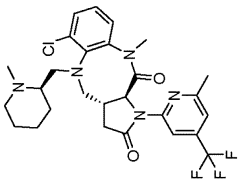
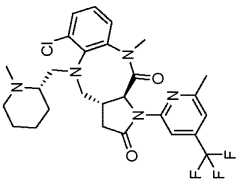
30

40

【 0 4 0 1 】

表11の実施例を、実施例84の合成に記載されているものに類似の方法を用い、記載の中間体を工程aで用いて調製した。
(表11)

【表 1 2】

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
117a		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-(((R/S)-1-メチルピペリ ジン-2-イル)メチル)- 1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ- 2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 105a	(CDCl ₃) 8.31 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.49 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.06 - 2.96 (m, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.64 - 1.59 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 2H).	550.2
117b		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-(((S/R)-1-メチルピペリ ジン-2-イル)メチル)- 1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ- 2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 105b	(CDCl ₃) 8.29 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.42 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 4H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 2H), 1.30 - 1.23 (m, 2H).	550.2

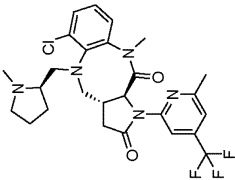
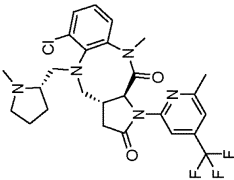
10

20

30

40

50

実施例番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
118a		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(((R/S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 107a	(CDCl ₃) 8.32 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.30 - 3.08 (m, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.28 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 4H).	536.1
118b		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(((S/R)-1-メチルピロリジン-2-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 107b	(CDCl ₃) 8.34 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.22 - 3.00 (m, 2H), 3.00 - 2.80 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.49 - 2.33 (m, 3H), 2.24 (dd, J = 16.8, 11.4 Hz, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.85 - 1.56 (m, 3H).	536.1

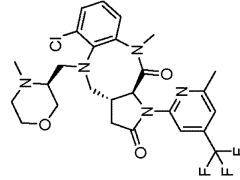
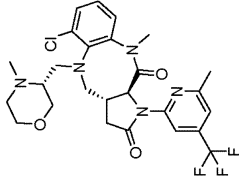
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
119a		(3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(((S/R)-4-メチルモルホリン-3-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 108a	(CDCl ₃) 8.32 (s, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.37 - 3.30 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 2H).	552.1
119b		(3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(((R/S)-4-メチルモルホリン-3-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 108b	(CDCl ₃) 8.35 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 7.2, 2.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.14 - 3.64 (m, 4H), 3.56 - 3.51 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.21 - 3.03 (m, 2H), 3.02 - 2.87 (m, 2H), 2.78 (dd, J = 16.8, 8.8 Hz, 2H), 2.74 - 2.51 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.49 - 2.28 (m, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 1H).	552.1

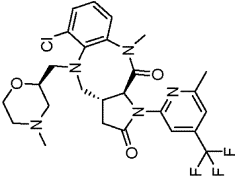
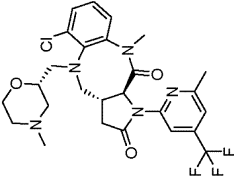
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
120a		(3aR,11aS)-6-クロロ-10- メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-((R/S)-4- メチルモルホリン-2- イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a- ヘキサヒドロ-2H- ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン塩酸塩	実施例 109a	(CD ₃ OD) 8.30 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.14 - 3.09 (m, 1H), 3.09 - 2.93 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.42 - 2.30 (m, 1H).	552.1
120b		(3aR,11aS)-6-クロロ-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-((S/R)-4- メチルモルホリン-2- イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a- ヘキサヒドロ-2H- ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン塩酸塩	実施例 109b	(CD ₃ OD) 8.30 (s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.65 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.91 (s, 4H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.41 - 2.31 (m, 1H).	552.1

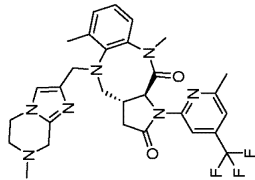
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
121		(3aR, 11aS)-6,10-ジメチル- 1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-((7-メチル-5,6,7,8- テトラヒドロイミダゾ[1,2- a]ピラジン-2-イル)メチル)- 1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ- 2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 80	(CDCl ₃) 8.32 (s, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.08 - 2.93 (m, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 3H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.50 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.20 - 2.11 (m, 1H).	568.2

10

20

30

40

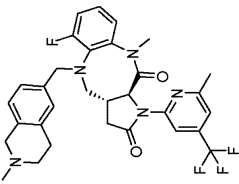
【 0 4 0 2 】

表12の実施例を、実施例81の合成に記載されているものに類似の方法を用い、記載の中間体を工程aで用いて調製した。実施例125a～b及び126a～dについては、工程aの後に、追加のキラルSFC工程を行った。

(表12)

50

【表 1 3】

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
122		(3aR, 11aS)-6-フルオロ-10- メチル-5-((2-メチル-1,2,3,4- テトラヒドロイソキノリン-6- イル)メチル)-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒ ドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3-	実施例 1 及び 中間体 B11	(CDCl ₃) 8.23 (s, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 2H), 3.90 - 3.69 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.08 - 2.92 (m, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 2H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 3H), 2.56 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (m, 1H).	582.3

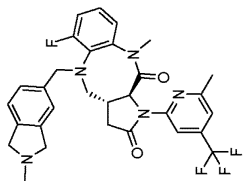
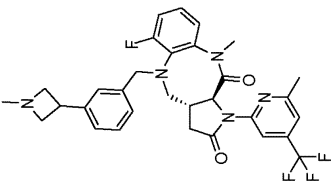
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
		f[1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン			
123		(3aR,11aS)-6-フルオロ-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-((2-メチルイソインドリン- 5-イル)メチル)-1,3a,4,5,10,11a- ヘキサヒドロ-2H- ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン塩酸塩	実施例 1 及び 中間体 B12	(CD ₃ OD) 8.28 (s, 1H) 7.45 - 7.38 (m, 1H) 7.37 - 7.30 (m, 4H) 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.23 (s, 1H) 4.83 (s, 2H), 4.69 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 14.0, 6.0 Hz, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.04 (dd, J = 14.0, 11.6 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 10.0, 5.2 Hz, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 4H), 2.40 - 2.27 (m, 1H).	568.1
124		(3aR,11aS)-6-フルオロ-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-(3-(1-メチルアゼチジン-3- イル)ベンジル)-1,3a,4,5,10,11a- ヘキサヒドロ-2H- ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 1 及び 中間体 B13	(CDCl ₃) 8.31 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 4.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.27 (s, 5H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.93 - 2.69 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.16 (m, 1H).	582.1

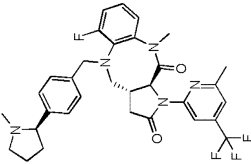
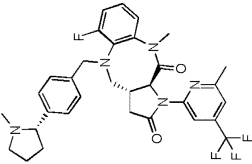
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
125a		(3aR, 11aS)-6-フルオロ-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-(4-((R/S)-1- メチルピロリジン-2- イル)ベンジル)-1,3a,4,5,10,11a- ヘキサヒドロ-2H- ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン塩酸塩	実施例 1 及び 中間体 B14	(CDCl ₃) 12.17 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.47 (dd, J = 13.6, 4.2 Hz, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 3H), 2.94 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.49 (s, 6H), 2.38 - 2.26 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H).	596.2
		(3aR, 11aS)-6-フルオロ-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-(4-((S/R)-1- メチルピロリジン-2- イル)ベンジル)-1,3a,4,5,10,11a- ヘキサヒドロ-2H- ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン		(CDCl ₃) 12.16 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.70 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.66 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.48 (dd, J = 14.0, 4.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.95 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.61 (s, 1H), 2.50 (s, 6H), 2.16 (dd, J = 16.4, 11.6 Hz, 2H).	
125b		(3aR, 11aS)-6-フルオロ-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-(4-((S/R)-1- メチルピロリジン-2- イル)ベンジル)-1,3a,4,5,10,11a- ヘキサヒドロ-2H- ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン			596.2

10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
126a		(3aR, 11aS)-6-クロロ-5- (((2S/R, 4S/R)-1,2- ジメチルピペリジン-4- イル)メチル)-10-メチル-1-(6- メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒ ドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアジシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 2 及び 中間体 B15	(CDCl ₃) 8.25 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.12 - 2.98 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 3H), 2.65 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.15 (dd, J = 16.8, 11.2 Hz, 3H), 1.87 - 1.69 (m, 3H), 1.67 - 1.46 (m, 2H), 1.38 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	564.3
126b		(3aR, 11aS)-6-クロロ-5- (((2R/S, 4R/S)-1,2- ジメチルピペリジン-4- イル)メチル)-10-メチル-1-(6- メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒ ドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアジシン-2,11(3H)- ジオン		(CDCl ₃) 8.32 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 14.0, 4.4 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.05 - 2.85 (m, 4H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (dd, J = 16.8, 11.2 Hz, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 1.15 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.00 - 0.85 (m, 1H).	564.3

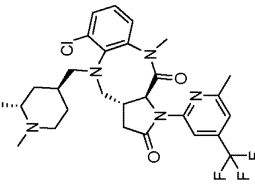
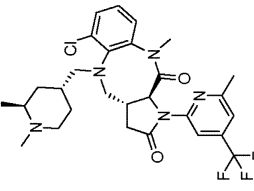
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
126c		(3aR, 11aS)-6-クロロ-5- (((2R/S, 4S/R)-1,2- ジメチルピペリジン-4- イル)メチル)-10-メチル-1-(6- メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒ ドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン		(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.08 - 2.91 (m, 4H), 2.74 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (dd, J = 16.8, 11.2 Hz, 1H), 1.85 - 1.48 (m, 6H), 1.16 - 0.98 (m, 3H).	564.3
126d		(3aR, 11aS)-6-クロロ-5- (((2S/R, 4R/S)-1,2- ジメチルピペリジン-4- イル)メチル)-10-メチル-1-(6- メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒ ドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン		(CDCl ₃) 8.32 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.06 - 2.86 (m, 4H), 2.73 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	564.3

10

20

30

40

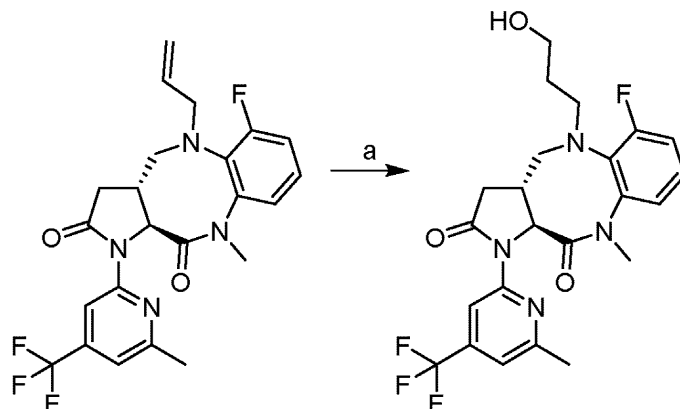
【0403】

(実施例127)

((3aR, 11aS)-6-フルオロ-5-(3-ヒドロキシプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

50

【化 1 8 0】



10

(工程 a.)

テトラヒドロフラン(3 mL)中の実施例4(100 mg、0.22 mmol)の溶液に、DCM(0.59 mL)中のボランジメチルスルフィド錯体(THF中10 M、65 μ L)の溶液を添加した。反応混合物を、25℃で2時間攪拌した。反応混合物を、メタノール(2 mL)でクエンチし、蒸発させた。残渣を、THF(4 mL)に溶解させ、1 M水酸化ナトリウム(0.65 mL)及び30%過酸化水素(221 mg、1.95 mmol)を添加した。得られた混合物を、25℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を水(30 mL)で希釈し、EtOAc(30 mL)で抽出した。有機層を、水(2×30 mL)、1 Mチオ硫酸ナトリウム(30 mL)、ブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、分取HPLCによって精製して、表題化合物(14 mg、収率69%)を白色固体として得た。

20

【化 1 8 1】

m/z ES+ [M+H]⁺ 481.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1 H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 2H).

30

【0 4 0 4】

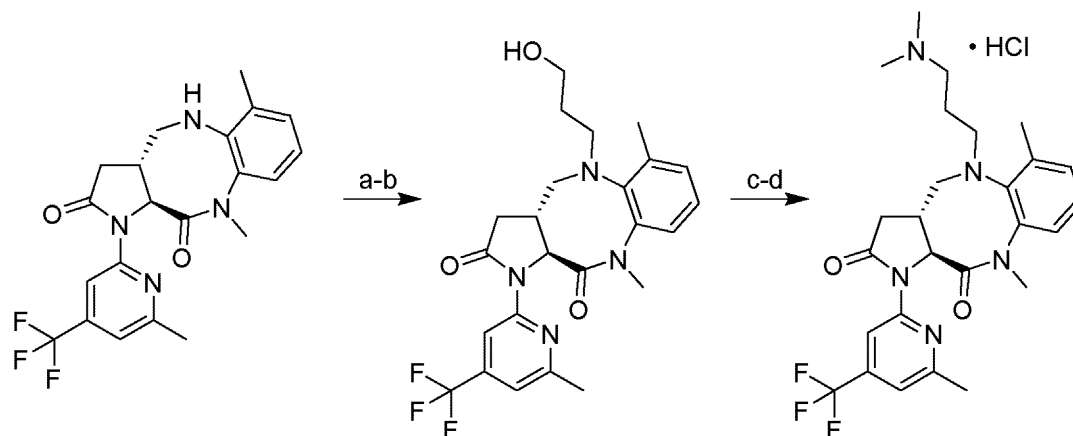
(実施例128)

((3aR,11aS)-5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

40

50

【化 1 8 2】



10

(工程 a.)

本工程は、実施例 4 の工程 a と類似の方法で、工程 a で実施例 3 を用いて行われた。

【0 4 0 5】

(工程 b.)

本工程は、実施例 127 の工程 a と類似の方法で行われた。

20

【0 4 0 6】

(工程 c.)

DCM (1 mL) 中の (3aR, 11aS)-5-(3-ヒドロキシプロピル)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン (180 mg、0.38 mmol) 及び TEA (76 mg、0.76 mmol) の溶液に、MsCl (52 mg、0.45 mmol) を添加した。反応混合物を、25℃で 1 時間攪拌した。完了後、反応物を、水 (10 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 20 mL) で抽出した。有機層を、ブライン (2 × 10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させて、3-((3aR, 11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)プロピル メタンスルホネート (200 mg、収率 95%) を黄色オイルとして得た。

30

m/z ES+ [M+H]⁺ 555.1。

【0 4 0 7】

(工程 d.)

DMF (4 mL) 中の 3-((3aR, 11aS)-6,10-ジメチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)プロピル メタンスルホネート (180 mg、0.32 mmol)、ジメチルアミン (THF 中 2 M、1.62 mL、3.24 mmol)、及び K₂CO₃ (90 mg、0.65 mmol) の混合物を、60℃で 4 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、分取 HPLC によって精製して、HCl 塩としての表題化合物 (55 mg、収率 30%) を白色固体として得た。

40

【化 1 8 3】

m/z ES+ [M+H]⁺ 504.1; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 4.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.21 - 3.04 (m, 4H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.89 - 2.82 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 - 2.44 (m, 3H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H).

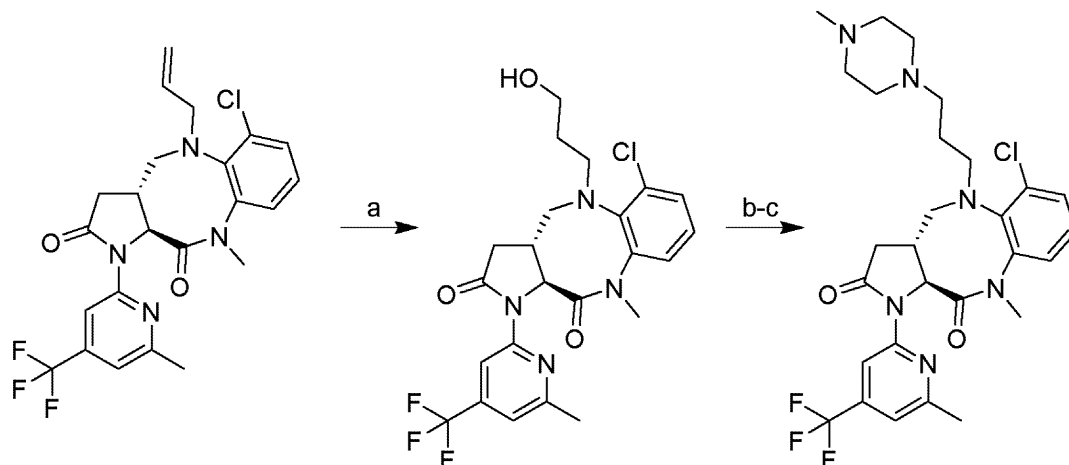
50

【0408】

(実施例129)

((3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロピル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化184】



10

20

(工程a.)

本工程は、実施例127の工程aと類似の方法で、実施例5を用いて行われた。

【0409】

(工程b.)

DCM(1mL)中の((3aR,11aS)-6-クロロ-5-(3-ヒドロキシプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(20mg、0.04mmol)及びデス・マーチンペルヨージナン(26mg、0.06mmol)の混合物を、25℃で30分攪拌した。完了後、反応混合物を、飽和NaHCO₃水(1mL)及び飽和Na₂S₂O₃水(1mL)でクエンチした。水性混合物を、EtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライ

30

ン(2×10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させて、3-((3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)プロパナール(19mg、収率95%)を白色固体として得た。

m/z ES+ [M+H]⁺ 495.0。

【0410】

(工程c.)

本工程は、実施例7の工程cと類似の方法で行われた。

【化185】

m/z ES+ [M+H]⁺ 579.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 3.2, 13.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.15 - 3.01 (m, 3H), 3.00 - 2.87 (m, 3H), 2.77 - 2.55 (m, 10H), 2.46 (s, 3H), 2.44 - 2.41 (m, 4H), 2.26 - 2.18 (m, 1H).

40

【0411】

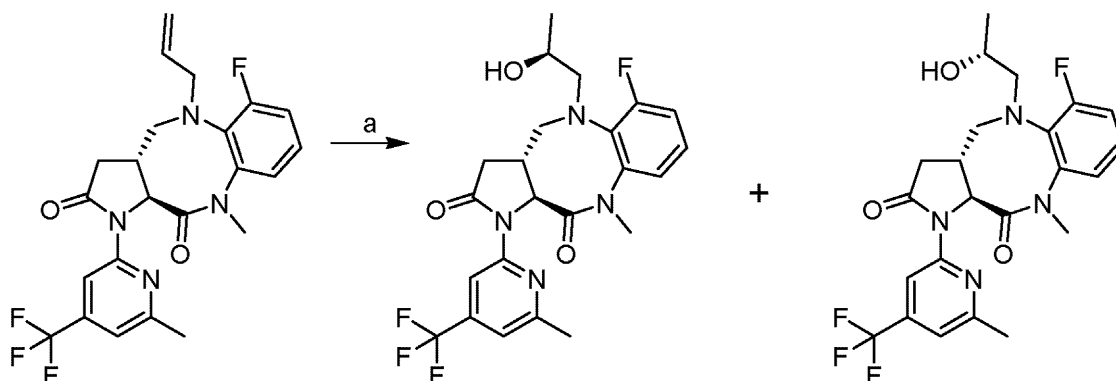
(実施例130a及び130b)

((3aR,11aS)-6-フルオロ-5-((S/R)-2-ヒドロキシプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベン

50

ゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン及び(3aR,11aS)-6-フルオロ-5-((R/S)-2-ヒドロキシプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化186】



10

(工程a.)

THF(8mL)中の実施例4(500mg、1.08mmol)の溶液に、DCM(2.92mL)中のボランジメチルスルフィド錯体(THF中10M、0.32mL)の溶液を添加した。混合物を、25℃で2時間攪拌した。反応混合物を、MeOH(2mL)で希釈し、蒸発させた。残渣を、THF(8mL)に溶解させ、1M水酸化ナトリウム(3.24mL)及び30%過酸化水素(1.10g、9.73mmol)を添加した。得られた混合物を、25℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を水(30mL)で希釈し、EtOAc(150mL)で抽出した。有機層を、水(2×30mL)、1Mチオ硫酸ナトリウム(30mL)、ブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。残渣を、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/2)によって精製して、非所望の異性体である実施例127(370mg、収率71%)を無色固体として得る一方で、所望のラセミ異性体を得て、それを、分取HPLC及びそれに続くキラルSFC(カラム:Daicel ChiralCel OD-H (250×30mm、5μm);移動相:A:0.1% NH₄OH/MeOH;B:50% CO₂)によってさらに精製して、2種類の生成物を得た。それらを、分取HPLCによってさらに精製して、絶対配置が不明の表題化合物を得た。

20

30

【0412】

130a:白色固体としての(3aR,11aS)-6-フルオロ-5-((S/R)-2-ヒドロキシプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(14mg)。

【化187】

m/z ES⁺ [M+H]⁺ 481.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 4H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

40

【0413】

130b:白色固体としての(3aR,11aS)-6-フルオロ-5-((R/S)-2-ヒドロキシプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(17mg)。

50

【化 1 8 8】

m/z ES+ [M+H]⁺ 481.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.65 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 1H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

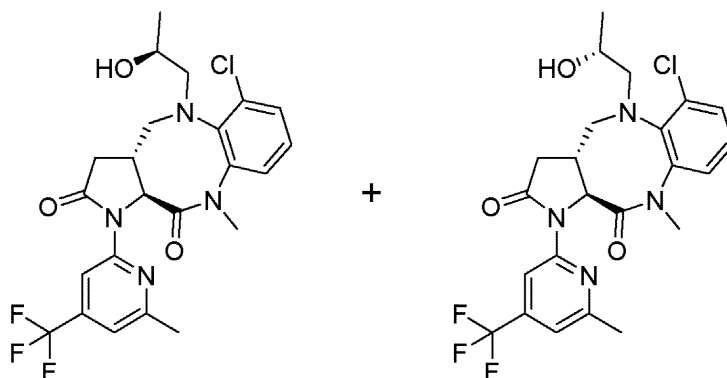
【 0 4 1 4】

(実施例131a及び131b)

((3aR, 11aS)-6-クロロ-5-((S/R)-2-ヒドロキシプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン及び(3aR, 11aS)-6-クロロ-5-((R/S)-2-ヒドロキシプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

10

【化 1 8 9】



20

表題化合物を、実施例130a及び実施例130bと類似の方法で、実施例5を用いて調製した。

【 0 4 1 5】

30

131a: ((3aR, 11aS)-6-クロロ-5-((S/R)-2-ヒドロキシプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン

【化 1 9 0】

m/z ES+ [M+H]⁺ 497.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.67 (dd, J = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.27 (dd, J = 16.8, 11.2 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

40

【 0 4 1 6】

131b: ((3aR, 11aS)-6-クロロ-5-((R/S)-2-ヒドロキシプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン

50

【化 1 9 1】

m/z ES+ [M+H]⁺ 497.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.6, 4.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.68 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.27 (dd, *J* = 13.6, 2.4 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 14.4, 12.0 Hz, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.26 (dd, *J* = 16.8, 11.2 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

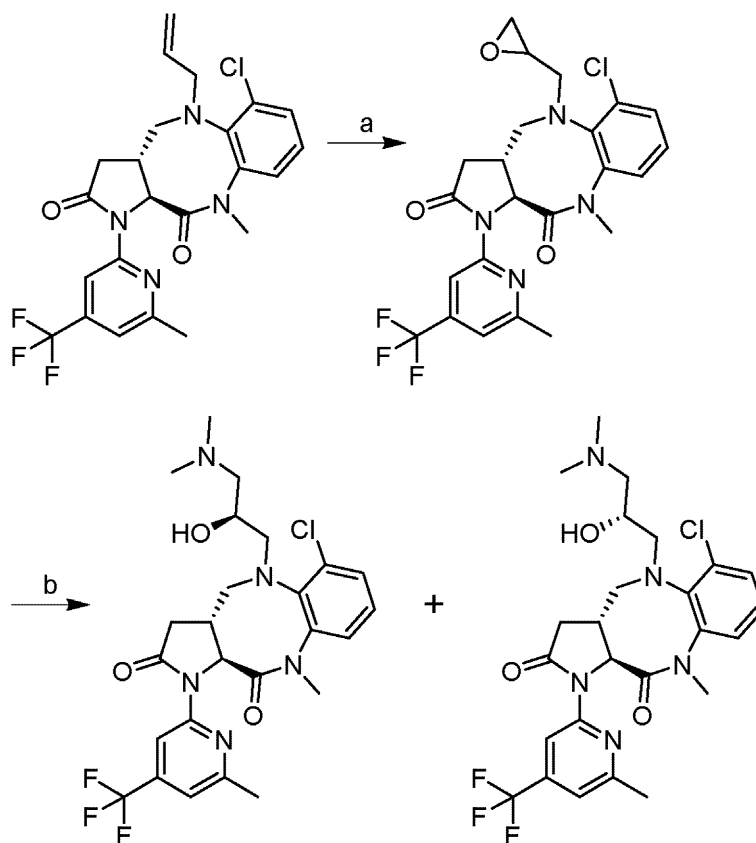
【 0 4 1 7 】

10

(実施例132a及び132b)

((3aR,11aS)-6-クロロ-5-((S/R)-3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン及び(3aR,11aS)-6-クロロ-5-((S/R)-3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化 1 9 2】



20

30

40

【 0 4 1 8 】

(工程a.)

DCM(5mL)中の実施例5(100mg、0.21mmol)の混合物に、m-CPBA(144mg、0.63mmol)を添加した。反応混合物を、30℃で20時間攪拌した。完了後、反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(3×30mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(3×50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、蒸発させた。分取TLC(PE/EtOAc=1/2)によって精製して、(3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(オキシラン-2-イルメチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H

50

-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(90mg、収率87%)を黄色固体として得た。

【化193】

m/z ES+ [M+H]⁺ 495.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.67 - 4.62 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.39 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 3.36 - 3.30 (m, 1H), 3.13 - 2.96 (m, 4H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.53 - 2.50 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 1H).

【0419】

10

(工程b.)

MeOH(5mL)中の(3aR,11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(オキシラン-2-イルメチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(160mg、0.32mmol)の混合物に、ジメチルアミン(THF中2M、1.62mL)を添加した。反応混合物を、60℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を蒸発させて、残渣を得て、それを、分取HPLCによって精製して、ラセミ体(100mg、収率57%)を黄色固体として得た。ラセミ体を、キラルSFC(カラム:Daicel ChiralPak IG (250×30mm、10μm);移動相:A:0.1% NH₄OH/2-プロパノール;B:40% CO₂)によってさらに精製して、絶対配置が不明の表題化合物を得た。

20

【0420】

132a:白色固体としての(3aR,11aS)-6-クロロ-5-((S/R)-3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(25mg、収率25%)。

【化194】

m/z ES+ [M+H]⁺ 540.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.61 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 3.10 - 2.80 (m, 6H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.72 (s, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 1H).

30

【0421】

132b:白色固体としての(3aR,11aS)-6-クロロ-5-((S/R)-3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(30mg、収率29%)。

【化195】

m/z ES+ [M+H]⁺ 540.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.62 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.31 (s, 6H), 2.29 - 2.17 (m, 3H).

40

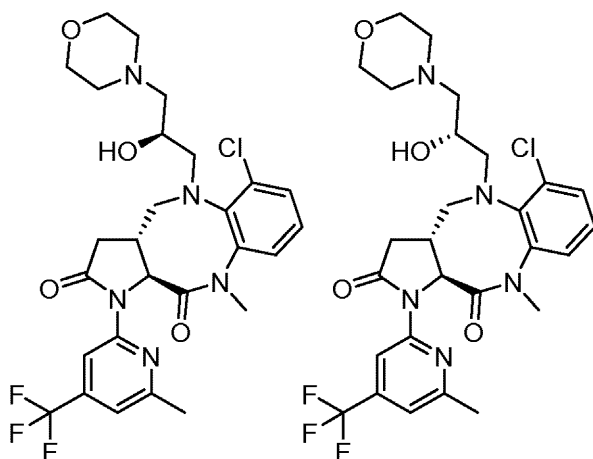
【0422】

(実施例133a及び133b)

((3aR,11aS)-6-クロロ-5-((S/R)-2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン及び(3aR,11aS)-

50

6-クロロ-5-((R/S)-2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン
【化196】



10

【0423】

表題化合物を、実施例132a及び実施例132bと類似の方法で、工程bでモルホリンを用いて調製した。

20

【0424】

133a: (3aR,11aS)-6-クロロ-5-((S/R)-2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン
【化197】

m/z ES+ [M+H]⁺ 582.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 3H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.53 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 1H).

30

【0425】

133b: (3aR,11aS)-6-クロロ-5-((R/S)-2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン
【化198】

m/z ES+ [M+H]⁺ 582.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.83 - 3.59 (m, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 2H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.51 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.48 - 2.29 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 1H).

40

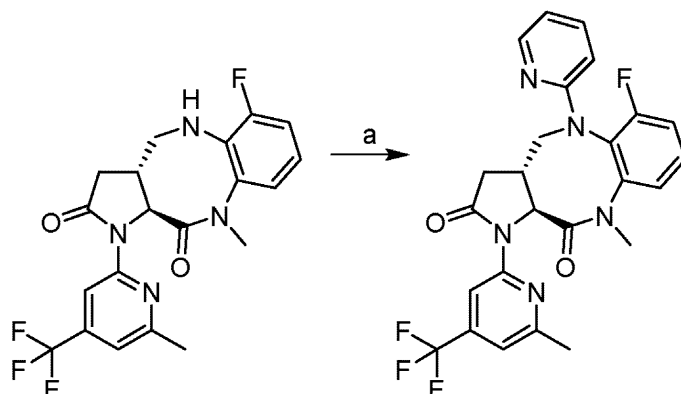
【0426】

(実施例134)

((3aR,11aS)-6-フルオロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

50

【化 1 9 9】



10

(工程 a.)

トルエン(2 mL)中の実施例 1(200 mg、0.47 mmol)、2-ブロモピリジン(112 mg、0.71 mmol)、RuPhos-Pd-G2(CAS:1375325-68-0; 37 mg、0.047 mmol)、及び Cs₂CO₃(308 mg、0.95 mmol)の混合物を、120℃で16時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過し、蒸発させた。残渣を、分取HPLCによって精製して、表題化合物(13 mg、収率5%)を黄色固体として得た。

20

【化 2 0 0】

m/z ES+ [M+H]⁺ 500.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.36 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 6.8, 5.6 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.35 - 3.18 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.08 - 2.90 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.34 (dd, J = 17.2, 11.6 Hz, 1H).

【0 4 2 7】

表 13 の実施例を、実施例 128 の合成に記載されているものに類似の方法を用い、記載の中間体を工程 a 及び工程 d で用いて調製した。

30

(表 13)

40

50

【表 1 4】

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
135		(3aR, 11aS)-6-クロロ-5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	工程a: 実施例 2 工程d: ジメチルアミン (THF中 2M)	(CDCl ₃) 8.35 (s, 1H), 7.47 - 7.44 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.12 - 3.06 (m, 2H), 3.04 - 2.91 (m, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.42 - 2.35 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 2H).	524.1
136		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(3-モルホリノプロピル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン塩酸塩	工程a: 実施例 2 工程d: モルホリン	(CDCl ₃) 12.97 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.11 (m, 2H), 3.91 - 3.87 (m, 2H), 3.60 - 3.55 (m, 1H), 3.40 - 3.38 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.32 - 3.28 (m, 1H), 3.20 - 3.18 (m, 1H), 3.10 - 2.95 (m, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 2H), 2.82 - 2.66 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.21 - 2.03 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 1H).	566.1

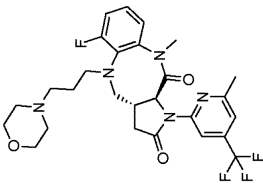
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
137		(3aR, 11aS)-6-フルオロ-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-(3-モルホリノプロピル)- 1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ- 2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	工程a: 実施例 1 工程d: モルホリン	(CDCl ₃) 8.32 (s, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 4H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.23 - 3.03 (m, 2H), 2.97 - 2.80 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.48 - 2.13 (m, 7H), 1.56 - 1.45 (m, 2H).	550.3

10

20

30

40

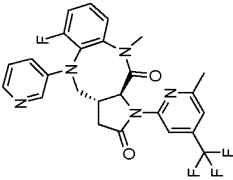
【 0 4 2 8 】

表14の実施例を、実施例134の合成に記載されているものに類似の方法を用い、記載の中間体を工程a及び工程dで用いて調製した。

(表14)

50

【表 1 5】

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
138		(3aR,11aS)-6-フルオロ-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-(ピリジン-3-イル)- 1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ- 2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 1 及び 3-プロモピリジン	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.57 (m, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 15.2, 4.0 Hz, 1H), 3.36 - 3.24 (m, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.91 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.36 (dd, J = 16.8, 11.2 Hz, 1H).	500.1

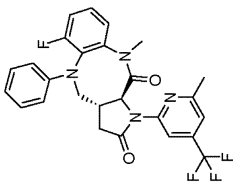
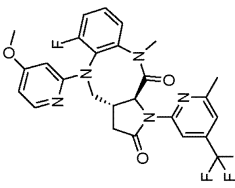
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
139		(3aR, 11aS)-6-フルオロ-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-5-フェニル-1,3a,4,5,10,11a- ヘキサヒドロ-2H- ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 1 及び プロモベンゼン	(CDCl ₃) 8.33 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.32 - 3.14 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.40 - 2.27 (m, 1H).	499.2
140		(3aR, 11aS)-6-フルオロ-5-(4- メトキシピリジン-2-イル)-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒ ドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 1 及び 2-プロモ-4- メトキシピリジン (CAS: 89488-29- 9)	(CDCl ₃) 8.34 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.29 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.16 (dd, J = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.04 - 2.84 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.31 (dd, J = 16.8, 11.6 Hz, 1H).	530.2

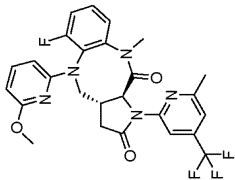
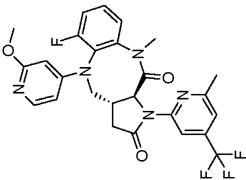
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
141		(3aR, 11aS)-6-フルオロ-5-(6- メトキシピリジン-2-イル)-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒ ドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 1 及び 2-ブロモ-6- メトキシピリジン (CAS: 40473-07- 2)	(CDCl ₃) 8.35 (s, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.22 - 5.11 (m, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.35 - 3.20 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H).	530.2
142		(3aR, 11aS)-6-フルオロ-5-(2- メトキシピリジン-4-イル)-10- メチル-1-(6-メチル-4- (トリフルオロメチル)ピリジン-2- イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒ ドロ-2H-ベンゾ[<i>b</i>]ピロロ[2,3- f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)- ジオン	実施例 1 及び 4-ブロモ-2- メトキシピリジン (CAS: 100367-39- 3)	(CDCl ₃) 8.25 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (m, 1H).	530.2

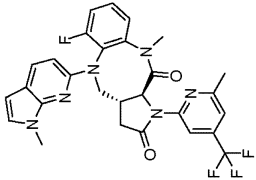
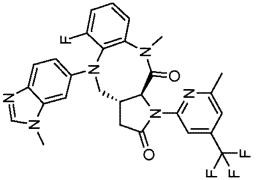
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
143		(3aR, 11aS)-6-フルオロ-10-メチル-5-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアジン-2,11(3H)-ジオン	実施例 1 及び 中間体 C1	(CDCl ₃) 8.35 (s, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.55 - 3.36 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 13.8, 11.6 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 16.8, 8.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.37 (dd, J = 16.8, 11.6 Hz, 1H).	553.3
144		(3aR, 11aS)-6-フルオロ-10-メチル-5-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアジン-2,11(3H)-ジオン	実施例 1 及び 6-プロモ-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (CAS: 53484-16-5)	(CDCl ₃) 8.32 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.34 - 6.28 (m, 1H), 4.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.44 - 3.24 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 1H).	553.3

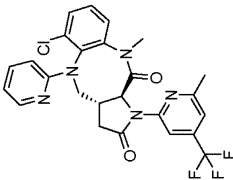
10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	中間体	¹ H NMR (400 MHz) δ ppm	MI
145		(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン	実施例 2 及び 2-ブロモピリジン	(CDCl ₃) 8.36 (s, 1H), 8.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.07 - 5.88 (m, 1H), 5.23 - 5.01 (m, 1H), 4.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.34 - 3.21 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.10 - 2.91 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.39 - 2.31 (m, 1H).	516.1

10

20

30

40

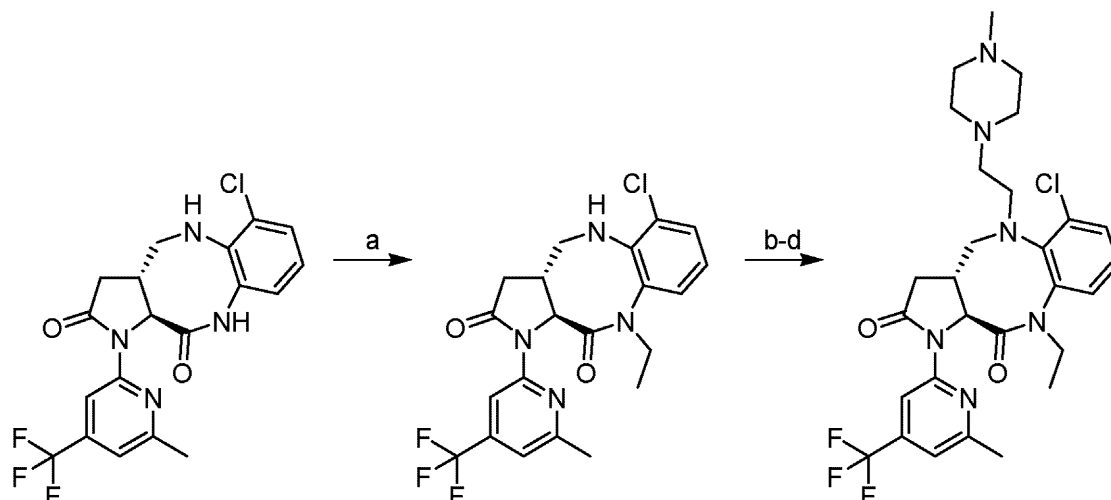
【 0 4 2 9 】

(実施例 146)

((3aR, 11aS)-6-クロロ-10-エチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

50

【化 2 0 1】



10

(工程 a.)

DMF (2 mL) 中の中間体 5 (200 mg、0.47 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (460 mg、1.41 mmol) 及びヨードエタン (81 mg、0.52 mmol) を添加した。反応混合物を、25℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、EtOAc (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (4×15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させて、(3aR, 11aS)-6-クロロ-10-エチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン (240 mg、粗体) を淡黄色オイルとして得た。

m/z ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.1。

20

【0 4 3 0】

(工程 b~d.)

これら3つの工程は、実施例7の工程 a~c と類似の方法で行われた。

【化 2 0 2】

m/z ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 579.2; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.02 - 2.80 (m, 4H), 2.62 - 2.48 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.45 - 2.41 (m, 3H), 2.41 - 2.34 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 - 1.94 (m, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

30

【0 4 3 1】

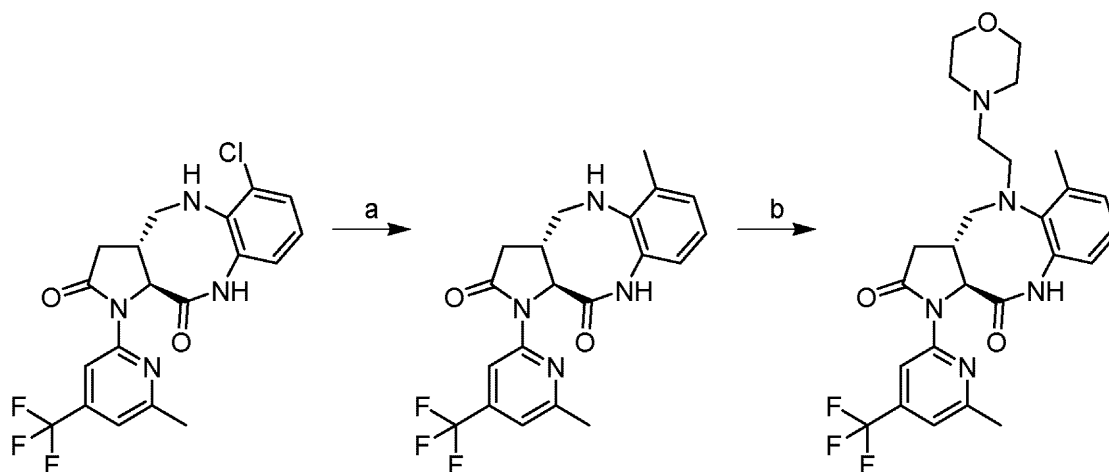
(実施例 147)

((3aR, 11aS)-6-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-モルホリノエチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

40

50

【化 2 0 3】



10

(工程 a.)

1,4-ジオキサン(30mL)中の中間体5(1.0g、2.35mmol)、メチルボロン酸(4.20g、70.6mmol)、 $\text{Cy}_3\text{P-Pd-G3}$ (CAS:1445086-12-3;153mg、0.24mmol)、 Cs_2CO_3 (1.90g、5.89mmol)の混合物を脱気し、 N_2 で3回パージした。反応混合物を、 N_2 雰囲気下100℃で12時間攪拌した。完了後、反応混合物を濾過した。濾液を蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=1/2)によって精製して、(3aR,11aS)-6-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(870mg、収率91%)を白色固体として得た。

20

m/z ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.9。

【0 4 3 2】

(工程 b.)

MeOH(5mL)中の(3aR,11aS)-6-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(150mg、0.37mmol)、中間体B16(240mg、1.85mmol)、 NaBH_3CN (58mg、0.93mmol)、酢酸(111mg、1.85mmol)、及び4 Åモレキュラーシーブ(150mg)の混合物を脱気し、 N_2 で3回パージした。反応混合物を、 N_2 雰囲気下25℃で12時間攪拌した。完了後、混合物を濾過した。濾液を蒸発させ、分取HPLCによって精製して、表題化合物(69mg、収率35%)を白色固体として得た。

30

【化 2 0 4】

m/z ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 518.2; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.34 (s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 4.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.80 (m, 4H), 3.67 - 3.63 (m, 2H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 3.03 - 2.88 (m, 2H), 2.88 - 2.57 (m, 7H), 2.52 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (dd, J = 16.8, 10.8 Hz, 1H).

40

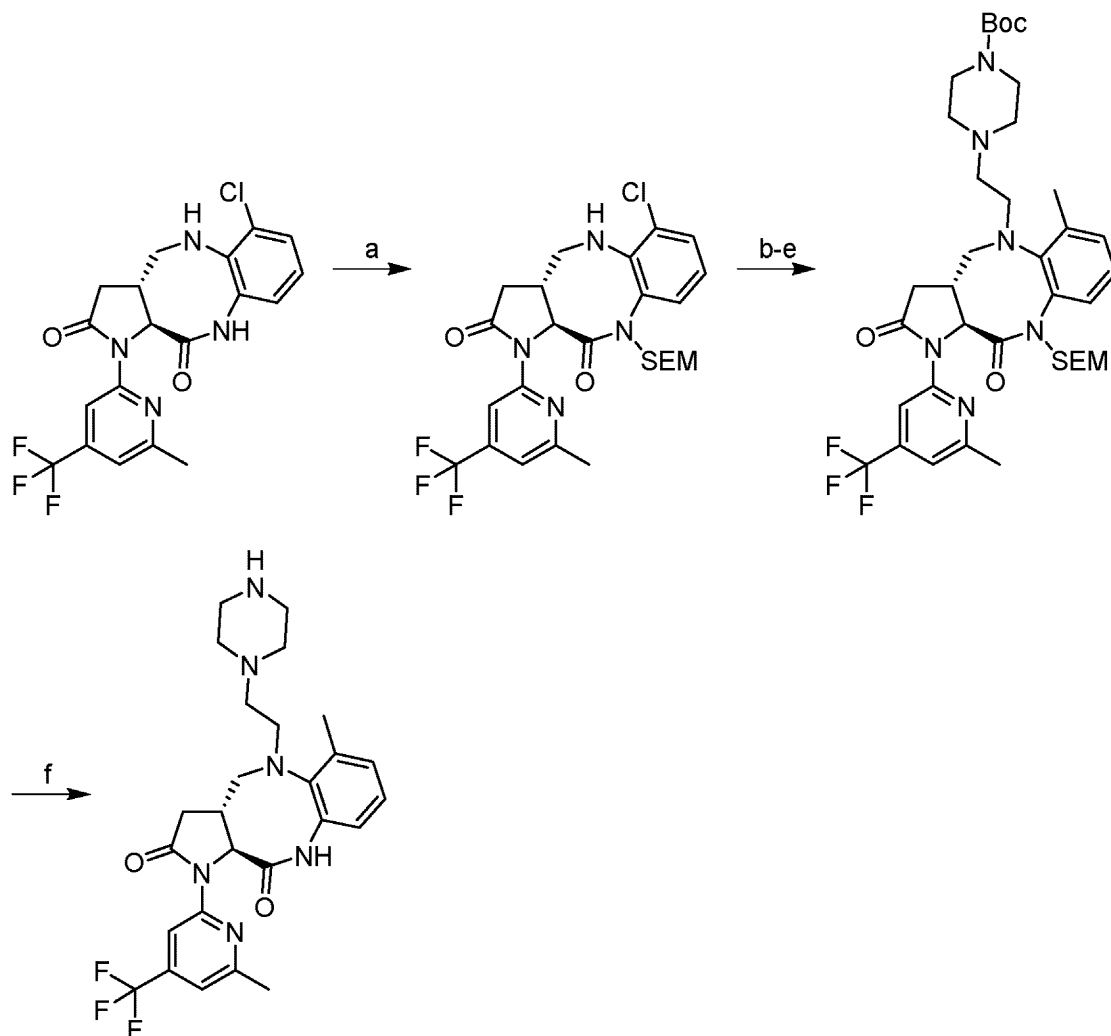
【0 4 3 3】

(実施例148)

((3aR,11aS)-6-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

50

【化 2 0 5】



10

20

30

(工程 a.)

DMF(30 mL)中の中間体5(3 g、7.06 mmol)の溶液に、 Cs_2CO_3 (6.90 g、21.2 mmol)及びSEM-Cl(1.77 g、10.6 mmol)を添加した。反応混合物を、25℃で16時間撹拌した。完了後、反応混合物を水(50 mL)で希釈し、EtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を、 H_2O (60 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させ、カラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc=3/1)によって精製して、(3aR,11aS)-6-クロロ-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-10-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン(1.5 g、収率33%)を淡黄色固体として得た。

40

【化 2 0 6】

m/z ES+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555.0; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.33 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 2H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 2.90 - 2.72 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.05 - 0.09 (m, 9H).

【0 4 3 4】

(工程 b~e.)

これら4つの工程は、実施例16の工程a~dと類似の方法で行われた。

【0 4 3 5】

50

(工程f.)

DCM(3mL)中のtert-ブチル 4-(2-((3aR,11aS)-6-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2,11-ジオキソ-10-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1,2,3,3a,4,10,11,11a-オクタヒドロ-5H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-5-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(150mg、0.20mmol)の溶液に、TFA(3mL)を添加した。反応混合物を、25℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を蒸発させた。得られた残渣を、MeOH(3mL)に溶解させ、NH₄OH(37%、2.73g、28.8mmol)を添加した。混合物を、25℃で1時間攪拌した。完了後、反応混合物を蒸発させ、分取HPLCによって精製して、表題化合物(11mg、収率22%)をオフホワイトの固体として得た。

10

【化207】

m/z ES+ [M+H]⁺ 517.1; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.81 - 4.67 (m, 2H), 4.62 - 4.27 (m, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 1H), 3.27 - 3.06 (m, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 4H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.41 - 2.37 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.33 - 2.17 (m, 3H).

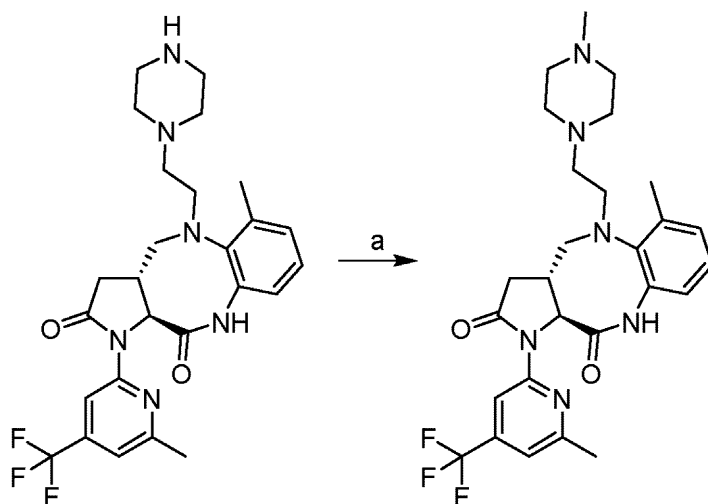
【0436】

20

(実施例149)

((3aR,11aS)-6-メチル-1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-1,3a,4,5,10,11a-ヘキサヒドロ-2H-ベンゾ[b]ピロロ[2,3-f][1,4]ジアゾシン-2,11(3H)-ジオン)

【化208】



30

40

(工程a.)

本工程は、実施例10の工程eと類似の方法で、実施例148を用いて行われた。

【化209】

m/z ES+ [M+H]⁺ 531.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.32 (s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.69 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14.0, 4.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.10 (m, 2H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.88 - 2.71 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.49 - 2.44 (m, 4H), 2.44 - 2.40 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (dd, J = 16.8, 11.2 Hz, 2H).

50

【0437】

(生物学的データ)

(Pol θ ポリメラーゼドメインWT K_iアッセイ)

PicoGreenアッセイを用いて、インビトロでPol θ の活性を阻害する可逆化合物のK_i値を測定した。

【0438】

ヒトPol θ ポリメラーゼドメイン(aa1820~2590)を、大腸菌(E. coli)で発現させ、精製し、分割し、必要となるまで-80℃で保管した。Pol θ 基質を、DNA II ShortとDNA II Longとの1.2:1混合物から作製し、アニーリングバッファー(20mMトリス pH 7.5、50mM NaCl)中に20mM基質の終濃度を得た。基質を、50mLのアリコート中で、ヒーティングブロック内で5分間95℃に加熱してから、ヒーティングブロックをオフに切換え、反応物を室温まで放冷し、必要となるまで-20℃で保管した。

10

【表16】

名称	配列
DNA II short	5'-GCGGCTGTCATAAG-3' (配列番号: 1)
DNA II long	5'-GCTACATTGACAATGGCA- TCAAATCTCAGATTGCGTCTTATGACAGCCGCG-3' (配列番号: 2)

20

【0439】

アッセイ測定を、25mMトリス pH 7.5、12.5mM NaCl、0.5mM NaCl、5%(v/v)グリセロール、0.01%v/vトリトンx-100、0.1mg/ml BSA、1mM DTTを含む1×バッファーを用いて行った。試験化合物を、100% DMSOへの希釈によってそれぞれの12μM中間ストック(100×最終最高濃度)を得て調製した。100nLの23×1:1.5倍段階希釈物及びDMSO単独対照を、Tecan分注装置を用いてGreiner384ウェル黒色低体積プレート(製品コード784076)中に分注した。DMSO濃度は、DMSOの補充によって最終アッセイ体積の1%に維持された。

【0440】

基質(200nMのDNA基質及び100μM dNTPs)並びに酵素(0.312nM Pol θ)の2×作業用ストックを、アッセイバッファー中に調製した。前もって化合物を分注しておいたアッセイプレート内に、5μL/ウェルの酵素及び基質2×溶液双方を、Tempest分注装置(Formulatrix社)を用いて分注して、100nM DNA基質、50μM dNTP、及び0.156nM Pol θ の最終アッセイ濃度を得た。反応を停止させるために、25mMトリス-HCl pH 7.5及び20mM EDTAを含有する溶液5μLを、Tempest装置の時間遅延機能を用いて6つの時点(t=0、15、30、60、90、120、150、180分)で添加した。時間経過の間、蒸発を防ぐためにプレートを覆った。アッセイが完了したら、5μLの検出試薬(25mMトリス-HCl pH 7.5及び2.5%(v/v) PicoGreen)を、Tempestリキッドハンドラー(Formulatrix社)を用いてウェル内に分注し、それに続き、プレートを、CLARIOstar Plus (BMG Labtech社)で、フルオレセイン用のデフォルトの光学的設定及び自動利得/焦点設定を用いて読み取った。

30

40

【0441】

データ解析は全て、GraphPad Prism V.8 (GraphPad Software社、San Diego, CA)を用いて行われた。各阻害剤濃度の時系列データを、GraphPad Prismにおいて線形回帰モデルにフィッティングさせた。対照(DMSO単独)反応が、もはや直線的でなかった時点はいずれも、分析から除外された。次いで、線形回帰から得た初期速度(勾配)を阻害剤濃度に対してプロットし、GraphPad Prismで阻害剤対反応変数の勾配(4パラメーター)モデルにフィッティングさせて、K_i値を決定した。

【0442】

実施例1~149の化合物を、上述のPol θ ポリメラーゼドメインWT K_iアッセイで試験

50

し、結果を、以下の表に示す：

【表 17】

実施例 番号	K _i (nM)	実施例 番号	K _i (nM)	実施例 番号	K _i (nM)	実施例 番号	K _i (nM)
1	15.3	45	0.651	89	1.85	120b	4.14
2	0.847	46	0.515	90	0.991	121	0.258
3	0.927	47	0.605	91	17.3	122	1.94
4	8.33	48	0.307	92a	9.06	123	2.2
5	1.49	49	0.457	92b	14.7	124	4.26
6	5.14	50	0.721	93	1.19	125a	7.92
7	2	51	0.928	94	3.29	125b	2.48
8	4.36	52	0.957	95	3.7	126a	1.56
9	1.4	53	1.23	96a	1.45	126b	1.91
10	2.18	54	5.56	96b	1.66	126c	0.882
11	1.52	55	0.891	97	8.7	126d	1.48
12	1.27	56	3.12	98	4.91	127	7.21
13	51.1	57	0.564	99	3.05	128	1.39
14	0.757	58	0.777	100	1.75	129	1.23
15	1.22	59	1.13	101	3.73	130a	11.8
16	1.2	60	0.625	102	1.77	130b	10.2
17	2.43	61	0.759	103	2.43	131a	1.99
18	16.7	62	1.01	104	2.95	131b	1.92
19	1.87	63	1.07	105a	8.57	132a	6.27
20	1.82	64	0.816	105b	2.98	132b	6.14
21	9.94	65	1.38	106a	13.7	133a	1.47

10

20

30

40

50

実施例 番号	K _i (nM)	実施例 番号	K _i (nM)	実施例 番号	K _i (nM)	実施例 番号	K _i (nM)
22	1.79	66	0.936	106b	28.2	133b	2.46
23	1.48	67	0.598	107a	3.91	134	104
24	1.78	68	1.07	107b	5.21	135	3.49
25	0.711	69	1.12	108a	2.17	136	0.786
26	2.72	70	0.692	108b	1.55	137	10.1
27	1.33	71	1.15	109a	1.11	138	645
28	1.97	72	0.969	109b	2.02	139	56.8
29	1.42	73	8.12	110	2.08	140	79.6
30	0.381	74	1.21	111	0.619	141	86.3
31	2.62	75	1.81	112a	4.14	142	461
32	6.78	76	0.458	112b	1.81	143	97
33	1.73	77	11.3	113	0.237	144	28.8
34	3.82	78	1.1	114	1.64	145	30.5
35	1.09	79	1.36	115	1.08	146	7.01
36	1.25	80	0.186	116a	0.63	147	3.62
37	1.74	81	1	116b	0.421	148	3.04
38	1.2	82	0.431	117a	3.37	149	3.25
39	4.13	83	0.254	117b	4.09		
40	2.92	84	2.54	118a	8.5		
41	2.9	85	0.622	118b	6.04		
42	4.96	86	1.3	119a	1.28		
43	3.05	87	1.48	119b	1.08		
44	0.349	88	1.3	120a	1.39		

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/CB2022/052689

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61P35/00 A61K31/407
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021/028643 A1 (ARTIOS PHARMA LTD [GB]) 18 February 2021 (2021-02-18) pages 1-3 -----	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 2023

Date of mailing of the international search report

20/01/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, Paola

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/GB2022/052689

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

Information on patent family members

PCT/GB2022/052689

WO	2021028643	A1	18-02-2021	CN	114667167	A	24-06-2022
				EP	4010080	A1	15-06-2022
				JP	2022548822	A	22-11-2022
				US	2022298134	A1	22-09-2022
				WO	2021028643	A1	18-02-2021

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/5377(2006.01)
A 6 1 K 31/4545(2006.01)
A 6 1 K 31/5383(2006.01)
A 6 1 K 31/541 (2006.01)
A 6 1 K 31/4985(2006.01)
A 6 1 K 31/444 (2006.01)
A 6 1 K 31/4725(2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/4545
A 6 1 K 31/5383
A 6 1 K 31/541
A 6 1 K 31/4985
A 6 1 K 31/444
A 6 1 K 31/4725
A 6 1 K 45/00
C 1 2 N 15/09

Z Z N A

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,
MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ケンブリッジ バイブラハム リサーチ キャンパス バイブラハム ホール シー／オー アルティオ
ス ファーマ リミテッド

(72)発明者 マーティン ストックレー

イギリス国 シービー２２ ３エーティー ケンブリッジ バイブラハム リサーチ キャンパス バイ
ブラハム ホール シー／オー アルティオス ファーマ リミテッド

(72)発明者 ハリー フィンチ

イギリス国 シービー２２ ３エーティー ケンブリッジ バイブラハム リサーチ キャンパス バイ
ブラハム ホール シー／オー アルティオス ファーマ リミテッド

(72)発明者 サム マン

イギリス国 シービー２２ ３エーティー ケンブリッジ バイブラハム リサーチ キャンパス バイ
ブラハム ホール シー／オー アルティオス ファーマ リミテッド

F ターム (参考) 4C084 AA19 NA05 ZB212 ZB261 ZC412

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 CB14 CB22 MA01 MA02 MA03 NA14
ZB26