

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7625527号

(P7625527)

(45)発行日 令和7年2月3日(2025.2.3)

(24)登録日 令和7年1月24日(2025.1.24)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 519/00

C S P

A 6 1 P 31/16 (2006.01)

A 6 1 P 31/16

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/5383(2006.01)

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 K 31/215(2006.01)

A 6 1 K 31/215

請求項の数 15 (全65頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-552632(P2021-552632)

(86)(22)出願日 令和2年3月27日(2020.3.27)

(65)公表番号 特表2022-539939(P2022-539939
A)

(43)公表日 令和4年9月14日(2022.9.14)

(86)国際出願番号 PCT/RU2020/000163

(87)国際公開番号 WO2020/226532

(87)国際公開日 令和2年11月12日(2020.11.12)

審査請求日 令和4年10月28日(2022.10.28)

(31)優先権主張番号 2019113751

(32)優先日 令和1年5月7日(2019.5.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関
ロシア(RU)

(73)特許権者 524026872

ピリオム・インコーポレーテッド

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 1

3 0 , サンディエゴ, ハイ・ブラフ・ド

ライブ 1 2 7 6 0 , スイート 3 7 0

(74)代理人 100118902

弁理士 山本 修

(74)代理人 100106208

弁理士 宮前 徹

(74)代理人 100196508

弁理士 松尾 淳一

(74)代理人 100135415

弁理士 中濱 明子

(72)発明者
アンドレイ・アレクサンドロビッチ・イ
ワシェンコ

最終頁に続く

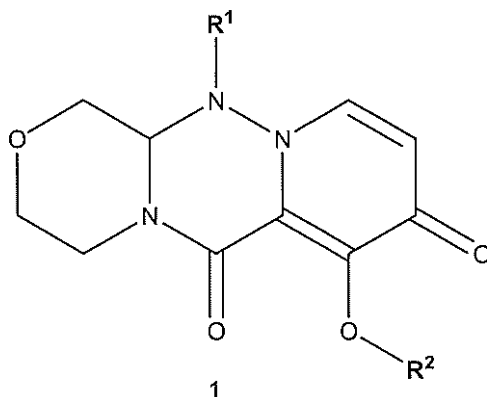
(54)【発明の名称】 置換された 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、その医薬組成

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 1 の置換された 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、又は、その立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物又は水和物、又はそれらの結晶または多結晶：

【化 1】



式中、

R^1 は、6, 7-ジフルオロ-5, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-c][2]ベンゾチエピン-10-イル、(3, 4-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル、(3, 4-ジフルオロフェニル)(2-メチルスルファニルフェニル)メチル、ジフェニルメチル、ビス(4-フルオロフェニル)メチルであり；

R^2 は、水素であるか、または{[(C₁~C₃アルキル)オキシカルボニル]-オキシ}メチルから選択される保護基である。

【請求項2】

一般式1.1の(12aR)-12-(6, 7-ジフルオロ-5, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-c][2]ベンゾチエピン-10-イル)-3, 4, 12, 12a-テトラヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c]ピリド[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6, 8-ジオン、

10

一般式1.2の(12aR)-12-[(10S)-6, 7-ジフルオロ-5, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-c][2]ベンゾチエピン-10-イル]-3, 4, 12, 12a-テトラヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c]ピリド[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6, 8-ジオン、及び

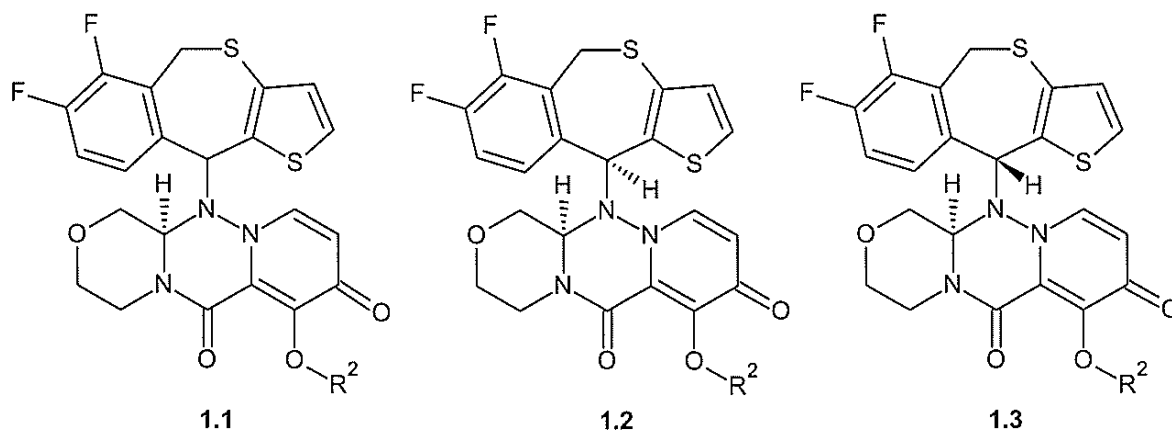
一般式1.3の(12aR)-12-[(10R)-6, 7-ジフルオロ-5, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-c][2]ベンゾチエピン-10-イル]-3, 4, 12, 12a-テトラヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c]ピリド[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6, 8-ジオン

20

並びにその立体異性体、並びにそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物及び水和物、並びに、それらの結晶または多結晶から選択される物である、

請求項1に記載の化合物、又は、その立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物又は水和物、又はそれらの結晶または多結晶；

【化2】



30

式中、 R^2 は、請求項1と同じ定義を有する。

【請求項3】

40

(12aR)-7-ヒドロキシ-12-(6, 7-ジフルオロ-5, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-c][2]ベンゾチエピン-10-イル)-3, 4, 12, 12a-テトラヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c]ピリド[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6, 8-ジオン(1.1.2)、

(12aR)-7-ヒドロキシ-12-[(10S)-6, 7-ジフルオロ-5, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-c][2]ベンゾチエピン-10-イル]-3, 4, 12, 12a-テトラヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c]ピリド[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6, 8-ジオン(1.2.2)、

(12aR)-7-ヒドロキシ-12-[(10R)-6, 7-ジフルオロ-5, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-c][2]ベンゾチエピン-10-イル]-3, 4, 12,

50

12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1.3.2)、

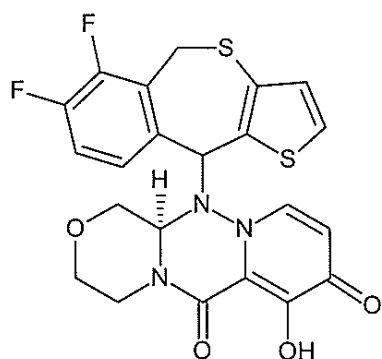
{ [(12aR) - 12 - (6, 7 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - イル) - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル] オキシ } メチルメチルカーボネート (1.1.4)、

({ [(12aR) - 12 - [(10S) - 6, 7 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - イル] - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1.2.4)、及び

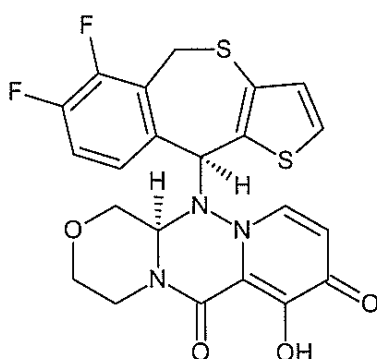
({ [(12aR) - 12 - [(10R) - 6, 7 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - イル] - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1.3.4)、

からなる群から化合物が選択される、請求項1または2に記載の化合物、又は、その立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物又は水和物、又はそれらの結晶または多結晶：

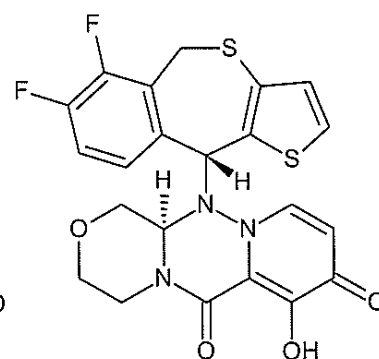
【化3】



1.1.2

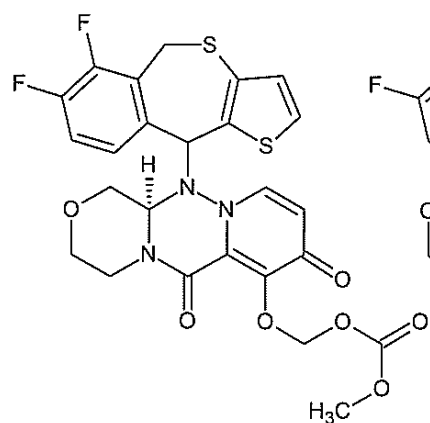


1.2.2

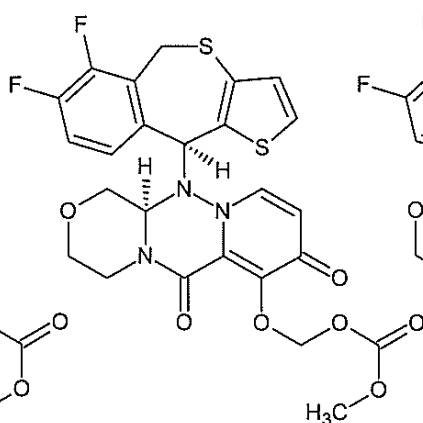


1.3.2

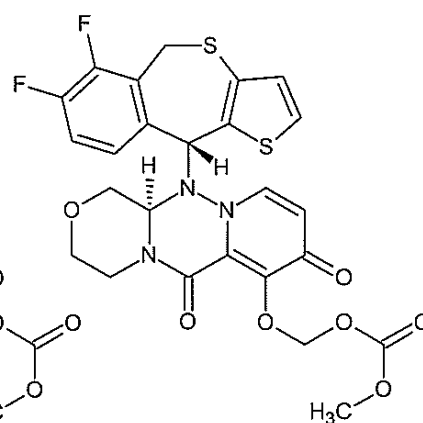
【化4】



1.1.4



1.2.4



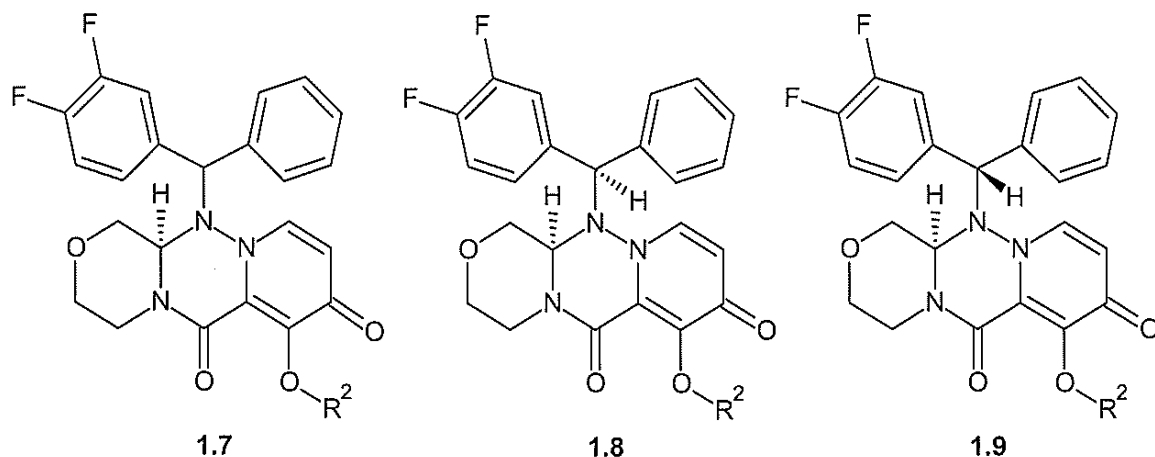
1.3.4

【請求項4】

一般式1.7の(12aR) - 12 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4

- c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、
 一般式 1 . 8 の (1 2 a R) - 1 2 - [(R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、及び
 一般式 1 . 9 の (1 2 a R) - 1 2 - [(S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、
からなる群から化合物が選択される、請求項 1 に記載の化合物、又は、その立体異性体、
医薬的に許容される塩、溶媒和物又は水和物、又はそれらの結晶または多結晶：

【化 8】



式中、 R^2 は、請求項 1 と同じ定義を有する。

【請求項 5】

(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 7 . 2) 、

(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 8 . 2) 、

(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 9 . 2) 、

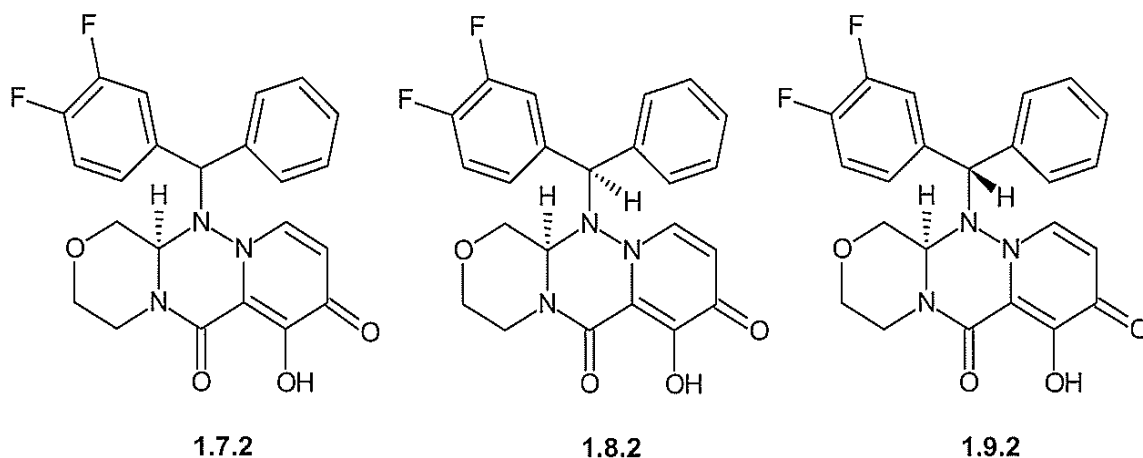
({ (1 2 a R) - 1 2 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1 . 7 . 4) 、

({ (1 2 a R) - 1 2 - [(R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1 . 8 . 4) 、及び

({ (1 2 a R) - 1 2 - [(S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1 . 9 . 4) 、

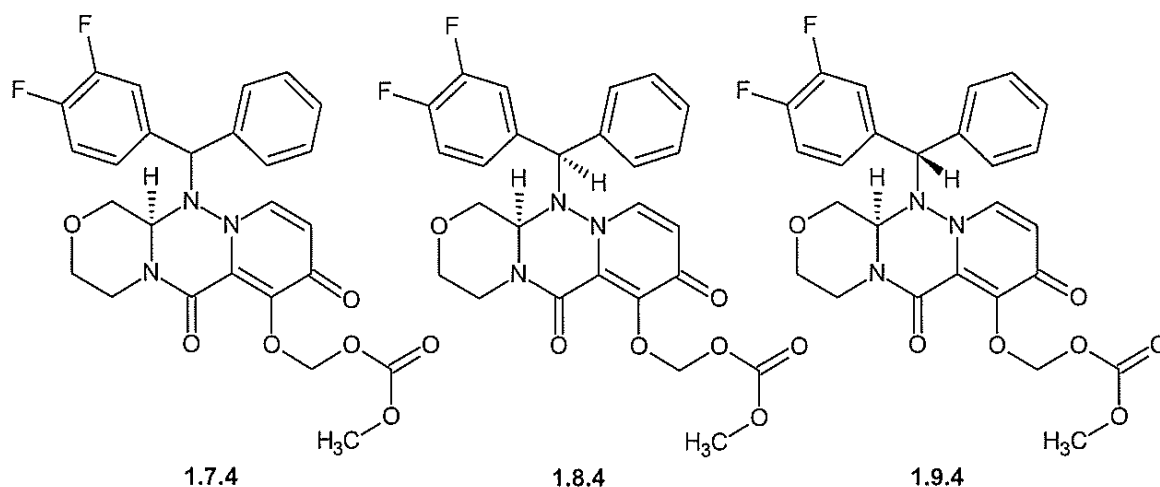
からなる群から化合物が選択される、請求項 1 または 4 に記載の化合物、又は、その立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物又は水和物、又はそれらの結晶または多結晶：

【化 9】



10

【化 10】



20

30

【請求項 6】

一般式 1.10 の (12aR) - 12 - [(3,4-ジフルオロフェニル)(2-メチルスルファニルフェニル)メチル] - 3,4,12,12a-テトラヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c]ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン、

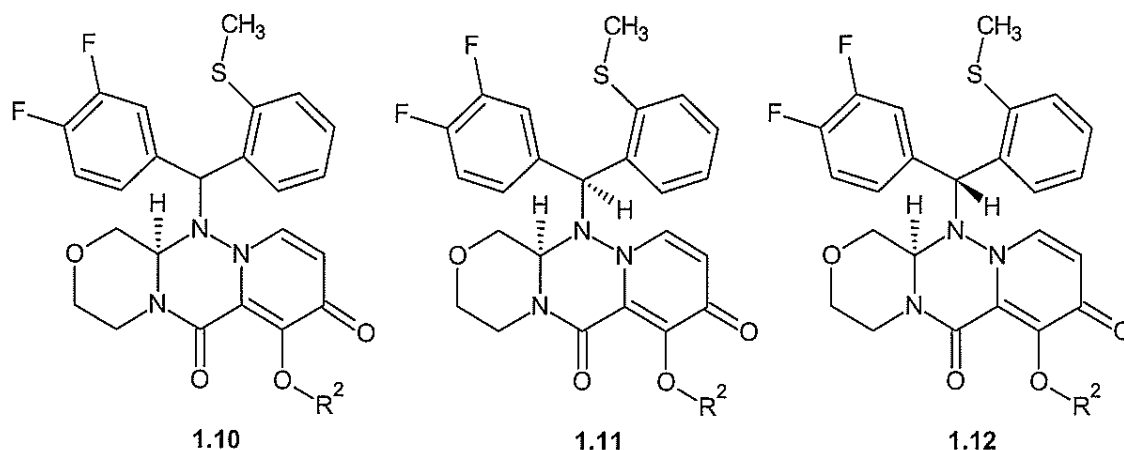
一般式 1.11 の (12aR) - 12 - [(R) - (3,4-ジフルオロフェニル)(2-メチルスルファニルフェニル)メチル] - 3,4,12,12a-テトラヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c]ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン、及び

40

一般式 1.12 の (12aR) - 12 - [(S) - (3,4-ジフルオロフェニル)(2-メチルスルファニルフェニル)メチル] - 3,4,12,12a-テトラヒドロ-1H-[1,4]オキサジノ[3,4-c]ピリド[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6,8-ジオン、

からなる群から化合物が選択される、請求項 1 に記載の化合物、又は、その立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物又は水和物、又はそれらの結晶または多結晶：

【化 1 1】



10

式中、 R^2 は、請求項1と同じ定義を有する。

【請求項7】

(12aR) - 7 - ヒドロキシ - 12 - [(3,4 - ジフルオロフェニル)(2 - メチルスルファニルフェニル)メチル] - 3,4,12,12a - テトラヒドロ - 1H - [1,4]オキサジノ[3,4 - c]ピリド[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 6,8 - ジオン(1.10.2)、

20

(12aR) - 7 - ヒドロキシ - 12 - [(R) - (3,4 - ジフルオロフェニル)(2 - メチルスルファニルフェニル)メチル] - 3,4,12,12a - テトラヒドロ - 1H - [1,4]オキサジノ[3,4 - c]ピリド[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 6,8 - ジオン(1.11.2)、

(12aR) - 7 - ヒドロキシ - 12 - [(S) - (3,4 - ジフルオロフェニル)(2 - メチルスルファニルフェニル)メチル] - 3,4,12,12a - テトラヒドロ - 1H - [1,4]オキサジノ[3,4 - c]ピリド[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 6,8 - ジオン(1.12.2)、

({(12aR) - 12 - [(3,4 - ジフルオロフェニル)(2 - メチルスルファニルフェニル)メチル] - 6,8 - ジオキソ - 3,4,12,12a - テトラヒドロ - 1H - [1,4]オキサジノ[3,4 - c]ピリド[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 7 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート(1.10.4)、

30

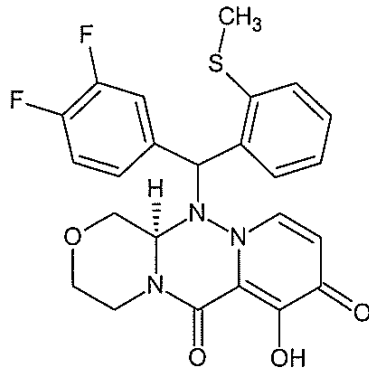
({(12aR) - 12 - [(R) - (3,4 - ジフルオロフェニル)(2 - メチルスルファニルフェニル)メチル] - 6,8 - ジオキソ - 3,4,12,12a - テトラヒドロ - 1H - [1,4]オキサジノ[3,4 - c]ピリド[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 7 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート(1.11.4)、及び

({(12aR) - 12 - [(S) - (3,4 - ジフルオロフェニル)(2 - メチルスルファニルフェニル)メチル] - 3,4,12,12a - テトラヒドロ - 1H - [1,4]オキサジノ[3,4 - c]ピリド[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 7 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート(1.12.4)、

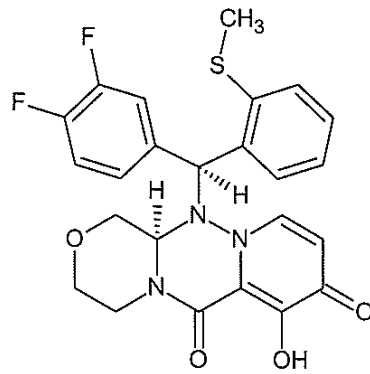
40

からなる群から化合物が選択される、請求項1または6に記載の化合物、又は、その立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物又は水和物、又はそれらの結晶または多結晶：

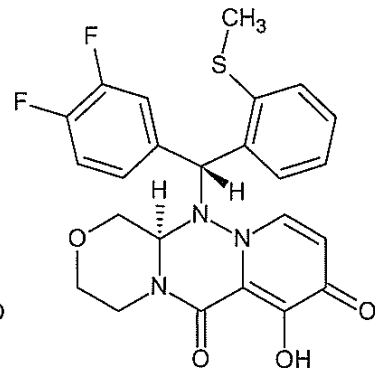
【化 1 2】



1.10.2



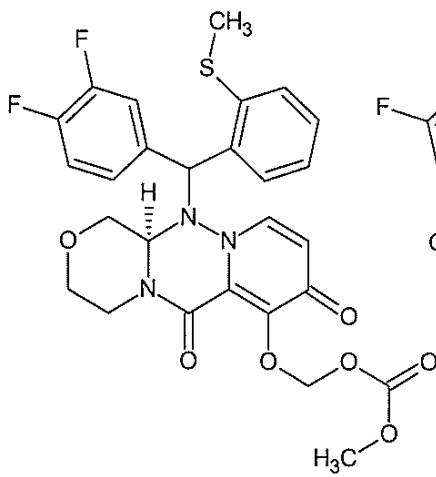
1.11.2



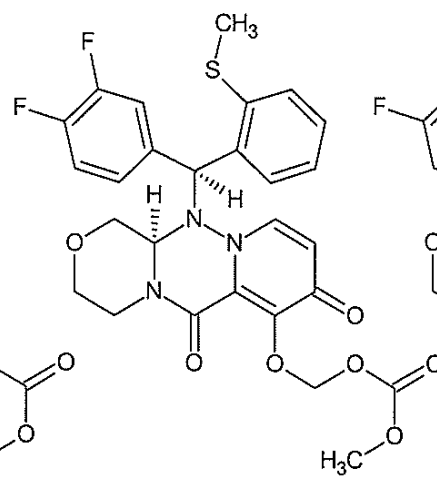
1.12.2

10

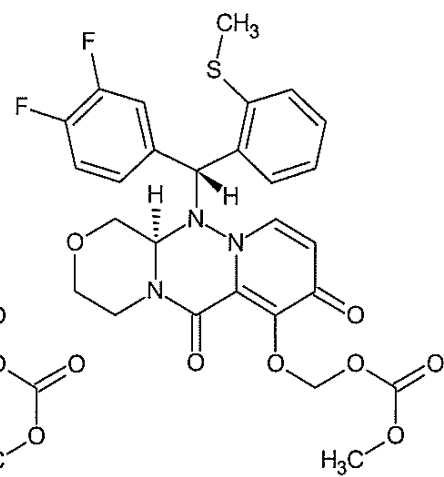
【化 1 3】



1.10.4



1.11.4



1.12.4

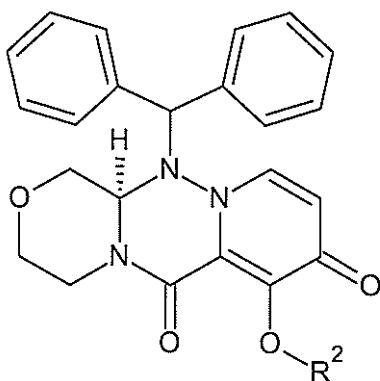
20

30

【請求項 8】

化合物が一般式 1. 13 の (12 a R) - 12 - ジフェニルメチル - 3, 4, 12, 12 a - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン、
である、請求項 1 に記載の化合物、又は、その立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物又は水和物、又はそれらの結晶または多結晶：

【化 1 4】



1.13

40

50

式中、 R^2 は、請求項 1 と同じ定義を有する。

【請求項 9】

化合物が、

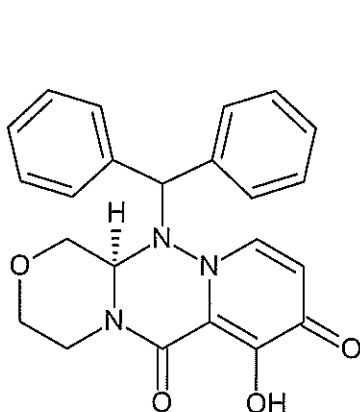
—(12aR) - 7 - ヒドロキシ - 12 - ジフェニルメチル - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン(1.13.2)、又は

({(12aR) - 12 - ジフェニルメチル - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル} オキシ)メチルメチルカーボネート(1.13.4)、

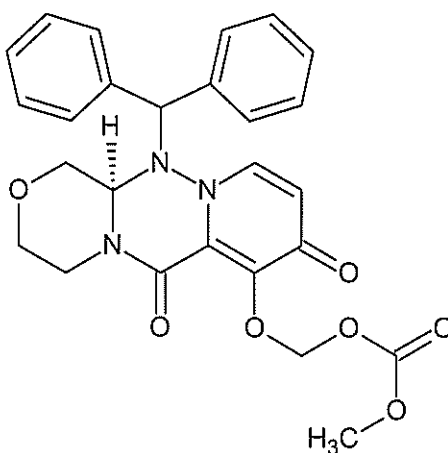
である、請求項 1 または 8 に記載の化合物、又は、その立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物又は水和物、又はそれらの結晶または多結晶：

10

【化 15】



1.13.2



1.13.4

20

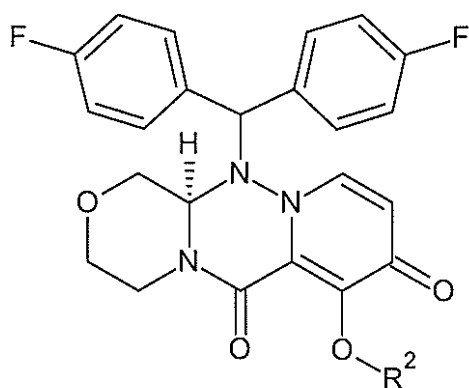
【請求項 10】

化合物が一般式 1.14 の (12aR) - 12 - [ビス(4 - フルオロフェニル)]メチル - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン、

30

である、請求項 1 に記載の化合物、又は、その立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物又は水和物、又はそれらの結晶または多結晶：

【化 16】



1.14

40

式中、 R^2 は、請求項 1 と同じ定義を有する。

【請求項 11】

化合物が、

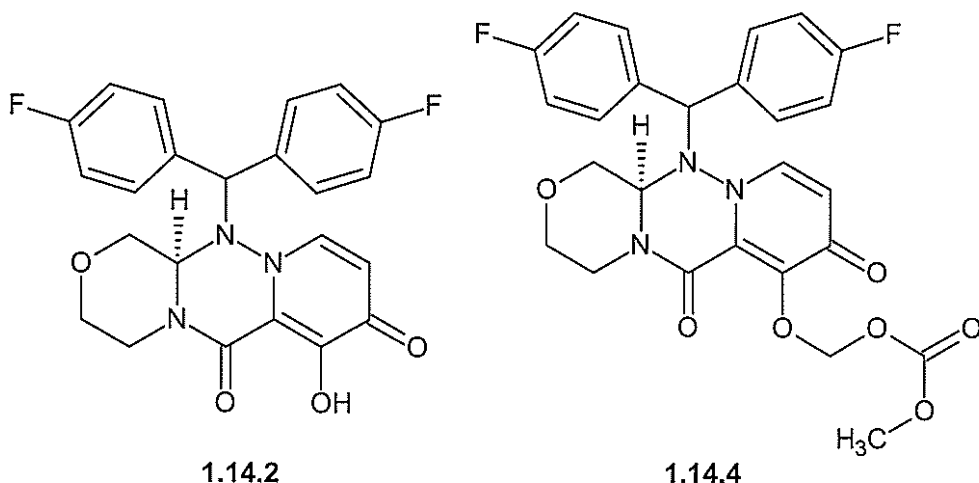
50

—(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [ビス (4 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 1 4 . 2) 、又は
({ (1 2 a R) - 1 2 - [ビス (4 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1 . 1 4 . 4) 、

である、請求項 1 または 1 0 に記載の化合物、又は、その立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物又は水和物、又はそれらの結晶または多結晶：

【化 1 7】

10



20

【請求項 1 2】

治療有効量の、請求項 2 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物、またはそれらの結晶もしくは多結晶、および医薬的に許容される賦形剤を含む抗ウイルス用医薬組成物。

【請求項 1 3】

(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 7 . 2) 、

30

(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 8 . 2) 、

(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 9 . 2) 、

40

(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 1 0 . 2) 、

(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 1 1 . 2) 、

(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (

50

2 - メチルスルファニルフェニル)メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン(1.12.2)、

(12aR) - 7 - ヒドロキシ - 12 - [ビス(4 - フルオロフェニル)メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン(1.14.2)、

—({(12aR) - 12 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル] - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート(1.7.4)、

({(12aR) - 12 - [(R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル] - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート(1.8.4)、

({(12aR) - 12 - [(S) - (3, 4 - ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート(1.9.4)、

({(12aR) - 12 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル)(2 - メチルスルファニルフェニル)メチル] - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート(1.10.4)、

({(12aR) - 12 - [(R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル)(2 - メチルスルファニルフェニル)メチル] - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート(1.11.4)、

({(12aR) - 12 - [(S) - (3, 4 - ジフルオロフェニル)(2 - メチルスルファニルフェニル)メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート(1.12.4)、

({(12aR) - 12 - ジフェニルメチル - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート(1.13.4)、及び

({(12aR) - 12 - [ビス(4 - フルオロフェニル)メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート(1.14.4)、

からなる群から選択される化合物、

またはそれらの立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物もしくは水和物、またはそれらの結晶または多結晶を含む化合物の群から選択される化合物を含む、請求項12に記載の抗ウイルス用医薬組成物。

【請求項14】

ウイルス性疾患が、インフルエンザである、ウイルス性疾患を処置および/または予防するための、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項15】

オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、AV - 5080、ファビピラビル、アマンタジン、VX - 787、MHAA4549A、グリプフェロン、およびカゴセルからなる群から選択される他の医薬品と組み合わせられる、請求項12または13に記載の抗ウイルス用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、インフルエンザを含むウイルス性疾患の防止および処置のための有効なツールである、新規の化合物の置換された3, 4, 12, 12a-テトラヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c]ピリド[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6, 8-ジオンに関する。

【背景技術】

【0002】

インフルエンザは、インフルエンザウイルスによって引き起こされる急性感染性呼吸器疾患である。これは、急性呼吸器ウイルス感染(A R V I)のグループの一部である。これは場合によって、エピデミックおよびパンデミックの形態で拡大する。現在、インフルエンザウイルスの2000種より多くの変異種が同定されており、これらは抗原範囲の点で異なる。WHOの概算によれば、世界で毎年250人から500人の人々(彼らのほとんどは65歳より上である)が、季節的なエピデミックの間にウイルスのいずれかの変異種によって死亡し、数年のうちに死亡者数は百万人に達する可能性がある。

【0003】

1930年代にウイルスが初めて単離された。インフルエンザウイルスは、RNA含有ウイルスの科であるオルソミクソウイルス科(ラテン語:オルソミクソウイルス科(Orthomyxoviridae))に属する。このファミリーは、インフルエンザA型ウイルス、インフルエンザB型ウイルス、インフルエンザC型ウイルス、およびインフルエンザD型ウイルスなどの7つのタイプのウイルスを含む。核タンパク質およびマトリックスタンパク質における抗原性の差によって同定される3つのタイプのインフルエンザウイルスは、以下の通り脊椎動物に感染する:インフルエンザA型ウイルスはヒト、他の哺乳動物、および鳥類に感染し、全てのインフルエンザパンデミックの原因となる。インフルエンザB型ウイルスはヒトおよびアザラシに感染する。インフルエンザC型ウイルスは、ヒト、ブタ、およびイヌに感染する。インフルエンザD型ウイルス(2012年に単離された)は、家畜に感染する。本発明者らが知る限り、インフルエンザD型は、ヒト細胞に感染しない。

【0004】

3つのサブタイプのヘماغルチニン(HA)表面タンパク質(H1、H2、H3)および2つのサブタイプのノイラミニダーゼ(NA)(N1、N2)を含有するウイルスは、ヒトにとってエピデミックの重要性を有する。インフルエンザウイルスA型およびB型は、血球凝集性およびノイラミニダーゼ活性を有するウイルス粒子の主要な構造的な、および抗原性の成分として、NAおよびNAを含有する。インフルエンザC型ウイルスはノイラミニダーゼを有さないが、その代わりにヘماغルチニンエステラーゼ(融合(penetrating))タンパク質(HEF)を有する。

【0005】

現代の生物学および医学における重要な成果は、疾患の原因を取り除くことを目的とした、その複製サイクルの異なる段階でウイルスの機能的な活性をブロックする特異的な阻害剤の使用に基づくウイルス感染処置のための実施方法の開発およびそれへの導入である。

【0006】

現在市販されているほとんどの抗インフルエンザ薬は、ノイラミニダーゼの阻害剤(ザナミビル、オセルタミビル、ペラミビル)またはプロトンイオンチャネルを形成するM2タンパク質(アマンタジン、リマンタジン)である[Hayden, F. G. Antivirals for influenza: historical perspectives and lessons learned. Antiviral Res 71, 372~8 (2006).]。しかしながら、これらの標的、特に後者は、ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRp)が複製中にRNAを修正できないことに起因して、抗ウイルス剤耐性を付与する可能性がある迅速な突然変異を受けやすい。実際に、世界保健機関のグローバルインフルエンザプログラムは、現在、季節性インフルエンザA株の>99%がアマンタジンおよびリマンタジンに耐性であることを報告した[Barr, I. G.ら、WHO recom

10

20

30

40

50

mendations for the viruses used in the 2013 ~ 2014 Northern Hemisphere influenza vaccine : Epidemiology, antigenic and genetic characteristics of influenza A (H1N1

) pdm09, A (H3N2) and influenza B viruses collected from October 2012 to January 2013. Vaccine 32, 4713 ~ 25 (2014).]. これにより、他の重要なウイルス性のプロセスを標的化する新しい抗ウイルス性化合物を探索するに至った [Yen, H. L. Current and novel antiviral strategies for influenza infection. Curr Opin Virol 18, 126-134 (2016).]. この点について、インフルエンザウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼ (RdRp) またはRNAレプリカーゼは、薬剤耐性が比較的ゆっくり発生し、遺伝子型において持続し、ウイルス複製に重要であることから、それ自体が魅力的な薬剤標的である。

10

【 0 0 0 7 】

この10年で、インフルエンザウイルスのRdRpの理解は、インフルエンザエンドヌクレアーゼの高解像度の構造の解明 [Dias, A.ら、The cap-snatching endonuclease of influenza virus polymerase resides in the PA subunit. Nature 2009, 458, 914 ~ 918. Pflug, A.ら、Structure of influenza A polymerase bound to the viral RNA promoter. Nature 2014, 516, 355 ~ 360.] および完全なヘテロ三量体RdRp構造の発見 [Hengrung, N.ら、Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase from influenza C virus. Nature 2015, 527, 114 ~ 117.] を介して劇的に発展した。

20

【 0 0 0 8 】

インフルエンザウイルスRdRpは、感染細胞の核に配置されると、3つのサブユニット：PA、PB1およびPB2からなるヘテロ三量体によって提示される。RdRpは、ウイルスゲノムの8つの異なるRNAセグメントの複製および転写に参与する。このウイルスポリメラーゼは、宿主細胞の短いキャッププライマーを使用してウイルスmRNAを合成する。これらのキャッププライマーは、固有なキャップ依存性メカニズムを使用して細胞性の転写物 (RNA) から得られる。感染細胞において、PB2ウイルスサブユニットは、その5'末端でプレmRNAのキャップと結合する。次いで、これらのPB2サブユニットと結合したキャップ-RNAは、10 - 13ヌクレオチドの後でウイルスエンドヌクレアーゼによって切断される。生化学的および構造的な研究から、エンドヌクレアーゼの活性中心は、PAサブユニットの209個のアミノ酸残基のアミノ末端部位に配置されていることが示されている。このドメインは、マンガニオンによって強く活性化される内因性RNAおよびDNAエンドヌクレアーゼ活性を有する。これは、無傷の3つの - サブユニットポリメラーゼのエンドヌクレアーゼ活性のマンガニオンに対する依存性を報告した観察に対応する [Dias, A.ら、2009]。約四半世紀前に、4 - 置換2,4 - ジオキソブタン酸 (例えば、化合物A1およびA2) の例におけるこのエンドヌクレアーゼ活性を阻害する可能性が最初に確立された [J. Tomassiniら、Inhibition of cap (m7GpppXm) - dependent endonuclease of influenza virus by 4-Substituted 2,4-dioxobutanoic acid

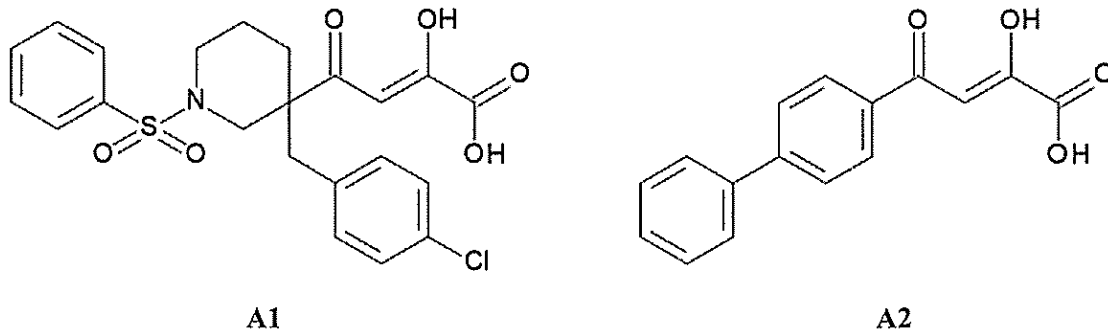
30

compounds. Antimicrob. Agents Chemoter. 1994, 2827-2837]。

40

【 0 0 0 9 】

【化 1】



10

【 0 0 1 0】

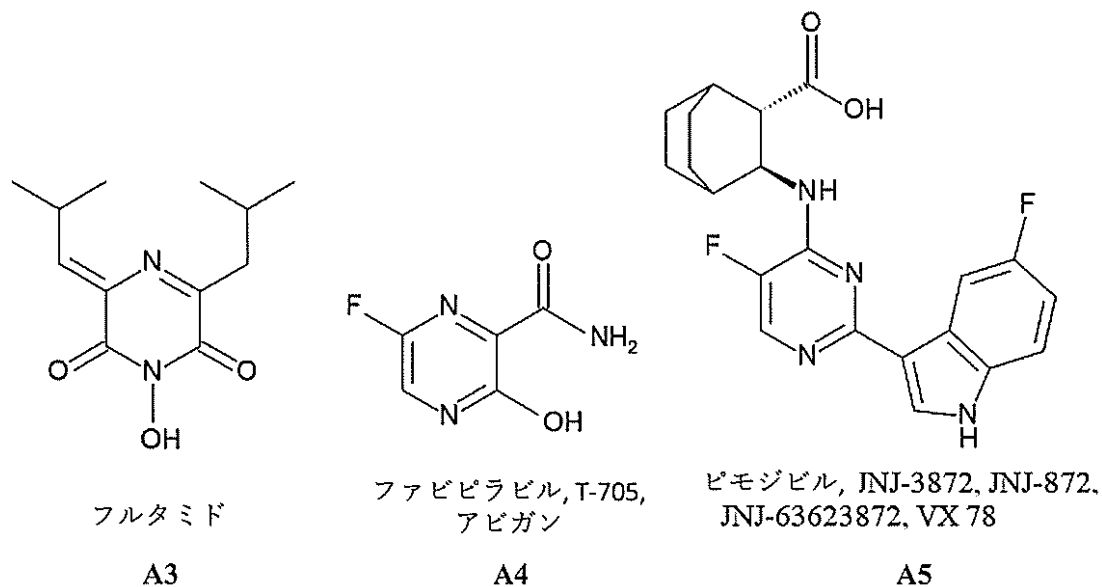
その少し後に、インフルエンザ A 型および B 型ウイルスの天然キャップ依存性転写酵素阻害剤が、フルタミド (Flutimide) (A 3) [J. Tomassiniら、A Novel Antiviral Agent Which Inhibits the Endonuclease of Influenza Viruses. Antimicrob. Agents Chemother. 1996、1189 ~ 1193]、加えて合成薬物のファビピラビル (A 4) [Furuta Y.ら、T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA

viral infections. Antiviral Research. 2009、82 (3)、95 ~ 102.] およびビモジビル (A 5) [Clark, M. P.ら、Discovery of a novel, first-in-class, orally bioavailable azaindole inhibitor (VX-787) of influenza PB2. J. Med. Chem. 2014、57、6668 ~ 6678. Byrn, R. A.ら、Preclinical activity of VX-787, a first-in-class, orally bioavailable inhibitor of the influenza virus polymerase PB2 subunit. Antimicrob. Agents Chemother. 2015、59、1569 ~ 1582. <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT02342249>] などの置換された 2, 6 - ジケトピペラジンとしてデリシア・コンフェルタスポラ (Delitschia confertasporea) の培養物から単離された。

20

【 0 0 1 1】

【化 2】



30

40

【 0 0 1 2】

ファビピラビル (A 4) は、インフルエンザウイルスを含む多数のウイルス RdRp に標的化された広域スペクトル薬剤である。これは、日本では 2014 年、米国では 2015 年にインフルエンザのパンデミックの場合における緊急使用のために承認されたが、薬

50

物の毒性に関していくつかの著しい懸念がある [Nagata, T.ら、Favipiravir: a new medication for the Ebola virus disease pandemic. Disaster Med Public Health Prep 9、79～81 (2015).] 。

【 0 0 1 3 】

ピモジビル (A 5) は、インフルエンザウイルスポリメラーゼ複合体の P B 2 活性をブロックするインフルエンザウイルス複製の画期的な阻害剤である [Clark, M. P.ら、Discovery of a novel, first-in-class, orally bioavailable azaindole inhibitor (VX-787) of influenza PB2. J. Med. Chem. 2014、57、6668～6678. Byrn, R. A.ら、Preclinical activity of VX-787, a first-in-class, orally bioavailable inhibitor of the influenza virus polymerase PB2 subunit. Antimicrob. Agents Chemother. 2015、59

10

、1569～1582. <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT02342249>] 。

この

薬物は、インフルエンザ A 型に感染した若年、成人、および高齢の患者における標準的処置と組み合わせたピモジビルの効力および安全性を評価するための臨床試験の第 3 相にある [<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03376321>] 。

【 0 0 1 4 】

比較的最近、阻害剤 A 6 および A 7 [E P 2 6 2 0 4 3 6 B 1 (優先権 2 0 1 0) 、 <https://patents.google.com/patent/EP2620436B1>] 、 A 8 、 A 9 [U S 9 8 2 7 2 4 4 B

20

2 (優先権 2 0 1 6)] および A 1 0 、 A 1 1 [W O 2 0 1 6 1 7 5 2 2 4 A 1 ; W O 2 0 1 8 0 3 0 4 6 3 (優先権 2 0 1 6)] などの、置換された 2,4-ジオキソブタン酸の断片を含むポリ複素環式キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害剤が特許化されている。

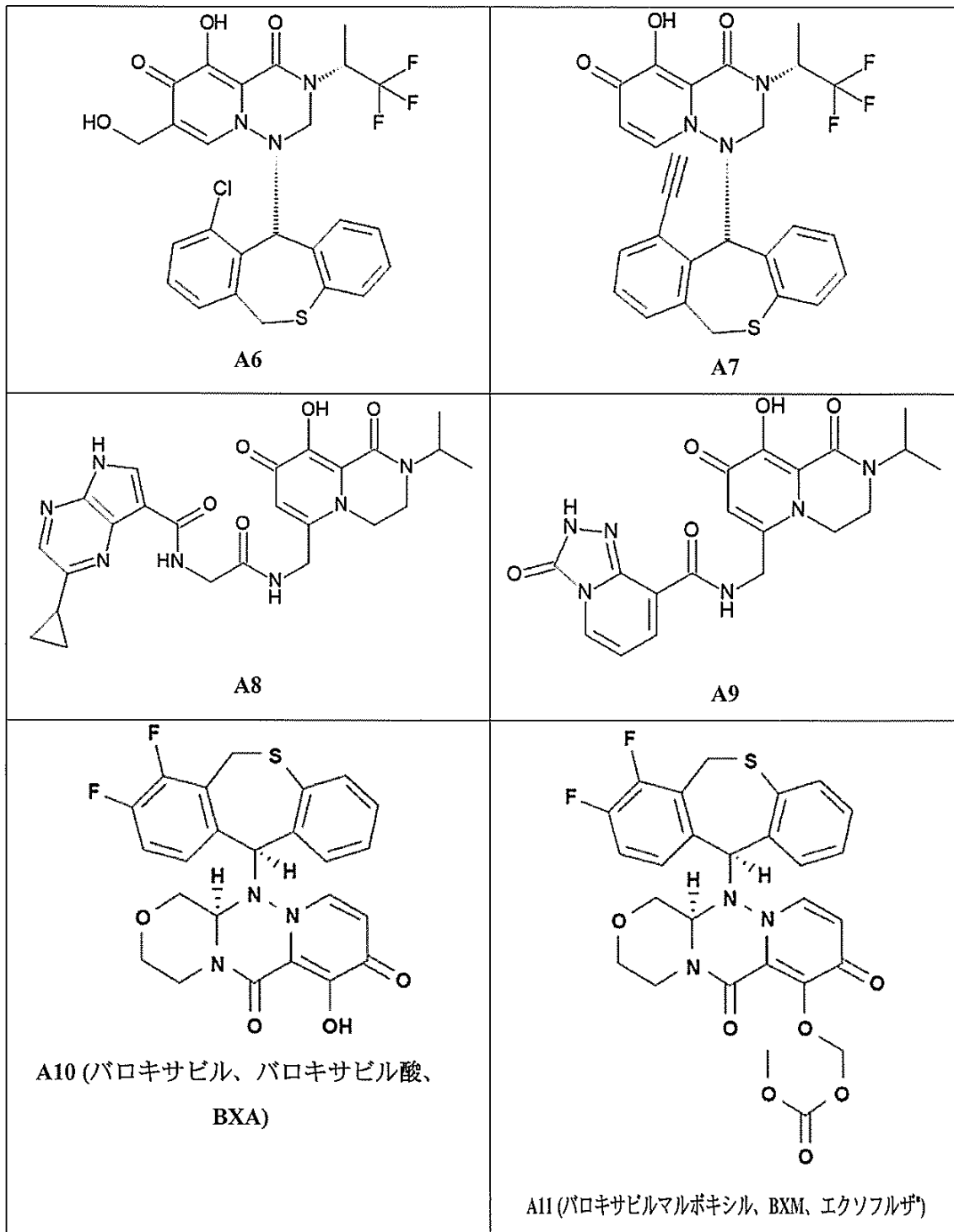
【 0 0 1 5 】

30

40

50

【化 3】



【 0 0 1 6 】

この範囲の阻害剤における最も有力な薬物は、パロキサビル A 1 0 (パロキサビル酸、BXA、(12aR) - 7 - ヒドロキシ - 12 - [(11S) - 5, 11 - ジヒドロ[1]ベンゾチエピノ[3, 4 - b]ピリジン - 5 - イル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン) であると考えられており、そのプロドラッグは、エクソフルザ (Xofluza) (登録商標) の商標名を有するパロキサビルマルボキシル A 1 1 (BXM、S - 033188) と命名され、日本と米国では、2018年にインフルエンザ A 型および B 型感染を処置するために承認された。

【 0 0 1 7 】

エクソフルザ（登録商標）は、ここ約 20 年において最初のインフルエンザ処置のための新しい作用機序を有する経口抗ウイルス薬 [S. Omotoら、Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil. Scientific Reports 2018、8、論文番号： 9633]。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 8 】

【 文献 】 E P 2 6 2 0 4 3 6 B 1 (優先権 2 0 1 0)

【 文献 】 U S 9 8 2 7 2 4 4 B 2 (優先権 2 0 1 6)

【 文献 】 W O 2 0 1 6 1 7 5 2 2 4 A 1

【 文献 】 W O 2 0 1 8 0 3 0 4 6 3 (優先権 2 0 1 6)

【 非特許文献 】

【 0 0 1 9 】

【 文献 】 Hayden, F. G. Antivirals for influenza : historical perspectives and lessons learned. Antiviral Res 71、372 ~ 8 (2006) .

【 文献 】 Barr, I. G.ら、WHO recommendations for the viruses used in the 2013 ~ 2014 Northern Hemisphere influenza vaccine : Epidemiology, antigenic and genetic characteristics of influenza A (H1N1) pdm09, A (H3N2) and influenza B viruses collected from October 2012 to January 2013. Vaccine 32、471 3 ~ 25 (2014) .

【 文献 】 Yen, H. L. Current and novel antiviral strategies for influenza infection. Curr Opin Virol 18、126-134 (2016) .

【 文献 】 Dias, A.ら、The cap-snatching endonuclease of influenza virus polymerase resides in the PA subunit. Nature 2009、458、914 ~ 918. Pflug, A.ら、Structure of influenza A polymerase bound to the viral RNA promoter. Nature 2014、516、355 ~ 360.

【 文献 】 Hengrung, N.ら、Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase from influenza C virus. Nature 2015、527、114 ~ 117.

【 文献 】 Dias, A.ら、The cap-snatching endonuclease of influenza virus polymerase resides in the PA subunit. Nature 2009、458、914 ~ 918. Pflug, A.ら、Structure of influenza A polymerase bound to the viral RNA promoter. Nature 2014、516、355 ~ 360.

【 文献 】 Hengrung, N.ら、Crystal structure of the RNA-dependent RNA polymerase from influenza C virus. Nature 2015、527、114 ~ 117.

【 文献 】 J. Tomassiniら、Inhibition of cap (m7GpppXm) -dependent endonuclease of influenza virus by 4-Substituted 2,4-dioxobutanoic acid compounds. Antimicrob. Agents Chemoter. 1994、2827-2837

【 文献 】 J. Tomassiniら、A Novel Antiviral Agent Which Inhibits the Endonuclease of Influenza Viruses. Antimicrob. Agents Chemoter. 1996、1189 ~ 1193

【 文献 】 Furuta Y.ら、T-705 (favipiravir) and related compounds: Novel broad-spectrum inhibitors of RNA viral infections. Antiviral Research. 2009、82 (3)、95 ~ 102.

【 文献 】 Clark, M. P.ら、Discovery of a novel, first-in-class, orally bioavailable azaindole inhibitor (VX-787) of influenza PB2. J. Med. Chem. 2014、57、6668 ~ 6678. Byrn, R. A.ら、Preclinical activity of VX-787, a first-in-class, orally bioavailable inhibitor of the influenza virus polymerase PB2 subunit. Antimicrob. Agents Chemoter. 2015、59、1569 ~ 1582. <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT02342249>

【 文献 】 Nagata, T.ら、Favipiravir: a new medication for the Ebola virus diseases

10

20

30

40

50

e pandemic. Disaster Med Public Health Prep 9、79～81 (2015).

【文献】Clark, M. P.ら、Discovery of a novel, first-in-class, orally bioavailable azaindole inhibitor (VX-787) of influenza PB2. J. Med. Chem. 2014、57、6668～6678. Byrn, R. A.ら、Preclinical activity of VX-787, a first-in-class, orally bioavailable inhibitor of the influenza virus polymerase PB2 subunit. Antimicrob. Agents Chemother. 2015、59、1569～1582. <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT02342249>

【文献】<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03376321>

【文献】S. Omotoら、Characterization of influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil. Scientific Reports 2018、8、論文番号: 9633

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

インフルエンザは深刻な脅威を公衆衛生にもたらすという事実（世界規模で、年1回のエピソードは、3～500万件の重度疾患、数百万件の入院事例、および世界で650,000件もの死亡をもたらす）を考慮すると、改善された特徴を有する新しい抗インフルエンザ薬を探索することは有意義である。

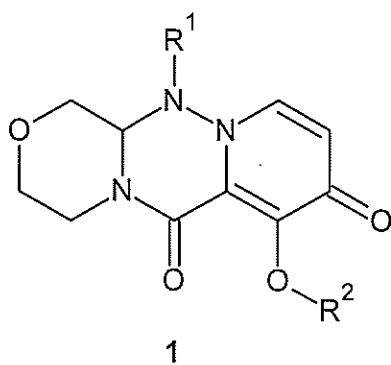
【課題を解決するための手段】

【0021】

発明者らは、驚くべきことに、これまでに未知の、一般式1の置換された3, 4, 12, 12a-テトラヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-c]ピリド[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6, 8-ジオン、その立体異性体、それらのプロドラッグ、薬理学的に許容できる塩、溶媒和物、水和物、ならびにそれらの結晶形態または多結晶形態は、この新規の化合物、医薬組成物を含めて、有効な抗インフルエンザ剤であることを見出した。

【0022】

【化4】



式中、 R^1 は、6, 7-ジフルオロ-5, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-c][2]ベンゾチエピン-10-イル、7, 8-ジフルオロ-4, 9-ジヒドロチエノ[2, 23-c][2]ベンゾチエピン-4-イル、(3, 4-ジフルオロフェニル)(フェニル)メチル、(3, 4-ジフルオロフェニル)(2-メチルスルファニルフェニル)メチル、ジフェニルメチル、(3, 4-ジフルオロフェニル)(2-メチルスルファニルフェニル)メチル、ジフェニルメチル、ビス(4-フルオロフェニル)メチルであり； R^2 は、水素または保護基である。

【0023】

以下に、本発明を説明するのに使用される様々な用語の定義を列挙する。これらの定義は、具体的な例において別段の限定がない限り、個々に、またはより大きい群の一部とし

てのいずれかで、それらが本明細書および特許請求の範囲にわたり使用される用語に適用される。

【0024】

用語「アリール」は、本明細書で使用される場合、別段の規定がない限り、置換された、または非置換の、フェニル (Ph)、ピフェニル、またはナフチルを指し、好ましくは、用語アリールは、置換された、または非置換のフェニルを指す。アリール基は、ヒドロキシル、F、Cl、Br、I、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、ニトロ、シアノ、スルホン酸、硫酸イオン、ホスホン酸、リン酸イオン、およびホスホン酸イオンから選択される1つまたはそれより多くの部分で置換されていてもよく、これらは、当業者公知の通り、保護されていないか、または必要に応じて保護されたかのいずれかであり、例えば、T. W. GreeneおよびP.G.M. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons、1999に記載された通りである。

10

【0025】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書で使用される場合、S、OおよびNから選択される1個またはそれより多くの環原子を有し；残りの環原子は炭素である、単環または多環式芳香族ラジカルを指す。ヘテロアリールとしては、これらに限定されないが、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、またはキノキサリニルが挙げられる。

20

【0026】

用語「アルキル」は、本明細書で使用される場合、1～6個の炭素原子を含有する直鎖状または分岐状の飽和炭化水素ラジカルを指す。C₁～C₆アルキルラジカルの例としては、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、およびtert-ブチルが挙げられる。

【0027】

用語「保護基」は、本明細書で使用される場合、アルコール基の酸素に結合した置換基を指し、一般的に、アルコールまたは他のいずれかのヒドロキシ化合物の官能基をブロックまたは保護するのに使用され、異なる官能基を有する化合物との相互作用を防止しない（以下に記載される：Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. 編集者：Peter G. M. 第2章、Protection for the Hydroxyl Group, Including 1,2 and 1,3 Diols. 17～471頁、2014. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118905074>）。保護基は、好ましくは、(C₁～C₃アルキル)オキシカルボニルオキシ、{[(C₁～C₃アルキル)オキシカルボニル]-オキシ}メトキシ、{[2-(C₁～C₃アルキル)オキシエトキシ]カルボニル}オキシ、({[(1R)-2-(C₁～C₃アルキル)オキシ]-1-メチルエトキシ]}カルボニル)オキシ、{[(3S)-エトキシフラン-3-イルオキシ]-カルボニル}オキシ、[(エトキシ-2H-ピラン-4-イルオキシ)カルボニル]オキシ、{[(1-アセチルアゼチジン)-3-イルオキシ]カルボニル}オキシ、{[(C₁～C₃アルキル)オキシカルボニル]オキシ}メトキシ、({[2-(C₁～C₃アルキル)オキシエトキシ]カルボニル}オキシ)メトキシを含む群から選択される。

30

40

【0028】

用語「プロドラッグ」は、化学的に、または代謝によって切断されて、加溶媒分解によって、または生理学的条件下で、インビボにおいて医薬活性を有する本発明の化合物になる本発明の化合物を指す。プロドラッグはしばしば、哺乳動物においてより優れた溶解性、組織適合性、送達、または時限放出をもたらす (Bungard, H., Design of products, 7～9頁、21～24頁、Elsevier、アムステルダム1985)。プロドラッグとしては、当業界の技術者に周知の酸誘導体、例えば、親酸性化合物と好適なアルコールとの反応によって調製されたエステル、または親酸化合物の組合せと好適なアミンとの反応によって調製されたアミドなどが挙げられる。プロドラッグの例としては、これらに限定されないが

50

、本発明の化合物の範囲内の、酢酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、またはアルコールもしくはアミン官能基の他のアシル化誘導体が挙げられる。

【 0 0 2 9 】

用語「活性成分」（医薬物質）は、本明細書で使用される場合、医薬組成物の活性成分である、薬理活性を示す合成または他の（生物学による、植物性、動物性、殺菌性など）起源の生理学的に活性な化合物を指す。

【 0 0 3 0 】

用語「医薬品」は、本明細書で使用される場合、ヒトおよび動物における生理学的機能の回復、改善、または変更、加えて、疾患の処置および予防、診断、麻酔、避妊、美容術などを意図した、錠剤、カプセル剤、注射剤、軟膏剤、または他の剤形の完成品における、化合物（または医薬組成物を構成する化合物の混合物）を指す。

10

【 0 0 3 1 】

用語「治療用カクテル」は、薬理学的作用の異なるメカニズムを呈示し、疾患の病因に関わる様々な生物学的標的に方向付けられる2種またはそれより多くの医薬品の同時に投与される組合せを指す。

【 0 0 3 2 】

用語「医薬組成物」は、一般式1の化合物、ならびに医薬的に許容されるおよび薬理的に適合性の充填剤、溶媒、希釈剤、担体、賦形剤、分散剤、および検知剤、送達剤、例えば保存剤、安定剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、増粘剤、甘味料、矯味矯臭剤、芳香剤、抗細菌剤、殺真菌剤、潤滑剤、および長期送達制御剤からなる群から選択される成分の少なくとも1種を含む組成物を指し、これらの成分の選択および比率は、投与の性質および経路ならびに投薬量に依存する。好適な懸濁化剤の例は、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレン、ソルビトールおよびソルビトールエーテル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカント、ならびにそれらの混合物である。微生物からの保護は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、ソルビン酸などを使用して提供することができる。前記組成物はまた、等張剤、例えば糖、塩化ナトリウムなどを含んでもよい。組成物の持続的な作用は、活性成分の吸収を減速させる物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを使用して達成することができる。好適な担体、溶媒、希釈剤および送達剤の例としては、注射のための、水、エタノール、多価アルコールおよびそれらの混合物、天然油（例えばオリーブ油）、および有機エステル（例えばオレイン酸エチル）が挙げられる。充填剤の例は、ラクトース、乳糖、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなどである。崩壊剤および分散剤の例は、デンプン、アルギン酸およびそれらの塩、ならびにケイ酸塩である。潤滑剤の例は、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、および高分子量のポリエチレングリコールである。単独の、または別の活性成分と組み合わせた、活性成分の経口、舌下、経皮、筋肉内、静脈内、皮下、および局所または直腸内投与のための医薬組成物は、従来の医薬用担体との混合物としての標準的な投与形態で動物およびヒトに投与することができる。好適な標準的な投与形態としては、経口の形態、例えば錠剤、ゼラチンカプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、チューインガム、および経口溶液または懸濁液；舌下および口腔粘膜投与形態；エアロゾル；インプラント；局所、経皮、皮下、筋肉内、静脈内、鼻腔内、または眼球内投与の形態；および直腸内投与の形態が挙げられる。

20

30

40

【 0 0 3 3 】

用語「不活性充填剤」は、本明細書で使用される場合、医薬組成物を形成するのに使用される化合物を指し、一般的に安全であり、非毒性であり、生物学的にもそれ以外でも有害ではなく、動物用およびヒト用の製薬学的使用のための許容できる賦形剤を含む。本発明の化合物は、個々に投与してもよいが、それらは、一般的に、予期される薬物投与経路および標準的な製薬上の実施に応じて選択される1種またはそれより多くの医薬的に許容される賦形剤、希釈剤、または担体との混合物で投与されると予想される。

【 0 0 3 4 】

50

用語「医薬的に許容される塩」は、相対的に非毒性の、本明細書において特許請求される酸および塩基の有機および無機塩の両方を指す。前記塩は、化合物のインサイチュでの合成、単離、または精製によって得てもよいし、またはそれらは、特別に調製してもよい。特定には、塩基性塩は、本明細書において特許請求される化合物の精製された遊離塩基および好適な有機または無機酸から特別に調製することができる。このように調製された塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、吉草酸塩 (valeriate)、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、ホウ酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、トシレート、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、メシレート、マロン酸塩、サリチル酸塩、プロピオン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、スルファミン酸塩などが挙げられる (前記塩の特性の詳細な説明は、Berge S.M.,ら、「Pharmaceutical Salts」J. Pharm. Sci.1977、66:1~19に示される)。本明細書において特許請求される酸の塩はまた、精製した酸を好適な塩基と反応させて金属塩およびアミンを生産することによって特別に調製することもできる。前記金属塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、バリウム、亜鉛、マグネシウム、リチウム、およびアルミニウムの塩が挙げられ、そのうちナトリウムおよびカリウム塩が好ましい。金属塩を生産するのに使用される好適な無機塩基としては、水酸化ナトリウム、炭酸塩、炭酸水素塩、およびヒドリド；水酸化カリウムおよび炭酸水素カリウム、水酸化リチウム；水酸化カルシウム；水酸化マグネシウム；ならびに水酸化亜鉛が挙げられる。本明細書において特許請求される酸性塩を生産するのに使用される有機塩基としては、安定な塩を形成するのに十分に塩基性であり、医学的用途に好適な (特定には、それらは低い毒性でなければならない) アミンおよびアミノ酸が挙げられる。前記アミンとしては、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ベンジルアミン、ジベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピペラジン、エチルピペリジン、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンなどが挙げられる。さらに、塩は、水酸化テトラアルキルアンモニウム、例えばコリン、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウムなどを使用して調製することができる。アミノ酸は、塩基性アミノ酸：リシン、オルニチン、およびアルギニンから選択することができる。

【0035】

用語「結晶形態」は、分子が充填されて結晶格子を形成している物質構造を指す。

【0036】

用語「多結晶形態」は、複数の小さい単結晶、または特定の結晶形態の晶子からなる多結晶性物質構造を指す。

【0037】

用語「治療有効量」は、本明細書で使用される場合、対象における疾患の症状を軽減するのに必要な物質、プロドラッグ、または薬物の量を指す。物質、プロドラッグ、または薬物の用量は、それぞれの特定のケースにおいて個別の要求を満たす量になる。前記用量は、処置しようとする疾患の重症度、患者の年齢および全身の状態、患者の処置に使用される他の医薬、投与の様式および経路、ならびに担当する医師の経験のような多数の要因に応じて広範囲に変更することができる。経口投与の場合、1日用量は、単独療法および/または併用療法のどちらでも、およそ0.01~10gであり、それらの間の全ての値を含む。好ましい1日用量は、約0.1~7gである。通常、軽減またはウイルスの排除のために、処置の開始時にはより高い負荷用量が与えられ、それに続いて感染爆発を防止するのに十分なレベルまで用量を低減させる。

【0038】

用語「溶媒和物」は、溶質の1つまたはそれより多くの分子、すなわち本発明の化合物またはそれらの医薬的に許容される塩と、溶媒の1つまたはそれより多くの分子とによって形成された複合体または集合体を指す。前記溶媒和物は、典型的には、固定した溶質-溶媒のモル比を有する結晶性固体である。代表的な溶媒としては、これらに限定されないが、水、エタノール、イソプロパノール、酢酸などが挙げられる。溶媒が水である場合、

形成される溶媒和物は、水和物である。

【 0 0 3 9 】

用語「対象」は、これらに限定されないが、ウシ、ブタ、ヒツジ、ニワトリ、シチメンチョウ、スイギュウ、ラマ、ダチョウ、イヌ、ネコ、およびヒトなどの哺乳動物を指し、ヒト対象が最も好ましい。対象の処置は、一般式 1 のいずれかのプロドラッグ、そのステレオマー、同位体濃縮されたアナログ、医薬的に許容される塩、水和物、溶媒和物、および結晶形態または多形態またはそれらと H C V N S 5 A 阻害剤などの別の化合物との組合せの使用を含み得ることが推測される。

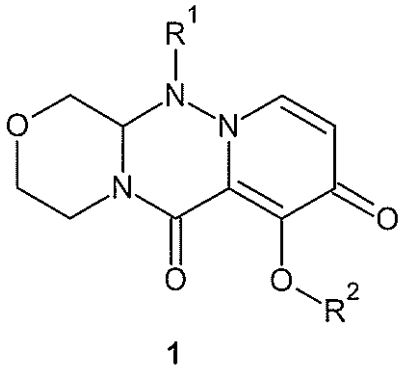
【 0 0 4 0 】

要約

発明者らは、驚くべきことに、これまでに未知の一般式 1 の置換された 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、その立体異性体、それらのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、ならびにそれらの結晶形態または多結晶形態、またはこの新規の化合物を含む医薬組成物は、有効な抗インフルエンザ薬であることを見出した。

【 0 0 4 1 】

【化 5】



式中、R¹は、6 , 7 - ジフルオロ - 5 , 1 0 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 1 0 - イル、7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 2 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル、(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル、(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル、ジフェニルメチル、ビス (4 - フルオロフェニル) メチルであり；R²は、水素であるか、またはベンジル (C 1 ~ C 3 アルキル) オキシカルボニルオキシ、{ [(C 1 ~ C 3 アルキル) オキシカルボニル] - オキシ } メトキシ、{ [2 - (C 1 ~ C 3 アルキル) オキシエトキシ] カルボニル } オキシ、({ (1 R) - 2 - [(C 1 ~ C 3 アルキル) オキシ] - 1 - メチルエトキシ } カルボニル) オキシ、{ [(3 S) - エトキシフラン - 3 - イルオキシ] - カルボニル } オキシ、[(エトキシ - 2 H - ピラン - 4 - イルオキシ) カルボニル] オキシ、{ [(1 - アセチルアゼチジン) - 3 - イルオキシ] カルボニル } オキシ、{ [(C 1 ~ C 3 アルキル) オキシカルボニル] オキシ } メトキシ、({ [2 - (C 1 ~ C 3 アルキル) オキシエトキシ] カルボニル } オキシ) メトキシを含む群から選択される保護基である。

【 0 0 4 2 】

好ましい化合物は、

一般式 1 . 1 の (1 2 a R) - 1 2 - (6 , 7 - ジフルオロ - 5 , 1 0 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 1 0 - イル) - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、

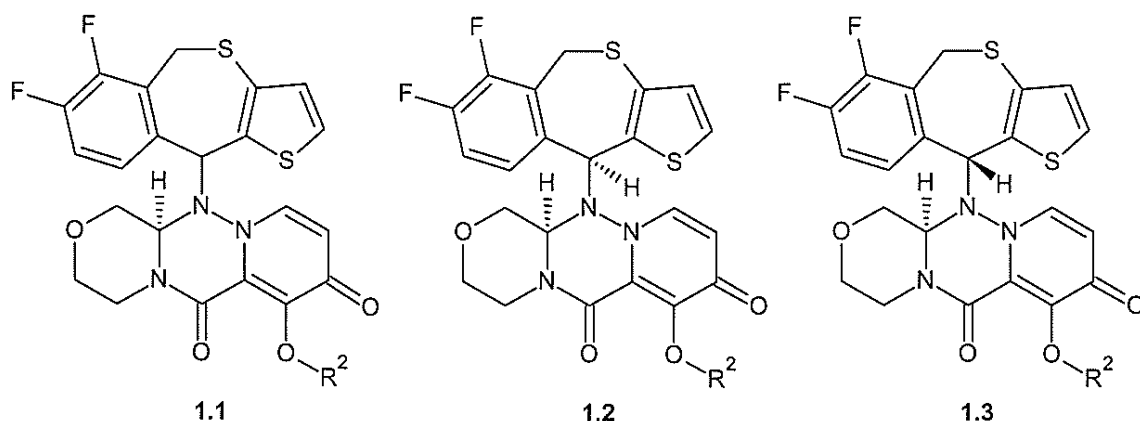
一般式 1.2 の (12aR) - 12 - [(10S) - 6, 7 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - イル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン、

一般式 1.3 の (12aR) - 12 - [(10R) - 6, 7 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - イル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1

, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン、その立体異性体、それらのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、ならびにそれらの結晶形態または多結晶形態である。

10

【化 6】



20

式中、R² は、上記の値を有する。

【0043】

より好ましい化合物は、

(12aR) - 7 - ベンジルオキシ - 12 - (6, 7 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - イル) - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1.1.1)、

30

(12aR) - 7 - ベンジルオキシ - 12 - [(10S) - 6, 7 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - イル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1.2.1)、

(12aR) - 7 - ベンジルオキシ - 12 - [(10R) - 6, 7 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - イル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1.3.1)、

40

(12aR) - 7 - ヒドロキシ - 12 - (6, 7 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - イル) - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1.1.2)、

(12aR) - 7 - ヒドロキシ - 12 - [(10S) - 6, 7 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - イル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1.2.2)、

(12aR) - 7 - ヒドロキシ - 12 - [(10R) - 6, 7 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - イル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1.3.2)、

50

1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 3 . 2) 、
 (1 2 a R) - 1 2 - (6 , 7 - ジフルオロ - 5 , 1 0 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 1 0 - イル) - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イルメチルカーボネート (1 . 1 . 3) 、
 (1 2 a R) - 1 2 - [(1 0 S) - 6 , 7 - ジフルオロ - 5 , 1 0 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 1 0 - イル] - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f]
 [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イルメチルカーボネート (1 . 2 . 3) 、
 (1 2 a R) - 1 2 - [(1 0 R) - 6 , 7 - ジフルオロ - 5 , 1 0 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 1 0 - イル] - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イルメチルカーボネート (1 . 3 . 3) 、
 { [(1 2 a R) - 1 2 - (6 , 7 - ジフルオロ - 5 , 1 0 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 1 0 - イル) - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ } メチルメチルカーボネート (1 . 1 . 4) 、
 ({ (1 2 a R) - 1 2 - [(1 0 S) - 6 , 7 - ジフルオロ - 5 , 1 0 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 1 0 - イル] - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1 . 2 . 4) 、
 ({ (1 2 a R) - 1 2 - [(1 0 R) - 6 , 7 - ジフルオロ - 5 , 1 0 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 1 0 - イル] - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1 . 3 . 4) 、

10

20

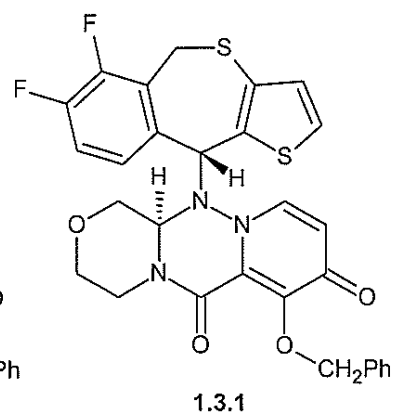
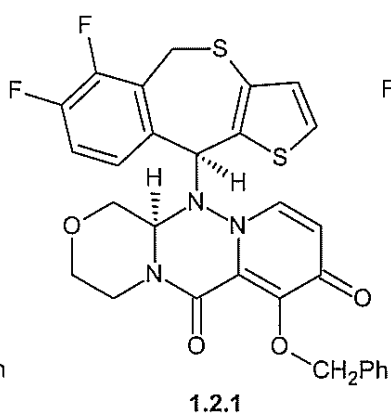
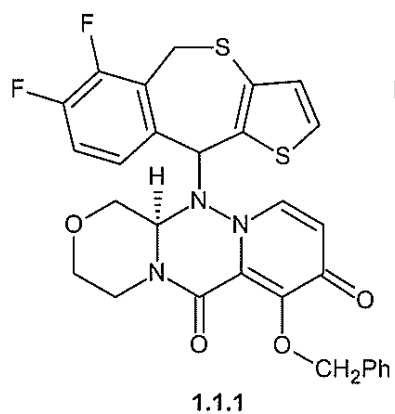
30

それらの立体異性体、それらのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、ならびにそれらの結晶形態または多結晶形態である。

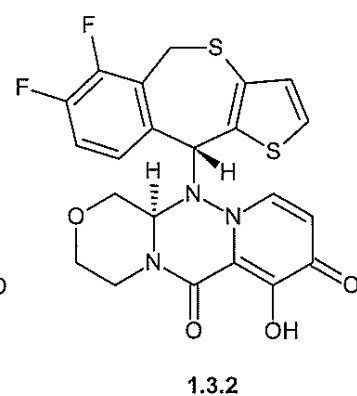
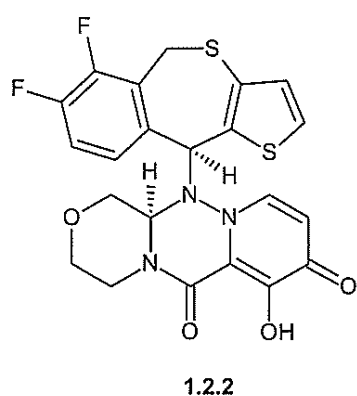
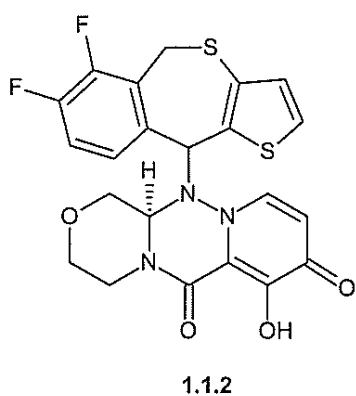
40

50

【化 7】

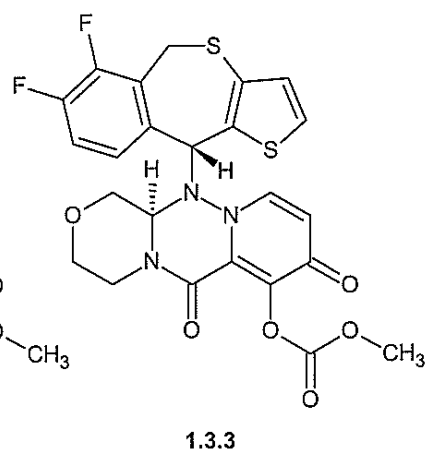
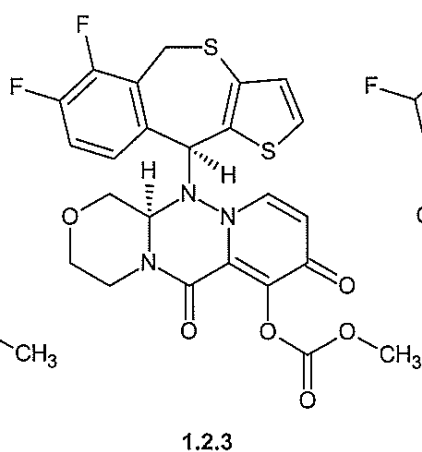
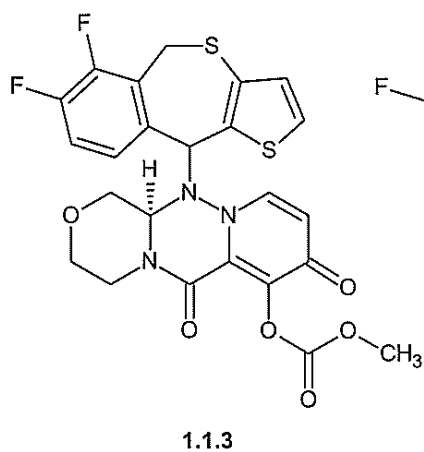


10

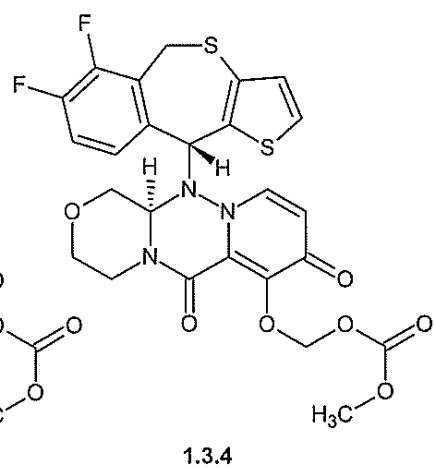
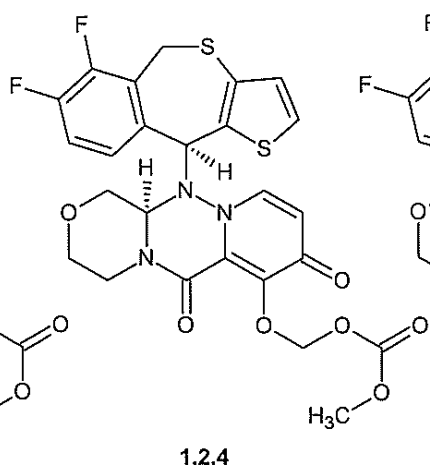
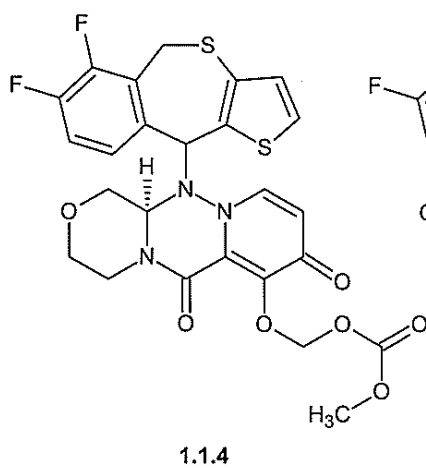


20

【化 8】



30



40

50

【 0 0 4 4 】

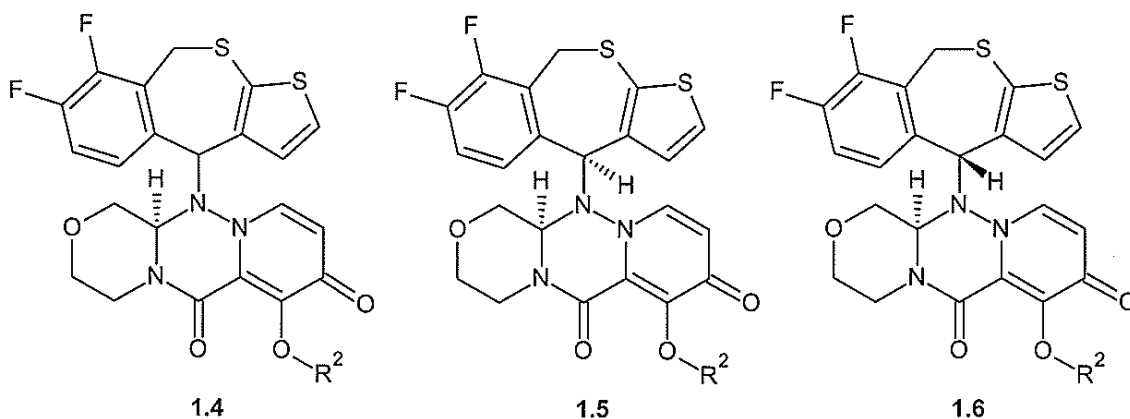
好ましい化合物は、

一般式 1 . 4 の (1 2 a R) - 1 2 - (7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル) - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、

一般式 1 . 5 の (1 2 a R) - 1 2 - [(1 0 S) - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、

一般式 1 . 6 の (1 2 a R) - 1 2 - [(1 0 R) - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、その立体異性体、それらのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、ならびにそれらの結晶形態または多結晶形態である。

【 化 9 】



式中、R² は、上記の値を有する。

【 0 0 4 5 】

より好ましい化合物は、

(1 2 a R) - 7 - ベンジルオキシ - 1 2 - (7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル) - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン 1 . 4 . 1、

(1 2 a R) - 7 - ベンジルオキシ - 1 2 - [(1 0 S) - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン 1 . 5 . 1、

(1 2 a R) - 7 - ベンジルオキシ - 1 2 - [(1 0 R) - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン 1 . 6 . 1、

(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - (7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル) - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン 1 . 4 . 2、

(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(1 0 S) - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 -

ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン 1 . 5 . 2、

(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(1 0 R) - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン 1 . 6 . 2、

(1 2 a R) - 1 2 - (7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル) - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イルメチルカーボネート 1 . 4 . 3、

10

(1 2 a R) - 1 2 - [(1 0 S) - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル] - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イルメチルカーボネート 1 . 5 . 3、

(1 2 a R) - 1 2 - [(1 0 R) - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル] - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1

, 2 , 4] トリアジン - 7 - イルメチルカーボネート 1 . 6 . 3、

20

{ [(1 2 a R) - 1 2 - (7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル) - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル] オキシ } メチルメチルカーボネート 1 . 4 . 4、

{ [(1 2 a R) - 1 2 - [(1 0 S) - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル] - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル] オキシ } メチルメチルカーボネート 1 . 5 . 4、

{ [(1 2 a R) - 1 2 - [(1 0 R) - 7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル] - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル] オキシ } メチルメチルカーボネート 1 . 6 . 4、

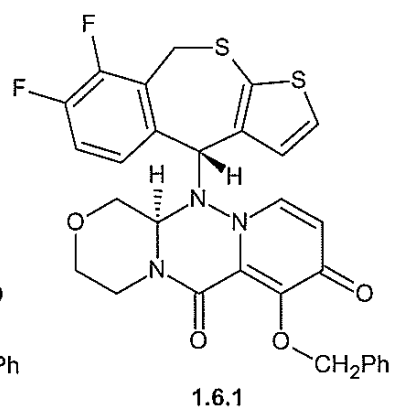
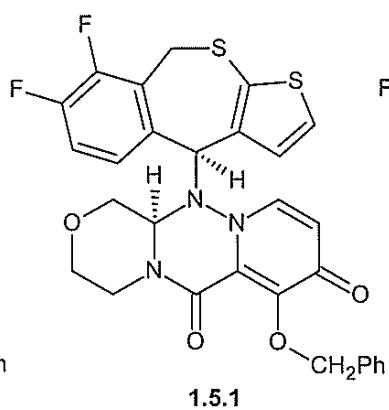
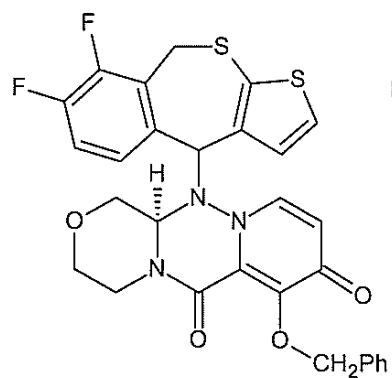
30

その立体異性体、それらのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、ならびにそれらの結晶形態または多結晶形態である。

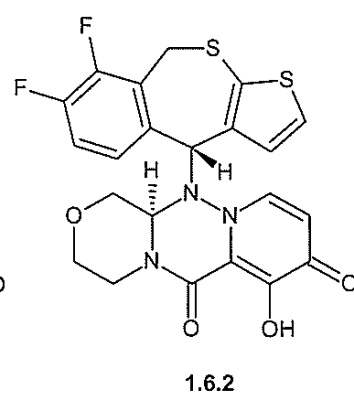
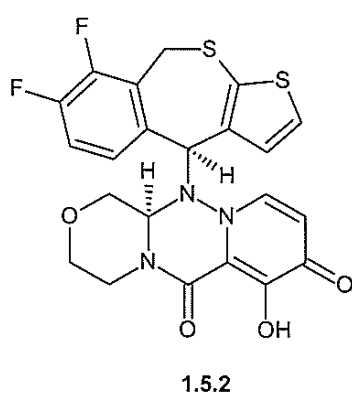
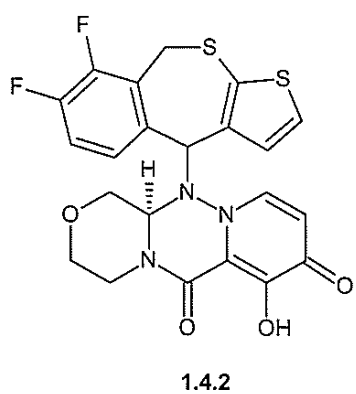
40

50

【化 1 0】

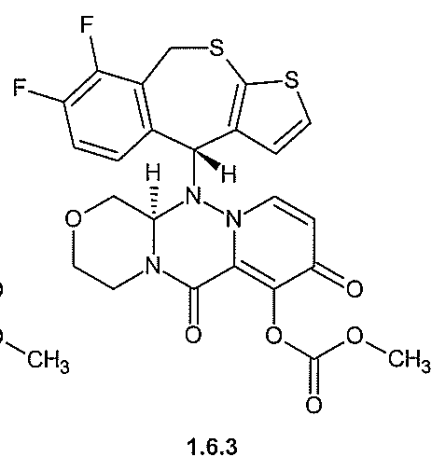
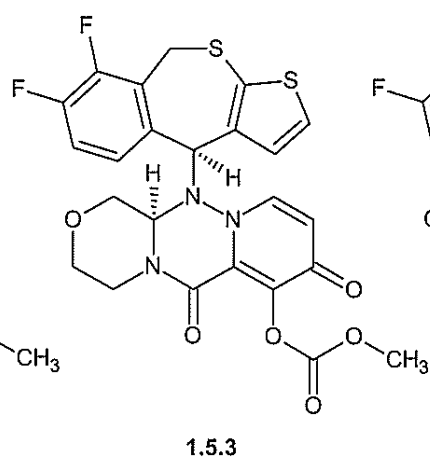
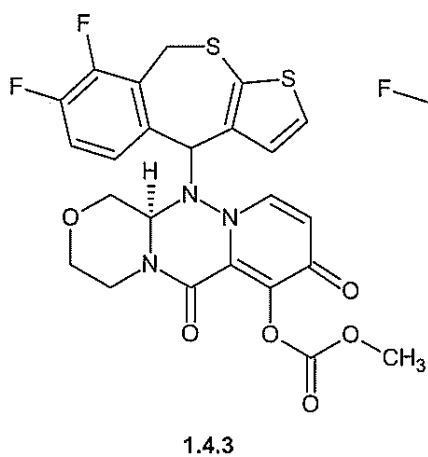


10

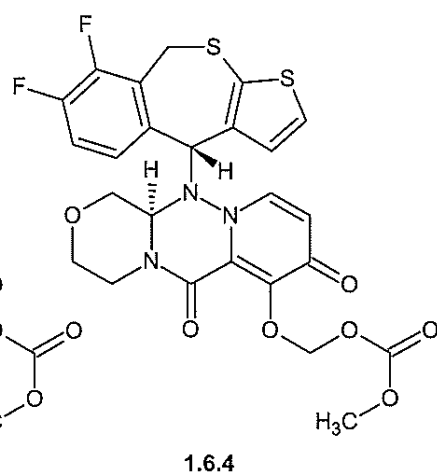
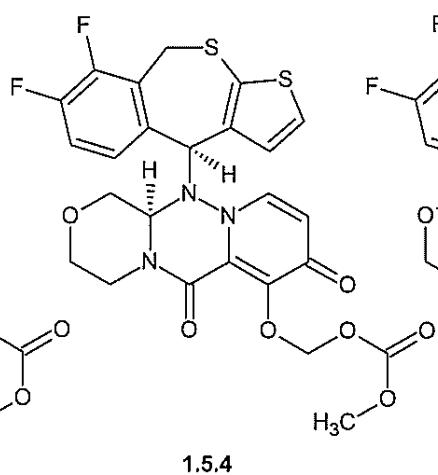
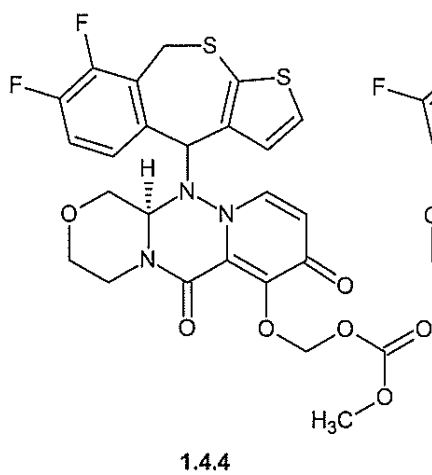


20

【化 1 1】



30



40

50

【 0 0 4 6 】

好ましい化合物は、

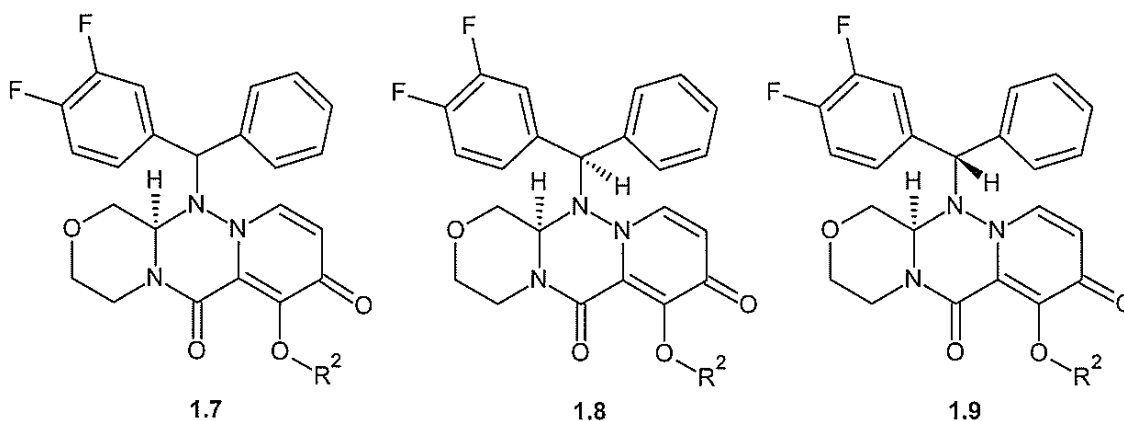
一般式 1 . 7 の (1 2 a R) - 1 2 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル)
メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4
- c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、

一般式 1 . 8 の (1 2 a R) - 1 2 - [(R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル)
メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ
[3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、

一般式 1 . 9 の (1 2 a R) - 1 2 - [(S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル)
メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ
[3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、

その立体異性体、それらのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、
ならびにそれらの結晶形態または多結晶形態である。

【 化 1 2 】



式中、R²は、上記の値を有する。

【 0 0 4 7 】

より好ましい化合物は、

(1 2 a R) - 7 - ベンジルオキシ - 1 2 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル)
メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c]
ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 7 . 1)、

(1 2 a R) - 7 - ベンジルオキシ - 1 2 - [(R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル)
メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c]
ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 8 . 1)、

(1 2 a R) - 7 - ベンジルオキシ - 1 2 - [(S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル)
メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c]
ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 9 . 1)、

(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル)
メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c]
ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 7 . 2)、

(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル)
メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c]
ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 8 . 2)、

10

20

30

40

50

(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 9 . 2) 、

(1 2 a R) - 1 2 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イルメチルカーボネート (1 . 7 . 3) 、

(1 2 a R) - 1 2 - [(R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イルメチルカーボネート (1 . 8 . 3) 、

10

(1 2 a R) - 1 2 - [(S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イルメチルカーボネート (1 . 9 . 3) 、

({ (1 2 a R) - 1 2 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1 . 7 . 4) 、

20

({ (1 2 a R) - 1 2 - [(R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1 . 8 . 4) 、

({ (1 2 a R) - 1 2 - [(S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1 . 9 . 4) 、

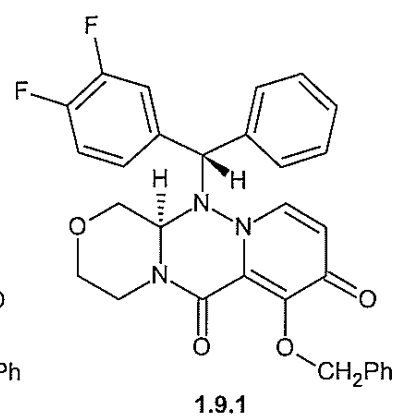
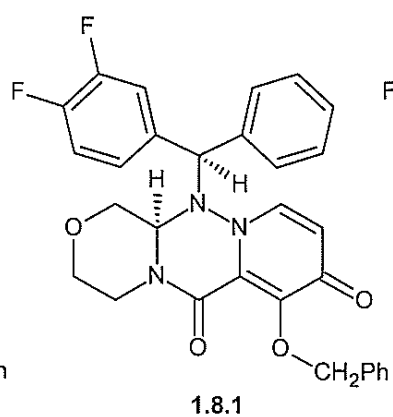
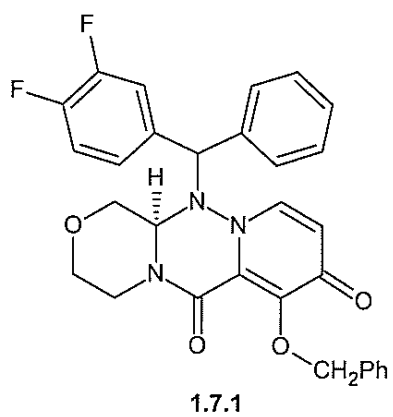
その立体異性体、それらのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、ならびにそれらの結晶形態または多結晶形態である。

30

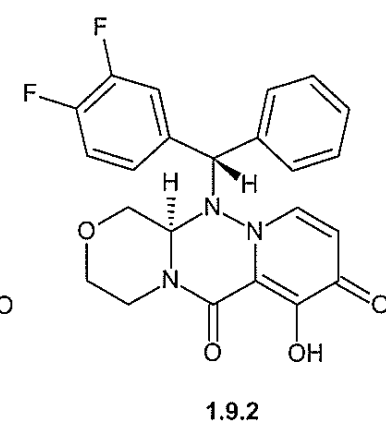
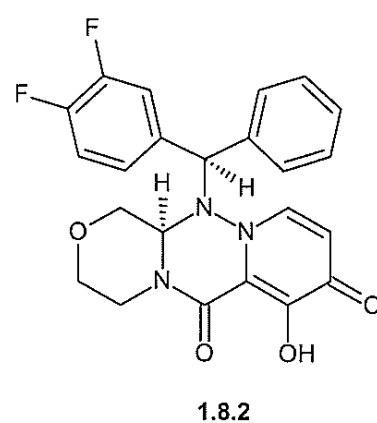
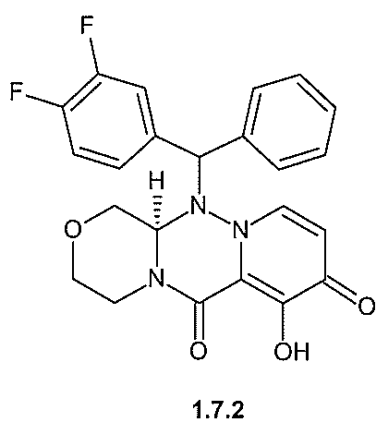
40

50

【化 1 3】



10



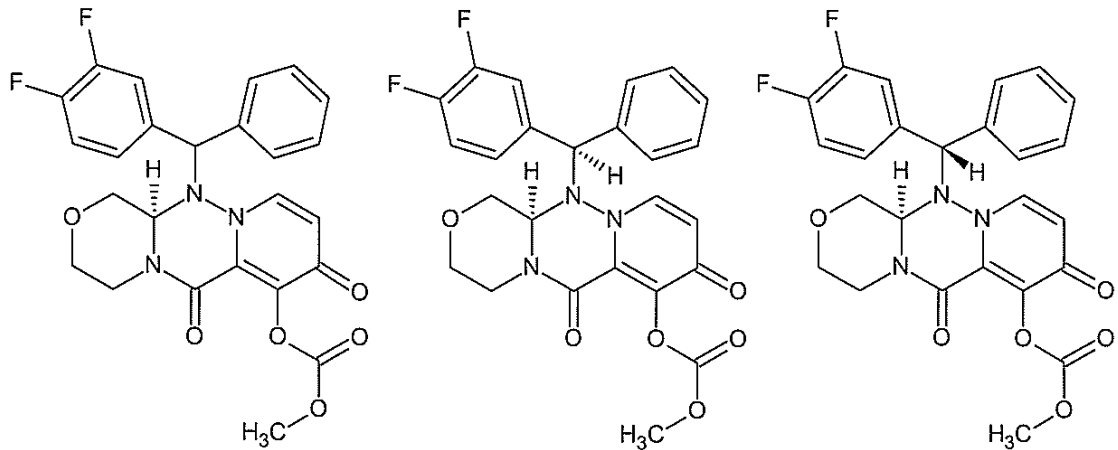
20

30

40

50

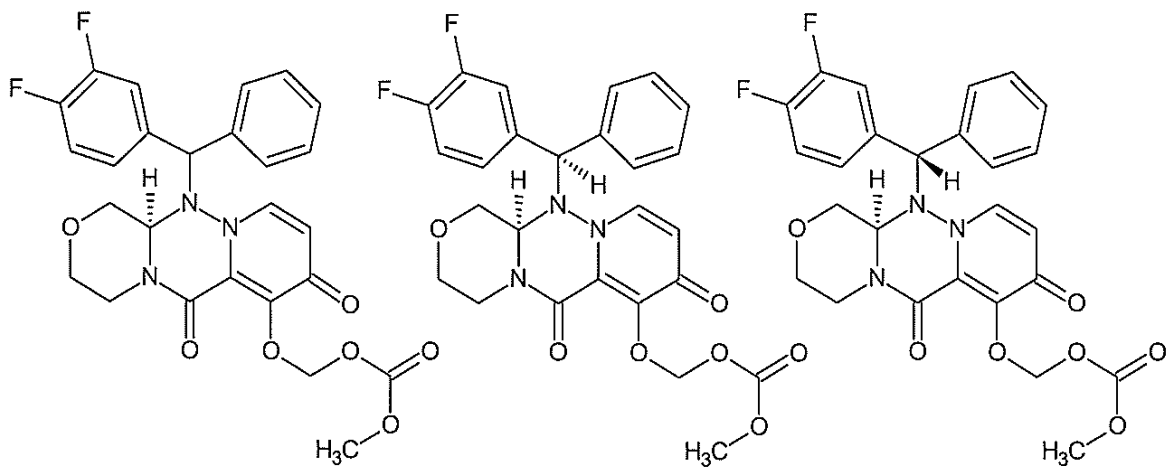
【化 1 4】



1.7.3

1.8.3

1.9.3



1.7.4

1.8.4

1.9.4

【 0 0 4 8】

好ましい化合物は、

一般式 1 . 1 0 の (1 2 a R) - 1 2 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、

一般式 1 . 1 1 の (1 2 a R) - 1 2 - [(R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、

一般式 1 . 1 2 の (1 2 a R) - 1 2 - [(S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、その立体異性体、それらのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、ならびにそれらの結晶形態または多結晶形態である。

10

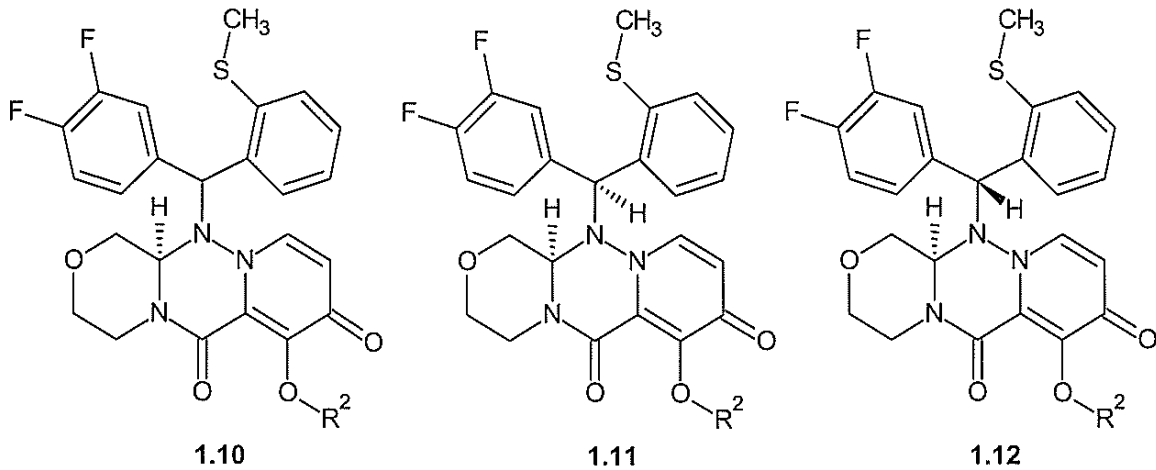
20

30

40

50

【化 15】



10

式中、 R^2 は、上記の値を有する。

【0049】

より好ましい化合物は、

(12aR) - 7 - ベンジルオキシ - 12 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1.10.1)、

20

(12aR) - 7 - ベンジルオキシ - 12 - [(R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1.11.1)、

(12aR) - 7 - ベンジルオキシ - 12 - [(S) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1.12.1)、

30

(12aR) - 7 - ヒドロキシ - 12 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1.10.2)、

(12aR) - 7 - ヒドロキシ - 12 - [(R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1.11.2)、

(12aR) - 7 - ヒドロキシ - 12 - [(S) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1.12.2)、

40

(12aR) - 12 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イルメチルカーボネート (1.10.3)、

(12aR) - 12 - [(R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリア

50

ジン - 7 - イルメチルカーボネート (1 . 1 1 . 3) 、

(1 2 a R) - 1 2 - [(S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イルメチルカーボネート (1 . 1 2 . 3) 、

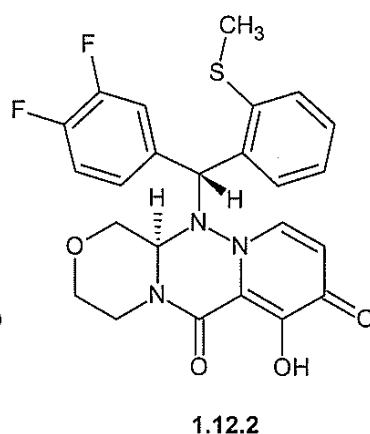
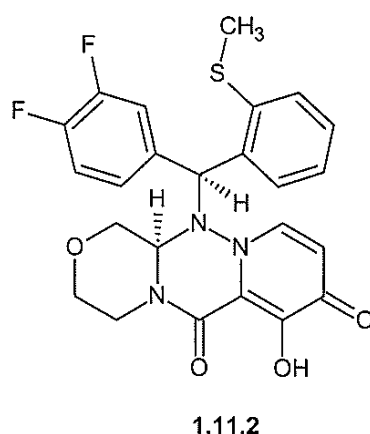
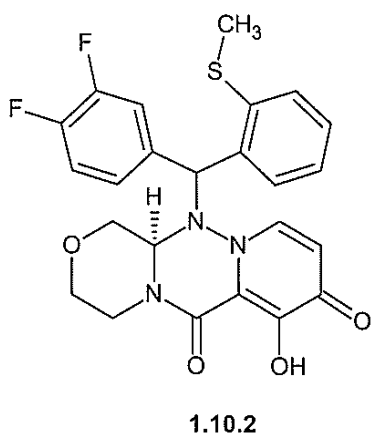
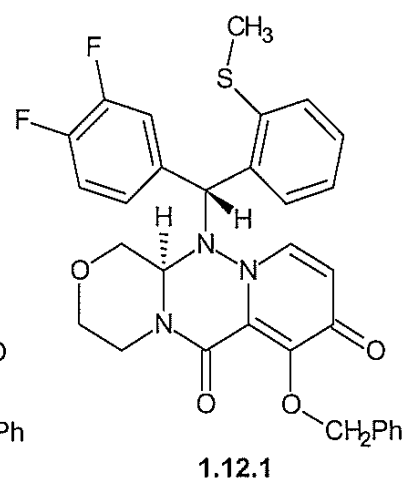
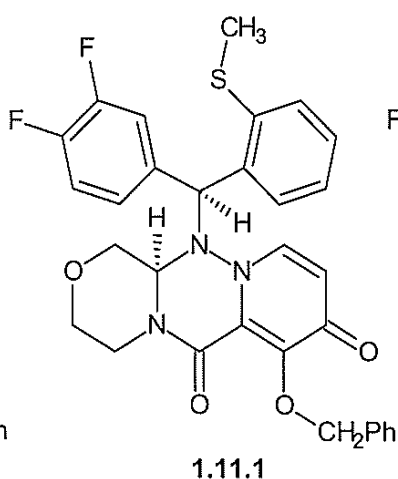
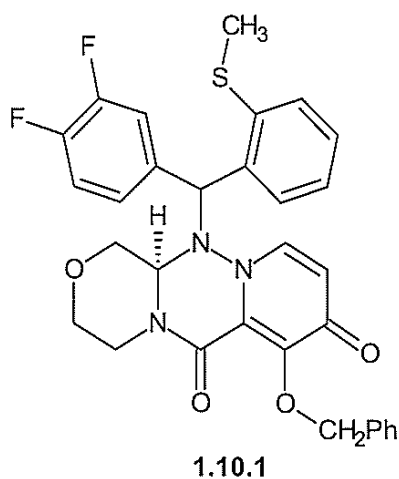
({ (1 2 a R) - 1 2 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1 . 1 0 . 4) 、

({ (1 2 a R) - 1 2 - [(R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1 . 1 1 . 4) 、

({ (1 2 a R) - 1 2 - [(S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1 . 1 2 . 4) 、

それらの立体異性体、それらのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、ならびにそれらの結晶形態または多結晶形態である。

【化 1 6 】



10

20

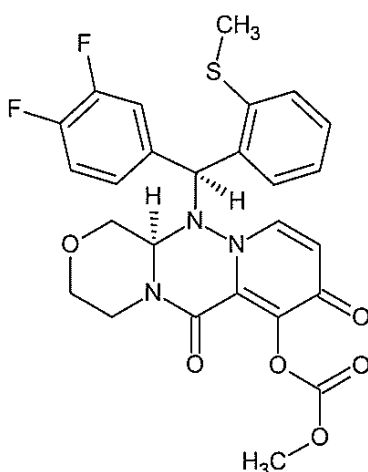
30

40

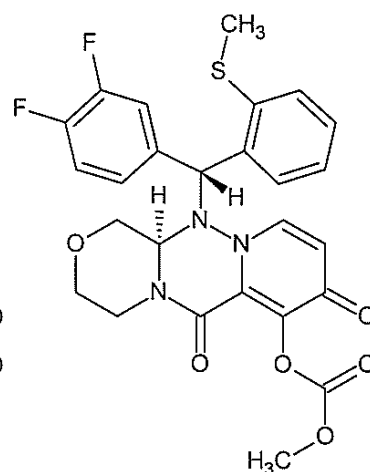
50

COC(=O)Oc1cc2c(c1)c(=O)[nH]c2n3c4ccccc4C(c5cc(F)cc(F)c5)N3CCOCC3

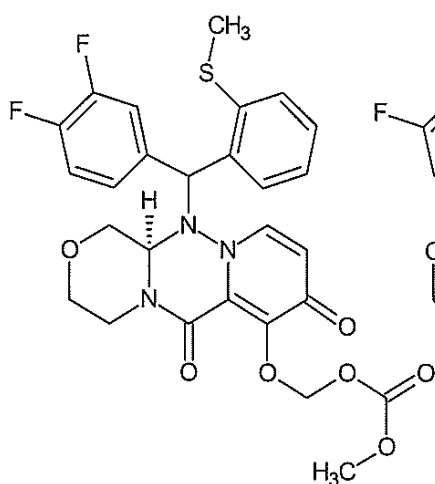
1.10.3



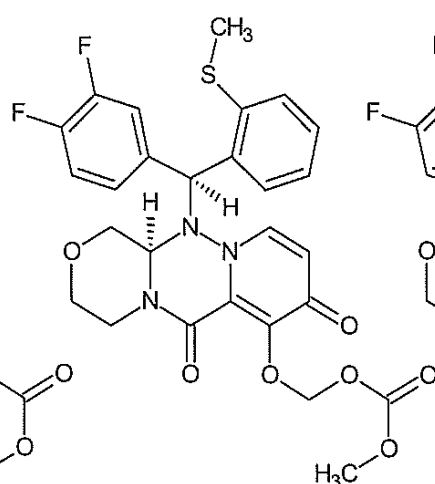
1.11.3



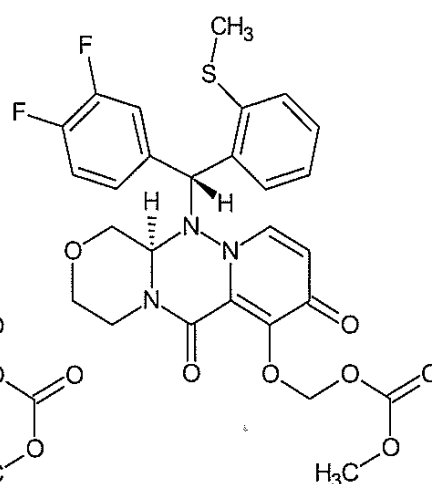
1.12.3



1.10.4



1.11.4



1.12.4

その立体異性体、それらのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、ならびにそれらの結晶形態または多結晶形態である。

1.13

式中、 R^2 は、上記の値を有する。

【 0 0 5 1 】

より好ましい化合物は、

(1 2 a R) - 7 - ベンジルオキシ - 1 2 - ジフェニルメチル - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - エトキシ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 1 3 . 1) 、

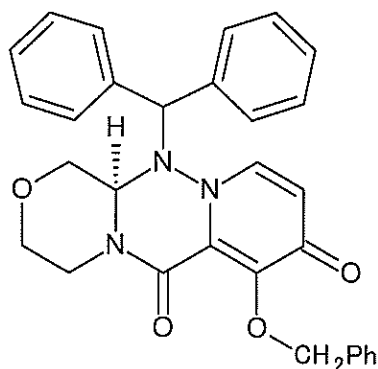
(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - ジフェニルメチル - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 1 3 . 2) 、

(1 2 a R) - 1 2 - ジフェニルメチル - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イルメチルカーボネート (1 . 1 3 . 3) 、

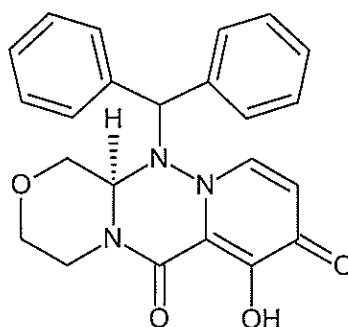
({ (1 2 a R) - 1 2 - ジフェニルメチル - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1 . 1 3 . 4) 、

その立体異性体、それらのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、ならびにそれらの結晶形態または多結晶形態である。

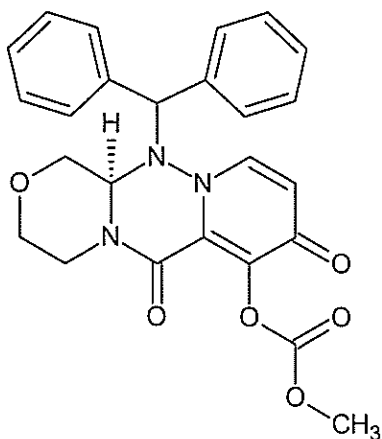
【 化 1 9 】



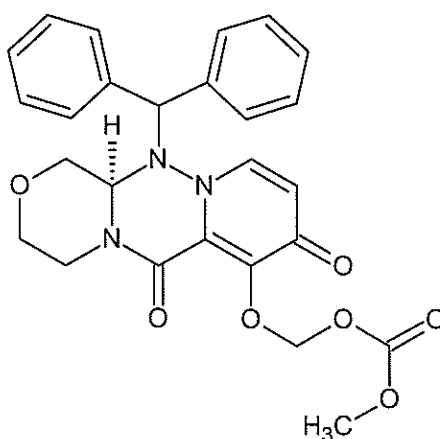
1.13.1



1.13.2



1.13.3



1.13.4

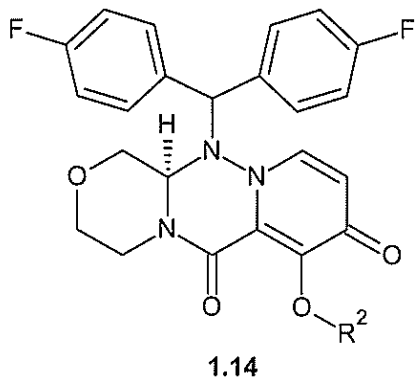
【 0 0 5 2 】

好ましい化合物は、

一般式 1 . 1 4 の (1 2 a R) - 1 2 - [ビス (4 - フルオロフェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン、

その立体異性体、それらのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、ならびにそれらの結晶形態または多結晶形態である。

【化 2 0】



10

式中、 R^2 は、上記の値を有する。

【0053】

より好ましい化合物は、

(12aR) - 7 - ベンジルオキシ - 12 - [ビス(4 - フルオロフェニル)メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン(1.14.1)、

(12aR) - 7 - ヒドロキシ - 12 - [ビス(4 - フルオロフェニル)メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン(1.14.2)、

20

(12aR) - 12 - [ビス(4 - フルオロフェニル)メチル] - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イルメチルカーボネート(1.14.3)、

({(12aR) - 12 - [ビス(4 - フルオロフェニル)メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート(1.14.4)、

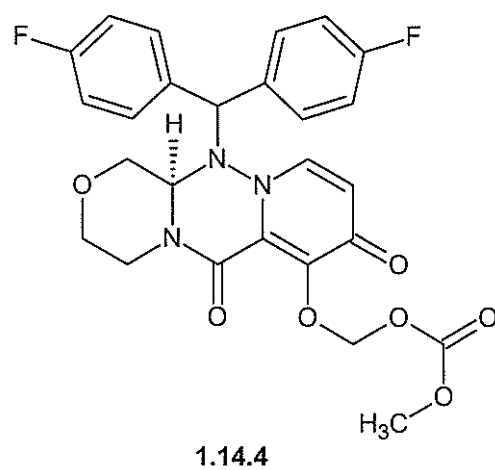
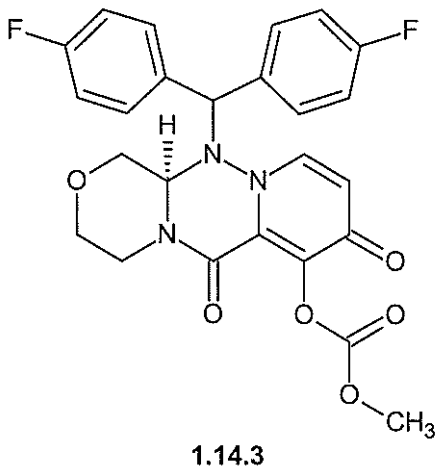
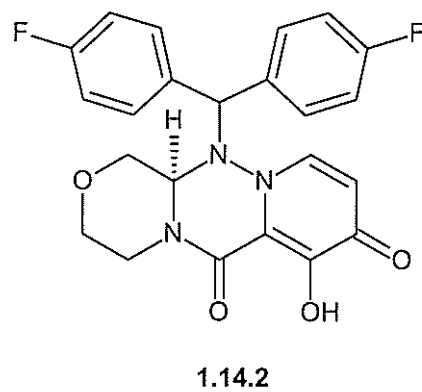
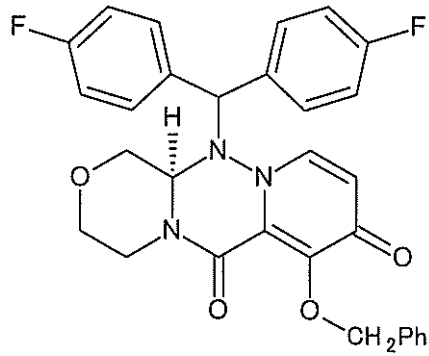
30

その立体異性体、それらのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、ならびにそれらの結晶形態または多結晶形態である。

40

50

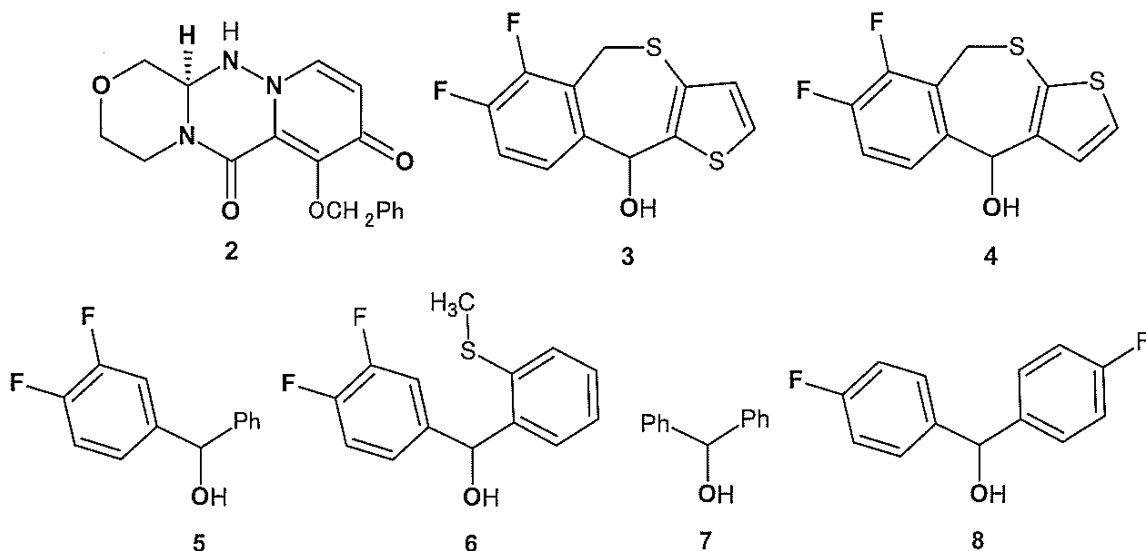
【化 2 1】



【 0 0 5 4】

本発明のさらなる対象は、一般式 1 の化合物を生産するための方法であって、(12a R) - 7 - (ベンジルオキシ) - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ[3, 4 - c] - ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン(2)を、それぞれ、6, 7 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c][2] ベンゾチエピン - 10 - オール(3)と、または 7, 8 - ジフルオロ - 7, 8 - ジヒドロチエノ[2, 3 - c][2] ベンゾチエピン - 4 - オール(4)と、または (3, 4 - ジフルオロフェニル)(フェニル)メタノール(5)、(3, 4 - ジフルオロフェニル)(2 - メチルスルファニルフェニル)メタノール(6)、ジフェニルメタノール(7)と、またはビス(4 - フルオロフェニル)メタノール(8)と相互作用させることによる、7 - ベンジルオキシ誘導体 1.1.1 ~ 1.14.1 の調製を含む、上記方法である。

【化 2 2】



10

【0055】

得られた 7 - ベンジルオキシ誘導体 1 . 1 . 1、1 . 4 . 1、1 . 7 . 1、および 1 . 10 . 1 は、それぞれのジアステレオ異性体 1 . 2 . 1、1 . 3 . 1、1 . 5 . 1、1 . 6 . 1、1 . 8 . 1、1 . 9 . 1、1 . 11 . 1、および 1 . 12 . 1 に分離され、その構造は、X 線回折 (XRD) データによって確認される。したがって、ジアステレオマー (12aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 12 - [(10S) - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - イル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1 . 2 . 1) を、エタノールおよびイソプロパノールから再結晶させて、XRD データによれば、4 : 3 および 8 : 3 の比率のエタノール 1 . 2 . 1・C₂H₅OH およびイソプロパノール 1 . 2 . 1・i - C₃H₇OH との対応する溶媒和物である斜方晶系結晶を得た (図 1 および 2)。

20

【0056】

ジアステレオマー (12aR) - 7 - ベンジルオキシ - 12 - [(S) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1 . 9 . 1) を、ジクロロメタン - ヘキサン混合物から再結晶させて、X 線回折分析により斜晶系結晶系と称される結晶を得た (図 3)。

30

【0057】

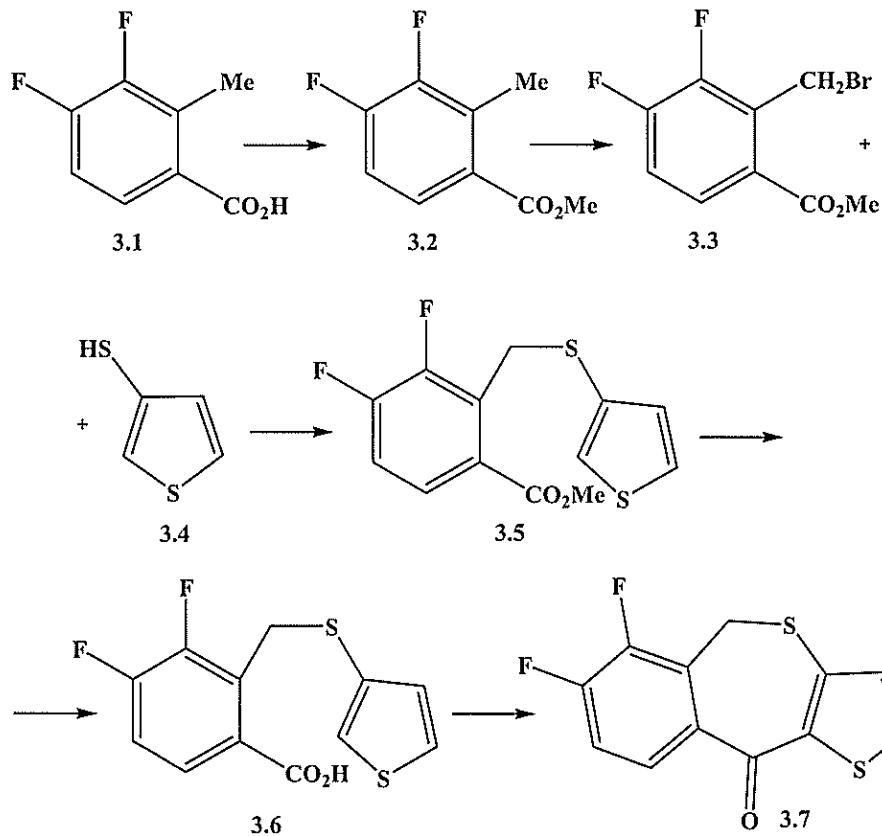
7 - ベンジルオキシ誘導体 1 . 1 . 1 ~ 1 . 14 . 1 は、塩化リチウムの存在下で、ジメチルスルホキシド中で加熱することによって脱ベンジル化され、対応する 7 - ヒドロキシ誘導体 1 . 1 . 2 ~ 1 . 14 . 2 を得て、後者は、プロドラッグ 1 . 1 . 3 ~ 1 . 14 . 3 および 1 . 1 . 4 ~ 1 . 14 . 4 に変換される。親 6 . 7 - ジフルオロ - 5 . 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - オール (3) は、新規の化合物であり、それゆえに前記化合物およびその生産方法も本発明の対象である。本発明によれば、6, 7 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - オール (3) を生産するための方法は、PCl₅ の存在下における 3, 4 - ジフルオロ - 2 - [(3 - チエニルチオ) メチル] - 安息香酸 (3 . 6) の環化、および得られた 6, 7 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 (5H) - オン (3 . 7) の、水素化ホウ素ナトリウムによる還元 (スキーム 1) を含む。

40

【0058】

50

【化 2 3】



10

20

スキーム 1 . 6 , 7 - ジフルオロ - 5 , 10 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - オール (3) の合成

【 0 0 5 9 】

親 7 , 8 - ジフルオロ - 7 , 8 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - オール (4) は新規の化合物であり、それゆえに前記化合物およびその生産方法も本発明の対象である。

30

【 0 0 6 0 】

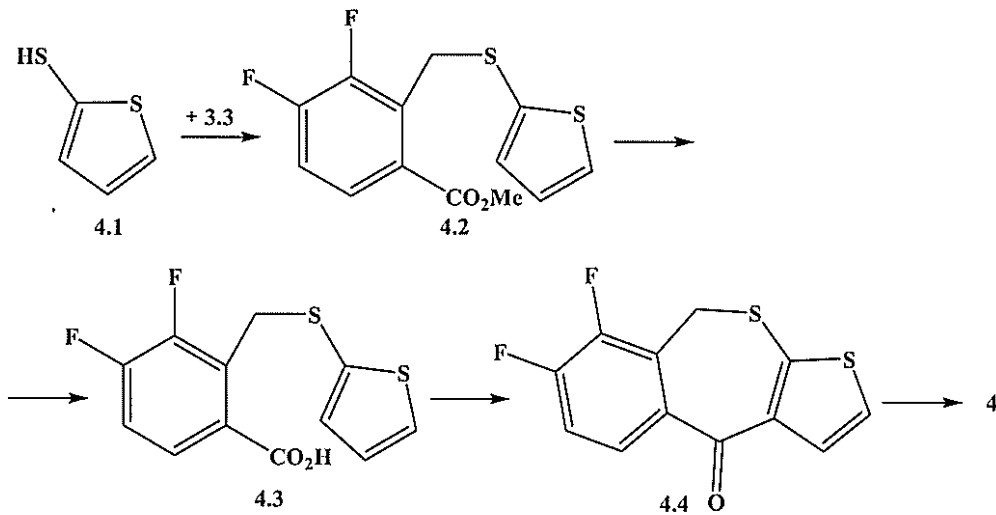
本発明によれば、7 , 8 - ジフルオロ - 7 , 8 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - オール (4) を生産するための方法は、PC15 の存在下における 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(3 - チエニルチオ) メチル] - 安息香酸 (4 . 3) の環化、および水素化ホウ素ナトリウムによる得られた 6 , 7 - ジフルオロ - 5 , 10 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 (5 H) - オン (4 . 4) の還元 (スキーム 2) を含む。

【 0 0 6 1 】

40

50

【化 2 4】



スキーム 2 . 7 , 8 - ジフルオロ - 7 , 8 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - オール (4) の合成

【 0 0 6 2 】

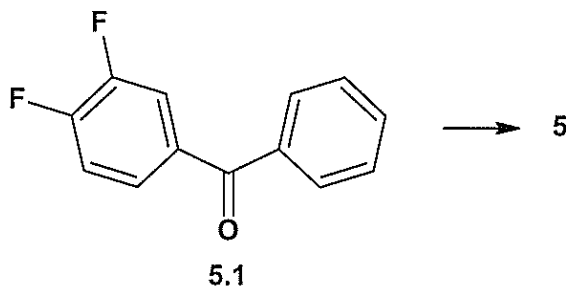
親 (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メタノール (5) は新規の化合物であり、それゆえに前記化合物およびその生産方法も本発明の対象である。

【 0 0 6 3 】

本発明によれば、(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メタノール (5) を生産するための方法は、水素化ホウ素ナトリウムによる 3 , 4 - ジフルオロベンゾフェノン (5 . 1) の還元 (スキーム 3) を含む。

【 0 0 6 4 】

【化 2 5】



スキーム 3 . (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メタノール (5) の合成

【 0 0 6 5 】

親 (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メタノール (6) は新規の化合物であり、それゆえに前記化合物およびその生産方法も本発明の対象である。本発明によれば、(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メタノール (6) を生産するための方法は、水素化ホウ素ナトリウムによる (3 , 4 - ジフルオロフェニル) [2 - メチルスルファニル) フェニル] メタノン (6 . 6) の還元 (スキーム 4) を含む。

【 0 0 6 6 】

10

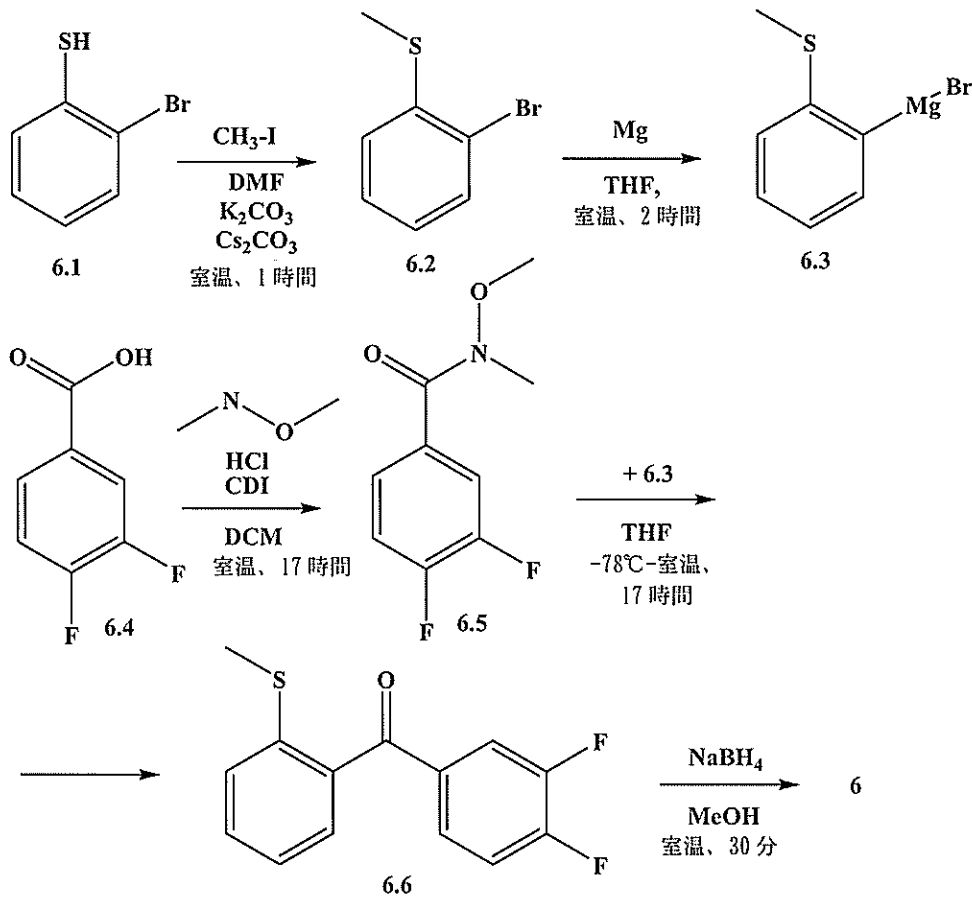
20

30

40

50

【化 2 6】



スキーム 4 . (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メタノール (6) の合成

【 0 0 6 7】

バロキサビル (B X A) とは異なり、1 2 位にジアリールメチル置換基を含有する新規の 7 - ヒドロキシ - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオンは、かなり高い生物学的利用率を有するインフルエンザウイルスの経口的に利用可能な阻害剤である。同時に、前記阻害剤の C_{max} および AUC_{last} は、B X A のそれらより 1 ~ 2 桁優れている。

【 0 0 6 8】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1. 15mg/kg の用量での薬物の投与後のマウス血漿における薬物動態パラメーター

薬物	1. 8. 2	1. 9. 2	1. 13. 2	1. 14. 4	BXA
対照	1. 8. 2	1. 9. 2	1. 13. 2	1. 14. 4	BXA
Kel、1/時間	0. 25	0. 27	0. 24	0. 27	0. 19
T1/2、時間	2. 75	2. 56	2. 91	2. 55	3. 74
Tmax、時間	1	1	0. 5	2	4
Cmax、ng/ml	2090	2375	684	308	11. 9
AUClast、時間・ng/ml	9448	10958	2, 657	1, 822	80
AUCinf、時間・ng/ml	9469	10977	2, 661	2, 069	95
MRTlast、時間	3. 48	3. 34	2. 64	3. 23	4. 79
F _{AUClast} 、%	NDA*	NDA*	42	23	NDA*

10

Kel - 排出定数；

T1/2 - 排出半減期；

AUClast - ゼロ時間から最後の定量可能な濃度までの濃度 - 時間曲線下面積；

AUCinf - ゼロ時間から無限への薬物動態曲線（濃度 - 時間曲線）下の面積；および

20

MRTlastは、ゼロ時間から最後の定量可能な濃度までの体内の平均滞留時間である。

【0069】

新規のプロ阻害剤（proinhibitor）投与後のマウス血漿における薬物動態パラメーター、特定にはCmaxおよびAUClast（表2）は、バロキサビルマルボキシル（BXM）のそれらの10～40倍である。

【0070】

【表 2】

30

表 2. 15mg/kg の用量での薬物の投与後のマウス血漿における薬物動態パラメーター

薬物	1. 3. 4	1. 8. 4	1. 9. 4	1. 13. 4	1. 14. 4	5101
対照	1. 3. 2	1. 8. 2	1. 9. 2	1. 13. 2	1. 14. 4	5107
Kel、1/時間	0. 25	0. 25	0. 26	0. 30	0. 74	0. 17
T1/2、時間	2. 74	2. 75	2. 71	2. 28	0. 93	4. 05
Tmax、時間	2	1	1	2	4	4
Cmax、ng/ml	48. 9	2090	397	875	647	55. 3
AUClast、時間・ng/ml	224	9448	2078	3935	3186	392
AUCinf、時間・ng/ml	233	9469	2082	3938	3189	397
MRTlast、時間	3. 78	3. 48	3. 78	3. 35	3. 76	5. 55
F _{AUClast} 、%	23. 9			62. 2	39. 6	

40

【0071】

7 - ヒドロキシ誘導体 1. 1. 2～1. 14. 2は、インフルエンザウイルス単離株のナノモル濃度の阻害剤である。例えば、MDC K細胞培養におけるインフルエンザA型/カリフォルニア/2009（H1N1）単離株に対する阻害剤 1. 8. 2、1. 9. 2、1. 13. 2および1. 14. 2の活性は、EC₅₀ = 2. 4 nMの値を有し、これはほ

50

ばバロキサビルの値と一致する（本発明者らの情報源によれば、 $EC_{50} = 2.4 \text{ nM}$ ）。MDC K細胞培養におけるインフルエンザ単離株 A / カリフォルニア / 2009 (H1N1)、A / アイチ (Aichi) / 2 / 69 (H3N2)、および A / パース / 265 / 2009 (H1N1pdm09) (H275Y) に対する阻害剤 1.3.2 でさえも、類似の条件下でバロキサビル (BXA) の活性を超える（表 3）。

【0072】

【表 3】

表 3. MDCK 細胞培養におけるインフルエンザ A 型ウイルス単離株に対する新規の阻害剤 1.2.2 および BXA の抗ウイルス活性

薬物	A/カリフォルニア /2009 (H1N1)	A/アイチ /2/68 (H3N2)	A/パース /265/2009 (H1N1pdm09) (H275Y)
	EC_{50} , nM		
1.3.2	<0.3	0.23	0.8
BXA	2.4	1.04	1.1

10

【0073】

本発明の対象は、一般式 1 の化合物の合成のための中間体としての、7, 8 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - オール (3)、7, 8 - ジフルオロ - 7, 8 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - オール (4)、(3, 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メタノール (5)、(3, 4 - ジフルオロフェニル) (2 - メチルスルファニルフェニル) メタノール (6)、ジフェニルメタノール (7)、およびビス (4 - フルオロフェニル) メタノール (8) の使用に関する。

20

【0074】

本発明の対象は、それぞれの 7 - ヒドロキシ誘導体 1.1.2 ~ 1.14.2 の合成のための中間体としての 7 - ベンジルオキシ誘導体 1.1.1 ~ 1.14.1 の使用に関する。

【0075】

本発明の対象は、薬物 1.1.3 ~ 1.14.3 および 1.1.4 ~ 1.14.4 の合成のための中間体としての 7 - ヒドロキシ誘導体 1.1.2 ~ 1.14.2 の使用に関する。

30

【0076】

本発明の対象は、インフルエンザウイルス阻害剤としての、7 - ヒドロキシ誘導体 1.1.2 ~ 1.14.2 またはそれらの立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、およびそれらの結晶形態または多結晶形態の使用に関する。

【0077】

本発明の対象は、インフルエンザウイルスプロ阻害剤 (薬物) としての、化合物 1.1.3 ~ 1.14.3 および 1.1.4 ~ 1.14.4 またはそれらの立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、およびそれらの結晶形態または多結晶形態の使用に関する。

40

【0078】

本発明の対象は、ウイルス性疾患の処置および防止のための、阻害剤 1.1.2 ~ 1.14.2 もしくは薬物 1.1.3 ~ 1.14.3 および 1.1.4 ~ 1.14.4、またはそれらの立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、およびそれらの結晶形態または多結晶形態の使用に関する。

【0079】

本発明の対象は、ウイルス性疾患を処置または防止するための治療有効量で、1.1.2 ~ 1.14.2 の群、または 1.1.3 ~ 1.14.3 および 1.1.4 ~ 1.14.4 の薬物の群、またはそれらの立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、

50

およびそれらの結晶形態または多結晶形態の群から選択される化合物を含有する抗ウイルス性医薬組成物に関する。

【0080】

より好ましくは、インフルエンザを処置または防止するための治療有効量で、1.1.2~1.1.4.2の群、または1.1.3~1.1.4.3および1.1.4~1.1.4.4の薬物の群、またはそれらの立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、およびそれらの結晶形態または多結晶形態の群から選択される化合物を含む抗ウイルス性医薬組成物である。

【0081】

本発明の対象は、ウイルス性疾患を処置および/または予防するための方法であって、1.1.2~1.1.4.2の群、または1.1.3~1.1.4.3および1.1.4~1.1.4.4の薬物の群、またはそれらの立体異性体、医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、およびそれらの結晶形態または多結晶形態の群から選択される化合物、または本発明の医薬組成物を患者に投与することを含む、前記方法に関する。

10

【0082】

ヒトにおけるインフルエンザなどの上述の疾患を処置するために、本発明の化合物は、経口的に、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤などの形態で投与してもよい。または非経口的に、注射剤、坐剤、経皮薬物療法、吸入などの形態で投与してもよい。これらの化合物の有効量は、医薬品の生産に必要な場合、充填剤、結合剤、加湿剤、崩壊剤および潤滑剤などの剤形に好適な賦形剤と混合してもよい。注射剤の場合、好適な担体での滅菌を行ってもよい。

20

【0083】

本発明の医薬組成物は、経口的または非経口的に投与してもよい。経口投与の場合、一般的に使用される剤形、例えば錠剤、顆粒剤、散剤、およびカプセル剤は慣習的に生産することができる。非経口投与の場合、注射剤のような好適な一般的に使用される剤形を使用することができる。

【0084】

有効量の本発明の化合物は、医薬組成物の生産に必要な場合、剤形に好適な様々な医薬用の賦形剤、例えば充填剤、結合剤、崩壊剤、および潤滑剤と混合してもよい。

【0085】

本発明の化合物の用量は、疾患の状態、投与経路、および患者の年齢または体重に依存する。成人のための通常の経口用量は、1日当たり0.1~100mg/kg、好ましくは1日当たり1~20mg/kgである。本発明の医薬組成物の投薬量は、好ましくは、患者の年齢および体重、疾患のタイプおよび重症度、投与経路などに基づいて決定される。成人のための通常の経口用量は、1日当たり0.05~100mg/kg、好ましくは1日当たり0.1~10mg/kgの範囲内である。成人のための非経口用量は、投与経路に応じてかなり様々であるが、一般的に、1日当たり0.005~10mg/kg、好ましくは1日当たり0.01~1mg/kgの範囲内である。用量は、1日1回で投与してもよいし、または数回の1日用量に分けてもよい。本発明の化合物は、化合物の活性の増加、化合物の用量の低減などのために、他の医薬品（下記で組み合わせられた医薬品と称される）と組み合わせ使用することができる。

30

40

【0086】

インフルエンザの処置の場合、本発明の化合物は、ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、オセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、AV-5080、イナビル（Inabiru）など）；RNA依存性RNAポリメラーゼ阻害剤（例えば、ファビピラビル）；M2-タンパク質阻害剤（例えば、アマンタジン）；PB2キャップ結合阻害剤、例えば、VX-787）；抗NA抗体（例えば、MHAA4549A）；インターフェロン（例えば、グリプフェロン（Grippferon））、インターフェロン誘導物質（例えば、カゴセル（Kagocel））と組み合わせ使用してもよい。免疫アゴニストも考えられる（例えば、ニタゾキサニド）。このケースにおいて、本発明の化合物および組合せ薬物の投与時間は、限定されな

50

い。それらは、同時に、または異なる時間にそれを必要とする患者に処方することができる。加えて、本発明の化合物および組合せ薬物は、各活性成分か、または各活性成分を含有する1つの組成物かに関係なく、2つまたはそれより多くの組成物として投与することができる。

【0087】

したがって、組合せ薬物のための用量は、臨床的な用量と関連して選択することができる。本発明の化合物の共に投与される薬物に対する調剤比率は、処置しようとする患者、投与経路、処置しようとする疾患、症状、薬物の組合せなどに応じて適切に選択することができる。ヒトにおける投与の場合、例えば、1重量部の本発明の化合物は、0.01 ~ 100重量部の一緒に投与される薬物と組み合わせて使用することができる。

10

【0088】

本発明は、以下の図によって例示される。

【図面の簡単な説明】

【0089】

【図1】プラトン (Platon) ソフトウェアを使用したX線結晶分析から得られた溶媒和物充填 (solvate packaging) 1.2.1 · C₂H₅OH (A) および 1.2.1 · i - C₃H₇OH (B) の断片である。

【図2】2つの対称的に独立した溶媒和物分子 1.2.1 · C₂H₅OH (A) および 1.2.1 · i - C₃H₇OH (B) の一方の全体像であり、熱振動 p = 50% の原子は楕円によって表される。明確にするために、溶媒和物分子であるエタノールおよびイソプロパノールは示されていない。

20

【図3】熱振動 p = 50% の原子を楕円によって表した分子 1.9.1 の全体像、(A) およびプラトンソフトウェアを使用して得られたバージョン (B) である。

【発明を実施するための形態】

【0090】

最良の実施態様

本発明は、これらに限定されないが、一般式1の化合物の合成およびその試験の例によってより詳細に例示される。

【0091】

一般的な化学手順。全ての化学物質および溶媒を、それ以上精製せずに供給元から得たままの状態で使用した。未精製の反応混合物を、ロータリーエバポレーターで有機溶媒を除去することによって低圧で濃縮した。

30

【0092】

核磁気共鳴 (NMR) スペクトルを、ブルカー (Bruker) DPX - 400 分光計を使用して、室温 (rt) で、内部標準としてテトラメチルシランを用いて記録した。化学シフト () は、百万分率 (ppm) で示され、シグナルは、s (一重線)、d (二重線)、t (三重線)、q (四重線)、m (多重線)、または br. s. (幅広の一重線) として表される。

【0093】

高分解能質量スペクトル (HRMS) を、HESI イオン源を備えたオービトラップ・エリート (Orbitrap Elite) 質量分析計 (サーモ (Thermo)、ブレーメン、ドイツ) を使用して得た。

40

【0094】

高速液体クロマトグラフィー (HPLC)。HPLC によって決定された最終化合物の純度は98%より高かった。純度評価のためのHPLC条件は以下の通りであった：島津 HPLC、XBridge C18、4.6 mm × 250 mm (3.5 μm)；5% アセトニトリル / 水 (A) および 0.1% TFA アセトニトリル (B) での 0.1% TFA 勾配；流速：0.5 mL / 分；収集時間：20分；UV 波長：214 および 254 nm。分取用 HPLC システムは、2セットの島津 LC - 8A ポンプ、島津 SCL10AVP コントローラー、および島津 SPD10AVP デテクターを含んでいた。本発明者らは、10

50

マイクロメートル、250 mm × 20 mmのReprosil-Pur C18-AQカラムを使用した。移動相は、水中の0.1% TFA (A) およびアセトニトリル中の0.1% TFA (B) の勾配を有していた。LC/MSは、陽イオンエレクトロスプレー [M + H]⁺を使用したPE Sciex API 165システム、およびウォーターズ (Waters) XBridge C18 3.5 μm (4.6 mm × 150 mm) カラムを備えた島津HPLCシステムで実行された。ジアステレオ異性体を、キラルHPLCフェノメネックス (Phenomenex) Lux 5uセルロース-4、AXIA F、250 × 30.00 mmに分配した。流速：25 ml / 分。デテクター：UV、215 nm。

【0095】

サンプルのX線回折研究を、Cu Kα放射 (グラフィートモノクロメーター、 θ -スキャン) を使用したブルカーAPEX2 DUO回折計で実行し。構造を直接的な方法によって解読し、 F^2_{hkl} に対する異方性のフルマトリックスでの近似での最小二乗法の技術によって精密化した。エタノールおよびイソプロパノールの溶媒和物分子におけるOH基の水素原子を差フリーエ合成で位置決定し、残りの原子の位置を幾何学的に計算した。全ての水素原子を、ライダー (rider) のモデルを使用した等方性近似で精製した。SHELXTL プラス (SHELXTL PLUS) ソフトウェア [Sheldrick, G.M. Acta Cryst. 2008, A64: 112~122] およびOlex2 [Dolomanov, O.V.ら, J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339~341] を使用して計算を実行した。

【0096】

実施例 1. 6, 7 - ジフルオロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 (5H) - オン (4.1) および 6, 7 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - オール (3) の合成 (スキーム 1)

300 ml のメタノール中の30 g (174.3 mmol、1当量) の3, 4 - ジフルオロ - 2 - メチル安息香酸 (3.1) の溶液に、207 g (1.74 mol、10当量) の塩化チオニルを一滴ずつ添加した。混合物を還流しながら沸騰するまで加熱し、17時間維持した。反応物をロータリーエバポレーターで蒸発させ、残りを水で満たし、生成物をろ過し、風乾させて、26.4 g の3, 4 - ジフルオロ - 2 - メチル安息香酸メチルエステル (3.2) を白色の結晶性粉末として得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 16.9, 8.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.56 (d, J = 2.7 Hz, 3H)。

【0097】

650 ml の四塩化炭素中の28.0 g (150.4 mmol、1当量) の得られたエステル3.2の溶液に、67.0 g (376.0 mmol、2.5当量) のN - プロモスクシンイミドを室温で添加した。反応物を沸騰するまで加熱し、360 mg の過酸化ベンゾイル (1.5 mmol、0.01当量) を一部ずつ添加した。反応物を、17時間、還流下で沸騰させながら撹拌した。反応物を室温に冷却し、沈殿をろ過し、四塩化炭素で洗浄した。ろ液をロータリーエバポレーターで蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル：ヘキサン 1：9) で精製して、39.9 g の2 - (プロモメチル) - 3, 4 - ジフルオロ - 安息香酸 (3.3) メチルエステルを黄色の油として得て、これを放置したところ結晶化し、白色の結晶が得られた：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.87 - 7.77 (m, 1H), 7.19 (dd, J = 16.8, 8.8 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)。

【0098】

70 ml のDMF中の12.5 g (90.3 mmol、1.5当量) のK₂CO₃および3.9 g (12.0 mmol、0.2当量) のCs₂CO₃の懸濁液に、7.0 g (60.2 mmol、1.1当量) のチオフエン - 3 - チオール (3.4) を添加し、混合物を室温で30分撹拌した。次いで、14.5 g (54.7 mmol、1当量) の2 - (プロモメチル) - 3, 4 - ジフルオロ安息香酸メチルエステル (3.3) を反応物に添加し、混合物を室温で17時間撹拌した。混合物をロータリーエバポレーターで蒸発乾固させ

、150 ml の酢酸エチルおよび250 ml の水を残留物に添加した。有機層を分離し、水を150 ml の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水で、次いでブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固させた。生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 100 : 1 ~ 50 : 1 ~ 10 : 1）で精製して、12.2 g の3, 4 - ジフルオロ - 2 - [(3 - チエニルチオ) メチル] 安息香酸メチルエステル (3.5) を黄色の油として得た： ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 3.0, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H)。

【0099】

80 ml のメタノール中の7.9 g (26.3 mmol、1当量) の3, 4 - ジフルオロ - 2 - [(3 - チエニルチオ) メチル] 安息香酸メチルエステル (3.5) の溶液に、40 ml の水中の5.0 g (118.4 mmol、4.5当量) の水酸化リチウム水和物の溶液を添加した。混合物を室温で17時間攪拌し、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固させた。次いで、残留物に、100 ml の水、2 N のHClを約pH 1 ~ 3になるまで添加し、懸濁液を室温で30分攪拌した。沈殿をろ過し、風乾させて、7 g の3, 4 - ジフルオロ - 2 - [(3 - チエニルチオ) メチル] 安息香酸 (3.6) を白色の粉末として得た： ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 13.36 (br.s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 5.0, 3.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.34 (m, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 4.48 (s, 2H)。

【0100】

120 ml のベンゼン中の1.0 g (3.5 mmol、1当量) の3, 4 - ジフルオロ - 2 - [(3 - チエニルチオ) メチル] 安息香酸 (3.6) の溶液に、0.87 g (4.2 mmol、1.2当量) の PCl_5 を添加し、混合物を10分にわたり還流しながら攪拌し、沸騰させ、次いで室温に冷却した。アルゴン（弱い流れ）を30分にわたり反応物に通過させて、塩化水素を除去した。反応物を0に冷却し、0.91 g (3.5 mmol、1当量) の四塩化スズを滴下添加した。反応物を10分にわたり還流しながら攪拌し、沸騰させ、次いで冷却した。次いで、70 ml のエステルを反応物に添加し、混合物を、50 ml の2 N のHCl、50 ml の水およびブラインでそれぞれ2回洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固させた。生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 1 ~ 20 : 1）によって単離して、3.9 g の6, 7 - ジフルオロチエノ [3, 2 - C] [2] ベンゾチエピン - 10 (5H) - オン (3.7) を黄色の粉末として得た： ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 8.07

(d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 2H), 7.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H)。

【0101】

100 ml のメタノール中の3.9 g (14.5 mmol、1当量) の6, 7 - ジフルオロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 (5H) - オン (3.7) の懸濁液に、0.28 g (7.3 mmol、0.5当量) の水素化ホウ素ナトリウムを添加し、反応物を室温で30分攪拌した。反応物をロータリーエバポレーターで蒸発させ、100 ml の飽和 NaHCO_3 水溶液を残留物に添加した。生成物をろ過し、水で洗浄し、風乾させて、3.9 g の6, 7 - ジフルオロ - 5, 10 - ジヒドロチエノ [3, 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 10 - オール (3) を黄色がかった粉末として得た： ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 7.47 - 7.26 (m, 3H), 6.84 - 6.63 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.59 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 14.3 Hz, 1H)。

【0102】

実施例 2. 7, 8 - ジフルオロ - 4, 9 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - オール (4) (スキーム 2)

50 ml のDMF中の8.9 g (64.5 mmol) の K_2CO_3 および2.8 g (8.6 mmol) の Cs_2CO_3 の懸濁液に、5.0 g (43.0 mmol) のチオフエン - 2 - チオール (4.1) を添加し、混合物を室温で30分攪拌した。次いで、11.4

10

20

30

40

50

g (43 . 0 m m o l) の 2 - (ブロモメチル) - 3 , 4 - ジフルオロ p 安息香酸メチルエステル (3 . 3) を添加し、混合物を室温で 17 時間撹拌した。得られた混合物をロータリーエバポレーターで蒸発乾固させ、150 ml の酢酸エチルおよび 250 ml の水を残留物に添加した。有機層を分離し、水層を 150 ml の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を水で、次いでブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固させた。生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、1 : 4 のジクロロメタン - ヘキサン) で精製して、9 . 2 g の 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(2 - チエニルチオ) メチル] 安息香酸メチルエステル (4 . 2) を黄色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 7.76 - 7.70 (m, 1H), 7.64 (dd, $J = 5.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 18.1, 8.6$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 5.3, 3.6$ Hz, 1H), 6.97 - 6.93 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)。

10

【 0 1 0 3 】

50 ml のメタノール中の 9 . 2 g (30 . 6 m m o l) の 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(2 - チエニルチオ) メチル] - 安息香酸メチルエステル (4 . 2) の溶液に、50 ml の水中の 2 . 6 g (45 . 9 m m o l) の OH の溶液を添加した。混合物を室温で 17 時間撹拌し、次いで減圧下でメタノールをストリッピングした。水性残留物を、エーテル 50 ml ずつで 2 回抽出し、2 N の HCl で約 pH 1 ~ 3 に酸性化した。沈殿を室温で 30 分撹拌した。堆積物をろ別し、風乾させて、8 . 4 g の 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(2 - チエニルチオ) メチル] 安息香酸 (4 . 3) を白色の粉末として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 13.36 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.63 (dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 17.8, 8.7$ Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 4.44 (s, 2H)。

20

【 0 1 0 4 】

70 ml のベンゼン中の 4 . 2 g (4 . 7 m m o l) の 3 , 4 - ジフルオロ - 2 - [(2 - チエニルチオ) メチル] 安息香酸 (4 . 3) の溶液に、3 . 7 g (17 . 6 m m o l) の PCl_5 を添加し、混合物を 30 分にわたり還流しながら撹拌し、沸騰させ、次いで室温に冷却した。塩化水素を除去するために、アルゴン (弱い流れ) を 30 分にわたり反応物に通過させた。反応物を氷水浴中で 0 に冷却し、3 . 8 g (14 . 7 m m o l 、 1 当量) の四塩化スズを一滴ずつ添加した。反応物を 30 分にわたり還流しながら撹拌し、沸騰させ、次いで室温に冷却した。次いでエーテル (70 ml) を添加し、反応物を、50 ml ずつの 2 N の HCl 、50 ml の水、ブラインで 2 回洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固させた。生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、20 : 1 のヘキサン : 酢酸エチル) によって単離して、1 . 8 g の 7 , 8 - ジフルオロチエノ [2 , 3 -] [2] ベンゾチエピン - 4 (9 H) - オン (4 . 4) を黄色の粉末として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 7.62 - 7.45 (m, 4H), 4.49 (s, 2H)。

30

【 0 1 0 5 】

50 ml のメタノール中の 1 . 8 g (6 . 7 m m o l) の 7 , 8 - ジフルオロチエノ [2 , 3 -] [2] ベンゾチエピン - 4 (9 H) - オン (4 . 4) の懸濁液に、0 . 25 g (6 . 7 m m o l) の水素化ホウ素ナトリウムを添加し、反応物を室温で 30 分撹拌した。反応物をロータリーエバポレーターで蒸発させ、残留物を 50 ml の塩化メチレンに懸濁し、50 ml の飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄した。メチレン溶液を Na_2SO_4 上で乾燥させ、蒸発乾固させた。フラスコ中の残留物を結晶化した。生成物を水で洗浄し、風乾させて、1 . 7 g の 7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 -] [2] ベンゾチエピン - 4 - オール (4) を黄色がかった粉末として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H)。

40

【 0 1 0 6 】

実施例 3 . (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メタノール (5) を、アルコール 3 および 4 の合成と同様に対応するケトン 3 . 7 および 4 . 4 から調製した。(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メタノール (5) : LC-MS (ESI, 20 分), 221 (M

50

+H)⁺; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 7.29-7.42 (m, 6H), 7.17-7.24 (m, 2H), 6.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 4.0 Hz, 1H)。

【0107】

実施例4．(3,4-ジフルオロフェニル)(2-メチルスルファニルフェニル)メタノール(6)

50 mlのDMF中の11.0 g (79.4 mmol、1.5当量)のK₂CO₃および3.5 g (10.6 mmol、0.2当量)のCs₂CO₃の懸濁液に、10.0 g (52.9 mmol、1当量)の1-ブロモ-2-チオフェノール(6.1)を添加し、反応物を室温で30分撹拌した。次いで、11.3 g (79.4 mmol、1.5当量)のヨードメタンを添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。混合物を200 mlの水中に流し込み、ジエチルエーテルで抽出し、合わせた有機相を水で、次いでブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレーターで蒸発乾固させ、生成物を、追加の精製を行わずに次の段階に使用した。1-ブロモ-2-メチルスルファニルベンゼン(6.2)の収量は、黄色の油として10.4 g (97%)であった：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.54 (dd, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H)。

【0108】

374 mlの塩化メチレン中の18.7 g (118.3 mmol、1当量)の3,4-ジフルオロ-p安息香酸(6.4)の溶液に、20.1 g (124.2 mmol、1.05当量)のCDIをゆっくり添加し、混合物を、CO₂の発生が止まるまで、室温で15分撹拌した。次いで、12.7 g (130.1 mmol、1.1当量)のN,O-ジメチル塩酸ヒドロキシルアミンを添加し、反応混合物を室温で17時間撹拌した。混合物を400 mlの水で希釈し、層を分離し、水層を、100 mlずつの塩化メチレンで2回抽出した。合わせた有機層を、200 mlの水、100 mlのブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発させて、12 g (50%)の3,4-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド(6.5)を無色の油として得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 18.1, 8.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.37 (s, 3H)。

【0109】

60 mlのTHF中の1.49 g (61.4 mmol、1.2当量)のMgの懸濁液に、10.4 g (51.2 mmol、1当量)の1-ブロモ-2-(メチルスルファニル)ベンゼン(6.2)を添加し、混合物を室温で2時間撹拌して、THF中の[2-(メチルスルファニル)フェニル]臭化マグネシウム(6.3)の溶液を得た。

【0110】

(-78) に冷却された(アセトン、ドライアイス)、60 mlのTHF中の10.3 g (51.2 mmol、1当量)の3,4-ジフルオロ-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド(6.5)の溶液に、THF中の[2-(メチルスルファニル)フェニル]臭化マグネシウム(6.3)の溶液を(-78) ~ (-60) の温度を維持しながら一滴ずつ添加した。混合物を(-70) で30分撹拌し、次いで室温に加熱し、17時間撹拌した。反応物を0 に冷却し、200 mlの1NのHClを添加し、混合物を氷槽中で30分撹拌した。次いで、50 mlの酢酸エチルおよび100 mlの水を混合物に添加し、有機層を分離し、水層を100 mlずつの酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機抽出物を50 mlずつの水で2回、次いでブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固させた。生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル：ヘキサン = 30 : 1 ~ 20 : 1)で精製して、3.6 gの(3,4-ジフルオロフェニル)(2-メチルスルファニルフェニル)メタノン(6.6)を無色の油として得た：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)。

【0111】

36 mlのメタノール中の3.6 g (13.6 mmol、1当量)の(3,4-ジフル

オロフェニル) (2-メチルスルファニルフェニル)メタノン(6.6)の溶液に、0.26 g (6.8 mmol, 0.5 当量)の NaBH_4 を添加し、反応物を室温で30分攪拌し、次いでロータリーエバポレーターで蒸発させ、10 mlの2 Nの HCl を残留物に添加し、混合物を室温で30分攪拌した。飽和 NaHCO_3 溶液(100 ml)を一部ずつ添加し、有機生成物を60 mlずつの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固させた。生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル = 30 : 1 - - 15 : 1 - - 9 : 1 - - 7 : 1 - - 5 : 1)で精製して、2.9 gの(3, 4-ジフルオロフェニル) (2-メチルスルファニルフェニル)メタノール(77%)を無色の油として得た(6) : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 - 7.26 (m, 4H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.10 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。

【0112】

実施例5. (12aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 12 - (5, 10-ジヒドロ[3, 2-][2]ベンゾチエピン-10-イル) - 3, 4, 12, 12a-テトラヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-]ピリド[2, 1-][1, 2, 4]トリアジン-6, 8-ジオン1.1.1およびそのジアステレオマー1.2.1, 1.3.1 3.3 g (10.1 mmol, 1 当量)の7-(ベンジルオキシ)-3, 4, 12, 12a-テトラヒドロ-1H-[1, 4]オキサジノ[3, 4-]ピリド[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6, 8-ジオン(2)および4.1 g (15.2 mmol, 1.5 当量)の6, 7-ジフルオロ-5, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-c][2]ベンゾチエピン-10-オール(3)の混合物に、酢酸エチル中の64.3 g (101 mmol, 10 当量)の50% T_3R 溶液を添加した。反応物を室温で5日間攪拌し、200 mlの飽和 NaHCO_3 溶液および200 mlの酢酸エチルの混合物に流し込んだ。水溶液を分離し、酢酸エチル層を再び飽和 NaHCO_3 溶液、次いでブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発させた。生成物をカラムクロマトグラフィー(EtOAc)で精製して、化合物1.1.1を白色の粉末として得た(5.7 g, 97%)。得られたジアステレオマーの混合物を、170 mlの酢酸エチルから再結晶させた。沈殿をろ過し、酢酸エチルを用いてフィルターで洗浄して、ジアステレオマー1.3.1を白色の粉末として得た(1.46 g, 25%)。ろ液をロータリーエバポレーターで蒸発乾固させ、残留物をキラル HPLC で分離して、ジアステレオマー1.2.1を得て、これはカラムから溶出した第一のものであり、ジアステレオマー1.3.1は、カラムから溶出した第二のものであった。加えて、2.8 gのジアステレオマー(dia stomer) 1.2.1を、100 mlのイソプロパノールから再結晶させた。エタノールおよびイソプロパノールからのジアステレオマー1.2.1の結晶化により得られた斜方晶系溶媒和物(図1および2) 1.2.1· C_2H_5 および1.2.1·i- C_3H_7 (それぞれ4 : 3および8 : 3の比率で)に関するXRDデータ(表4)に基づいて、ジアステレオマー1.2.1および1.3.1の絶対配置を確立した。

【0113】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4. 1. 2. 1- C_2H_5 および 1. 2. 1- $\text{i-C}_3\text{H}_7$ の基礎的な結晶学的データおよび精密化パラメーター

パラメーター	1. 2. 1- C_2H_5	1. 2. 1- $\text{i-C}_3\text{H}_7$
分子式	$\text{C}_{122}\text{H}_{110}\text{F}_8\text{N}_{12}\text{O}_{19}\text{S}_8$	$\text{C}_{241}\text{H}_{208}\text{F}_{16}\text{N}_{24}\text{O}_{35}\text{S}_{16}$
分子量	2456. 69	4817. 26
T, K	120	120
結晶系	斜方晶系	斜方晶系
空間群	$\text{P}2_12_12$	$\text{P}2_12_12$
Z	2	1
a, Å	15. 2405 (4)	15. 2647 (3)
b, Å	33. 4723 (8)	33. 3600 (7)
表 4 続き		
c, Å	11. 2776 (3)	11. 4164 (3)
α , °	90. 00	90. 00
β , °	90. 00	90. 00
γ , °	90. 00	90. 00
V, Å ³	5753. 1 (3)	5813. 6 (2)
d_{calc} , g×cm ⁻³	1. 418	1. 376
μ , cm ⁻¹	21. 77	21. 35
F (000)	2556	2502
$2\theta_{\text{max}}$, °	135	135
測定された反射の数	76014	82664
独立した反射の数	10279	10421
反射の数 c 1>2 σ (I)	9918	9852
精密化したパラメーターの数	779	760
R1	0. 0347	0. 0522
wR2	0. 0904	0. 1513
GOF	1. 077	1. 107
残留電子密度、 e×Å ⁻³ ($d_{\text{max}}/d_{\text{min}}$)	0. 692/-0. 413	0. 810/-0. 390

【 0 1 1 4 】

ジアステレオマー 1. 2. 1 : LC MS, m/z 580 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.76

(d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 1H), 5.76 - 5.65 (m, 2H), 5.34 - 5.22 (m, 2H), 5.15 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 2H), 4.13 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 3.39 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H)。

【 0 1 1 5 】

ジアステレオマー 1. 3. 1 : LC MS, m/z 580 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.57 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.51 - 7.29 (m, 6H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.88 - 5.80 (m, 2H), 5.49 - 5.34 (m, 1H), 5.25 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 9.9, 2.9 Hz, 1H),

4.07 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 10.7, 2.8$ Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.36 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.99 - 2.81 (m, 1H)。

【0116】

実施例6．(12aR) - 7 - ヒドロキシ - 12 - (5, 10 - ジヒドロ[3, 2 -] [2]ベンゾチエピン - 10 - イル) - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 -]ピリド[2, 1 -] [1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン1, 1, 2およびそのジアステレオマー1, 2, 2および1, 3, 2

15 ml のジメチルアセトアミド中の0.173 mol (1当量) の(12aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 12 - (5, 10 - ジヒドロ[3, 2 -] [2]ベンゾチエピン - 10 - イル) - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 -]ピリド[2, 1 -] [1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン(1.1.1)またはそのジアステレオマー1.2.1もしくは1.3.1の溶液に、36 mg (0.863 mmol, 5当量) のLiClを添加し、反応物を80 に加熱し、2時間撹拌した。次いで反応物をロータリーエバポレーターで蒸発乾固させ、50 ml の0.5 NのHCl水溶液を残留物に添加し、生成物を30 ml ずつの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固させた。残留物をHPLCによって精製して、阻害剤1.1.2 (LC MS、 m/z 454 ($M+1$)) またはそのジアステレオマー1.1.2、1.3.2 (LC MS、 m/z 454 ($M+1$)) を得た。NMRデータによれば、阻害剤1.1.2は、ジアステレオマー1.2.2および1.3.2の65:35の比率の混合物である。

【0117】

ジアステレオマー1.2.2: LC MS、 m/z 454 ($M+1$) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.53 - 7.37 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.70 - 3.56 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 3.00 (s, 1H)。

【0118】

ジアステレオマー1.3.2: LC MS、 m/z 454 ($M+1$) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.76 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 18.5, 8.3$ Hz, 1H), 7.05 - 6.87 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 5.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 9.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.62 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 1H)。

【0119】

実施例7．({(12aR) - 12 - [(10S) - 5, 10 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c] [2]ベンゾチエピン - 10 - イル] - 4, 8 - ジオキソ - 3, 4, 6, 8, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f] [1, 2, 4]トリアジン - 6 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート1, 1, 4およびそのジアステレオ異性体1, 2, 4, 1, 3, 4

1 ml のジメチルアセトアミド中の0.5 mmol の化合物1.1.2またはそのジアステレオマー1.2.2、1.3.2の懸濁液に、93 mg (0.75 mmol) のクロロメチルメチルカーボネート、137 mg (1.0 mmol) の炭酸カリウム、および82 mg (0.5 mmol) のヨウ化カリウムを添加し、反応物を60 に加熱し、48時間撹拌した。反応物をロータリーエバポレーターで蒸発乾固させ、10 ml の0.5 NのHClを残留物に添加し、生成物を30 ml ずつのEtOAcで3回抽出した。合わせた抽出物を、30 ml の飽和水溶液NaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固させた。残留物をHPLCによって精製して、プロドラッグ1.1.4 (LC MS、 m/z 578 ($M+1$)) またはそのジアステレオ異性体1.2.4 (LC MS、 m/z 578 ($M+1$))、1.3.4 (LC MS、 m/z 578 ($M+1$)) を得た。

10

20

30

40

50

【0120】

実施例 8 . (1 2 a R) - 1 2 - [(1 0 S) - 5 , 1 0 - ジヒドロチエノ [3 , 2 - c] [2] ベンゾチエピン - 1 0 - イル] - 4 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 6 , 8 , 1 2 , 1 2 a - ヘキサヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルメチルカーボネート 1 . 1 . 3 およびそのジアステレオ異性体 1 . 2 . 3 , 1 . 3 . 3

プロドラッグ 1 . 1 . 3 (L C M S 、 m / z 5 4 8 (M + 1)) 、 1 . 2 . 3 (L C M S 、 m / z 5 4 8 (M + 1)) および 1 . 3 . 3 (L C M S 、 m / z 5 4 8 (M + 1)) を、それぞれ化合物 1 . 1 . 2 、 1 . 2 . 2 、 および 1 . 3 . 2 のカルボメトキシ化のためにクロロギ酸メチルエステルを使用して、実施例 6 の場合と同様に調製した。

10

【0121】

実施例 9 . (1 2 a R) - 7 - (ベンジルオキシ) - 1 2 - (7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル) - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン 1 . 4 . 1 およびそのジアステレオマー 1 . 5 . 1 、 1 . 6 . 1

5 0 m l のピリジン中の 4 . 6 m m o l の 7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - オール (4) の溶液に、 0 . 5 2 g (4 . 6 m m o l) の塩化メシルを 0 で一滴ずつ添加し、得られた混合物を室温で 2 4 時間撹拌した。次いで、 7 - (ベンジルオキシ) - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (2) を添加し、混合物を、さらに 2 4 時間、 7 0 で撹拌した。ピリジンを減圧下で蒸発させた；残留物を 1 0 0 m l の塩化メチレンに溶解させ、 5 0 m l の水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させた。得られた生成物を、純粋な酢酸エチルを用いたシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製して、ジアステレオマー 1 . 5 . 1 、 1 . 6 . 1 からなる (1 2 a R) - 7 - (ベンジルオキシ) - 1 2 - (7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル) - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン 1 . 4 . 1 を得て、これを分取キラルカラムのフェノメネックス (Phenomenex) L u x 5 u セルローズ - 4 、 A X I A F 、 2 5 0 × 3 0 . 0 0 m m で単離した。流速： 2 5 m l / 分；デテクター： UV 、 2 5 4 n m ；一定の移動相の組成： 8 0 : 2 0 のアセトニトリル - イソプロパノール。

20

30

【0122】

(1 2 a R) - 7 - (ベンジルオキシ) - 1 2 - (7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル) - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1.4.1:LC MS m/z 580 (M+1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.61 - 7.51 (m, 2.6H), 7.48 - 7.29 (m, 3.8H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 0.4H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 12.0, 6.5 Hz, 1.2H), 6.76 - 6.67 (m, 0.6H), 6.26 (d, J = 5.2 Hz, 0.4H), 5.83 (s, 0.4H), 5.73 - 5.66 (m, 1.2H), 5.48 (d, J = 14.6 Hz, 0.4H), 5.35 - 5.26 (m, 1.6H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.24 (d, J = 14.5 Hz, 0.6H), 4.18 (d, J = 14.3 Hz, 0.4H), 3.94 (d, J = 7.6 Hz, 0.6H), 3.84 (d, J = 7.8 Hz, 0.4H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 3.42 - 3.32 (m, 1.4H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.91 (t, J = 11.0 Hz, 0.4H), 2.83 (t, J = 10.9 Hz, 0.6H)。

40

【0123】

ジアステレオマー 1 . 5 . 1 : LC MS m/z 580 (M+1) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.54 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.22

50

- 7.11 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 12.0, 6.5 Hz, 2H), 6.76 - 6.67 (m, 1H), 5.73 - 5.66 (m, 2H), 5.35 - 5.26 (m, 2H), 5.14 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.83 (t, J = 10.9 Hz, 1H)。

【 0 1 2 4 】

ジアステレオマー 1 . 6 . 1 : LC MS m/z 580 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.57 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.48 - 7.29 (m, 5H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.48 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.25 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 11.0 Hz, 1H)。

10

【 0 1 2 5 】

実施例 10 . 7 - ヒドロキシ - (1 2 a R) - 1 2 - (7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 -] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル) - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 -] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン 1 . 4 . 2 およびそのジアステレオマー 1 . 5 . 2 および 1 . 6 . 2

5 ml のジメチルアセトアミド中の 0 . 1 4 mmol の 7 - ベンジルオキシ誘導体 1 . 4 . 2、1 . 5 . 2 または 1 . 6 . 2 の溶液に、9 mg (0 . 7 0 mmol) の LiCl を添加し、反応物を 80 ° に加熱し、3 時間撹拌した。反応物をロータリーエバポレーターで蒸発乾固させ、残留物を HPLC によって精製して、それぞれの生成物 1 . 4 . 2、1 . 5 . 2 または 1 . 6 . 2 を得た。

20

【 0 1 2 6 】

7 - ヒドロキシ - (1 2 a R) - 1 2 - (7 , 8 - ジフルオロ - 4 , 9 - ジヒドロチエノ [2 , 3 -] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル) - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 -] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン 1 . 4 . 2 : LC MS, m/z 454 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.53 (d, J = 5.2 Hz, 0.5H), 7.44 (dd, J = 18.2, 8.4 Hz, 0.5H), 7.38 - 7.31 (m, 0.5H), 7.27 - 7.13 (m, 1.5H), 7.03 (d, J = 5.3 Hz, 0.5H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 0.5H), 6.92 - 6.85 (m, 0.5H), 6.42 (d, J = 5.3 Hz, 0.5H), 5.87 (s, 0.5H), 5.80 (s, 0.5H), 5.69 (d, J = 7.6 Hz, 0.5H), 5.56 (d, J = 7.7 Hz, 0.5H), 5.48 (d, J = 13.5 Hz, 0.5H), 5.33 (d, J = 14.4 Hz, 0.5H), 4.53 - 4.35 (m, 2H), 4.30 - 4.14 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 10.6, 2.7 Hz, 0.5H), 3.90 - 3.81 (m, 0.5H), 3.69 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 0.5H), 2.91 (t, J = 11.0 Hz, 0.5H)。

30

【 0 1 2 7 】

ジアステレオマー 1 . 5 . 2 : LC MS, m/z 454 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO)

40

11.80 (br.s, 1H), 7.43 (dd, J = 18.2, 8.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.17 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 6.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.55 - 4.33 (m, 2H), 4.19 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 11.0 Hz, 1H)。

【 0 1 2 8 】

ジアステレオマー 1 . 6 . 2 : LC MS, m/z 454 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 11.77 (s, 1H), 7.53 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 17.9, 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.

50

3.9 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.91 (t, J = 11.2 Hz, 1H)。

【0129】

実施例11. ((12aR) - 12 - [(4S) - 7, 8 - ジフルオロ - 4, 9 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル] - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 6, 8, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) 炭酸メチル 1. 5. 4 および ((12aR) - 12 - [(4R) - 7, 8 - ジフルオロ - 4, 9 - ジヒドロチエノ [2, 3 - c] [2] ベンゾチエピン - 4 - イル] - 6, 8 - ジオキソ - 3, 4, 6, 8, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) 炭酸メチル 1. 6. 4

10

プロドラッグ 1. 5. 4 および 1. 6. 4 を、実施例6に記載される条件に類似した条件下で、それぞれのジアステレオマー 1. 5. 2 および 1. 6. 2 から開始して調製した。プロドラッグ 1. 5. 4 : LC MS, m/z 578 (M+1)。プロドラッグ 1. 6. 4 : LC MS, m/z 578 (M+1)。

【0130】

実施例12. (12aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 12 - [(3, 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン 1. 7. 1 およびそのジアステレオマー 1. 8. 1, 1. 9. 1

20

酢酸エチル中の 17. 5 g (27. 0 mmol) の 50% T₃R 中の 900 mg (2. 7 mmol) の (12aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 -] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (2) および 605 mg (2. 7 mmol) の (3, 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メタノール (5) の混合物に、528 mg (5. 4 mmol) のメタンスルホン酸を添加し、混合物を 70 °C で 16 時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、次いで 50 ml の酢酸エチルを添加し、混合物を 50 ml の飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固させた。得られた生成物を、純粋な酢酸エチルを用いたシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製し、それぞれの分画を蒸発させて、240 mg の生成物 (1. 7. 1) : LC MS (20 分) : Rt = 15. 53 (220 nm), m/z 530 (M+1) を得て、これは、(12aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 12 - [(R) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1. 8. 1) および (12aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 12 - [(S) - (3, 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサジノ [3, 4 - c] ピリド [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6, 8 - ジオン (1. 9. 1) からなり、これを、分取キラルカラムフェノメネックス Lux 5u セルコース - 4、AXIA F、250 × 30. 00 mm で分離した。流速 : 25 ml / 分 ; デテクター : UV、254 nm ; 一定の移動相の組成 : 80 : 20 のアセトニトリル - イソプロパノール。

30

40

【0131】

ジアステレオマー 1. 8. 1 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.61 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 4H), 7.25 - 7.17 (m, 3H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.65 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 3.97 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.37 - 3.22 (m, 2H), 2.96 (t, J = 10.9 Hz, 1H)。

50

【 0 1 3 2 】

ジアステレオマー 1 . 9 . 1 : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.50 - 7.32 (m, 8H), 7.06 - 6.95 (m, 1H), 6.91 - 6.76 (m, 2H), 6.61 - 6.46 (m, 1H), 5.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.64 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.60 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.95 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.39 - 3.20 (m, 2H), 2.99 - 2.83 (m, 1H)。

【 0 1 3 3 】

ジクロロメタン - ヘキサンの混合物からのジアステレオマー 1 . 9 . 1 の結晶化の後、得られた結晶を X R D 方法を使用して分析した。得られたデータ (図 3 、 表 5) から、その立体化学構造が確認された。

【 0 1 3 4 】

【 表 5 】

表 5. ジアステレオマー 1. 9. 1 の基礎的な結晶学的データおよび精密化パラメーター

分子式	$\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$
分子量	529. 53
T, K	120
結晶系	三斜晶系
空間群	P1
Z	1
a, Å	7. 2293 (7)
b, Å	9. 5120 (9)
c, Å	10. 0046 (9)
α , °	70. 501 (2)
β , °	85. 503 (2)
γ , °	87. 171 (2)
V, Å ³	646. 32 (11)
$d_{\text{計算}}$, g×cm ⁻³	1. 360
μ , cm ⁻¹	1. 01
F (000)	276
表 5 続き	
$2\theta_{\text{max}}$, °	56
測定された反射の数	7474
独立した反射の数	6090
反射の数 $c \geq 2\sigma(I)$	5042
精密化したパラメーターの数	352
R1	0. 0459
wR2	0. 0938
GOF	1. 0188
残留電子密度, e×Å ⁻³ ($d_{\text{max}}/d_{\text{min}}$)	0. 259~0. 228

【 0 1 3 5 】

実施例 1 3 . (1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン

(1 . 7 . 2) およびそのジアステレオマー 1 . 8 . 2 および 1 . 9 . 2

3 m l のジメチルアセトアミド中の 6 4 m g (0 . 1 2 m m o l) の (1 2 a R) - 7 - (ベンジルオキシ) 誘導体 1 . 7 . 1、1 . 8 . 1 または 1 . 9 1 の溶液に、4 0 m g (0 . 9 5 m m o l) の L i C l を添加し、反応物を 8 0 に加熱し、3 時間撹拌した。反応物をロータリーエバポレーターで蒸発乾固させ、残留物を H P L C によって精製して、(1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 7 . 2) を得た : L C M S (2 0 分) m / z 4 4 0 (M + 1) ; ¹ H N M R データに従って、混合物中のジアステレオ異性体 1 . 8 . 2 および 1 . 9 . 2 の比率は、1 . 5 : 1 であった ; (1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1 2 - [(1 0 R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 8 . 2) : L C M S (2 0 分)、R t = 1 3 . 9 9 (2 2 0 n m)、m / z 4 4 0 (M + 1)、¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O) 7.89 - 7.76 (m , 1 H) , 7.59 - 7.44 (m , 2 H) , 7.33 - 7.13 (m , 6 H) , 5.74 (s , 1 H) , 5.44 (d , J = 7.6 H z , 1 H) , 4.60 (d , J = 7.4 H z , 1 H) , 4.37 (d , J = 12.7 H z , 1 H) , 3.96 (d , J = 8.3 H z , 1 H) , 3.75 - 3.56 (m , 2 H) , 3.44 - 3.37 (m , 2 H) , 3.22 - 3.14 (m , 1 H)、および (1 2 a R) - 7 - ヒドロキシ - 1

10

2 - [(1 0 S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 3 , 4 , 1 2 , 1 2 a - テトラヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 , 8 - ジオン (1 . 9 . 2) : L C M S (2 0 分)、R t = 1 4 . 3 2 (2 2 0 n m)、m / z 4 4 0 (M + 1)、¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O)

20

7.66 (d , J = 7.4 H z , 2 H) , 7.46 (t , J = 7.4 H z , 3 H) , 7.43 - 7.32 (m , 2 H) , 7.28 (d d , J = 18.9 , 8.6 H z , 1 H) , 7.22 - 7.14 (m , 1 H) , 5.78 (s , 1 H) , 5.58 (d , J = 7.6 H z , 1 H) , 4.52 (d d , J = 10.0 , 2.8 H z , 1 H) , 4.37 (d , J = 12.0 H z , 1 H) , 3.92 (d d , J = 10.8 , 2.8 H z , 1 H) , 3.69 - 3.60 (m , 2 H) , 3.42 - 3.35 (m , 1 H) , 3.03 (t , J = 11.1 H z , 1 H)。

【 0 1 3 6 】

30

実施例 1 4 . (1 2 a R) - 1 2 - [(R) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 7 - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 6 , 8 , 1 2 , 1 2 a - ヘキサヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1 . 8 . 4) および (1 2 a R) - 1 2 - [(S) - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) (フェニル) メチル] - 7 - ヒドロキシ - 6 , 8 - ジオキソ - 3 , 4 , 6 , 8 , 1 2 , 1 2 a - ヘキサヒドロ - 1 H - [1 , 4] オキサジノ [3 , 4 - c] ピリド [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル } オキシ) メチルメチルカーボネート (1 . 9 . 4)

上記の化合物を、化合物 1 . 1 . 4、1 . 2 . 4、および 1 . 3 . 4 と同様に実施例 7 から調製した。

40

【 0 1 3 7 】

ジアステレオ異性体 1 . 8 . 4 : L C M S (2 0 分)、m / z 5 2 8 (M + 1)、¹ H N M R (D M S O - d ₆ , 3 0 0 M H z , 8 0 ° C) 7.76 (m , 1 H) , 7.48 (m , 2 H) , 7.35 (m , 1 H) , 7.24 (m , 5 H) , 5.73 (m , 1 H) , 5.66 (m , 3 H) , 4.57 (m , 1 H) , 4.37 (m , 1 H) , 4.00 (m , 1 H) , 3.75 (s , 3 H) , 3.71 (m , 1 H) , 3.43 (m , 1 H) , 3.30 (m , 1 H) , 3.10 (m , 1 H)。

【 0 1 3 8 】

ジアステレオ異性体 1 . 9 . 4 : L C M S (2 0 分)、m / z 5 2 8 (M + 1)、¹ H N M R (D M S O - d ₆ , 3 0 0 M H z , 8 0 ° C) 7.65 (m , 2 H) , 7.43 (m , 5 H) , 7.21 (m , 2 H) , 5.79 (d , J = 8.0 H z , 1 H) , 5.70 (m , 3 H) , 4.51 (m , 1 H) , 4.36 (m , 1 H) , 3.97 (m , 1 H) , 3.75 (s , 3 H) , 3.68 (m , 1 H) , 3.45 (m , 1 H) , 3.29 (m , 1 H) , 2.95 (m , 1 H)。

50

【0139】

実施例15. (12aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 12 - { (3, 4 - ジフルオロフェニル) [2 - (メチルチオ)フェニル]メチル} - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 -]ピリド[2, 1 -] [1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン(1.10.1)およびそのジアステレオマー1.11.1および1.12.1

400mg (1.222mmol、1当量)の7 - (ベンジルオキシ) - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 -]ピリド[2, 1 - f] [1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン(2)および358mg (1.344mmol、1.1当量)の(3, 4 - ジフルオロフェニル) [2 - (メチルチオ)フェニル]メタノール(6)の混合物に、酢酸エチル中の1166.5mg (1.833mmol、1.5当量)の50% T₃Rおよび0.4ml酢酸エチルを添加した。この懸濁液に、235mg (2.444mmol、2当量)のメタンスルホン酸を添加し、混合物をCEMマイクロ波リアクターで100 で5.5時間加熱した。氷で冷却しながら反応混合物に水(4ml)を添加し、混合物を氷槽中で1時間撹拌した。次いで、30mlの水を添加し、有機相を30mlずつの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和NaHCO₃溶液、次いでブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固させた。そのジアステレオマー1.11.1および1.12.1からなる生成物1.10.1を部分的に脱ベンジル化し、それゆえに、混合物をそれ以上精製しないで次の段階に使用した。LC MS (3分): Rt = 1.40 (220nm)、m/z 576 (M+1)。

【0140】

実施例16. (12aR) - 7 - ヒドロキシ - 12 - { (3, 4 - ジフルオロフェニル) [2 - (メチルチオ)フェニル]メチル} - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 -]ピリド[2, 1 -] [1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン(1.10.2)はそのジアステレオマー1.11.2および1.12.2からなる

実施例15で調製された生成物を、10mlのジメチルアセトアミドに溶解させ、259mg (6.11mmol、5当量)のLiClをこの溶液に添加した。混合物を80に加熱し、3時間撹拌した。反応物をロータリーエバポレーターで蒸発乾固させ、次いで50mlの0.5M HClを残留物に添加し、反応混合物を室温で30分撹拌し、得られた残留物をろ過して除いた。残留物を水で洗浄し、風乾させた。生成物をHPLCによって精製した。¹H NMRデータによれば、生成物1.10.2 (LC MS (20分): Rt = 14.49 (220nm)、m/z 486 (M+1))は、60:40の比率でジアステレオマー1.11.2および1.12.2からなっていた。

【0141】

実施例17. (12aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 12 - 12 - ジフェニルメチル - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f] [1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン(1.13.1)

酢酸エチル中の7.4g (12.0mmol)の50% T₃R中の380mg (1.2mmol)の7 - (ベンジルオキシ) - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 -]ピリド[2, 1 - f] [1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン(2)および214mg (1.2mmol)のジフェニルメタノール(7)の混合物に、223mg (2.4mmol)のメタンスルホン酸を添加し、混合物を50で16時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、次いで50mlの酢酸エチルを添加した。混合物を50mlの飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固させた。得られた生成物を、酢酸エチルを用いたシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製した。それぞれの分画を蒸発させて、407mg (71%)の生成物1.13.1を得た: LC MS (20min)、Rt = 17.10 (220nm)、m/z 494 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.66 (d, J

= 7.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 5H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 3H), 5.66 (s, 1H), 5.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.23 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 10.9 Hz, 1H)。

【0142】

実施例18．(12aR) - 7 - ヒドロキシ - 12 - ジフェニルメチル - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン(1.13.2)

5 ml のジメチルアセトアミド中の360 mg (0.73 mmol) の(12aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 12 - ジフェニルメチル - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン(1.13.1) の溶液に、155 mg (3.65 mmol) のLiClを添加し、反応物を80 に加熱し、3時間攪拌した。次いで反応物をロータリーエバポレーターで蒸発乾固させ、50 ml の0.5 NのHClを残留物に添加し、生成物を30 ml ずつのEtOAcで3回抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固させて、62 mg の生成物1.13.2を得た：LC MS(20分)、Rt = 12.85(220 nm)、m/z 404 (M + 1)；¹H NMR(400 MHz, DMSO) 7.66 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 5.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 1H)。

【0143】

実施例19．(12aR) - 12 - ジフェニルメチル - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート(1.13.4)

プロドラッグ1.13.4を、(12aR) - 12 - [(10S) - 5, 10 - ジヒドロチエノ[3, 2 - c][2]ベンゾチエピン - 10 - イル] - 4, 8 - ジオキソ - 3, 4, 6, 8, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート(1.1.4)の合成に類似した実施例7に記載される条件下で調製した。

【0144】

プロドラッグ1.13.4：LC MS(20分)、Rt = 12.85(220 nm)、m/z 492 (M + 1)；¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 5.67 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (dd, J₁ = 10.0 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.96 (dd, J₁ = 10.8 Hz, J₂ = 2.4 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (dd, J₁ = 11.2 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.01 (dt, J₁ = 12.4 Hz, J₂ = 8 Hz, 1H)。

【0145】

実施例20．(12aR) - 7 - (ベンジルオキシ) - 12 - [ビス(4 - フルオロフェニル)メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 - c]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン(1.14.1)

酢酸エチル中の19.4 g (31.0 mmol) の50% T₃R中の0.67 g (3.1 mmol) の7 - (ベンジルオキシ) - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4 -]ピリド[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン(2)および1.0 g (3.1 mol) のビス(4 - フルオロフェニル)

メタノール(8)の混合物に、0.59 g (6.2 mmol)のメタンスルホン酸を添加し、混合物を80℃で16時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、150 mlの酢酸エチルを添加し、反応物を200 mlの飽和水溶液NaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、ロータリーエバポレーターで蒸発乾固させた。得られた生成物を、酢酸エチルを用いたシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーで精製した。対応する分画を蒸発させることで、生成物1.14.1を得た：LC MS (20分)、Rt = 15.66 (220 nm)、m/z 530 (M = 1)；¹H NMR (400 MHz, DMSO) 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.42 - 7.21 (m, 8H), 6.97 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.01 (t, J = 11.4 Hz, 1H)。

【0146】

実施例21. (12aR) - 12 - [ビス(4-フルオロフェニル)メチル] - 7 - ヒドロキシ - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4-c]ピリド[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 6, 8 - ジオン(1.14.2)

生成物1.14.2：LC MS (20分)、Rt = 12.72 (220 nm)、m/z 440；¹H NMR (400 MHz, DMSO) 11.61 (br.s, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.39 - 7.18 (m, 5H), 7.03 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.77 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 1H), 4.37 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 2H), 3.39 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 11.1 Hz, 1H)を、化合物1.13.2の合成のために実施例17に記載される条件下で調製した。

【0147】

実施例22. (12aR) - 12 - [ビス(4-フルオロフェニル)メチル] - 3, 4, 12, 12a - テトラヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4-c]ピリド[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート(1.14.4)

プロドラッグ1.14.4を、(12aR) - 12 - [(10S) - 5, 10 - ジヒドロチエノ[3, 2-c][2]ベンゾチエピン - 10 - イル] - 4, 8 - ジオキソ - 3, 4, 6, 8, 12, 12a - ヘキサヒドロ - 1H - [1, 4]オキサジノ[3, 4-c]ピリド[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 6 - イル}オキシ)メチルメチルカーボネート(1.1.4)の合成のために実施例7に記載される条件下で調製した。

【0148】

プロドラッグ1.14.4：LC MS (20分)、Rt = 12.85 (220 nm)、m/z 528 (M + 1)；¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 7.73 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.50 (dd, J₁ = 10.0 Hz, J₂ = 3.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J₁ = 10.8 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (dd, J₁ = 11.2 Hz, J₂ = 3.2 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.26 (dt, J₁ = 11.6 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H), 3.05 (dt, J₁ = 12.4 Hz, J₂ = 3.2 Hz, 1H)。

【0149】

実施例23. 酵素免疫検査(EIA)手順を使用したMDCK細胞培養におけるインフルエンザウイルス単離株に対する新規の阻害剤のインビトロにおける活性の評価

ImQuest Biosciencesの**プロトコール1**(米国メリーランド州フレデリック)を使用して、インフルエンザa/カリフォルニア/2009(H1N1)単離株の化合物の活性を決定した。

【0150】

細胞の調製。MDCK細胞(イヌ腎臓細胞、CCl-34)をATCCから得て、抗ウ

10

20

30

40

50

ウイルス性分析での使用の前に、10% FBS、2 mMのL-グルタミン、100 U/mlのペニシリン、100 µg/mlのストレプトマイシン、1 mMのピルビン酸ナトリウム、および0.1 mMのNEAAを添加したDMEM、ならびにT-75フラスコ中で継代した。分析の前の日に、細胞を1:2に分離して、それらを感染させるプロセスにおいて、確実にそれらを指数増殖期の状態にした。血球計算器およびトリパンブルーを用いた色素の排出を使用して、細胞数およびその生存率の決定を実行した。細胞生存率は、分析に使用される細胞の場合、95%より高かった。細胞を、組織培養培地中、細胞 1×10^4 個/ウェルで再懸濁し、100 µlの体積で平底マイクロタイタープレートに添加した。プレートを37 / 5% CO₂で一晩インキュベートして、細胞接着を可能にした。

【0151】

ウイルスの調製。インフルエンザA/C A/04/09 (NR-13685-)のウイルスをBEIリソース (BEI Resources) (バージニア州マナサス) から得て、MDC K細胞中で増殖させて、ソースウイルスのプールを生産した。事前に滴定したウイルスアリコートを生凍庫 (-80) から取り出し、バイオセーフティーキャビネット中でそのままゆっくり室温に融解させた。ウイルスを再懸濁し、アッセイ媒体 (DMEMに、2 mMのL-グルタミン、100 U/mlのペニシリン、100 µg/mlのストレプトマイシン、1 mMのピルビン酸ナトリウム、0.1 mMのNEAA、および1 µg/mlのTPCK処理したトリプシンを加えたもの) で希釈することにより、感染の4日後に各100 µlウェルに添加しようとするウイルスの細胞の85~95%を致死させる量 (MOI 0.01) を決定した。

【0152】

プレート様式。各プレートは、細胞対照 (細胞のみ) のためのウェル、ウイルス対照 (細胞とウイルス) のためのウェル、比色薬物対照 (薬のみ) のためのウェル、および実験ウェル (薬と細胞とウイルス) 含有していた。化合物1種につき5回の半分希釈で、サンプルを有効性に関して3回試験した。

【0153】

XTTの効力および毒性。37、5% CO₂のインキュベーターでのインキュベーションの後、試験プレートを、XTT (2, 3-ビス (2-メトキシ-4-ニトロ-5-スルホフェニル) -5-[(フェニルアミノ) カルボニル] -2 H-テトラゾリウム水酸化物、シグマ-アルドリッチ (Sigma-Aldrich)) テトラゾリウム色素で染色した。XTT-テトラゾリウムは、代謝的に活性な細胞のミトコンドリアの酵素によって代謝されて可溶性生成物のホルマザンになり、これは、抗ウイルス性試験物質による、ウイルス誘発性の細胞破壊の阻害の迅速な定量分析を可能にする。XTT溶液を、RPMI 1640中の1 mg/mlのストックとして毎日調製した。フェナジンメトサルフェート (metasulfate) の溶液 (PMS、シグマ-アルドリッチ) をPBS中の0.15 mg/mlの濃度で調製し、暗所で、-20で貯蔵した。XTT/PMSソース材料を使用直前に、XTT溶液1 ml当たり40. µlのPMSを添加することによって調製した。50マイクロリットルのXTT/PMSを各ウェルに添加し、プレートを37で4時間、再びインキュベートした。プレートを接着性のプレートシーラーで密封してシールし、穏やかに振盪するか、または数回ひっくり返して、可溶性生成物のホルマザンを混合し、プレートを、モ

【0154】

データ分析。生データをソフトマックス・プロ (Softmax Pro) ソフトウェアから収集し、4つの適合パラメーターの計算による分析のためのマイクロソフト (Microsoft) のエクセル (Excel) XLfit4スプレッドシートにインポートした。

【0155】

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera (Mechnikov NIIVS、モスクワ) のプロトコール2を適用して、インフルエンザ単離株A/アイチ/2/69 (H3N2) およびA/パース/265/2009 (H1N1 pdm09) (H275Y) の化

10

20

30

40

50

合物の活性を決定した。

【0156】

新規の阻害剤（J）およびプロトタイプの抗インフルエンザ活性を決定するために、MDCK細胞を、細胞30000～35000個/ウェルの平均密度でコースター（Costar）の96-ウェルプレートにプレATINGし、イーグル最小必須培地（EMEM）中、5%ウシ胎児血清および10mMのグルタミンの存在下で完全な単分子層として増殖させた。ウイルスに感染させる前に、細胞を無血清培地で2回洗浄した。試験化合物を、100μlのEMEM中の2倍濃度で細胞に添加した。同じ培地を、ウイルス対照（100μl）および細胞対照（200μl）に添加した。本発明者らはヒトインフルエンザウイルス株を使用したため、試験サンプルおよびウイルス希釈物を、2.5μg/mlのTRNCトリプシンを添加した培地で調製した。細胞を試験薬物と共に37℃で2時間インキュベートした後、5μg/mlのTRNCトリプシンを含む培地で希釈した100μlの尿膜ウイルス（0.1～5PFU/細胞）を、細胞対照を除くウェルに添加した。次いでプレートを、5%CO₂中、37℃で24時間インキュベートした。インキュベーション後、培地を除去し、細胞を、リン酸緩衝食塩水（PBS）中の80%アセトンで20分固定し、ウェルを乾燥させ、0.05%トウィーン（Tween）20を合わせたPBS（EIA溶液）で3回洗浄した。全ての後続の洗浄手順で前記溶液を使用した。次いで、1%胎児血清および0.05%トウィーン20を含む100μlのPBS溶液を添加し、細胞を37℃で30分インキュベートした。溶液を除去した後、EIA溶液で1:1000に希釈したインフルエンザA型ウイルスの内部タンパク質（NP+M1）に対するモノクローナル抗体（MCAS）100μlを細胞に添加した。37℃で1時間の抗体とのインキュベーションおよびそれに続く3回洗浄の後に、1:5000希釈したホースラディッシュペルオキシダーゼで標識したマウスIgGに対するウサギIgGの100μlをウェルに添加し、細胞を37℃でさらに1時間インキュベートした。4回洗浄の後、ウェルに0.003%H₂O₂を含有するpH5.0の0.003%クエン酸緩衝液中の100μlのo-フェニレンジアミンの0.05%溶液を添加することによって、結合したペルオキシダーゼを出現させた。プレートを色が出現するまで暗所で15～30分維持し、50μlの4NのH₂SO₄を添加することによって反応を止め、光学密度（OD）を、自動分光光度計で、450nmの波長で測定した。細胞対照の場合、ウイルスに感染していないウェルを使用した。試験化合物によるウイルス増殖阻害のパーセンテージは、式：阻害のパーセンテージ = 100 - (実験のOD - 細胞対照のOD / 化合物の非存在下のウイルス対照のOD - 細胞対照のOD) によって計算した。実験の1つのポイントにつき、4つのプレートウェルを使用した。それぞれの値はこの実験から計算された相加平均を表す。OD値を50%低減させる薬物の濃度を50%阻害濃度として採用した（IC₅₀）。表3に、MDCK細胞培養におけるインフルエンザA型ウイルス単離株における新規の阻害剤およびバロキサピルの抗ウイルス活性を示す。

【0157】

実施例24．錠剤の形態の医薬組成物

デンプン（1700mg）、すりつぶしたラクトース（1700mg）、タルク（400mg）、および1200mgのプロドラッグ1.1.4、または1.11.4、または1.14.4を混合し、バーにプレスした。得られたバーを顆粒に粉碎し、篩にかけて、14～16メッシュサイズの顆粒を収集した。この方法で得られた顆粒を、それぞれ80または160mgの重さの好適な形状を有する錠剤に成形した。

【0158】

実施例25．カプセル剤の形態の医薬組成物

式1.1.4または1.11.4または1.14.4のプロドラッグをラクトース粉末と2:1の比率で徹底的に混合した。得られた粉末混合物を、好適なサイズのゼラチンカプセルに、各カプセル中36または72mgで充填した。

【産業上の利用可能性】

【0159】

10

20

30

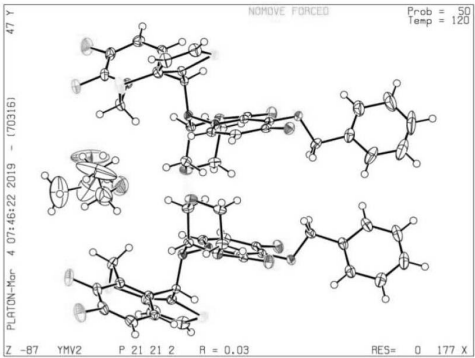
40

50

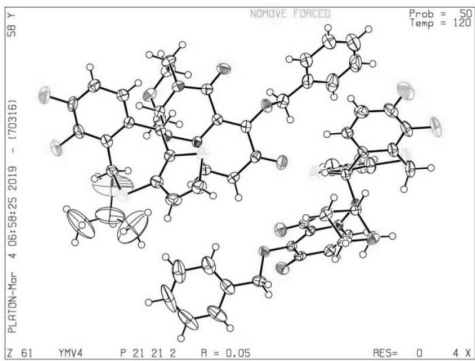
本発明は、医学および獣医学において使用することができる。

【図面】

【図 1】

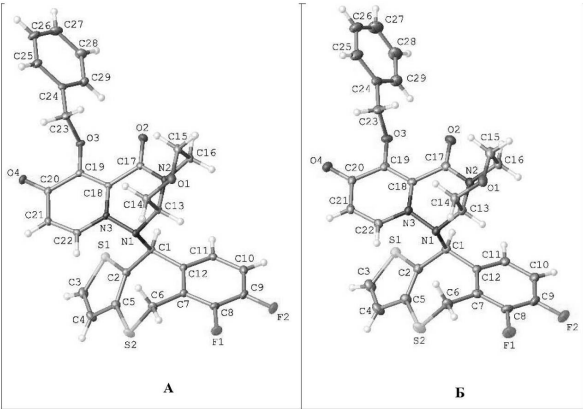


A



B

【図 2】



A

B

10

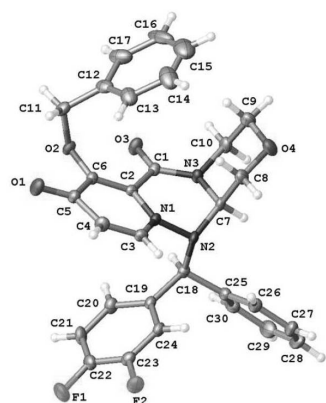
20

30

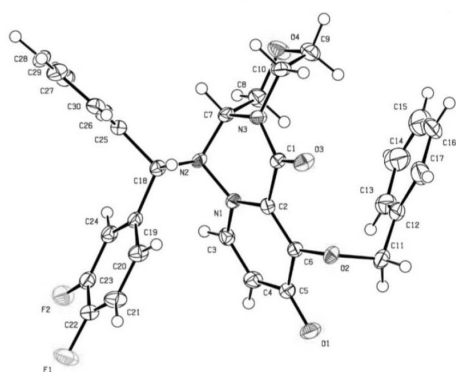
40

50

【 図 3 】



A



B

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/351 (2006.01)	A 6 1 K	31/351	
A 6 1 K	31/13 (2006.01)	A 6 1 K	31/13	
C 0 7 D	498/14 (2006.01)	C 0 7 D	498/14	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
		A 6 1 P	43/00	1 1 1

(54)【発明の名称】 物、生産のための方法および使用

ロシア国 モスクワ 1 2 7 5 7 6 , ウル アブラムチェブスカヤ 4 / 2 , アーペーテ . 2 7

(72)発明者 アレクサンドル・バシリエビッチ・イワシェンコ

アメリカ合衆国フロリダ州 3 3 0 0 9 , ハランデール・ビーチ , イースト・ハランデール・ビーチ
・ブルバード 4 4 2 1 8 3 5

(72)発明者 ミチキン , オレグ・ドミトリエビチ

ロシア国 ヒムキ 1 4 1 4 0 0 , クルギンスコエ・ショッセ 2 0 , カーペー . 6 2

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 9 / 0 5 2 5 6 5 (W O , A 1)

再公表特許第 2 0 1 2 / 0 3 9 4 1 4 (J P , A 1)

再公表特許第 2 0 1 6 / 1 7 5 2 2 4 (J P , A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 3 0 4 6 3 (W O , A 1)

特開 2 0 1 7 - 1 3 7 2 9 1 (J P , A)

中国特許出願公開第 1 0 9 5 0 3 6 2 5 (C N , A)

特表 2 0 1 7 - 5 2 1 4 2 4 (J P , A)

野崎正勝 等 , 創薬化学 , 第 1 版 , 株式会社化学同人 , 1995年 , pp.98-99

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 5 3 8 3

A 6 1 K 3 1 / 2 1 5

A 6 1 K 3 1 / 3 5 1

A 6 1 K 3 1 / 1 3

C 0 7 D 4 9 8 / 1 4

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