

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7691494号
(P7691494)

(45)発行日 令和7年6月11日(2025.6.11)

(24)登録日 令和7年6月3日(2025.6.3)

(51)国際特許分類

F I

| | | |
|--------------------------|----------------|-------|
| C 0 7 D 471/18 (2006.01) | C 0 7 D 471/18 | C S P |
| A 6 1 P 31/18 (2006.01) | A 6 1 P 31/18 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 2 1 |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | |
| A 6 1 K 31/55 (2006.01) | A 6 1 K 31/55 | |

請求項の数 115 (全160頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-519489(P2023-519489)
 (86)(22)出願日 令和3年9月29日(2021.9.29)
 (65)公表番号 特表2023-543059(P2023-543059
 A)
 (43)公表日 令和5年10月12日(2023.10.12)
 (86)国際出願番号 PCT/US2021/052683
 (87)国際公開番号 WO2022/072520
 (87)国際公開日 令和4年4月7日(2022.4.7)
 審査請求日 令和5年3月28日(2023.3.28)
 (31)優先権主張番号 63/085,704
 (32)優先日 令和2年9月30日(2020.9.30)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 500029420
 ギリアード サイエンスーズ, インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4
 0 4, フォスター シティ, レイクサイ
 ド ドライブ 3 3 3
 (74)代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74)代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74)代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74)代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74)代理人 230113332

最終頁に続く

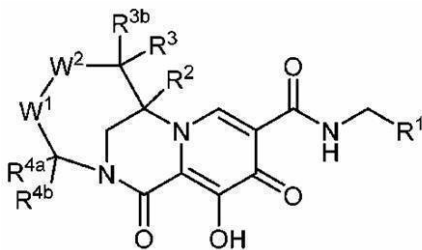
(54)【発明の名称】 架橋三環式カルバモイルピリドン化合物及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I の化合物であって、

【化1】



式 I

式中、

R¹が、C₆~10アリアル又は5~10員ヘテロアリアルであり、前記C₆~10アリアル又は5~10員ヘテロアリアルが、1~4個のR^{A1}で任意選択で置換され、各R^{A1}が、独立して、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、シアノ、-O-C₁~4アルキル、又はC₁~4アルキル-O-C₁~4アルキルであり、

R²が、H、C₁~6アルキル、又はC₁~4ハロアルキルであり、

R³が、ハロ又は-O-R^{3a}であり、R^{3a}が、H、-C₁~6アルキル、-C₁~4ハロ

アルキル、又は - C₃ ~ 6 シクロアルキルであるか、あるいは

R^{3a} 及び R^{6a} が、それらが結合している炭素と一緒に、O の 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員複素環を形成し、

R^{3b} が、H、- C₁ ~ 6 アルキル、- C₁ ~ 4 ハロアルキル、又は - C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキルであり、

R^{4a} が、- C₁ ~ 6 アルキル又は - C₁ ~ 4 ハロアルキルであり、

R^{4b} が、H、ハロ、- C₁ ~ 6 アルキル、又は - C₁ ~ 4 ハロアルキルであり、

W¹ が、結合又は - C R^{5a} R^{5b} - であり、

R^{5a} 及び R^{5b} が、独立して、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、又はハロであり、

W² が、- C R^{6a} R^{6b} - 又は - C R^{7a} = C R^{7b} - であり、

R^{6a} 及び R^{6b} が、独立して、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、- O - C₁ ~ 4 アルキル、又は C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキルであるか、あるいは

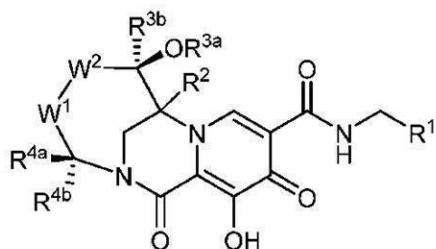
R^{6a} 及び R^{3a} が、それらが結合している炭素と一緒に、O の 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員複素環を形成し、R^{6b} が、H、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 4 ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、- O - C₁ ~ 4 アルキル、又は C₁ ~ 4 アルキレン - O - C₁ ~ 4 アルキルであり、

R^{7a} 及び R^{7b} が、独立して、H、ハロ、C₁ ~ 4 ハロアルキル、又は C₁ ~ 6 アルキルである、化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

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

【化 2】

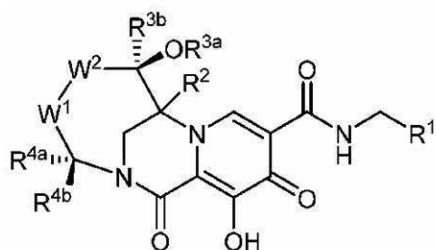


式 I a。

【請求項 3】

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

【化 3】



式 I b。

【請求項 4】

前記化合物が、式 I c の化合物である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

10

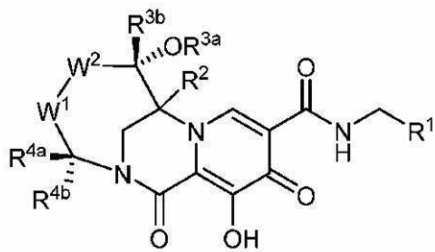
20

30

40

50

【化 4】



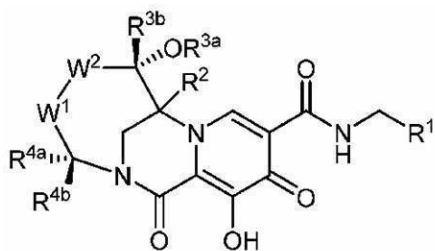
式 I c。

10

【請求項 5】

前記化合物が、式 I d の化合物である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

【化 5】



式 I d。

20

【請求項 6】

R¹ が、フェニル、ピリジル、ピリダジン、ピラジン、又はピリミジンであり、前記フェニル、ピリジル、ピリダジン、ピラジン、又はピリミジンが、1 個、2 個、3 個、又は 4 個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} が、独立して、ハロ、C₁~6 アルキル、C₁~4 ハロアルキル、シアノ、-O-C₁~4 アルキル、又は -C₁~4 アルキル-O-C₁~4 アルキルである、請求項 1~5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 7】

R¹ が、フェニル又はピリジルであり、前記フェニル又はピリジルが、1 個、2 個、3 個、又は 4 個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} が、独立して、ハロ、C₁~6 アルキル、C₁~4 ハロアルキル、シアノ、-O-C₁~4 アルキル、又は -C₁~4 アルキル-O-C₁~4 アルキルである、請求項 1~6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R¹ が、フェニル又はピリジルであり、前記フェニル又はピリジルが、1 個、2 個、3 個、又は 4 個の R^{A1} で置換され、各 R^{A1} が、独立して、ハロゲンである、請求項 1~7 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 9】

R¹ が、フェニル又はピリジルであり、前記フェニル又はピリジルが、2 個又は 3 個の R^{A1} で置換され、各 R^{A1} が、独立して、クロロ及びフルオロから選択される、請求項 1~8 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R¹ が、ピリジルであり、前記ピリジルが、1 個、2 個、3 個、又は 4 個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} が、独立して、ハロ、C₁~6 アルキル、C₁~4 ハロアルキル、シアノ、-O-C₁~4 アルキル、又は -C₁~4 アルキル-O-C₁~4 アルキルである、請求項 1~7 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

50

R^1 が、ピリジルであり、前記ピリジルが、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で置換され、各 R^{A1} が、独立して、ハロゲンである、請求項1～8及び10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

R^1 が、ピリジルであり、前記ピリジルが、2個又は3個の R^{A1} で置換され、各 R^{A1} が、独立して、クロロ及びフルオロから選択される、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項13】

R^1 が、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で任意選択で置換されたフェニルであり、各 R^{A1} が、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は $-O-C_{1-4}$ アルキルである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項14】

R^1 が、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で置換されたフェニルであり、各 R^{A1} が、独立して、ハロゲンである、請求項1～7及び13のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項15】

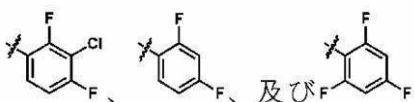
R^1 が、2個又は3個の R^{A1} で置換されたフェニルであり、各 R^{A1} が、独立して、クロロ及びフルオロから選択される、請求項1～7、13、及び14のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項16】

R^1 が、

【化6】



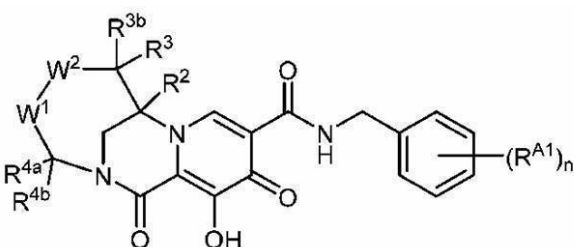
からなる群から選択される、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

前記化合物が、式I Iを有し、

30

【化7】



式 I I

40

式中、 n が、2、3、又は4であり、各 R^{A1} が、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキル- $O-C_{1-4}$ アルキルである、請求項1～8及び13～15のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

各 R^{A1} が、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、シアノ、又は $-O-C_{1-4}$ アルキルである、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項19】

50

各 R^{A1} が、独立して、ハロである、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

各 R^{A1} が、独立して、クロロ又はフルオロである、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

R^2 が、H 又は C_{1-6} アルキルである、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

R^2 が、H 又は C_{1-4} ハロアルキルである、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 23】

R^2 が、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-4} ハロアルキルである、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

R^2 が、H である、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

R^3 が、ハロである、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 26】

R^3 が、クロロである、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

R^3 が、 OR^{3a} である、請求項 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

R^{4a} が、 $-C_{1-4}$ ハロアルキルである、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

R^{4a} が、 $-C_{1-3}$ アルキルである、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 30】

R^{4a} が、メチルである、請求項 1 ~ 27 及び 29 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

R^{4b} が、H、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-3}$ アルキルである、請求項 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

R^{4b} が、H である、請求項 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 33】

R^{3a} が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、

R^{3b} が、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルである、請求項 1 ~ 24 及び請求項 25 又は 26 に従属しない場合の請求項 27 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 34】

R^{3a} が、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルである、請求項 1 ~ 24 及び請求項 25 又は 26 に従属しない場合の請求項 27 ~ 33 のいずれか一項に記載の化合物

50

又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 35】

R^{3a} が、 $-C_{1-6}$ アルキルである、請求項 1 ~ 24 及び請求項 25 又は 26 に従属しない場合の請求項 27 ~ 34 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 36】

R^{3a} が、メチル又はエチルである、請求項 1 ~ 24 及び請求項 25 又は 26 に従属しない場合の請求項 27 ~ 35 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 37】

R^{3a} が、メチルである、請求項 1 ~ 24 及び請求項 25 又は 26 に従属しない場合の請求項 27 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 38】

R^{3a} 及び R^{6a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、O の 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員複素環を形成している、請求項 1 ~ 24 及び請求項 25 又は 26 に従属しない場合の請求項 27 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 39】

R^{3a} 及び R^{6a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、1 個の酸素原子を含む 4 ~ 6 員複素環を形成している、請求項 1 ~ 24 及び請求項 25 又は 26 に従属しない場合の請求項 27 ~ 32 及び 38 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 40】

R^{3b} が、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキルである、請求項 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 41】

R^{3b} が、H 又は $-C_{1-6}$ アルキルである、請求項 1 ~ 40 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 42】

R^{3b} が、H 又は $-C_{1-3}$ アルキルである、請求項 1 ~ 41 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 43】

R^{3b} が、H 又はメチルである、請求項 1 ~ 42 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 44】

R^{3b} が、H である、請求項 1 ~ 43 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 45】

W^1 が、結合である、請求項 1 ~ 44 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 46】

W^1 が、 $-CR^{5a}R^{5b}-$ である、請求項 1 ~ 44 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 47】

R^{5a} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又はハロであり、 R^{5b} が、H 又はハロである、請求項 1 ~ 46 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 48】

R^{5a} が、H 又はハロであり、 R^{5b} が、H 又はハロである、請求項 1 ~ 47 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 49】

R^{5a} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又はハロであり、 R^{5b} が、Hである、請求項 1 ~ 47 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 50】

R^{5a} が、Hであり、 R^{5b} が、Hである、請求項 1 ~ 49 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 51】

W^2 が、 $-CR^{6a}R^{6b}-$ である、請求項 1 ~ 50 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 52】

R^{6a} が、Hであり、 R^{6b} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキレン $-O-C_{1-4}$ アルキルである、請求項 1 ~ 51 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 53】

R^{6a} が、Hであり、 R^{6b} が、Hである、請求項 1 ~ 52 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 54】

W^2 が、 $-CR^{7a}=CR^{7b}-$ である、請求項 1 ~ 53 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 55】

R^{7a} 及び R^{7b} が、独立して、H、ハロ、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-6} アルキルである、請求項 1 ~ 50 及び 54 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

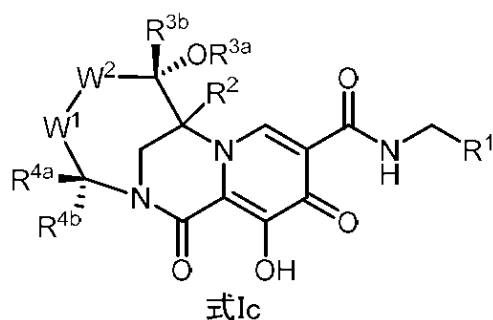
【請求項 56】

R^{7a} が、Hであり、 R^{7b} が、Hである、請求項 1 ~ 50 及び 54 ~ 55 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 57】

式 Ic の化合物であって、

【化 1】



30

式中、

R^1 が、フェニル又はピリジルであり、前記フェニル又はピリジルが、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で置換され、ここで、各 R^{A1} が、独立して、ハロゲンであり、

40

R^2 が、H又は C_{1-6} アルキルであり、

R^{3a} が、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、

R^{3b} が、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン $-O-C_{1-4}$ アルキルであり、

R^{4a} が、 $-C_{1-3}$ アルキルであり、

R^{4b} が、Hであり、

W^1 が、 $-CR^{5a}R^{5b}-$ であり、

50

R^{5a} 及び R^{5b} が、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又はハロであり、

W^2 が、 $-CR^{6a}R^{6b}-$ であり、そして

R^{6a} 及び R^{6b} が、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキレン $-O-C_{1-4}$ アルキルである、

化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 58】

R^1 が、フェニル又はピリジルであり、ここで、前記フェニル又はピリジルが、2個又は3個の R^{A1} で置換され、各 R^{A1} が、独立して、クロロ及びフルオロから選択される、請求項 57 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 59】

R^1 が、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で置換されたフェニルであり、ここで、各 R^{A1} が、独立して、ハロゲンである、請求項 57 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

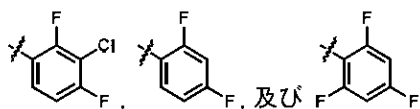
【請求項 60】

R^1 が、2個又は3個の R^{A1} で置換されたフェニルであり、各 R^{A1} が、独立して、クロロ及びフルオロから選択される、請求項 57 ~ 59 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 61】

R^1 が、

【化 6】



20

からなる群から選択される、請求項 57 ~ 60 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 62】

各 R^{A1} が、独立して、クロロ又はフルオロである、請求項 57 ~ 61 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 63】

R^2 が、Hである、請求項 57 ~ 62 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 64】

R^{3a} が、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルである、請求項 57 ~ 63 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 65】

R^{3a} が、 $-C_{1-6}$ アルキルである、請求項 57 ~ 64 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 66】

R^{3a} が、メチル又はエチルである、請求項 57 ~ 65 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 67】

R^{3b} が、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキルである、請求項 57 ~ 66 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 68】

R^{3b} が、H又は $-C_{1-6}$ アルキルである、請求項 57 ~ 67 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 69】

50

R^{3b} が、H又は $-C_{1-3}$ アルキルである、請求項57~68のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項70】

R^{3b} が、H又はメチルである、請求項57~69のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項71】

R^{3b} が、Hである、請求項57~70のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項72】

R^{5a} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又はハロであり、 R^{5b} が、H又はハロである、請求項57~71のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項73】

R^{5a} が、H又はハロであり、 R^{5b} が、H又はハロである、請求項57~72のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項74】

R^{6a} が、Hであり、 R^{6b} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキレン $-O-C_{1-4}$ アルキルである、請求項57~73のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項75】

R^{6a} が、Hであり、 R^{6b} が、Hである、請求項57~74のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

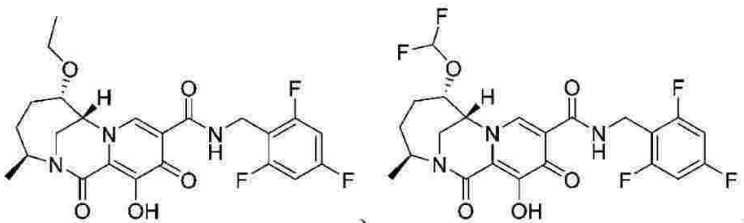
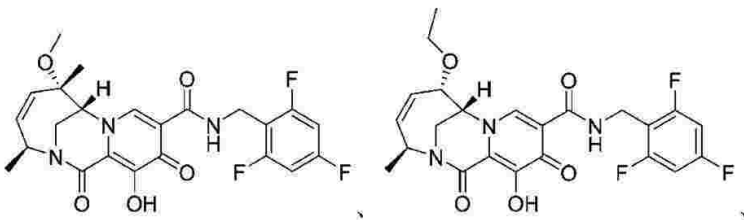
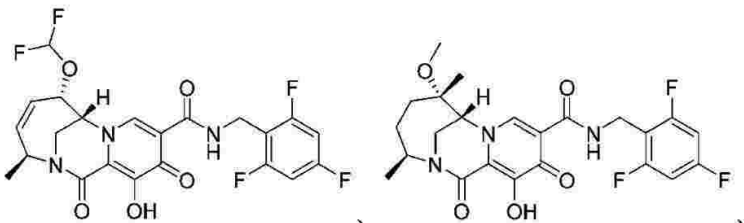
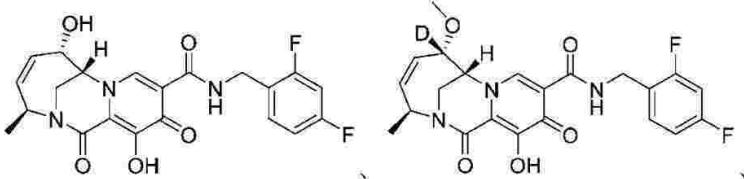
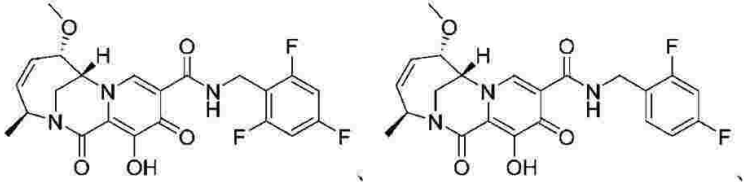
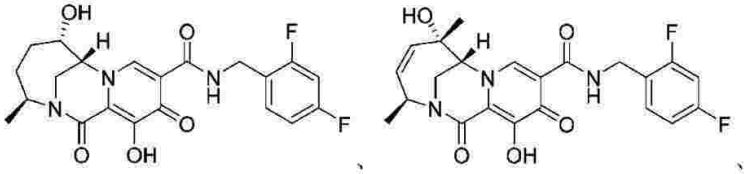
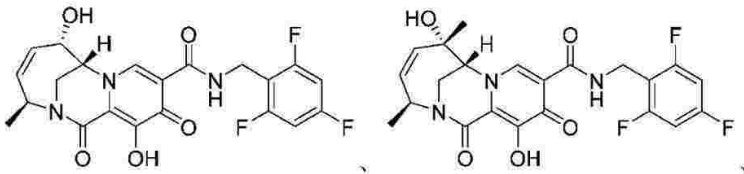
【請求項76】

30

40

50

【化 9】



10

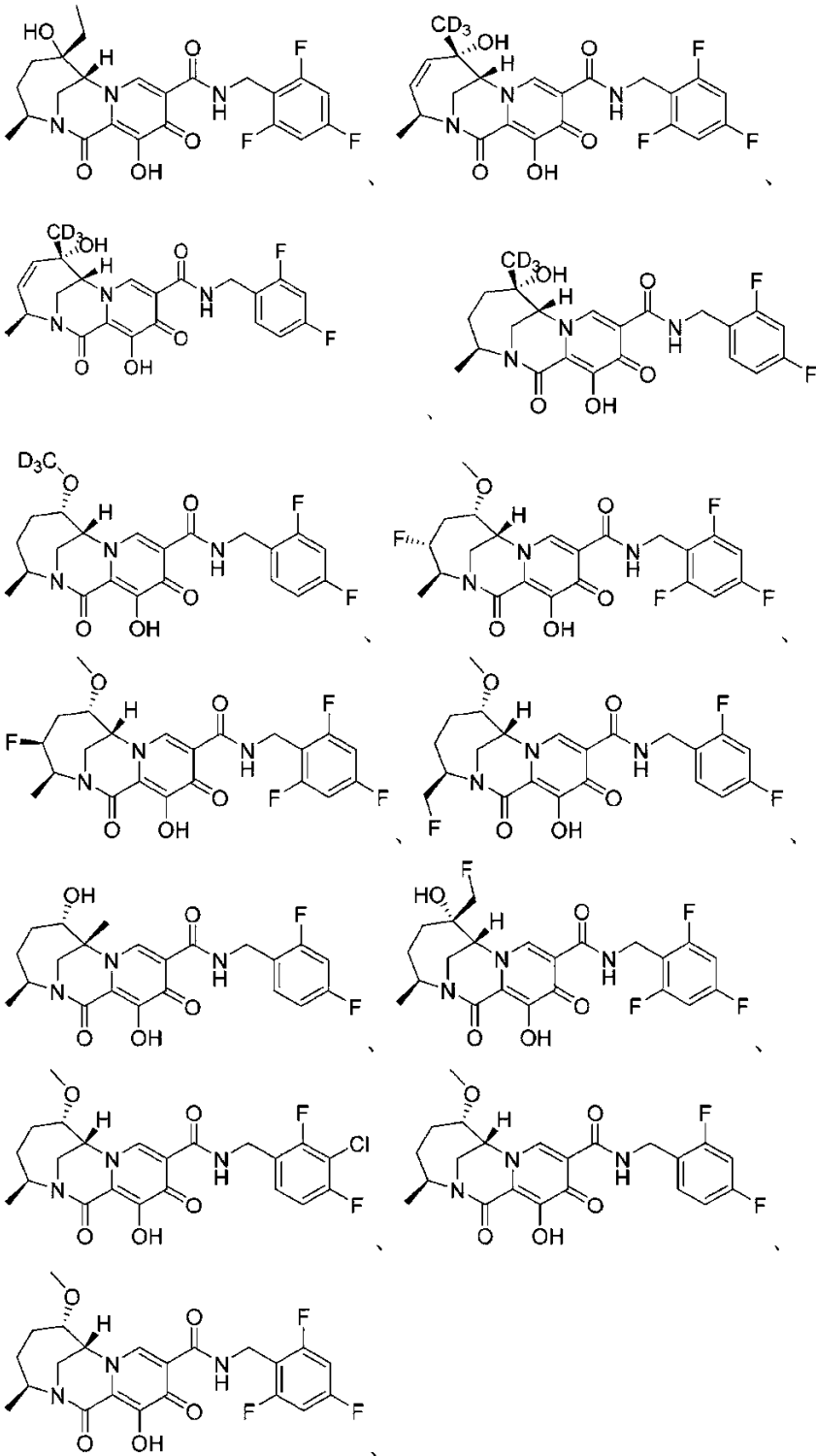
20

30

40

50

【化 10】



10

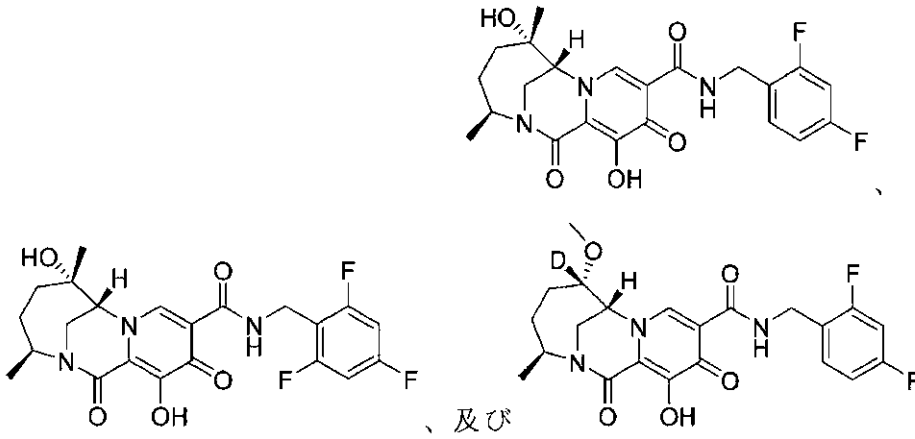
20

30

40

50

【化 1 1】

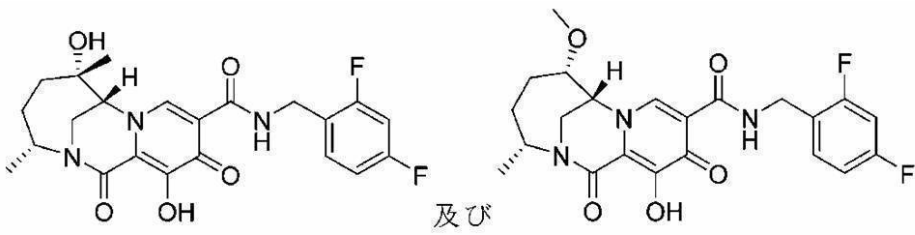


10

からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 8】

【化 1 2】



20

からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

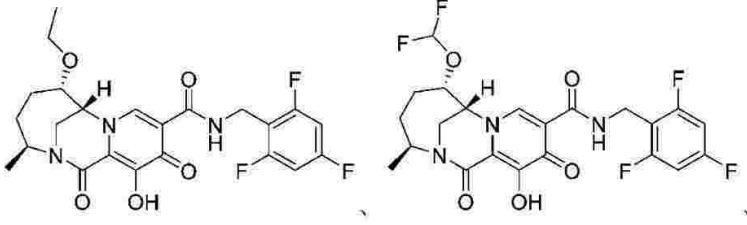
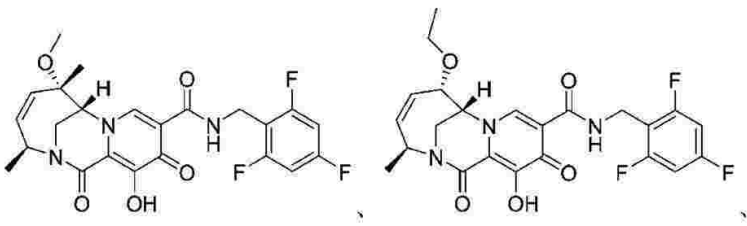
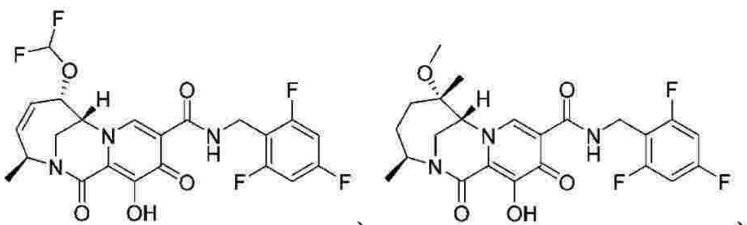
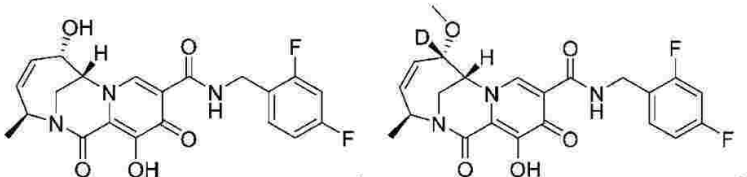
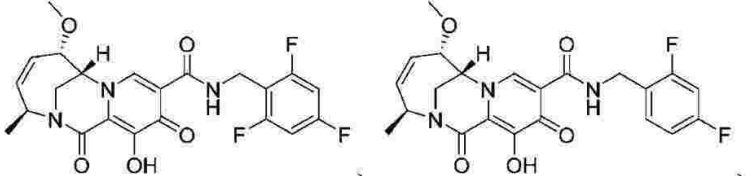
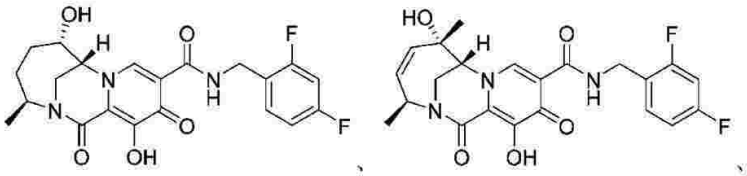
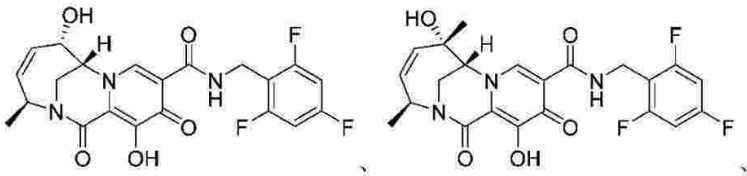
【請求項 7 9】

30

40

50

【化 1 3】



10

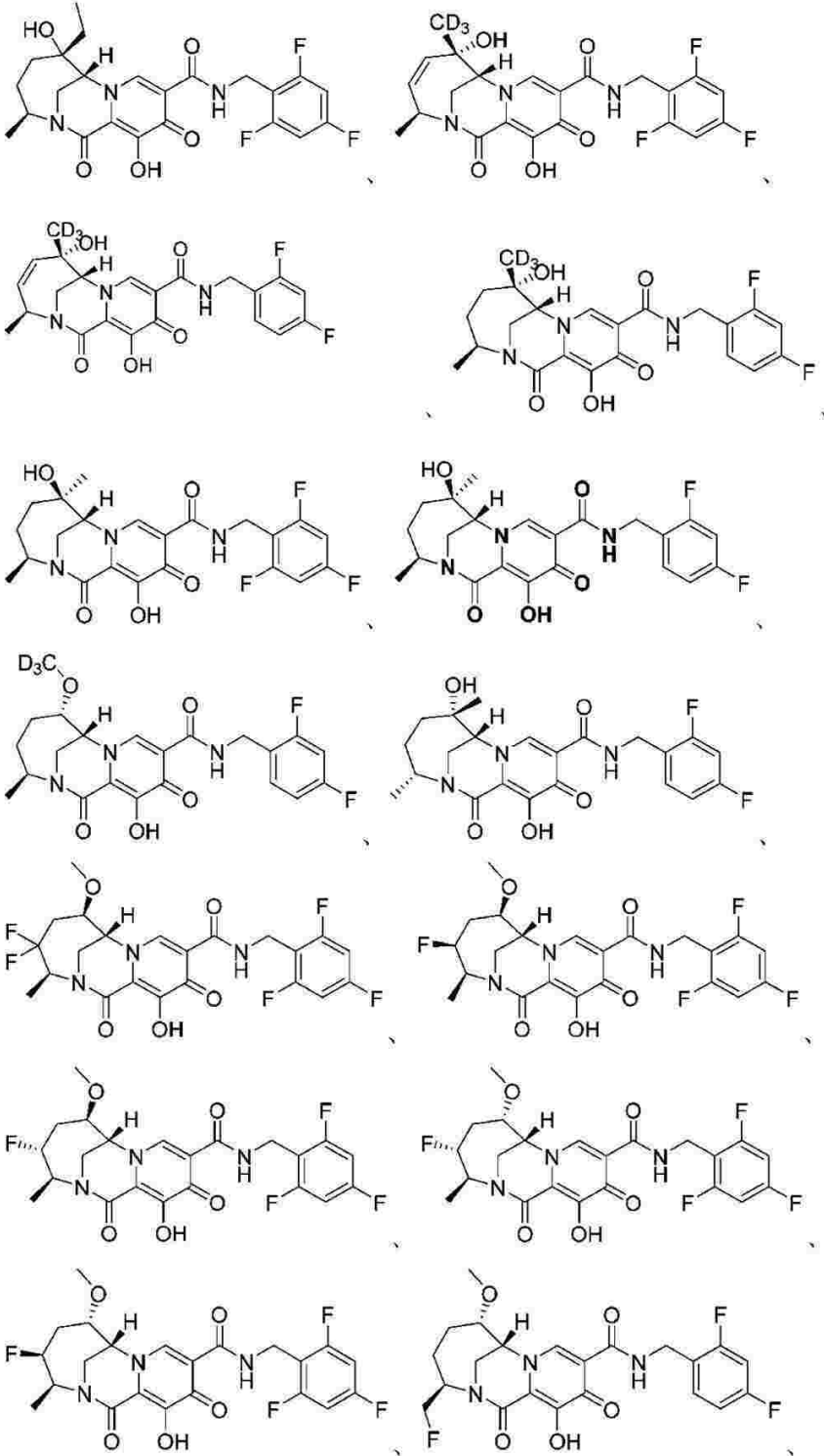
20

30

40

50

【化 1 4】



10

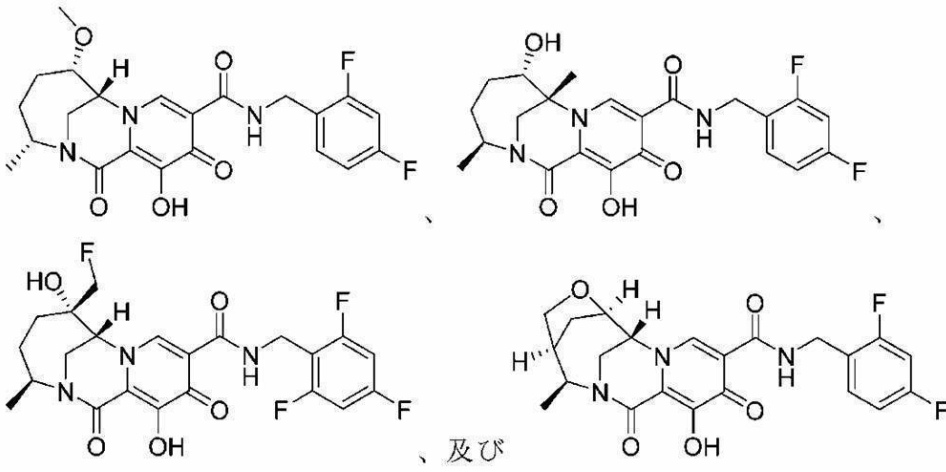
20

30

40

50

【化 15】



からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 80】

10

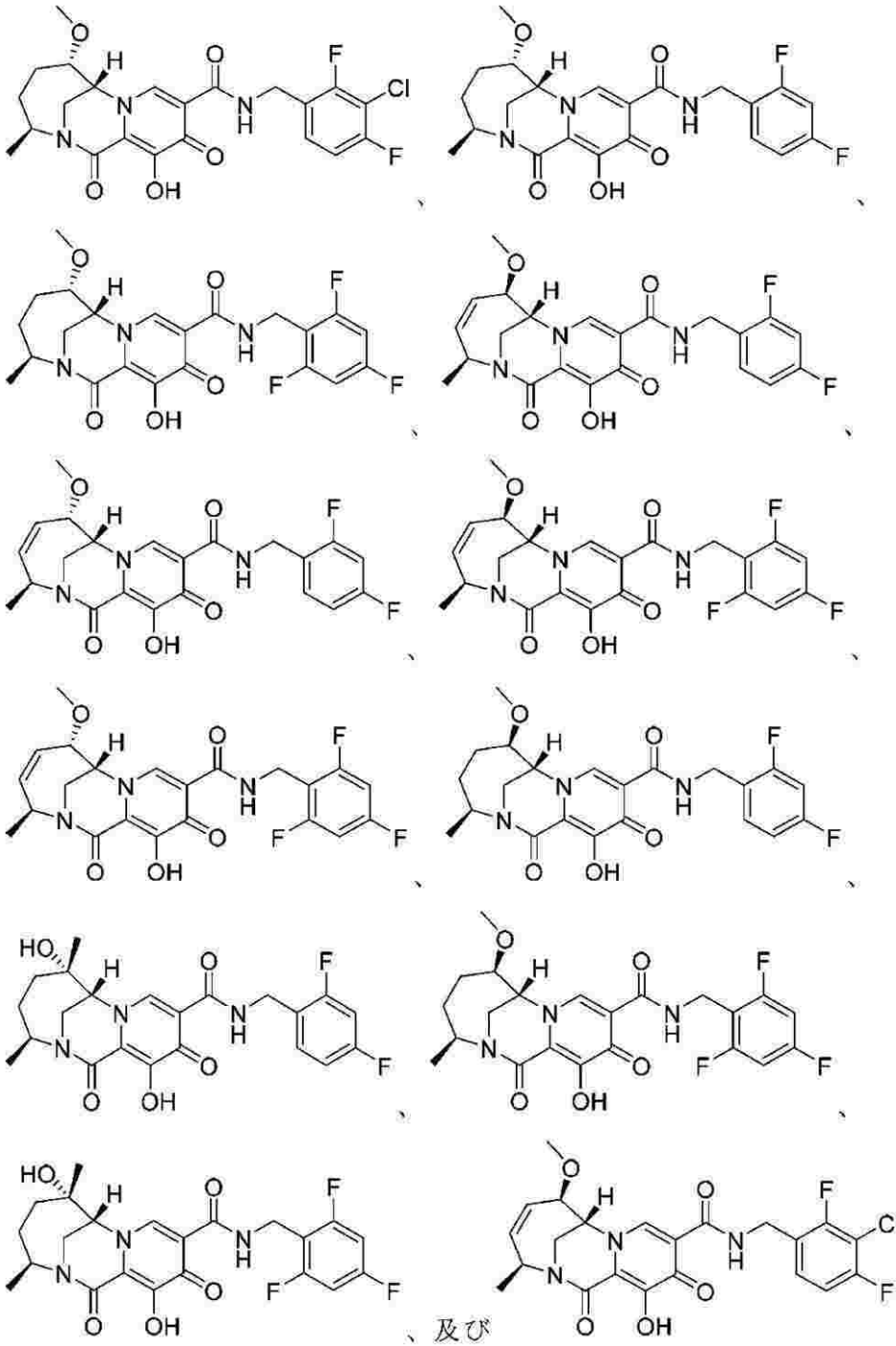
20

30

40

50

【化 1 6】



10

20

30

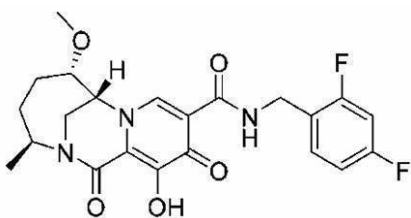
からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 8 1】

式：

【化 1 7】



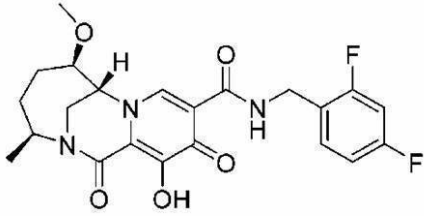
50

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 2】

式：

【化 1 8】



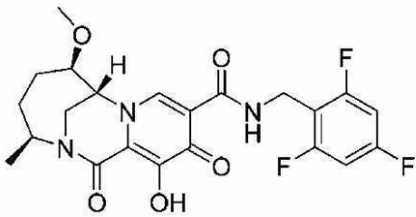
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 3】

式：

【化 1 9】



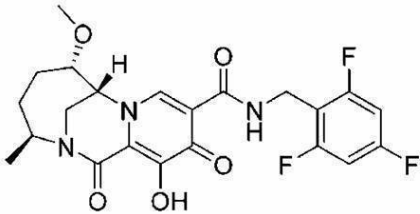
20

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 4】

式：

【化 2 0】



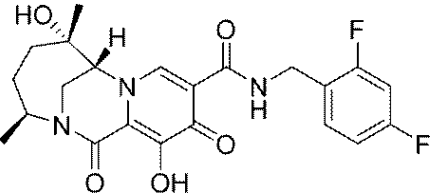
30

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 5】

式：

【化 2 1】



40

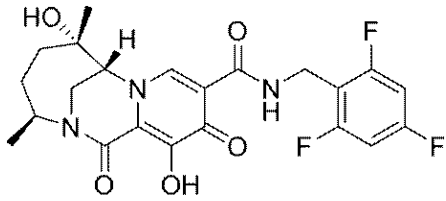
の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 6】

式：

50

【化 2 2】



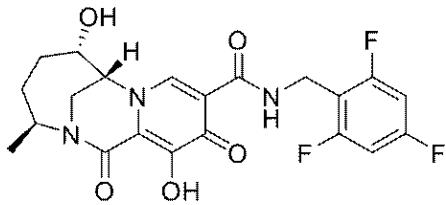
の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 7】

式：

10

【化 2 3】



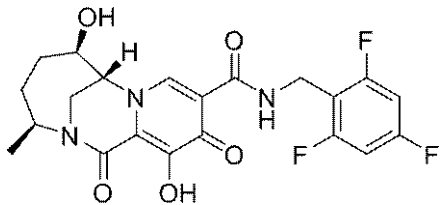
の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 8】

式：

20

【化 2 4】



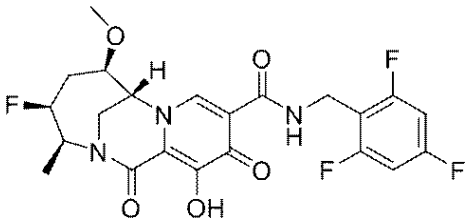
の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 9】

式：

30

【化 2 5】



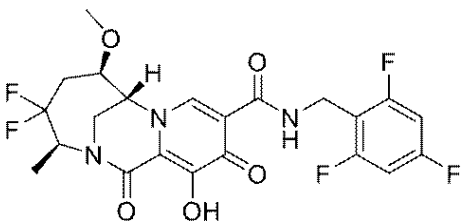
の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9 0】

式：

40

【化 2 6】



の化合物又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 9 1】

治療有効量の請求項 1 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される添加剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 9 2】

1 つ、2 つ、3 つ、又は 4 つの追加の治療薬を更に含む、請求項 9 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 3】

前記追加の治療薬が、抗 HIV 剤である、請求項 9 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 4】

前記追加の治療薬が、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、HIV カプシド阻害剤、gp 4 1 阻害剤、CXCR 4 阻害剤、gp 1 2 0 阻害剤、CCR 5 阻害剤、潜伏感染再活性化剤、カプシド重合阻害剤、成熟阻害剤、HIV b N A b、TLR 7 アゴニスト、薬物動態増強剤、HIV を治療するための他の薬物、又はそれらの組み合わせである、請求項 9 2 又は 9 3 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 9 5】

前記追加の治療薬が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、N - ((S) - 1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - (メチルスルホンアミド) - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 6 - (3 - メチル) - 3 - (メチルスルホニル) ブト - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - ((3 b S , 4 a R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 9 2 ~ 9 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 9 6】

前記医薬組成物が、経口投与又は非経口投与用である、請求項 9 1 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9 7】

請求項 1 ~ 9 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、使用説明書と、を含む、キット。

30

【請求項 9 8】

1 つ、2 つ、3 つ、又は 4 つの追加の治療薬を更に含む、請求項 9 7 に記載のキット。

【請求項 9 9】

前記追加の治療薬が、抗 HIV 剤である、請求項 9 8 に記載のキット。

【請求項 1 0 0】

前記追加の治療薬が、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、HIV カプシド阻害剤、gp 4 1 阻害剤、CXCR 4 阻害剤、gp 1 2 0 阻害剤、CCR 5 阻害剤、潜伏感染再活性化剤、カプシド重合阻害剤、HIV b N A b、TLR 7 アゴニスト、薬物動態増強剤、HIV を治療するための他の薬物、又はそれらの組み合わせである、請求項 9 8 又は 9 9 に記載のキット。

40

【請求項 1 0 1】

前記追加の治療薬が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、N - ((S) - 1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - (メチルスルホンアミド) - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 6 - (3 - メチル) - 3 - (メチルスルホニル) ブト - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - ((3 b S , 4 a R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド、

50

又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 98 ~ 100 のいずれか一項に記載のキット。

【請求項 102】

HIV 感染症を、前記感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいて治療するための、請求項 1 ~ 90 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む組成物、又は請求項 91 ~ 96 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 103】

前記組成物が、1つ、2つ、3つ、又は4つの追加の治療薬と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 102 に記載の組成物。

【請求項 104】

前記追加の治療薬が、抗 HIV 剤である、請求項 103 に記載の組成物。

【請求項 105】

前記追加の治療薬が、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、HIV カプシド阻害剤、gp41 阻害剤、CXCR4 阻害剤、gp120 阻害剤、CCR5 阻害剤、潜伏感染再活性化剤、カプシド重合阻害剤、HIV bNAbs、TLR7 アゴニスト、薬物動態増強剤、HIV を治療するための他の薬物、又はそれらの組み合わせである、請求項 103 又は 104 に記載の組成物。

【請求項 106】

前記追加の治療薬が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 103 ~ 105 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 107】

前記組成物が、経口的に、静脈内に、皮下に、又は筋肉内に投与される、請求項 102 ~ 106 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 108】

医学的治療に使用するための、請求項 1 ~ 90 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む組成物、又は請求項 91 ~ 96 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 109】

HIV 感染症の治療に使用するための、請求項 1 ~ 90 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩を含む組成物、又は請求項 91 ~ 96 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 110】

前記組成物が、1つ、2つ、3つ、又は4つの追加の治療薬と組み合わせて使用されることを特徴とする、請求項 109 に記載の組成物。

【請求項 111】

前記追加の治療薬が、抗 HIV 剤である、請求項 110 に記載の組成物。

【請求項 112】

前記追加の治療薬が、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、HIV カプシド阻害剤、gp41 阻害剤、CXCR4 阻害剤、gp120 阻害剤、CCR5 阻害剤、潜伏感染再活性化剤、カプシド重合阻害剤、HIV bNAbs、TLR7 アゴニスト、薬物動態増強剤、HIV を治療するための他の薬物、又はそれらの組み合わせである、請求項 110 又は 111 に記載の組成物。

【請求項 113】

前記追加の治療薬が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、請求項 110 ~ 112 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 114】

10

20

30

40

50

前記組成物が、経口、静脈内、皮下、又は筋肉内投与用である、請求項 110 ~ 113 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 115】

HIV 感染症を、前記感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいて治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 90 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は請求項 91 ~ 96 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2020年9月30日に出願された米国特許仮出願第63/085,704号の優先権を主張し、その全体があらゆる目的のために本明細書に組み込まれる。

【0002】

(発明の分野)

本開示は、概して、ある特定の三環式化合物、当該化合物を含む医薬組成物、並びに当該化合物及び医薬組成物を製造及び使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

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

【0004】

抗レトロウイルス治療の目標は、HIV感染患者におけるウイルス抑制を達成することである。United States Department of Health and Human Servicesによって公開されている現在の治療ガイドラインは、ウイルス抑制の達成には、併用療法の使用、すなわち、少なくとも2つ以上の薬物クラスからのいくつかの薬物の使用を必要とすることを提示している (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. <https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>にて入手可能。2020年2月20日にアクセス)。更に、患者が他の医学的状態の治療を必要とする場合、HIV感染患者の治療に関する決定は複雑化する。標準治療は、HIVを抑制するため、及び患者が経験し得る他の状態を治療するために、複数の異なる薬物の使用を必要とするので、薬物相互作用の可能性が、薬物レジメンを選択するための基準である。したがって、薬物相互作用の可能性が低下した抗レトロウイルス治療に対する必要性が存在する。

【0005】

更に、HIVウイルスは、感染した対象において変異することが知られている (Tang, et al. Drugs (2012) 72(9) e1-e25)。HIVウイルスは変異する傾向があるため、様々な既知のHIV変異体に対して有効である抗HIV薬に対する必要性が存在する (Hurt, et al. HIV/AIDS CID (2014) 58

10

20

30

40

50

, 423 - 431)。

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

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

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

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

【文献】Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. <https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>

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

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

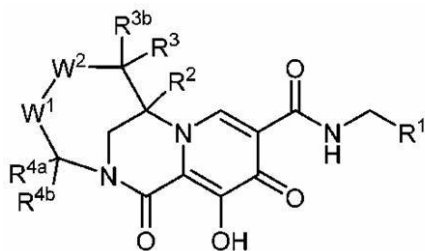
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

いくつかの実施形態では、本開示は、式Iの化合物、

【化1】



式 I

又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

R^1 は、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールであり、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、 $1 \sim 4$ 個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、シアノ、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル- $O-C_1 \sim 4$ アルキルであり、

R^2 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、又は $C_1 \sim 4$ ハロアルキルであり、

R^3 は、ハロ又は $-OR^{3a}$ であり、 R^{3a} は、H、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ ハロアルキル、又は $-C_3 \sim 6$ シクロアルキルであるか、あるいは

R^{3a} 並びに R^2 、 R^{5a} 、及び R^{6a} のうちのいずれか1つが、それらが結合している炭素と一緒に、N、O、及びS から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む $4 \sim 6$ 員複素環を形成し、

R^{3b} は、H、 $-C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C_1 \sim 4$ ハロアルキル、又は $-C_1 \sim 4$ アルキレン- $O-C_1 \sim 4$ アルキルであり、

10

20

30

40

50

R^{4a} は、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルであり、
 R^{4b} は、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルであり、
 W^1 は、結合又は $-CR^{5a}R^{5b}-$ であり、
 R^{5a} 及び R^{5b} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又はハロであるか、あるいは、
 R^{5a} 及び R^{3a} が、それらが結合している炭素と一緒に、N、O、及びS から独立して選択される 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員複素環を形成し、 R^{5b} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又はハロであり、
 W^2 が、 $-CR^{6a}R^{6b}-$ 又は $-CR^{7a} = CR^{7b}-$ であり、
 R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、
 ヒドロキシル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキレン $-O-C_{1-4}$ アルキルであるか、あるいは、
 R^{6a} 及び R^{3a} が、それらが結合している炭素と一緒に、N、O、及びS から独立して選択される 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員複素環を形成し、 R^{6b} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキレン $-O-C_{1-4}$ アルキルであり、
 R^{7a} 及び R^{7b} は、独立して、H、ハロ、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-6} アルキルであるか、あるいは、
 R^{7a} 及び R^{7b} が、それらが結合している炭素と一緒に、1 ~ 4 個の R^{A2} で任意選択で置換された C_{5-10} アリールを形成し、各 R^{A2} は、独立して、ハロ、シアノ、
 又は C_{1-4} アルキルである。

10

20

【0008】

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

【0009】

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

【0010】

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

30

【0011】

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

【0012】

いくつかの実施形態では、本開示は、医学的治療に使用するための、式 I の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又はその医薬組成物を提供する。

【0013】

いくつかの実施形態では、本開示は、HIV 感染症の治療に使用するための、式 I の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又はその医薬組成物の使用を提供する。

40

【0014】

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

【発明を実施するための形態】

【0015】

以下の説明では、本明細書に開示される様々な実施形態の完全な理解を提供するために、ある特定の具体的な詳細が記載される。しかしながら、当業者は、本明細書に開示され

50

る実施形態がこれらの詳細なしで実施され得ることを理解するであろう。以下のいくつかの実施形態の説明は、本開示が、請求項に記載した主題の例示として考慮されるべきであり、添付の特許請求の範囲を例示される特定の実施形態に限定することを意図したものでないとの理解で行われる。本開示全体を通して用いられる見出しは便宜のためだけに提供され、決して特許請求の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。いずれかの見出しの下に例示される実施形態を、他のいずれかの見出しの下で例示される実施形態と組み合わせることができる。

I. 定義

【0016】

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

10

【0017】

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

20

【0018】

「アミノ」は、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0019】

「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は、 $-OH$ ラジカルを指す。

【0020】

「オキソ」は、 $=O$ 置換基を指す。

【0021】

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

30

【0022】

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

40

【0023】

「アルキレン」は、親アルカンの同じ又は2個の異なる炭素原子からの2個の水素原子の除去によって得られる、2個の一個ラジカル中心を有する飽和した分枝鎖若しくは直鎖又は環状の炭化水素ラジカルを指す。例えば、アルキレン基は、1 ~ 20 個の炭素原子、1 ~ 10 個の炭素原子、又は 1 ~ 6 個の炭素原子を有することができる。典型的なアルキレンラジカルには、メチレン ($-CH_2-$)、1, 1エチル ($-CH(CH_3)-$)、1, 2-エチル ($-CH_2CH_2-$)、1, 1-プロピル ($-CH(CH_2CH_3)-$)、1, 2-プロピル ($-CH_2CH(CH_3)-$)、1, 3-プロピル ($-CH_2CH_2CH_2-$)、1, 4-ブチル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) などが含まれるが、これらに限定されない。

50

【 0 0 2 4 】

「アリール」は、単環を有する（例えば、単環式）、又は縮合系を含む多環を有する（例えば、二環式又は三環式）、芳香族炭素環式基を指す。本明細書で使用される場合、アリールは、6～20個の環の炭素原子を有し（すなわち、C₆～₂₀アリール）、6～12個の炭素環原子を有し（すなわち、C₆～₁₂アリール）、又は6～10個の炭素環原子を有する（すなわち、C₆～₁₀アリール）。アリール基の非限定的な例には、フェニル、ナフチル、フルオレニル、及びアントリルなどが含まれるが、これらに限定されない。しかしながら、アリールは、以下に定義されるヘテロアリールを、いかようにも包含せず、かつこのヘテロアリールと重複しない。

【 0 0 2 5 】

「シアノ」は、カルボニトリル基（-CN）を指す。

【 0 0 2 6 】

「シクロアルキル」は、縮合した環系、架橋した環系、及びスピロ環系を含む単環又は多環を有する飽和又は部分飽和環状アルキル基を指す。「シクロアルキル」という用語は、シクロアルケニル基（すなわち、少なくとも1つの二重結合を有する環状基）を含む。本明細書で使用される場合、シクロアルキルは、3～20個の環炭素原子を有し（すなわち、C₃～₂₀シクロアルキル）、3～12個の環炭素原子を有し（すなわち、C₃～₁₂シクロアルキル）、3～10個の環炭素原子を有し（すなわち、C₃～₁₀シクロアルキル）、3～8個の環炭素原子を有し（すなわち、C₃～₈シクロアルキル）、又は3～6個の環炭素原子を有する（すなわち、C₃～₆シクロアルキル）。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが含まれる。

【 0 0 2 7 】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、又はヨードを指す。

【 0 0 2 8 】

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

【 0 0 2 9 】

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

【 0 0 3 0 】

「複素環」は、3～15個の原子を有する非芳香族のラジカル又は環であって、1～6個の原子が、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択され、単結合により分子の残り部分に結合しているヘテロ原子である、非芳香族のラジカル又は環を指す。ある特定の実施形態では、「ヘテロシクリル」は、1～4個の原子が、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である、3～10個の原子、又は1～2個の原子が、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子である、3～7個の原子を有する。ヘテロシクリル中の窒素、炭素、又は硫黄原子は、任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は、任意選択で四級化されてもよい。本明細書で使用される場合、複素環は、飽和環又は部分飽和環を指す。そのような複素環の例には、ジオキサニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、2-オキソピペラジニル、2-

10

20

30

40

50

オキソピペリジニル、2 - オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4 - ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフラン、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1 - オキソ - チオモルホリニル、及び 1, 1 - ジオキソ - チオモルホリニルが含まれるが、これらに限定されない。この用語には、単環、又は縮合環系、架橋環系、及びスピロ環系を含む多環を有する基が含まれる。

【0031】

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

【0032】

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

【0033】

陽電子放出同位体での置換、例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、及び ^{13}N は、基質受容体占有率を調べるための陽電子断層撮像法 (Positron Emission Topography、PET) 研究において有用であり得る。式 I、I a、I b、I c、I d、又は I I の同位体標識化合物は、以前に用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、当業者に既知の従来の技術によって、又は後述の実施例に記載されるものと同様のプロセスによって調製され得る。

【0034】

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

【0035】

本明細書に開示される実施形態はまた、本開示の化合物のインビボ代謝産物を包含することを意味する。そのような産物は、例えば、主に酵素的プロセスに因る、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生じ得る。したがって、本明細書に開示される実施形態は、本明細書に開示される実施形態による化合物を、その代謝産物を得るのに十分な期間にわたって哺乳動物に投与することを含む、プロセスによ

10

20

30

40

50

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

【0036】

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

【0037】

「任意選択の」又は「任意選択で」という用語は、その後に記載される事象又は状況が発生しても又は発生しなくてもよいこと、及びその説明が当該事象又は状況が発生する場合と当該事象又は状況が発生しない場合とを含むことを意味する。例えば、「任意選択で置換されたアルキル」は、アルキル基が置換されていても置換されていなくてもよく、その記載は、置換アルキル基及び非置換アルキル基の両方を含むことを意味する。

10

【0038】

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

20

【0039】

本明細書に開示の化合物の「薬学的に許容される塩」の例には、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウム、及び NX_4^+ （式中、Xは $C_1 \sim 4$ アルキルである）などの適切な塩基に由来する塩が含まれる。窒素原子又はアミノ基の薬学的に許容される塩には、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、酪酸、樟脳酸、桂皮酸、クエン酸、ジグルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリセロリン酸、ギ酸、ヘキサ酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、マンデル酸、イセチオン酸、ラクチオン酸、ニコチン酸、シュウ酸、パモ酸、ペクチン酸、フェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸、ピバル酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、スルファニル酸、酒石酸、ウンデカン酸、及びコハク酸などの有機カルボン酸、メタンサルホン酸、エタンサルホン酸、カンファースルホン酸、メチレンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸、ナフタレンサルホン酸、及び2-ナフタレンサルホン酸などの有機サルホン酸、並びに塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、及びスルファミン酸などの無機酸の塩が含まれる。ヒドロキシ基の化合物の薬学的に許容される塩には、 Na^+ 及び NX_4^+ （Xは、H又は $C_1 \sim 4$ アルキル基から独立して選択される）などの好適なカチオンと組み合わせた当該化合物のアニオンが含まれる。

30

【0040】

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

40

【0041】

金属塩は、典型的には、金属水酸化物を本明細書に開示される実施形態による化合物と反応させることによって調製される。このようにして調製される金属塩の例は、 Li^+ 、 Na^+ 、及び K^+ を含む塩である。好適な金属化合物を添加することにより、溶解性のよ

50

り低い金属塩を溶解性のより高い塩の溶液から沈殿させることができる。

【0042】

更に、塩は、ある特定の有機酸及び無機酸、例えば、HCl、HBr、H₂SO₄、H₃PO₄、又は有機スルホン酸を、塩基中心、典型的にはアミンに酸付加することから形成されてもよい。最後に、本明細書の組成物は、非イオン化形態及び双性イオン形態の本明細書に開示される化合物を含むことを理解されたい。

【0043】

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

10

【0044】

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

20

【0045】

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

30

40

【0046】

本明細書で使用される場合、「防止すること」及び「防止」という用語は、ヒトがウイルスに曝露される前又は曝露後であるが、疾患の症状が現れる前、及び/又は血液中にウイルスが検出される前に、本開示による化合物、組成物、又は薬学的に許容される塩を投与することを指す。この用語はまた、疾患の症状が現れるのを防止すること、及び/又はウイルスが血液中で検出可能なレベルに達するのを防止することを指す。この用語は、曝露前予防(PrEP)、並びに曝露後予防(PEP, post-exposure prophylaxis)及び事象駆動(event driven)又は「オンデマンド」予防の両方を含む。これらの用語は

50

また、出産前の母親及び生後数日以内の子供に投与することによって、母親から乳児へのHIVの周産期感染を予防することを指す。この用語はまた、輸血によるHIV感染症を予防することを指す。

【0047】

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

【0048】

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

【0049】

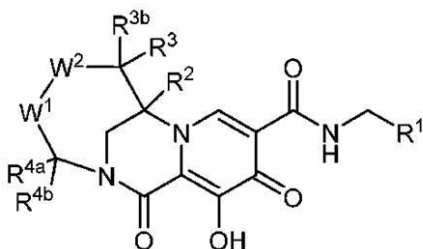
「部分的に不飽和」は、少なくとも1つの二重結合を含むが芳香族ではない環状基を指す。

II. 化合物

【0050】

いくつかの実施形態では、本開示は、式Iの化合物、

【化2】



式 I

又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

R¹は、C₆~10アリール又は5~10員ヘテロアリールであり、C₆~10アリール又は5~10員ヘテロアリールは、1~4個のR^{A1}で任意選択で置換され、各R^{A1}は、独立して、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、シアノ、-O-C₁~4アルキル、又はC₁~4アルキル-O-C₁~4アルキルであり、

R²は、H、C₁~6アルキル、又はC₁~4ハロアルキルであり、

R³は、ハロ又は-OR^{3a}であり、R^{3a}は、H、-C₁~6アルキル、-C₁~4ハロアルキル、又は-C₃~6シクロアルキルであるか、あるいは、

R^{3a}並びにR²、R^{5a}、及びR^{6a}のうちのいずれか1つが、それらが結合している

炭素と一緒に、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4～6員複素環を形成し、

R^{3b} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルであり、

R^{4a} は、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルであり、

R^{4b} は、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルであり、

W^1 は、結合又は $-CR^{5a}R^{5b}-$ であり、

R^{5a} 及び R^{5b} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又はハロであるか、あるいは、

R^{5a} 及び R^{3a} が、それらが結合している炭素と一緒に、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{5b} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又はハロであり、

W^2 が、 $-CR^{6a}R^{6b}-$ 又は $-CR^{7a}=CR^{7b}-$ であり、

R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルであるか、あるいは、

R^{6a} 及び R^{3a} が、それらが結合している炭素と一緒に、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{6b} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルであり、

R^{7a} 及び R^{7b} は、独立して、H、ハロ、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-6} アルキルであるか、あるいは、

R^{7a} 及び R^{7b} が、それらが結合している炭素と一緒に、1～4個の R^{A2} で任意選択で置換された C_{5-10} アリアルを形成し、各 R^{A2} は、独立して、ハロ、シアノ、又は C_{1-4} アルキルである。

【0051】

良好な安定性、すなわち、物理的安定性、化学的安定性、及び/又は代謝安定性を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を発見することが望ましい。化合物の全体的な安定性の増加は、体内の循環時間の増加を提供することができる。劣化が少ないほど、安定した化合物をより低用量で投与し、依然として有効性を維持することができる。また、分解が少ないほど、化合物の分解からの副生成物に関する懸念が少ない。薬物のより高い安定性は、代謝されることなく、標的細胞により多くの薬物が利用可能であることを意味する。

【0052】

改善された薬物動態学的及び/又は薬力学的プロファイル、並びに長い半減期を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を発見することが更に望ましい。これは良好な生物学的利用能及び高い全身曝露につながる可能性があるため、薬物が中等度又は低いクリアランス及び長い半減期を有することが有利である。クリアランスを低減し、化合物の半減期時間を増加させることは、有効性に必要な1日用量を低減し、したがって、より良好な有効性及び安全性プロファイルをもたらすことができる。したがって、改善された薬物動態及び/又は薬力学的プロファイル、並びに長い半減期は、より良好な患者コンプライアンスを提供することができる。

【0053】

以下に示すように、本明細書で提供される式Iの化合物は、(i)「a」位において結合した少なくとも1つの酸素又は「a」位におけるハロゲン置換(R^3 は、ハロ又は $-OR^{3a}$ である)、及び(ii)「b」位における少なくとも1つのアルキル又はハロアルキル置換基(R^{4a} は、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルである)：

10

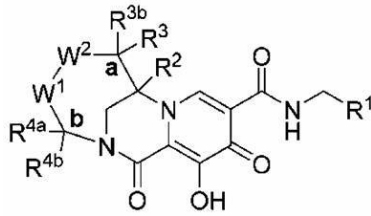
20

30

40

50

【化 3】



によって特徴付けられる。

【0054】

10

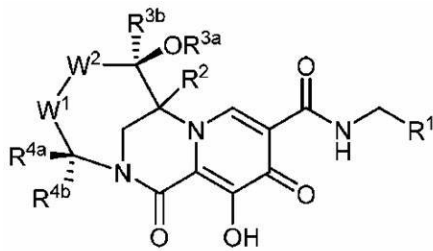
有利なことに、本明細書で提供されるある特定の式 I の特定の化合物は、例えば、(i) 「 a 」 位において結合した少なくとも 1 つの酸素又は「 a 」 位におけるハロゲン置換、及び (i i) 「 b 」 位における少なくとも 1 つのアルキル又はハロアルキル置換基を欠く構造的に関連する化合物と比較して、改善された安定性を示す。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される式 I の化合物は、(i) 「 a 」 位において結合した少なくとも 1 つの酸素又は「 a 」 位におけるハロゲン置換、及び (i i) 「 b 」 位における少なくとも 1 つのアルキル又はハロアルキル置換基を欠く構造的に関連する化合物と比較して、改善された代謝安定性を示す。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される式 I の化合物の改善された代謝安定性は、それらの固有のクリアランスの低減、例えば、ヒト肝ミクロソームアッセイ (human liver microsomal、HLM) におけるそれらの固有のクリアランスの低減をもたらす。

20

【0055】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される式 I の化合物は、式 I a の化合物である：

【化 4】



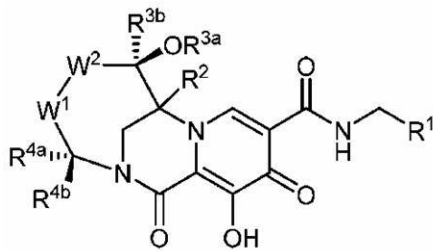
式 I a。

30

【0056】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される式 I の化合物は、式 I b の化合物である：

【化 5】



式 I b。

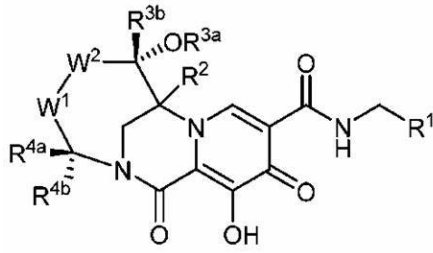
40

【0057】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される式 I の化合物は、式 I c の化合物である：

50

【化6】



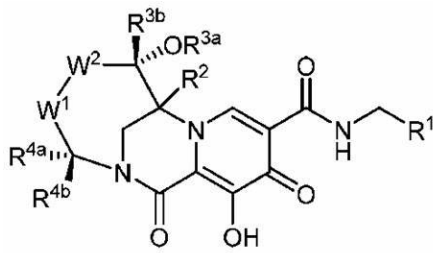
式 I c。

10

【0058】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される式 I の化合物は、式 I d の化合物である：

【化7】



式 I d。

20

【0059】

式 I、I a、I b、I c、若しくは I d の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールであり、 $C_6 \sim 10$ アリール又は $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、 $1 \sim 4$ 個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、シアノ、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル- $O-C_1 \sim 4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニル、ピリジル、ピリダジン、ピラジン、又はピリミジンであり、フェニル、ピリジル、ピリダジン、ピラジン、又はピリミジンは、 1 個、 2 個、 3 個、又は 4 個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、シアノ、 $-O-C_1 \sim 4$ アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル- $O-C_1 \sim 4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニル、ピリジル、ピリダジン、ピラジン、又はピリミジン、 1 個、 2 個、 3 個、又は 4 個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、又は $-O-C_1 \sim 4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 1 個、 2 個、 3 個、又は 4 個の R^{A1} で任意選択で置換されたフェニル、ピリジル、ピリダジン、ピラジン、又はピリミジンであり、各 R^{A1} は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、又は $-O-C_1 \sim 4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 1 個、 2 個、 3 個、又は 4 個の R^{A1} で任意選択で置換されたフェニル、ピリジル、ピリダジン、ピラジン、又はピリミジンであり、各 R^{A1} は、独立して、ハロ又は $C_1 \sim 4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 1 個、 2 個、 3 個、又は 4 個の R^{A1} で任意選択で置換されたフェニル、ピリジル、ピリダジン、ピラジン、又はピリミジンであり、各 R^{A1} は、独立して、ハロ又は $-O-C_1 \sim 4$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 1 個、 2 個、 3 個、又は 4 個の R^{A1} で置換されたフェニル、ピリジル、ピリダジン、ピラジン、又はピリミジンであり、各 R^{A1} は、独立して、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 2 個又は 3 個の R^{A1} で置換されたフェニル、ピリジル、ピリダジン、ピラジン、又はピリミジンであり、各 R^{A1} は、独立して、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 2 個又は 3 個の R^{A1} で置換されたフェニル、ピリジル、ピリダジン、ピラジン、又はピリミジンで

30

40

50

あり、各 R^{A1} は、独立して、クロロ及びフルオロから選択される。

【0060】

式 I、I a、I b、I c、若しくは I d の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニル又はピリジルであり、フェニル又はピリジルは、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキル $-O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニル又はピリジルであり、フェニル又はピリジルは、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は $-O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニル又はピリジルであり、フェニル又はピリジルは、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロ又は C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニル又はピリジルであり、フェニル又はピリジルは、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロ又は $-O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニル又はピリジルであり、フェニル又はピリジルは、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニル又はピリジンであり、フェニル又はピリジンは、2個又は3個の R^{A1} で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニル又はピリジンであり、フェニル又はピリジンは、2個又は3個の R^{A1} で置換され、各 R^{A1} は、独立して、クロロ及びフルオロから選択される。

【0061】

式 I、I a、I b、I c、若しくは I d の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^1 は、ピリジルであり、ピリジルは、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキル $-O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ピリジルであり、ピリジルは、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は $-O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ピリジルであり、ピリジルは、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロ又は C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ピリジルであり、ピリジルは、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロ又は $-O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ピリジルであり、ピリジルは、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ピリジルであり、ピリジンは、2個又は3個の R^{A1} で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、ピリジルであり、ピリジンは、2個又は3個の R^{A1} で置換され、各 R^{A1} は、独立して、クロロ及びフルオロから選択される。

【0062】

式 I、I a、I b、I c、若しくは I d の化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニルであり、フェニルは、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキル $-O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フェニルであり、フェニルは、1

10

20

30

40

50

又は4であり、各 R^{A1} は、独立して、クロロ及びフルオロからから選択される。

【0066】

式IIの化合物のいくつかの実施形態では、 n は、2又は3であり、各 R^{A1} は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、シアノ、又は $-O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 n は、2又は3であり、各 R^{A1} は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は $-O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 n は、2又は3であり、各 R^{A1} は、独立して、ハロ、 C_{1-4} アルキル、又は $-O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 n は、2又は3であり、各 R^{A1} は、独立して、ハロ又は C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 n は、2又は3であり、各 R^{A1} は、独立して、ハロ又は $-O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 n は、2又は3であり、各 R^{A1} は、独立して、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、 n は、2又は3であり、各 R^{A1} は、独立して、クロロ及びフルオロから選択される。

10

【0067】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、又は C_{1-4} ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-4} ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 C_{1-3} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、メチルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Hである。

20

【0068】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^3 は、ハロである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、クロロである。

【0069】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 OR^{3a} であり、 R^{3a} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、 R^{3b} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、 R^{3b} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルであり、 R^{3b} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、メチル又はエチルであり、 R^{3b} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、メチルであり、 R^{3b} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルである。

30

40

【0070】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^3 は、 OR^{3a} であり、 R^{3a} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、 R^{3b} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、 R^{3b} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} は、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルであり、 R^{3b} は、H

50

実施形態では、 R^{3a} は、メチルであり、 R^{3b} は、Hである。

【0075】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^{3a} 並びに R^2 、 R^{5a} 及び R^{6a} のうちのいずれか1つは、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{3b} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン-O- C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 並びに R^2 、 R^{5a} 及び R^{6a} のうちのいずれか1つは、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{3b} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 並びに R^2 、 R^{5a} 及び R^{6a} のうちのいずれか1つは、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{3b} は、H又は $-C_{1-3}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 並びに R^2 、 R^{5a} 及び R^{6a} のうちのいずれか1つは、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{3b} は、H又はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 並びに R^2 、 R^{5a} 及び R^{6a} のうちのいずれか1つは、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{3b} は、Hである。

10

20

【0076】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^{3a} 並びに R^2 、 R^{5a} 及び R^{6a} のうちのいずれか1つは、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{3b} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン-O- C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 並びに R^2 、 R^{5a} 及び R^{6a} のうちのいずれか1つは、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{3b} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 並びに R^2 、 R^{5a} 及び R^{6a} のうちのいずれか1つは、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{3b} は、H又は $-C_{1-3}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 並びに R^2 、 R^{5a} 及び R^{6a} のうちのいずれか1つは、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{3b} は、H又はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 並びに R^2 、 R^{5a} 及び R^{6a} のうちのいずれか1つは、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{3b} は、Hである。

30

40

【0077】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^2 は、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{3b} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン-O- C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^2 は、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{3b} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキ

50

ル、又は - C₁ ~ 4ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR²は、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、H又は - C₁ ~ 6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR²は、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、H又は - C₁ ~ 3アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR²は、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、H又はメチルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR²は、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、Hである。

10

【0078】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、R^{3a}及びR²は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、H、- C₁ ~ 6アルキル、- C₁ ~ 4ハロアルキル、又は - C₁ ~ 4アルキレン - O - C₁ ~ 4アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR²は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、H、- C₁ ~ 6アルキル、又は - C₁ ~ 4ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR²は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、H又は - C₁ ~ 6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR²は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、H又は - C₁ ~ 3アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR²は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、H又はメチルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR²は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、Hである。

20

【0079】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、又はIIの化合物のいくつかの実施形態では、R^{3a}及びR^{5a}は、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、H、- C₁ ~ 6アルキル、- C₁ ~ 4ハロアルキル、又は - C₁ ~ 4アルキレン - O - C₁ ~ 4アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR^{5a}は、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、H、- C₁ ~ 6アルキル、又は - C₁ ~ 4ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR^{5a}は、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、H又は - C₁ ~ 6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR^{5a}は、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、H又は - C₁ ~ 3アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR^{5a}は、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、Hメチルである。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR^{5a}は、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、Hである。

30

40

【0080】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、R^{3a}及びR^{5a}は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4 ~ 6員複素環を形成し、R^{3b}は、H、- C₁ ~ 6アルキル

50

、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン- O - C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{5a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{5a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は、 H 又は $-C_{1-6}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{5a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は、 H 又は $-C_{1-3}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{5a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は、 H 又はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{5a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は H である。

10

【0081】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{6a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、 N 、 O 、及び S から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン- O - C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{6a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、 N 、 O 、及び S から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{6a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、 N 、 O 、及び S から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は、 H 又は $-C_{1-6}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{6a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、 N 、 O 、及び S から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は、 H 又は $-C_{1-3}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{6a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、 N 、 O 、及び S から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は、 H 又はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{6a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、 N 、 O 、及び S から独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は、 H である。

20

30

【0082】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{6a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン- O - C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{6a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{6a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は、 H 又は $-C_{1-6}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{6a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は、 H 又は $-C_{1-3}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{6a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は、 H 又はメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{3a} 及び R^{6a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1個の酸素原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{3b} は H である。

40

【0083】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 R^{4a} は、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-C_{1-4}$ ハロアルキル

50

アルキルであり、 R^{5b} は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{5a} は、 C_{1-6} アルキルであり、 R^{5b} は、Hである。

【0094】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 W^1 は、 $-CR^{5a}R^{5b}-$ であり、 R^{5a} は、Hであり、 R^{5b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又はハロである。いくつかの実施形態では、 R^{5a} は、Hであり、 R^{5b} は、H、 C_{1-6} アルキル、又はハロである。いくつかの実施形態では、 R^{5a} は、Hであり、 R^{5b} は、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{5a} は、Hであり、 R^{5b} は、 C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{5a} は、Hであり、 R^{5b} は、Hである。

10

【0095】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-CR^{6a}R^{6b}-$ であり、 R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、ドロキシル、シアノ、又は $-O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル又はシアノである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、又はヒドロキシルである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又はハロである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、又は C_{1-4} ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は、独立して、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} 及び R^{6b} は両方とも、Hである。

20

【0096】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-CR^{6a}R^{6b}-$ であり、 R^{6a} は、Hであり、 R^{6b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、Hであり、 R^{6b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、又は $-O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、Hであり、 R^{6b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、又はヒドロキシルである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、Hであり、 R^{6b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又はハロである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、Hであり、 R^{6b} は、H、 C_{1-6} アルキル、又は C_{1-4} ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、Hであり、 R^{6b} は、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} は、Hであり、 R^{6b} は、Hである。

30

【0097】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-CR^{6a}R^{6b}-$ であり、 R^{6a} 及び R^{3a} は、それらが結合している炭素と一緒に、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{6b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} 及び R^{3a} は、それらが結合している炭素と一緒に、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{6b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} 及び R^{3a} は、

40

50

それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{6b} は、Hである。

【0098】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-CR^{6a}R^{6b}-$ であり、 R^{6a} 及び R^{3a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから選択される1個のヘテロ原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{6b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} 及び R^{3a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから選択される1個のヘテロ原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{6b} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロである。いくつかの実施形態では、 R^{6a} 及び R^{3a} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから選択される1個のヘテロ原子を含む4～6員複素環を形成し、 R^{6b} はHである。

10

【0099】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-CR^{7a}=CR^{7b}-$ であり、 R^{7a} 及び R^{7b} は、独立して、H、ハロ、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-6} アルキルであり、 R^{7a} 及び R^{7b} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、1～4個の R^{A2} で任意選択で置換された C_{5-10} アリールを形成し、各 R^{A2} は、独立して、ハロ、シアノ、又は C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-CR^{7a}=CR^{7b}-$ であり、 R^{7a} 及び R^{7b} は、独立して、H、ハロ、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-CR^{7a}=CR^{7b}-$ であり、 R^{7a} 及び R^{7b} は、独立して、H、ハロ、又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-CR^{7a}=CR^{7b}-$ であり、 R^{7a} 及び R^{7b} は、独立して、H又は C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-CR^{7a}=CR^{7b}-$ であり、 R^{7a} 及び R^{7b} は両方とも、Hである。

20

【0100】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、 W^2 は、 $-CR^{7a}=CR^{7b}-$ であり、 R^{7a} 及び R^{7b} は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、1～4個の R^{A2} で任意選択で置換された C_{5-10} アリールを形成し、各 R^{A2} は、独立して、ハロ、シアノ、又は C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、1～4個の R^{A2} で任意選択で置換された縮合フェニルを形成し、各 R^{A4} は、独立して、ハロ、シアノ、又は C_{1-4} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{7a} 及び R^{7b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換の縮合フェニルを形成する。

30

【0101】

式I、Ia、Ib、Ic、若しくはIdの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、

40

R^1 は、 C_{6-10} アリールであり、 C_{6-10} アリールは、1～4個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} は、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキル- $O-C_{1-4}$ アルキルであり、

R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、又は C_{1-4} ハロアルキルであり、

R^3 は、ハロ又は $-OR^{3a}$ であり、 R^{3a} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、

R^{3b} は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルであり、

R^{4a} は、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルであり、

R^{4b} は、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルであり、

50

W¹は、結合又は -CR^{5a}R^{5b} - であり、
 R^{5a}及びR^{5b}は、独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、又はハロであり、
 W²が、-CR^{6a}R^{6b} - 又は -CR^{7a}=CR^{7b} - であり、
 R^{6a}及びR^{6b}は、独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、-O-C₁~4アルキル、又はC₁~4アルキレン-O-C₁~4アルキルであり、
 R^{7a}及びR^{7b}は、独立して、H、ハロ、C₁~4ハロアルキル、又はC₁~6アルキルである。

【0102】

式I、Ia、Ib、Ic、若しくはIdの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、

R¹は、C₆~10アリールであり、C₆~10アリールは、1~4個のR^{A1}で任意選択で置換され、各R^{A1}は、独立して、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、シアノ、-O-C₁~4アルキル、又はC₁~4アルキル-O-C₁~4アルキルであり、

R²は、H、C₁~6アルキル、又はC₁~4ハロアルキルであり、

R³は、-OR^{3a}であり、R^{3a}は、H、-C₁~6アルキル、-C₁~4ハロアルキル、又は-C₃~6シクロアルキルであり、

R^{3b}は、H、-C₁~6アルキル、-C₁~4ハロアルキル、又は-C₁~4アルキレン-O-C₁~4アルキルであり、

R^{4a}は、-C₁~6アルキル又は-C₁~4ハロアルキルであり、

R^{4b}は、H、ハロ、-C₁~6アルキル、又は-C₁~4ハロアルキルであり、

W¹は、結合又は -CR^{5a}R^{5b} - であり、

R^{5a}及びR^{5b}は、独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、又はハロであり、

W²が、-CR^{6a}R^{6b} - 又は -CR^{7a}=CR^{7b} - であり、

R^{6a}及びR^{6b}は、独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、-O-C₁~4アルキル、又はC₁~4アルキレン-O-C₁~4アルキルであり、

R^{7a}及びR^{7b}は、独立して、H、ハロ、C₁~4ハロアルキル、又はC₁~6アルキルである。

【0103】

式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩のいくつかの実施形態では、

R¹は、2個、3個、又は4個のR^{A1}で置換されたフェニルであり、各R^{A1}は、独立して、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、シアノ、-O-C₁~4アルキル、又はC₁~4アルキル-O-C₁~4アルキルであり、

R²は、H、C₁~6アルキル、又はC₁~4ハロアルキルであり、

R³は、-OR^{3a}であり、R^{3a}は、H、-C₁~6アルキル、-C₁~4ハロアルキル、又は-C₃~6シクロアルキルであり、

R^{3b}は、H、-C₁~6アルキル、-C₁~4ハロアルキル、又は-C₁~4アルキレン-O-C₁~4アルキルであり、

R^{4a}は、-C₁~6アルキル又は-C₁~4ハロアルキルであり、

R^{4b}は、H、ハロ、-C₁~6アルキル、又は-C₁~4ハロアルキルであり、

W¹は、結合又は -CR^{5a}R^{5b} - であり、

R^{5a}及びR^{5b}は、独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、又はハロであり、

W²が、-CR^{6a}R^{6b} - 又は -CR^{7a}=CR^{7b} - であり、

R^{6a}及びR^{6b}は、独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、-O-C₁~4アルキル、又はC₁~4アルキレン-O-C₁~4

10

20

30

40

50

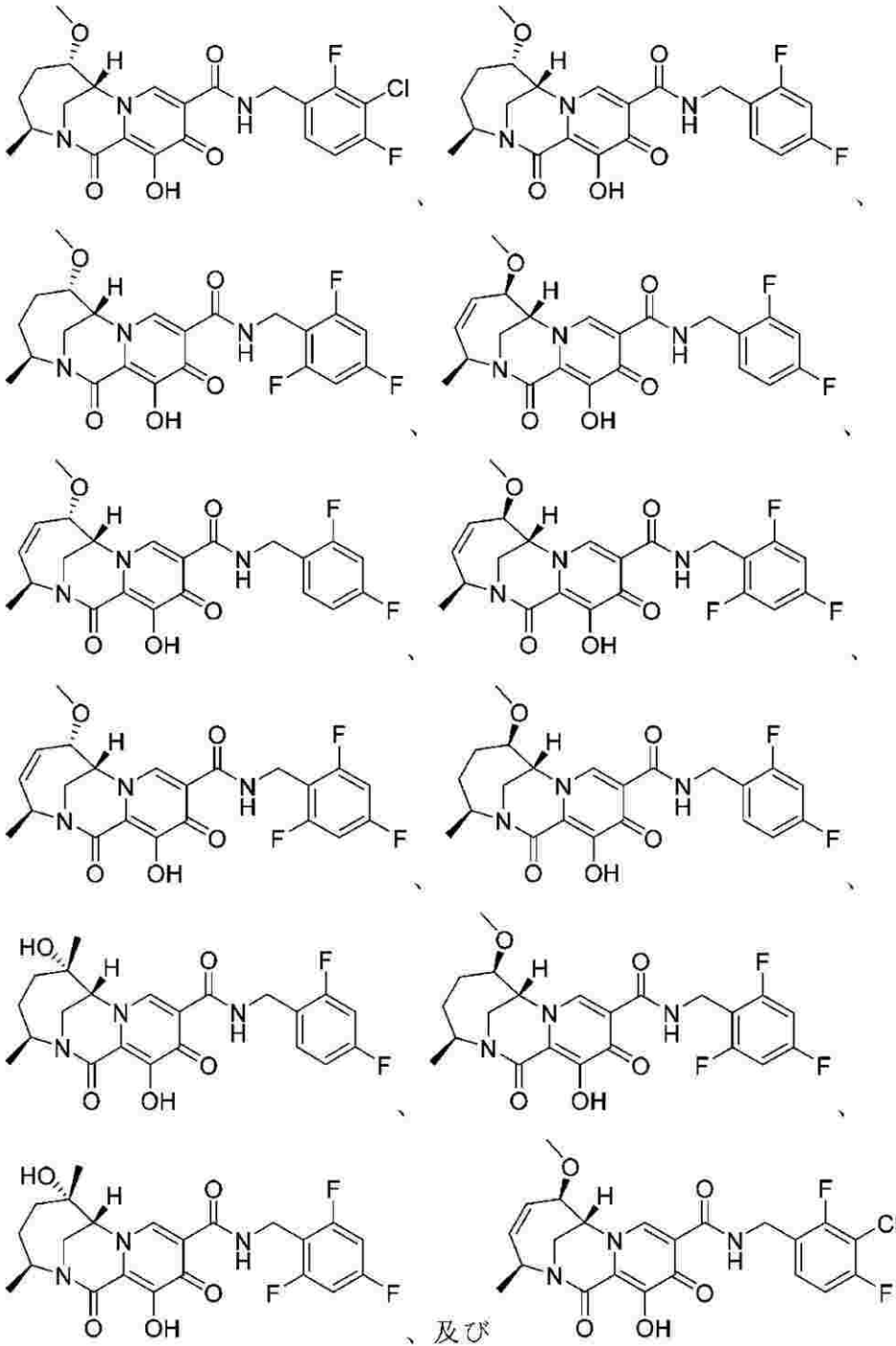
アルキルであり、

R^{7a} 及び R^{7b} は、独立して、H、ハロ、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、又は $C_1\sim 6$ アルキルである。

【0104】

いくつかの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、Id又はIIの化合物は、

【化10】



からなる群から選択される。

【0105】

いくつかの実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、Id又はIIの化合物は、

10

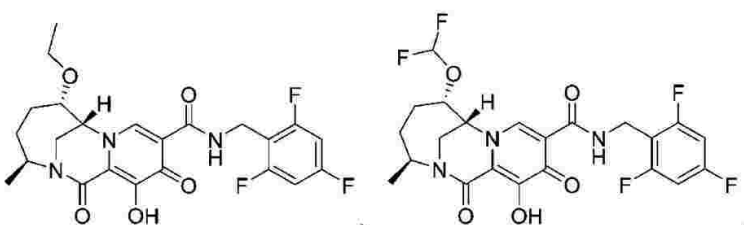
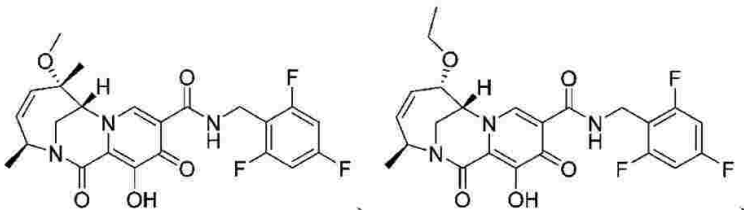
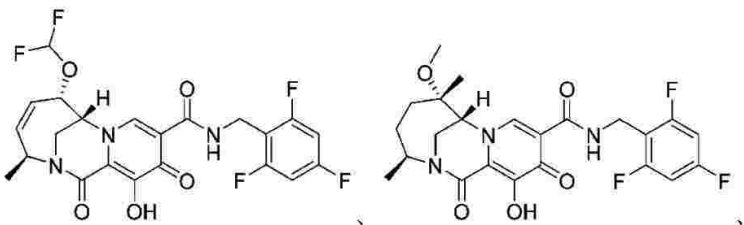
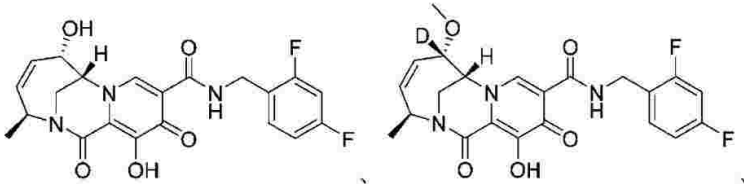
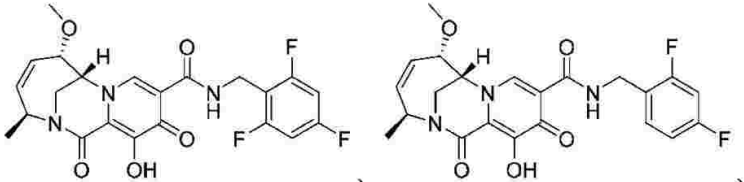
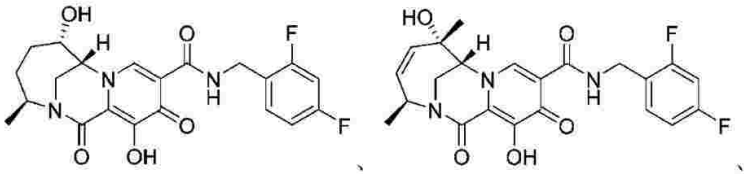
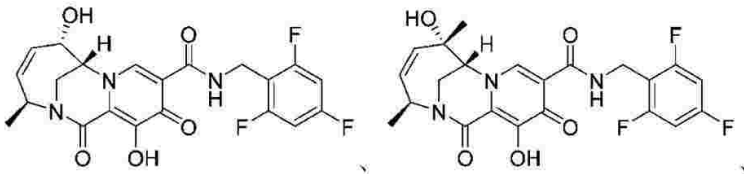
20

30

40

50

【化 1 1】



10

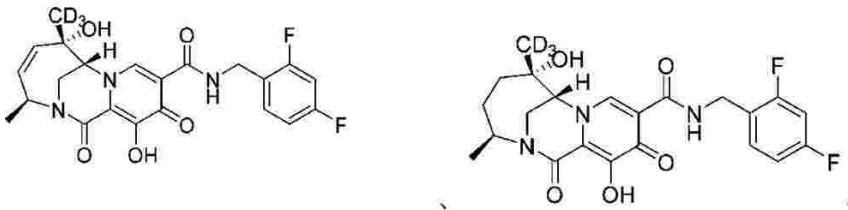
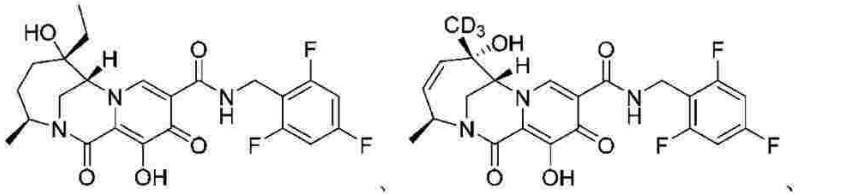
20

30

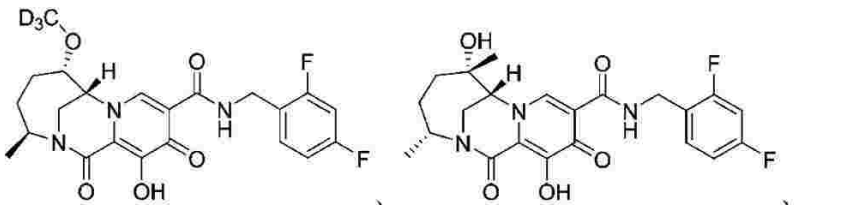
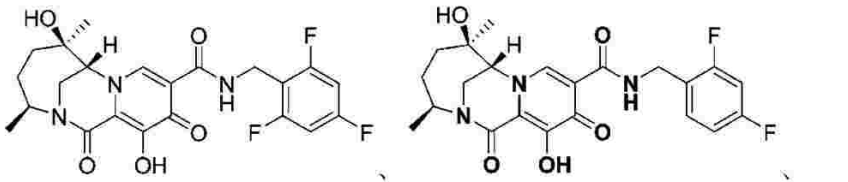
40

50

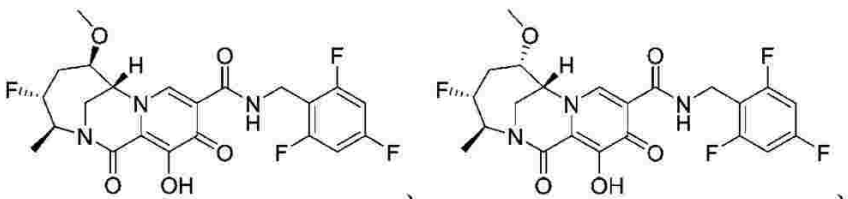
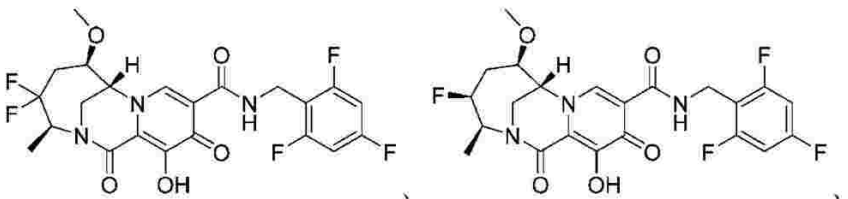
【化 1 2】



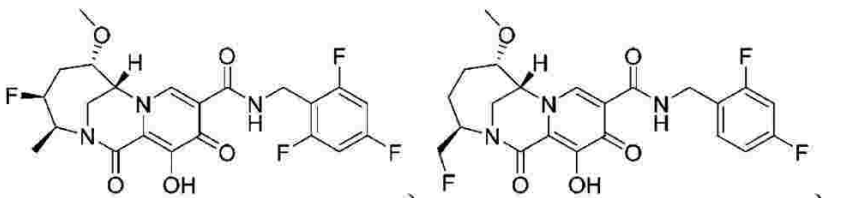
10



20



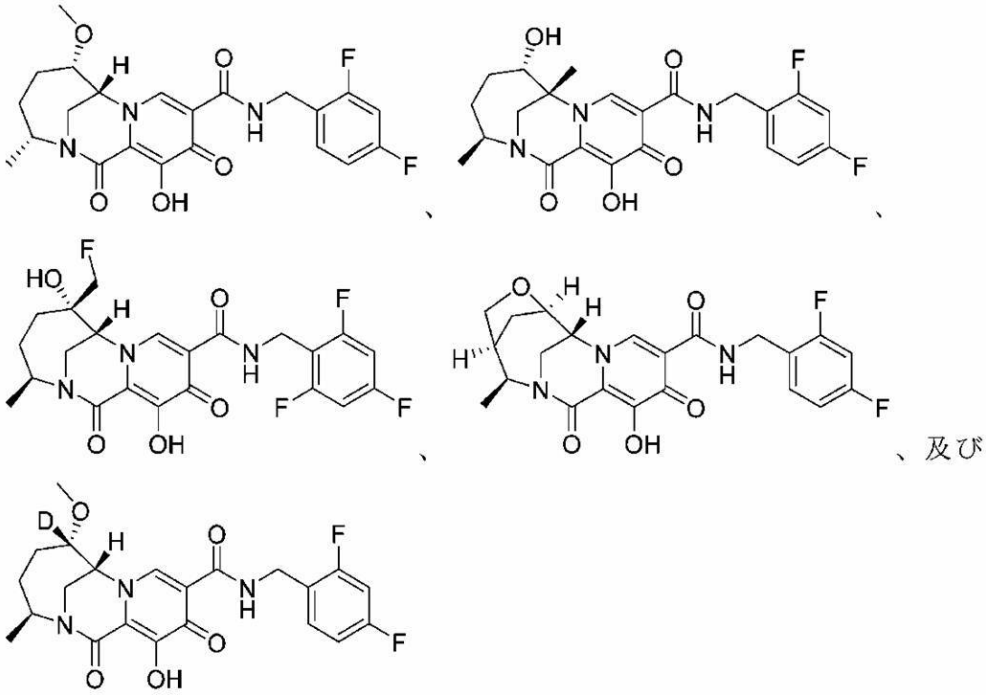
30



40

50

【化 1 3】



10

20

からなる群から選択される。

【0106】

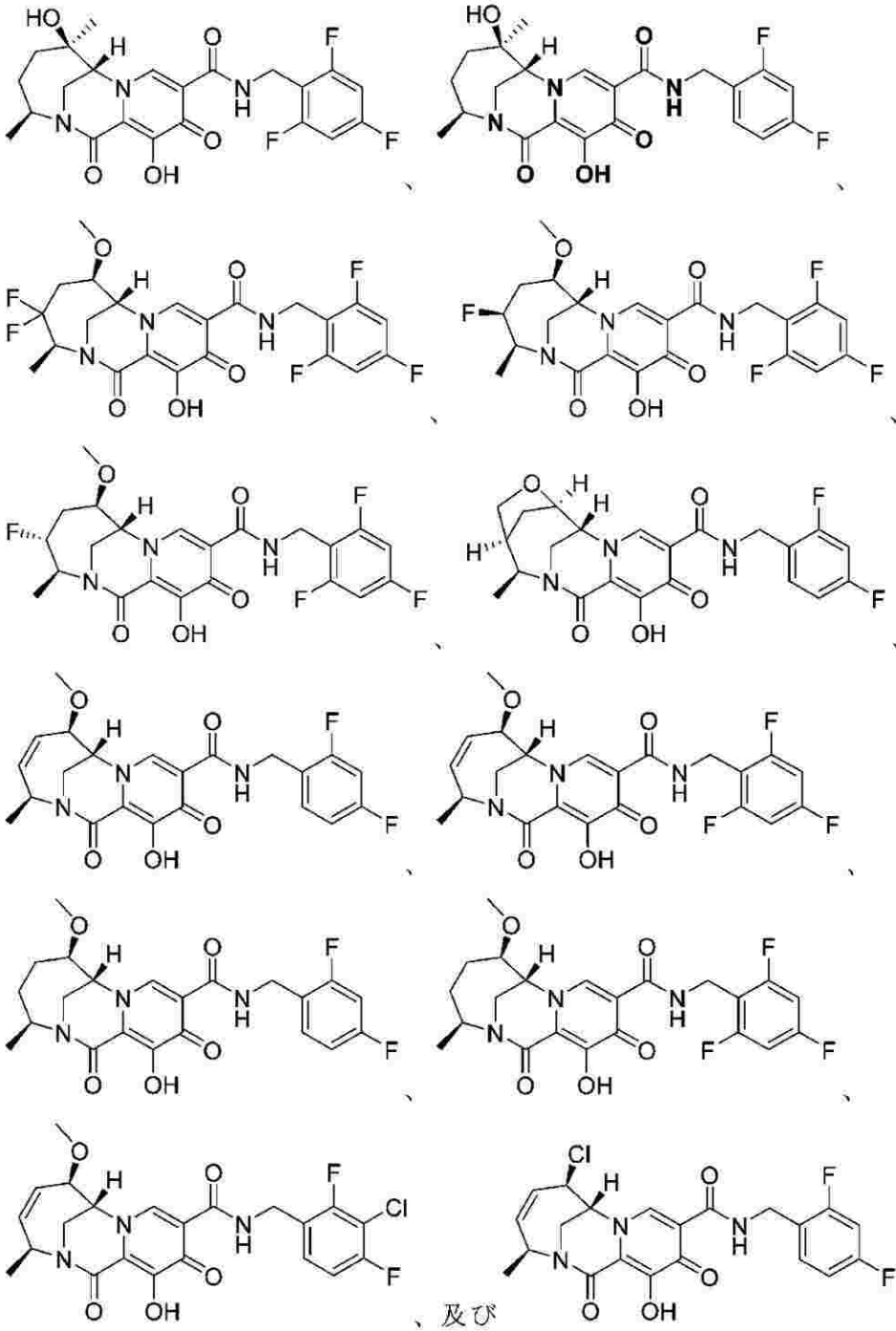
いくつかの実施形態では、式 I、I a、又は I I の化合物は、

30

40

50

【化14】



からなる群から選択される。

【0107】

いくつかの実施形態では、式 I、I c、又は I I の化合物は、

10

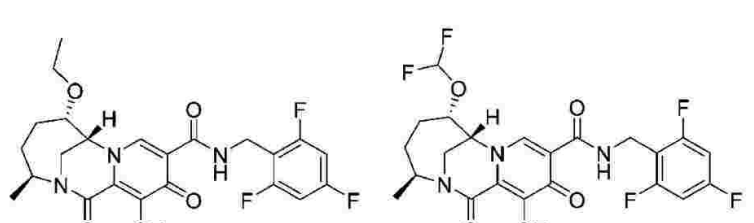
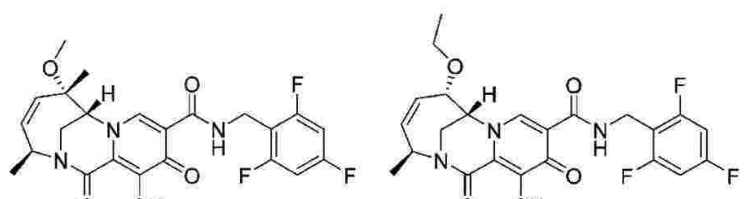
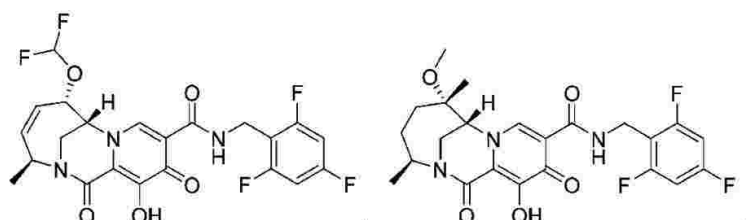
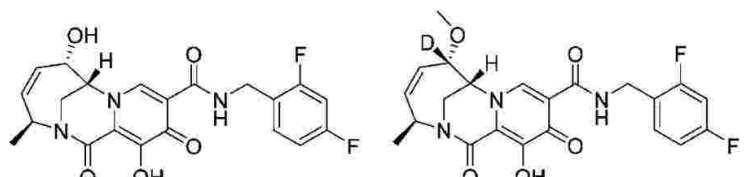
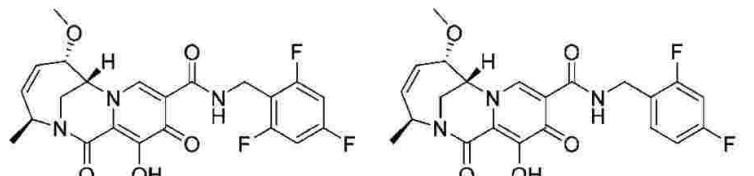
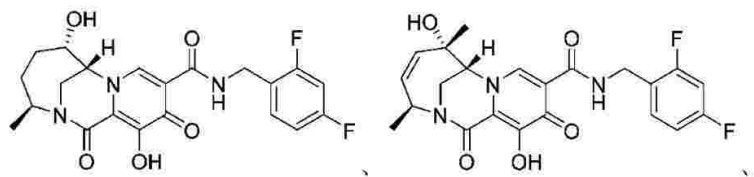
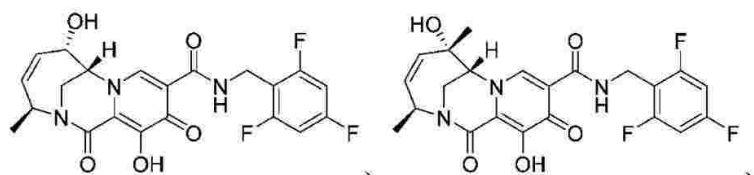
20

30

40

50

【化 1 5】



10

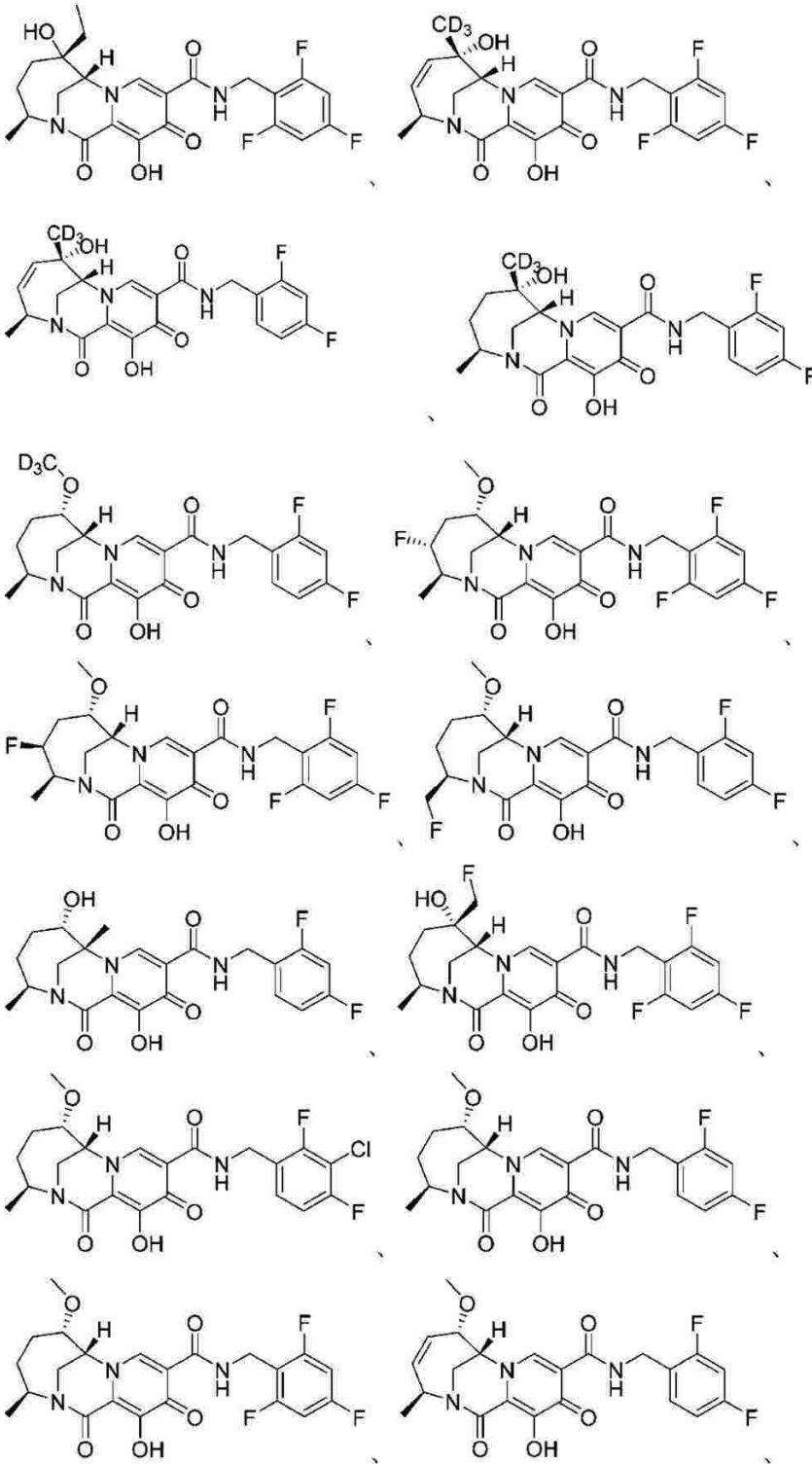
20

30

40

50

【化 1 6】



10

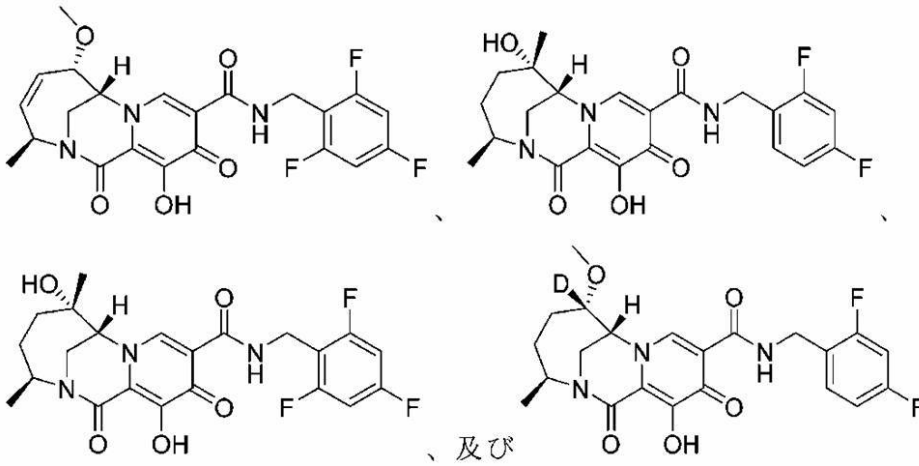
20

30

40

50

【化17】



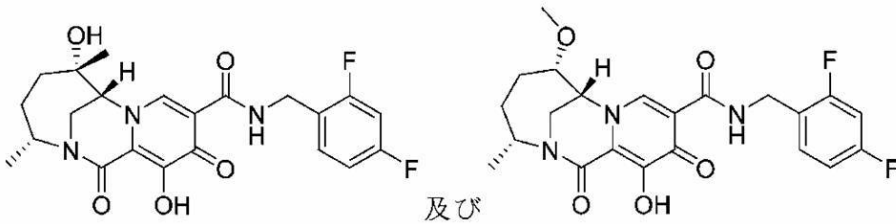
10

からなる群から選択される。

【0108】

いくつかの実施形態では、式I、Id、又はIIの化合物は、

【化18】



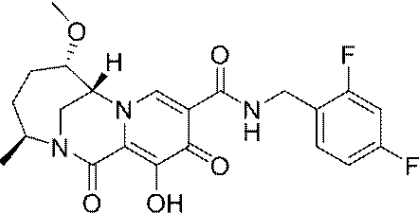
20

からなる群から選択される。

【0109】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、

【化19】



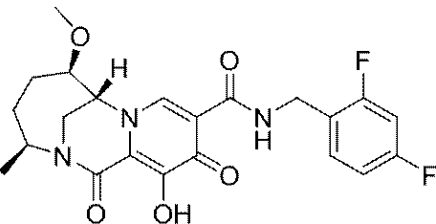
30

である。

【0110】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、

【化20】



40

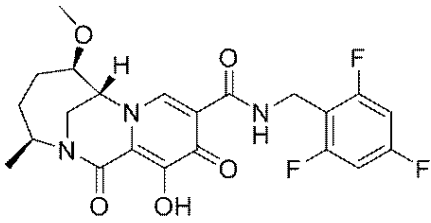
である。

【0111】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、

50

【化 2 1】

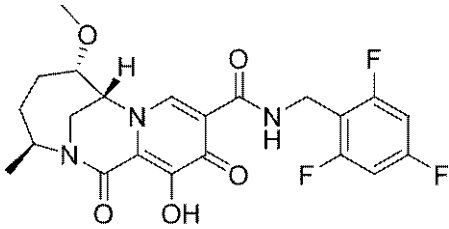


である。

【0 1 1 2】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、

【化 2 2】

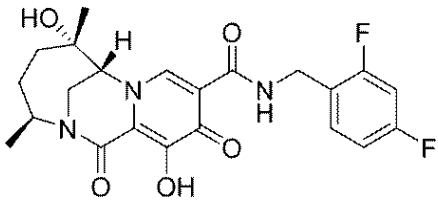


である。

【0 1 1 3】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、

【化 2 3】

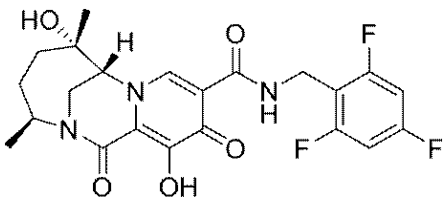


である。

【0 1 1 4】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、

【化 2 4】

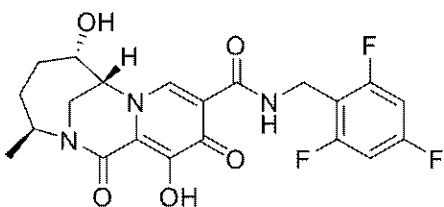


である。

【0 1 1 5】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、

【化 2 5】



である。

10

20

30

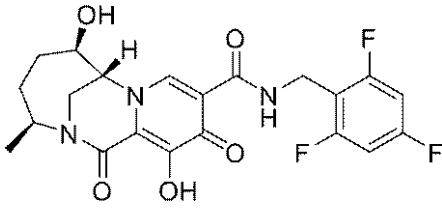
40

50

【0116】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、

【化26】



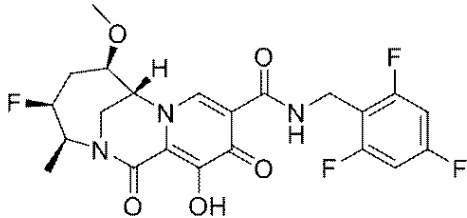
である。

10

【0117】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、

【化27】



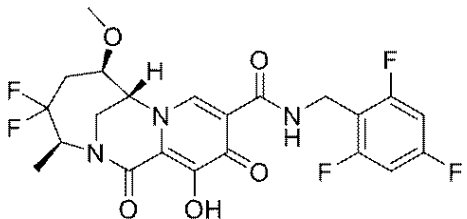
である。

20

【0118】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、

【化28】



である。

30

I I I . 組成物及びキット

【0119】

本明細書で提供される化合物は通常、医薬組成物の形態で投与される。したがって、本明細書で提供される化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、異性体、若しくは混合物のうちの一つ以上と、担体、補助剤、及び添加剤から選択される一つ以上の薬学的に許容されるビヒクルと、を含む医薬組成物も本明細書で提供される。本明細書で提供される化合物は、唯一の活性成分であっても、医薬組成物の活性成分のうちの一つであってもよい。適切な医薬として許容され得るビヒクルとしては、例えば、不活性固体希釈剤及び充填剤、無菌水溶液及び様々な有機溶媒を含む希釈剤、浸透促進剤、可溶化剤、並びにアジュバントを挙げることができる。このような組成物は、医薬分野で周知の様式で調製される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985)、及びModern Pharmaceuticals, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds. を参照されたい)。

40

【0120】

一態様では、本明細書に提供される化合物(例えば、式 I、I a、I b、I c、I d、又は I I の化合物)、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される添加剤又は

50

担体と、を含む医薬組成物が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、治療有効量の明細書で提供される化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される添加剤又は担体と、を含む。

【0121】

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

【0122】

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

【0123】

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

【0124】

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

【0125】

好適な添加剤のいくつかの例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、微結晶セルロース、滅菌水、シロップ、及びメチルセルロース、又はそれらの任意のそれらの組み合わせが含まれる。医薬組成物は、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱油などの滑沢剤；湿潤剤；乳化剤及び懸濁化剤；ヒドロキシ安息香酸メチル及びヒドロキシ安息香酸プロピルなどの保存剤；甘味剤、並びに香味剤；又はそれらの任意の組み合わせを更に含むことができる。

【0126】

本明細書に記載の少なくとも1つの化合物又はその薬学的に許容される塩、異性体、若しくは混合物を含む医薬組成物は、当技術分野で既知の手順を使用することにより、対象への投与後に活性成分（本明細書で提供される化合物など）の迅速な放出、持続的放出、又は遅延放出を提供するように製剤化することができる。経口投与のための制御放出薬物送達システムには、浸透圧ポンプシステム、及びポリマー被覆リザーバ又は薬物-ポリマーマトリックス製剤を含有する溶体化システムが含まれる。制御放出システムの例は、米国特許第3,845,770号、同第4,326,525号、同第4,902,514号

10

20

30

40

50

、及び同第5, 616, 345号に供与されている。本開示の方法で使用するための別の製剤は、経皮送達デバイス(「パッチ」)を採用する。このような経皮パッチは、本明細書で提供される化合物の連続的又は非連続的な注入を制御された量で提供するために使用され得る。医薬品を送達するための経皮パッチの構築及び使用は、当該技術分野において周知である。例えば、米国特許第5, 023, 252号、同第4, 992, 445号、及び同第5, 001, 139号を参照されたい。このようなパッチは、医薬剤の連続的、パルス化した、又はオンデマンドの送達のために構築されてもよい。

【0127】

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

10

【0128】

本明細書に記載される化合物の錠剤又は丸剤は、コーティングされてもよいが、又は別の方法で配合されて、長期作用の利点をもたらす剤形を提供してもよいが、又は胃の酸性状態から保護してもよい。例えば、錠剤又は丸剤は、内側投与量及び外側投与量の成分を含むことができ、後者は、前者に被さるエンベロープの形態にある。2つの成分は、胃内の崩壊に抵抗し、内側成分が十二指腸内に無傷に通過することを可能にする、又は放出の遅延を可能にする腸溶性層によって分離され得る。このような腸溶層又は腸溶コーティングには、様々な材料を使用することができ、このような材料には、多くの高分子酸、及び高分子酸とシェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースなどの材料との混合物が含まれる。

20

【0129】

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

30

【0130】

一態様では、本明細書に提供される化合物(例えば、式I、Ia、Ib、Ic、Id、又はIIの化合物)、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、プロドラッグ、若しくは溶媒和物と、好適な包装と、を含む、キットが、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、キットは、使用説明書を更に含む。いくつかの実施形態では、キットは、本明細書に提供される化合物(例えば、式I、Ia、Ib、Ic、Id、又はIIの化合物)、又はその薬学的に許容される塩、立体異性体、プロドラッグ、若しくは溶媒和物と、本明細書に記載の疾患又は状態を含む適応症の治療における化合物の使用のためのラベル及び/又は説明書と、を含む。

40

【0131】

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

【0132】

一態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、異性体、若しくは混合物を好適な容器中に含む製造物品が本明細書で提供される。いくつかの実施形態で

50

は、容器は、バイアル、広口瓶、アンプル、充填済み注射器、又は点滴用バッグであってもよい。

IV . 方法

【0133】

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

【0134】

いくつかの実施形態では、方法は、治療有効量の 1、2、3、又は 4 つの追加の治療薬をヒトに投与することを更に含む。ある特定の実施形態では、追加の治療薬は、抗 HIV 剤である。特定の実施形態では、追加の治療薬は、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、HIV カプシド阻害剤、gp 41 阻害剤、CXCR 4 阻害剤、gp 120 阻害剤、CCR 5 阻害剤、潜伏感染再活性化剤、カプシド重合阻害剤、HIV bNA b（広域中和 HIV 抗体）、TLR 7 アゴニスト、薬物動態増強剤、HIV を治療するための他の薬物、又はそれらの組み合わせである。一実施形態では、追加の治療薬は、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、N - ((S) - 1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - (メチルスルホンアミド) - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 6 - (3 - メチル - 3 - (メチルスルホニル) ブト - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - ((3 b S , 4 a R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド、又はその薬学的に許容される塩である。

【0135】

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

【0136】

別の実施形態では、医学療法において使用するための、式 I、I a、I b、I c、I d、若しくは II の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は式 I、I a、I b、I c、I d、若しくは II の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供される。

【0137】

別の実施形態では、HIV 感染症の治療に使用するための、式 I、I a、I b、I c、I d、若しくは II の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は式 I、I a、I b、I c、I d、若しくは II の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供される。

【0138】

別の実施形態では、HIV 感染症を、当該感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいて治療する方法において使用するための、式 I、I a、I b、I c、I d、若しくは II の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は式 I、I a、I b、I c、I d、若しくは II の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供される。

【0139】

別の実施形態では、HIV 感染症を、当該感染症を有するか又はそれを有するリスクが

10

20

30

40

50

あるヒトにおいて治療する方法において使用するための、式 I、I a、I b、I c、I d、若しくは I I の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は式 I、I a、I b、I c、I d、若しくは I I の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供され、当該方法は、ヒトに 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの追加の治療薬をヒトに投与することを更に含む。

【0140】

別の実施形態では、H I V 感染症を、当該感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいて治療する方法において使用するための、式 I、I a、I b、I c、I d、若しくは I I の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は式 I、I a、I b、I c、I d、若しくは I I の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供され、当該方法は、H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、H I V カプシド阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、潜伏感染再活性化剤、カプシド重合阻害剤、H I V b N A b、T L R 7 アゴニスト、薬物動態増強剤、H I V を治療するための他の薬物、又はそれらの組み合わせからなる群から選択される 1 つ、2 つ、3 つ、又は 4 つの追加の治療薬をヒトに投与することを更に含む。一実施形態では、1 つ、2 つ、3 つ、又は 4 つの追加の治療薬は、H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド又はヌクレオチド阻害剤、潜伏感染再活性化剤、H I V カプシド阻害剤、H I V b N A b、T L R 7 アゴニスト、及びそれらの組み合わせから選択される。

10

20

【0141】

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

【0142】

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

30

【0143】

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

40

【0144】

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

【0145】

別の実施形態では、治療において式 I、I a、I b、I c、I d、又は I I の化合物を

50

使用する方法が提供される。特に、哺乳動物（例えば、ヒト）においてH I Vウイルスの増殖を治療する、A I D Sを治療する、又はA I D S若しくはA R C症状の発症を遅延させる方法であって、式I、I a、I b、I c、I d、若しくはI Iの化合物、若しくはその薬学的に許容される塩と、を哺乳動物に投与することを含む、方法が提供される。

【0146】

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

【0147】

一実施形態では、式I、I a、I b、I c、I d、若しくはI Iの化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は式I、I a、I b、I c、I d、若しくはI Iの化合物、若しくはその薬学的に許容される塩の医薬組成物は、H I V感染症の予防における使用のために提供される。

【0148】

例えば、一実施形態では、個人がウイルスに曝露された場合にH I V感染症が定着するのを防止するため、及び/又はウイルスが永久的な感染症を確立しないようにするため、及び/又は疾患の症状が現れるのを防止するため、及び/又はウイルスが血中で検出可能なレベルに達するのを防止するために、曝露前予防(P r E P)で、すなわち、個人がH I Vウイルスに曝露される前に使用するための、式I、I a、I b、I c、I d、若しくはI Iの化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は式I、I a、I b、I c、I d、若しくはI Iの化合物、若しくはその薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供される。

【0149】

別の実施形態では、H I V感染症を、当該感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいて治療するための医薬の製造のための、式I、I a、I b、I c、I d、若しくはI Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩が開示される。

【0150】

別の実施形態では、研究ツールとしての式I、I a、I b、I c、I d、若しくはI Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用が開示される。

【0151】

別の実施形態では、H I V感染症を治療するのに有効な組成物を含む製造物品、並びに組成物がH I Vによる感染症を治療するために使用することができることを示すラベルを含む包装材料が開示される。例示的な組成物は、式I、I a、I b、I c、I d、若しくはI Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む。

【0152】

更に別の実施形態では、H I Vの複製を阻害する方法が開示される。方法は、H I Vの複製が阻害される条件下で、有効量の式I、I a、I b、I c、I d若しくはI Iの化合物又はその塩にウイルスを曝露する工程を包含する。

【0153】

別の実施形態では、H I Vインテグラーゼ酵素の活性を阻害するための、式I、I a、I b、I c、I d、又はI Iの化合物の使用が開示される。

【0154】

別の実施形態では、H I Vの複製を阻害するための式I、I a、I b、I c、I d、若しくはI Iの化合物又はその塩の使用が開示される。

V. 投与

【0155】

本開示の化合物（本明細書では活性成分とも称される）は、治療される健康不良状態に適切な任意の経路によって投与することができる。好適な経路には、経口、直腸、鼻、局所（頬側及び舌下を含む）、経皮、膈及び非経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、髄腔内

10

20

30

40

50

及び硬膜外を含む)などが含まれる。好ましい経路は、例えば、レシピエントの状態によって変化し得ることが理解されよう。本明細書に開示されるある特定の化合物の利点は、それらが経口的に生物学的に利用可能であり、経口投与され得ることである。

【0156】

本開示の化合物は、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月、少なくとも約6ヶ月、又は少なくとも約12ヶ月以上など、所望の期間又は持続時間にわたって、有効な投与計画に従って個体に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、個体の寿命の期間にわたって毎日又は断続的なスケジュールで投与される。

【0157】

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

【0158】

1日投与量はまた、1回の投与当たり又は1日当たり投与される本明細書に記載される化合物の総量として説明されてもよい。式I、Ia、Ib、Ic、Id、若しくはIIの化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的に許容される互変異性体の1日投与量は、約1mg~4,000mg、約2,000~4,000mg/日、約1~2,000mg/日、約1~1,000mg/日、約10~500mg/日、約20~500mg/日、約50~300mg/日、約75~200mg/日、又は約15~150mg/日であってもよい。

【0159】

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

【0160】

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

【0161】

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

【0162】

本開示の化合物は、本開示の化合物の任意の投与量(例えば、1mg~1000mgの化合物)で1つ以上の追加の治療薬と組み合わせることができる。治療有効量には、用量当たり約0.1mg~用量当たり約1000mg、例えば用量当たり約50mg~用量当たり約500mg、又は例えば用量当たり約100mg~用量当たり約400mg、又は

10

20

30

40

50

例えば用量当たり約 150 mg ~ 用量当たり約 350 mg、又は例えば用量当たり約 200 mg ~ 用量当たり約 300 mg、又は例えば用量当たり約 0.01 mg ~ 用量当たり約 1000 mg、又は例えば用量当たり約 0.01 mg ~ 用量当たり約 100 mg、又は例えば用量当たり約 0.1 mg ~ 用量当たり約 100 mg、又は例えば用量当たり約 1 mg ~ 用量当たり約 100 mg、又は例えば用量当たり約 1 mg ~ 用量当たり約 1000 mg が含まれてもよい。式 I、I a、I b、I c、I d、又は I I の化合物の他の治療有効量は、1 用量当たり約 1 mg、又は 1 用量当たり約 2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、若しくは約 100 mg である。本開示の化合物の他の治療有効量は、用量当たり約 100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、又は約 1000 mg である。

【0163】

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

【0164】

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

【0165】

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

10

20

30

40

50

かの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約800mg/日であってもよい。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約850mg/日であってもよい。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約900mg/日であってもよい。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約950mg/日であってもよい。いくつかの実施形態では、ヒト対象のための総1日投与量は、単回用量で投与される約1000mg/日であってもよい。

【0166】

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

10

【0167】

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

20

【0168】

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

30

【0169】

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

40

VI. 併用療法

【0170】

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

50

の治療薬と組み合わせてヒトに投与することを含む、方法が提供される。

【0171】

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

【0172】

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

10

【0173】

ある実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩は、1つ、2つ、3つ、4つ、又はそれより多くの追加の治療薬と組み合わされる。ある実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩は、2つの追加の治療薬と組み合わされる。他の実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩は、3つの追加の治療薬と組み合わされる。更なる実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩は、4つの追加の治療薬と組み合わされる。1つ、2つ、3つ、4つ、又はそれより多くの追加の治療薬は、同じクラスの治療薬から選択される異なる治療薬であってもよく、かつ/又は異なるクラスの治療薬から選択されてもよい。

20

HIV併用療法の投与

【0174】

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

【0175】

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

30

40

【0176】

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

【0177】

ある特定の実施形態では、式I、Ia、Ib、Ic、Id、又はIIの化合物は、HIVの治療に有用な1つ以上の他の化合物を任意選択で含んでもよい錠剤として製剤化される。ある実施形態では、錠剤は、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素のHIV非ヌクレオシド又は非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素のHIVヌクレオシド又はヌクレオシド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位（又はアロステリック）インテ

50

グラゼ阻害剤、薬物動態増強剤、及びこれらの組み合わせなどの、HIVを治療するための別の活性成分を含むことができる。

【0178】

ある実施形態では、このような錠剤は、1日1回の投与に好適である。

HIVの併用療法

【0179】

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

【0180】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、HIVの併用薬、他のHIV治療薬、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV逆転写酵素阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位（又はアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、HIV侵入（融合）阻害剤、HIV成熟阻害剤、潜伏感染再活性化剤、カプシド阻害剤、免疫系治療薬、PI3K阻害剤、HIV抗体、及び二重特異性抗体、及び「抗体様」治療タンパク質、並びにこれらの組み合わせからなる群から選択される。

HIV併用薬

【0181】

併用薬の例には、ATRIPLA（登録商標）（エファピレンツ、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、及びエムトリシタピン）；BIKTARVY（登録商標）（ピクテグラビル、エムトリシタピン、テノホビルアラフェナミド）；COMPLERA（登録商標）（EVIPLERA（登録商標）；リルピビル、テノホビルジソプロキシルフマレート、及びエムトリシタピン）；STRIBILD（登録商標）（エルピテグラビル、コピシスタット、テノホビルジソプロキシルフマレート、及びエムトリシタピン）；TRUV

10

20

30

40

50

ADA (登録商標) (テノホビルジソプロキシルフマレート及びエムトリシタピン; TDF + FTC); DESCOPY (登録商標) (テノホビルアラフェナミド及びエムトリシタピン); ODEFSEY (登録商標) (テノホビルアラフェナミド、エムトリシタピン、及びリルピピリン); GENVOYA (登録商標) (テノホビルアラフェナミド、エムトリシタピン、コピシスタット、及びエルビテグラビル); SYMTUZA (登録商標) (ダルナビル、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタピン、及びコピシスタット); SYMFITM (エファビレンツ、ラミブジン、及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩); CIMDUTM (ラミブジン及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩); テノホビル及びラミブジン; テノホビルアラフェナミド及びエムトリシタピン; テノホビルアラフェナミドヘミフマレート及びエムトリシタピン; テノホビルアラフェナミドヘミフマレート、エムトリシタピン、及びリルピピリン; テノホビルアラフェナミドヘミフマレート、エムトリシタピン、コピシスタット、及びエルビテグラビル; COMBIVIR (登録商標) (ジドブジン及びラミブジン; AZT + 3TC); EPZICOM (登録商標) (LIVEXA (登録商標); アバカビル硫酸塩及びラミブジン; ABC + 3TC); KALETRA (登録商標) (ALUVIA (登録商標)、ロピナビル及びリトナビル)、TRIUMEQ (登録商標) (ドルテグラビル、アバカビル、及びラミブジン); TRIZIVIR (登録商標) (アバカビル硫酸塩、ジドブジン、及びラミブジン; ABC + AZT + 3TC); アタザナビル及びコピシスタット; アタザナビル硫酸塩及びコピシスタット; アタザナビル硫酸塩及びリトナビル; ダルナビル及びコピシスタット; ドルテグラビル及びリルピピリン; ドルテグラビル及びリルピピリン塩酸塩; ドルテグラビル、アバカビル硫酸塩、及びラミブジン; ラミブジン、ネビラピン、及びジドブジン; ラルテグラビル及びラミブジン; ドラビリン、ラミブジン、及びテノホビルジソプロキシルフマレート; ドラビリン、ラミブジン、及びテノホビルジソプロキシル; ダピビリン + レボノルゲストレル、ドルテグラビル + ラミブジン、ドルテグラビル + エムトリシタピン + テノホビルアラフェナミド、エルスルファビリン + エムトリシタピン + テノホビルジソプロキシル、ラミブジン + アバカビル + ジドブジン、ラミブジン + アバカビル、ラミブジン + テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、ラミブジン + ジドブジン + ネビラピン、ロピナビル + リトナビル、ロピナビル + リトナビル + アバカビル + ラミブジン、ロピナビル + リトナビル + ジドブジン + ラミブジン、テノホビル + ラミブジン、及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩 + エムトリシタピン + リルピピリン塩酸塩、ロピナビル、リトナビル、並びにジドブジンが含まれる。

10

20

30

他のHIV薬

【0182】

HIVを治療するための他の薬物の例には、アセマンナン、アリスポリビル、アストドリマー、BanLec、CC-11050、デフェリプロン、Gamimune、グリフィスシン、メテンケファリン、ナルトレキソン、Prolastin、REP9、RPI-MN、Vorapaxar、VSSP、Hiviral、SB-728-T、1,5-ジカフェオイルキナ酸、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、MazF遺伝子治療薬、MK-8527、BlockAide、PSC-RANTES、ABX-464、AG-1105、APH-0812、BIT-225、CYT-107、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、IMO-3100、IND-02、MK-1376、MK-2048、MK-4250、MK-8507、MK-8591、NOV-205、PA-1050040 (PA-040)、PGN-007、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、Immuglo、及びVIR-576が含まれる。

40

HIVプロテアーゼ阻害剤

【0183】

HIVプロテアーゼ阻害剤の例には、アンブレナビル、アタザナビル、ブレカナビル、ダルナビル、ホスアンブレナビル、ホスアンブレナビルカルシウム、インジナビル、イン

50

ジナビル硫酸塩、ロピナビル、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、チプラナビル、DG - 17、TMB - 657 (PPL - 100)、T - 169、BL - 008、MK - 8122、TMB - 607、及びTMC - 310911が含まれる。

HIV逆転写酵素阻害剤

【0184】

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

10

【0185】

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

20

HIVインテグラーゼ阻害剤

【0186】

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

30

【0187】

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

40

HIV侵入阻害剤

【0188】

HIV侵入 (融合) 阻害剤の例には、セククリピロク、CCR5阻害剤、gp41阻害剤、CD4結合阻害剤、DS - 003 (BMS - 599793)、gp120阻害剤、及びCXCR4阻害剤が含まれる。

【0189】

CCR5阻害剤の例としては、アブラビロク、ピクリピロク、マラビロク、セククリピロク、レオンリマブ (PRO - 140)、アダプタービル (RAP - 101)、ニフェビロク (TD - 0232)、抗GP120/CD4又はCCR5二重特異性抗体、B - 07、MB - 66、ポリペプチドC25P、TD - 0680、及びvMIP (Haimipu

50

)が挙げられる。

【0190】

gp41阻害剤の例には、アルプビルチド、エンフビルチド、BMS-986197、エンフビルチドバイオベター、エンフビルチドバイオシミラー、HIV-1融合阻害剤(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12トリマー、及びシフビルチドが含まれる。

【0191】

CD4結合阻害剤の例には、イバリズマブ及びCADA類似体が挙げられる。

【0192】

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

10

【0193】

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

HIV成熟阻害剤

【0194】

HIV成熟阻害剤の例には、BMS-955176、BMS-986197、GSK-3640254、及びGSK-2838232が含まれる。

潜伏感染再活性化剤

20

【0195】

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

【0196】

HDAC阻害剤の例には、ロミデプシン、ポリノスタット、及びパノピノスタットが挙げられる。

30

【0197】

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

カプシド阻害剤

【0198】

カプシド阻害剤の例には、カプシド重合阻害剤又はカプシド破壊化合物、HIVヌクレオカプシドp7(NCp7)阻害剤、例えば、アゾジカルボンアミド、HIV p24カプシドタンパク質阻害剤、GS-6207、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301、及びAVI-CAN1-15シリーズが含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、レナカパビルと組み合わせて使用される。

40

免疫系療法

【0199】

免疫系治療剤の例には、tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12、及びtlr13などのtoll様受容体モジュレータ；プログラム細胞死タンパク質1(Pd-1)モジュレータ；プログラム死リガンド1(Pd-L1)モジュレータ；IL-15モジュレータ、DermaVir；インターロイキン-7；プラケニル(ヒドロキシクロロキン)；プロロイキン(アルデスロイキン、IL-2)；インターフェロン；インターフェロン-2b；インターフェロン-n3；PEG化インターフェロン；インターフェ

50

ロン ; ヒドロキシ尿素 ; ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil、M P A) 及びそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil、M M F) ; リバピリン ; ポリマーポリエチレンイミン (polymer polyethyleneimine、P E I) ; g e p o n ; I L - 1 2 ; W F - 1 0 ; V G V - 1 ; M O R - 2 2 ; B M S - 9 3 6 5 5 9 ; C Y T - 1 0 7、インターロイキン - 1 5 / F c 融合タンパク質、A M - 0 0 1 5、A L T - 8 0 3、N I Z - 9 8 5、N K T R - 2 5 5、N K T R - 2 6 2、N K T R - 2 1 4、ノルムフェロン、ペグインターフェロン - 2 a、ペグインターフェロン - 2 b、組換えインターロイキン - 1 5、X m a b - 2 4 3 0 6、R P I - M N、S T I N Gモジュレータ、R I G - Iモジュレータ、N O D 2モジュレータ、S B - 9 2 0 0、及び I R - 1 0 3 が挙げられる。

10

【0200】

T L Rアゴニストの例 : ペサトリモド (G S - 9 6 2 0)、G S - 9 8 6、I R - 1 0 3、レフィトリモド、チルソトリモド、リントトリモド、D S P - 0 5 0 9、A L - 0 3 4、G - 1 0 0、コビットリモド、A S T - 0 0 8、モトリモド、G S K - 1 7 9 5 0 9 1、G S K - 2 2 4 5 0 3 5、V T X - 1 4 6 3、G S - 9 6 8 8、L H C - 1 6 5、B D B - 0 0 1、R G - 7 8 5 4、テルラトリモド、R O - 7 0 2 0 5 3 1。

ホスファチジルイノシトール3 - キナーゼ (P I 3 K) 阻害剤

【0201】

P I 3 K阻害剤の例には、イデラリシブ、アルペリシブ、ブパリシブ、C A Iオロチン酸塩、コパンリシブ、デュベリシブ、ゲダトリシブ、ネラチニブ、パヌリシブ、ペリフォシン、ピクチリシブ、ピララリシブ、プキチニブメシル酸塩、リゴセルチブ、リゴセルチブナトリウム、ソノリシド、タセリシブ、A M G - 3 1 9、A Z D - 8 1 8 6、B A Y - 1 0 8 2 4 3 9、C L R - 1 4 0 1、C L R - 4 5 7、C U D C - 9 0 7、D S - 7 4 2 3、E N - 3 3 4 2、G S K - 2 1 2 6 4 5 8、G S K - 2 2 6 9 5 7 7、G S K - 2 6 3 6 7 7 1、I N C B - 0 4 0 0 9 3、L Y - 3 0 2 3 4 1 4、M L N - 1 1 1 7、P Q R - 3 0 9、R G - 7 6 6 6、R P - 6 5 3 0、R V - 1 7 2 9、S A R - 2 4 5 4 0 9、S A R - 2 6 0 3 0 1、S F - 1 1 2 6、T G R - 1 2 0 2、U C B - 5 8 5 7、V S - 5 5 8 4、X L - 7 6 5、及び Z S T K - 4 7 4 が挙げられる。

20

- 4 / - 7アンタゴニスト

【0202】

インテグリン - 4 / - 7アンタゴニストの例には、P T G - 1 0 0、T R K - 1 7 0、アブリルマブ、エトロリズマブ、カロテグラストメチル、及びベドリズマブが挙げられる。

30

H I V抗体、二重特異性抗体、及び「抗体様」治療タンパク質

【0203】

H I V抗体、二重特異性抗体、及び「抗体様」治療タンパク質の例には、D A R T s (登録商標)、D U O B O D I E S (登録商標)、B I T E S (登録商標)、X m A b s (登録商標)、T a n d A b s (登録商標)、F a b誘導体、二重特異性抗体、三重特異性抗体、多価抗体、b n A B (広域中和H I V - 1抗体)、B M S - 9 3 6 5 5 9、T M B - 3 6 0、及びH I V g p 1 2 0又はg p 4 1を標的とする抗体、H I Vを標的とする抗体動員分子、抗C D 6 3モノクローナル抗体、C D 3二重特異性抗体、C D 1 6二重特異性抗体、抗G BウイルスC抗体、抗G P 1 2 0 / C D 4、C C R 5二重特異性抗体、抗N e f単一ドメイン抗体、抗R e v抗体、ラクダ由来抗C D 1 8抗体、ラクダ由来抗I C A M - 1抗体、D C V a x - 0 0 1、g p 1 4 0標的化抗体、g p 4 1系H I V治療用抗体、ヒト組換えm A b (P G T - 1 2 1)、イバリズマブ、I m m u g l o、M B - 6 6 が含まれる。

40

【0204】

そのような方法でH I Vを標的化するものの例には、バピツキシマブ、U B - 4 2 1、C 2 F 5、2 G 1 2、C 4 E 1 0、C 2 F 5 + C 2 G 1 2 + C 4 E 1 0、8 A N C 1 9 5、3 B N C 1 1 7、3 B N C 1 1 7 - L S、3 B N C 6 0、D 1 D 2、1 0 - 1 0 7 4、

50

10 - 1074 - LS、GS - 9722、DH411 - 2、BG18、PGT145、PGT121、PGT122、PGT - 151、PGT - 133、PGT - 135、PGT - 128、MDX010 (イピリムマブ)、DH511、DH511 - 2、N6、N6LS、N49P6、N49P7、N49P7.1、N49P9、N49P11、N60P1.1、N60P25.1、N60P2.1、N60P31.1、N60P22、NIH45 - 46、PG9、PG16、8ANC195、2Dm2m、4Dm2m、6Dm2m、VRC - 01、VRC - 01 - LS、PGDM1400、A32、7B2、10E8、10E8VLS、3810109、10E8v4、10E8.4/iMab、VRC - 01/PGDM - 1400/10E8v4、IMC - HIV、iMabm36、10E8v4/PGT121 - VRC01、eCD4 - Ig、IOMA、CAP256 - VRC26.25、DRVIA7、SAR - 441236、VRC - 07 - 523、VRC07 - 523LS、VRC - HIVMAB080 - 00 - AB、VRC - HIVMAB060 - 00 - AB、P2G12、及びVRC07が含まれる。HIV二重特異性抗体の例には、MGD014、TMB - 二重特異性が含まれる。

10

【0205】

AAV8 - VRC07などのインビゴ送達されるbnABの例；抗HIV抗体VRC01をコードするmRNA。

薬物動態増強剤

【0206】

薬物動態増強剤の例には、コピシスタット及びリトナビルが挙げられる。

20

追加の治療薬

【0207】

追加の治療薬の例には、国際公開第2004/096286号(Gilead Sciences)、国際公開第2006/015261号(Gilead Sciences)、国際公開第2006/110157号(Gilead Sciences)、国際公開第2012/003497号(Gilead Sciences)、国際公開第2012/003498号(Gilead Sciences)、国際公開第2012/145728号(Gilead Sciences)、国際公開第2013/006738号(Gilead Sciences)、国際公開第2013/159064号(Gilead Sciences)、国際公開第2014/100323号(Gilead Sciences)、米国特許出願公開第2013/0165489号(University of Pennsylvania)、米国特許出願公開第2014/0221378号(Japan Tobacco)、米国特許出願公開第2014/0221380号(Japan Tobacco)、国際公開第2009/062285号(Boehringer Ingelheim)、国際公開第2010/130034号(Boehringer Ingelheim)、国際公開第2013/006792号(Pharma Resources)、米国特許出願公開第2014/0221356号(Gilead Sciences)、米国特許出願公開第2010/0143301号(Gilead Sciences)、及び国際公開第2013/091096号(Boehringer Ingelheim)に開示される化合物が含まれる。

30

40

HIVワクチン

【0208】

HIVワクチンの例には、ペプチドワクチン、組換えサブユニットタンパク質ワクチン、アレナウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス(LCMV)、ピチンデウイルス、改変ワクシニアアノカラウイルス(MVA)、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス(AAV)、小胞性口内炎ウイルス(VSV)、及びチンパンジーアデノウイルス(ChAd)などのウイルスベクターを使用した生ベクターワクチン、DNAワクチン、CD4由来ペプチドワクチン、ワクチンの組み合わせ、BG505 SOSIP.664 gp140、rgp120(AIDSVAX)、ALVAC HIV、(vCP1521)/AIDSVAXB/E(gp120)(RV144)、単量体gp120 HIV - 1サブタイプ

50

Cワクチン、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad4-Env145 NFL、Ad5-ENVA-48、HB-500、DCVax-001(CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、Vacc-CRX、VVX-004、VAC-3S、マルチクラドDNA組換えアデノウイルス-5(rAd5)、rAd5 gag-pol env A/B/Cワクチン、Pennvax-G、Pennvax-GP/MVA-CMDR、HIV-TriMix-mRNAワクチン、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NacGM3/VSSP ISA-51、ポリICLCアジュバント化ワクチン、TatImmune、GTU-multiHIV(FIT-06)、gp140[デルタ]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag ワクチン、SeV-Gag ワクチン、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、TVI-HIV-1、Ad-4(Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、Paxvax、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev(HVTN505)、MVA TG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV ワクチン、Ad26.Mod.HIV+MVAモザイクワクチン+gp140、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001、及びウイルス様粒子ワクチン、例えば、擬似ピリオンワクチン、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合ワクチン、GTU系DNAワクチン、HIV gag/pol/nef/env DNAワクチン、抗TAT HIVワクチン、コンジュゲートポリペプチドワクチン、樹状細胞ワクチン、gag系DNAワクチン、GI-2010、gp41 HIV-1ワクチン、HIVワクチン(PIKAアジュバント)、Ii-key/MHCクラスIIエピトープハイブリッドペプチドワクチン、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、マルチクラドEnvワクチン、MVAワクチン、Pennvax-GP、pp71欠損HCMVベクターHIV gag ワクチン、組換えペプチドワクチン(HIV感染症)、NCI、rgp160 HIVワクチン、RNA active HIVワクチン、SCB-703、Tat Oyi ワクチン、TBC-M4、治療用HIVワクチン、UBI HIV gp120、Vacc-4x+ロミデプシン、変異gp120ポリペプチドワクチン、rAd5 gag-pol env A/B/Cワクチン、DNA.HTI、DNA.HTI及びMVA.HTI、VRC-HIV DNA016-00-VP+VRC-HIV ADV014-00-VP、INO-6145、JNJ-9220、gp145 C.6980;eOD-GT8 60mer系ワクチン、PD-201401、env(A、B、C、A/E)/gag(C)DNAワクチン、gp120(A、B、C、A/E)タンパク質ワクチン、PDPHV-201401、Ad4-EnvCN54、EnvSeq-1 Envs HIV-1ワクチン(GLA-SEアジュバント)、HIV p24 gag プライムブーストプラスミドDNAワクチン、アレナウイルスベクター系免疫療剤(Vaxwave、TheraT)、MVA-BN HIV-1ワクチンレジメン、MVA.tHIV consv4、MVA.tHIV consv3、UBI HIV gp120、mRNA系予防ワクチン、TBL-1203HI、VRC-HIV RGP096-00-VP、VAX-3S、及びHIV MAG DNAワクチンが含まれる。

HIVの併用療法

【0209】

特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩は、ATRIPLA(登録商標)(エファピレンツ、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、及びエムトリシタピン);COMPLERA(登録商標)(EVIPLERA(登録商標));リルピピリン、テノホビルジソプロキシルフマレート、及びエムトリシタピン);S

10

20

30

40

50

TRIBILD (登録商標) (エルビテグラビル、コピシタット、テノホビルジソプロキシルフマレート、及びエムトリシタピン); TRUVADA (登録商標) (テノホビルジソプロキシルフマレート及びエムトリシタピン; TDF+FTC); DISCOVY (登録商標) (テノホビルアラフェナミド及びエムトリシタピン); ODEFSEY (登録商標) (テノホビルアラフェナミド、エムトリシタピン、及びリルピピリン); GENVOYA (登録商標) (テノホビルアラフェナミド、エムトリシタピン、コピシタット、及びエルビテグラビル); アデホビル; アデホビルジピボキシル; コピシタット; エムトリシタピン; テノホビル; テノホビルジソプロキシル; テノホビルジソプロキシルフマル酸塩; テノホビルアラフェナミド; テノホビルアラフェナミドヘミフマレート; TRIUMEQ (登録商標) (ドルテグラビル、アバカビル、及びラミブジン); ドルテグラビル、アバカビル硫酸塩、及びラミブジン; ラルテグラビル; ラルテグラビル及びラミブジン; マラビロク; エンプビルチド; ALUVIA (登録商標) (KALETRA (登録商標)); ロピナビル及びリトナビル); COMBIVIR (登録商標) (ジドブジン及びラミブジン; AZT+3TC); EPZICOM (登録商標) (LIVEXA (登録商標)); アバカビル硫酸塩及びラミブジン; ABC+3TC); TRIZIVIR (登録商標) (アバカビル硫酸塩、ジドブジン、及びラミブジン; ABC+AZT+3TC); リルピピリン; リルピピリン塩酸塩; アタザナビル硫酸塩及びコピシタット; アタザナビル及びコピシタット; ダルナビル及びコピシタット; アタザナビル; アタザナビル硫酸塩; ドルテグラビル; エルビテグラビル; リトナビル; アタザナビル硫酸塩及びリトナビル; ダルナビル; ラミブジン; プロラスチン; ホサンプレナビル; ホサンプレナビルカルシウムエファピレンツ; エトラピリン; ネルフィナビル; ネルフィナビルメシル酸塩; インターフェロン; ジダノシン; スタブジン; インジナビル; インジナビル硫酸塩; テノホビル及びラミブジン; ジドブジン; ネビラピン; サキナビル; サキナビルメシル酸塩; アルデスロイキン; ザルシタピン; チプラナビル; アンプレナビル; デラビルジン; デラビルジンメシル酸塩; Radha-108 (レセプトール); ラミブジン及びテノホビルジソプロキシルフマレート; エファピレンツ、ラミブジン、及びテノホビルジソプロキシルフマレート; ホスファジド; ラミブジン、ネビラピン、及びジドブジン; アバカビル、及びアバカビル硫酸塩から選択される1つ、2つ、3つ、4つ、又はそれ以上の追加の治療薬と組み合わせられる。

10

20

【0210】

30

上記に列挙した追加の治療薬は、上記に列挙したクラスのうちの2つ以上に含まれ得ることが、当業者には理解されるであろう。特定のクラスは、それらのクラスに列挙されるこれらの化合物の官能性を制限することを意図していない。

【0211】

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

40

【0212】

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

50

又はテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせられる。

【0213】

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

【0214】

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

10

【0215】

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

【0216】

本明細書に開示される化合物（例えば、式I、Ia、Ib、Ic、Id、又はIIの任意の化合物）は、1つ以上の追加の治療薬と、式I、Ia、Ib、Ic、Id、又はIIの化合物の任意の投与量（例えば、1mg～500mgの化合物）で組み合わせてもよい。

20

【0217】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、5～30mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、又はテノホビルアラフェナミド、及び200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、5～10、5～15、5～20、5～25、25～30、20～30、15～30、又は10～30mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、又はテノホビルアラフェナミド、及び200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、10mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、又はテノホビルアラフェナミド、及び200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、25mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、又はテノホビルアラフェナミド、及び200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。本明細書に開示される化合物（例えば、式Iの化合物）は、本明細書で提供される薬剤と、投与量の各組み合わせが具体的かつ個々に列挙されている場合と同じく、化合物の任意の投与量（例えば、1mg～500mgの化合物）で組み合わせられてもよい。

30

【0218】

ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、200～400mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、又はテノホビルジソプロキシル、及び200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、200～250、200～300、200～350、250～350、250～400、350～400、300～400、又は250～400mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩、又はテノホビルジソプロキシル、及び200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書に開示される化合物、又はその薬学的に許容される塩は、300mgのテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフ

40

50

マル酸塩、又はテノホビルジソプロキシル、及び200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。本明細書に開示される化合物（例えば、式Iの化合物）は、本明細書で提供される薬剤と、投与量の各組み合わせが具体的かつ個々に列挙されている場合と同じく、化合物の任意の投与量（例えば、1mg～500mgの化合物）で組み合わせられてもよい。

【0219】

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

受胎調節（避妊）併用療法

【0220】

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

遺伝子療法及び細胞療法

【0221】

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

【0222】

樹状細胞療法の例には、AGS-004が挙げられる。

【0223】

CCR5遺伝子編集薬の例、例えば、SB-728T。

【0224】

CCR5遺伝子阻害剤の例、例えば、Cal-1。

【0225】

C34-CCR5/C34-CXCR4発現CD4陽性T細胞。

【0226】

AGT-103形質導入自己T細胞療法。

【0227】

AAV-eCD4-Ig遺伝子療法。

遺伝子エディタ

【0228】

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

【0229】

HIV標的化CRISPR/Cas9系の例には、EBT-101が挙げられる。

CAR-T細胞療法

【0230】

キメラ抗原受容体（CAR）を発現するように操作された免疫エフェクター細胞の集団、ここで、CARはHIV抗原結合ドメインを含む。HIV抗原は、HIVエンベロープタンパク質又はその一部、gp120又はその一部、gp120上のCD4結合部位、gp120上のCD4誘導結合部位、gp120上のNグリカン、gp120のV2、gp

10

20

30

40

50

4 1 上の膜近位領域を含む。免疫エフェクター細胞は、T細胞又はNK細胞である。いくつかの実施形態では、T細胞は、CD4 + T細胞、CD8 + T細胞、又はこれらの組み合わせである。細胞は、自家であることも同種異系であることもできる。

【0231】

HIV CAR-Tの例には、VC-CAR-T、抗CD4 CART細胞療法、CD4 CAR及びC46ペプチドを発現するように遺伝子操作された自己造血幹細胞が含まれる。TCR-T細胞療法

【0232】

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

10

【実施例】

【0233】

VII. 実施例

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

20

【0234】

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

【0235】

以下の実施例の説明において、特定の実施形態を記載する。これらの実施形態は、当業者が本開示のある特定の実施形態を実施することを可能にするために十分に詳細に記載する。他の実施形態を利用することができ、本開示の範囲から逸脱することなく、論理的変更及び他の変更を行うことができる。したがって、以下の説明は、本開示の範囲を限定することを意図するものではない。

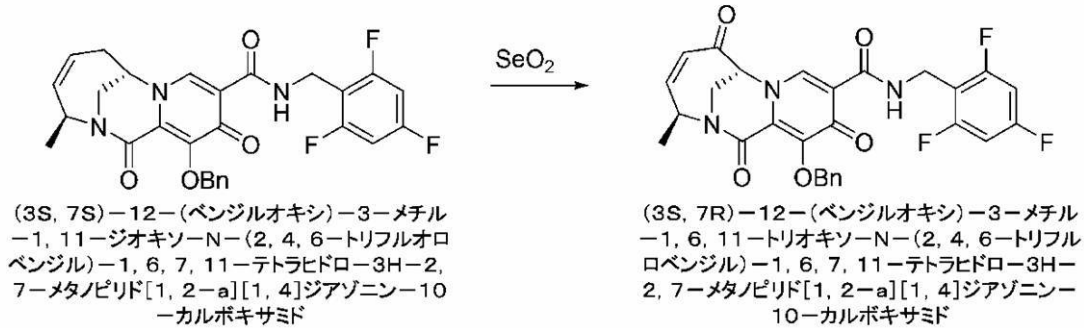
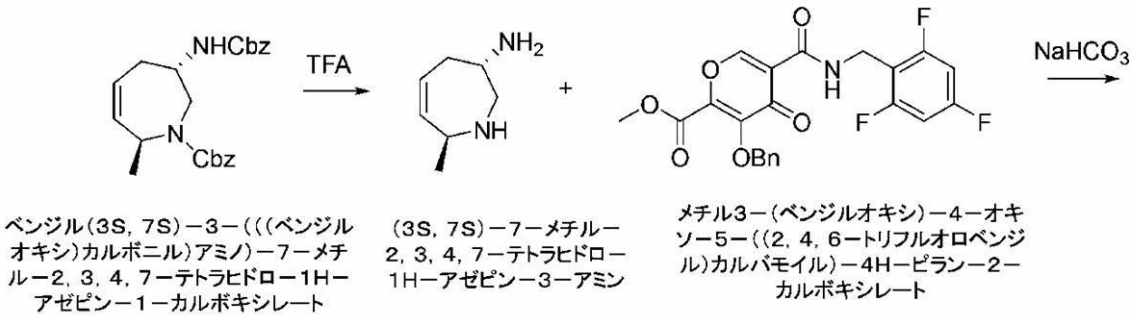
30

中間体A：(3S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

40

50

【化 2 9】



(3S,7S)-7-メチル-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-3-アミンの合成:

【0236】

トリフルオロ酢酸(20 mL)をベンジル(3S,7S)-3-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-7-メチル-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボキシレート(6.2 g、15.7 mmol)に添加し、反応物を100 に4時間加熱した。反応混合物を濃縮し、粗製物を次の工程で直接使用した。

(3S,7S)-12-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1,11-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1,6,7,11-テトラヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミドの合成:

【0237】

メタノール(300 mL)及び水(30 mL)を、メチル3-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-5-((2,4,6-トリフルオロベンジル)カルバモイル)-4H-ピラン-2-カルボキシレート(6.75 g、15.7 mmol)及び(3S,7S)-7-メチル-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-3-アミン(前工程の反応粗製物)に添加した。室温で、NaHCO₃(13.2 g、157 mmol)を反応混合物に添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで60 に5時間加熱した。反応混合物を濃縮し、次いで酢酸エチルを添加し、飽和塩化アンモニウム溶液で洗浄した。有機層を濃縮し、シリカクロマトグラフィー(0~10% MeOH/DCMで溶出)によって精製して、(3S,7S)-12-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1,11-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1,6,7,11-テトラヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミドを得た。MS(m/z)524.11[M+H]⁺。

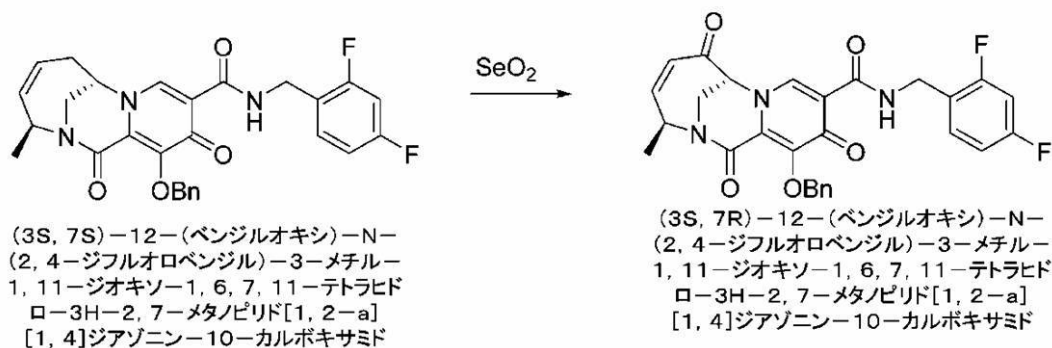
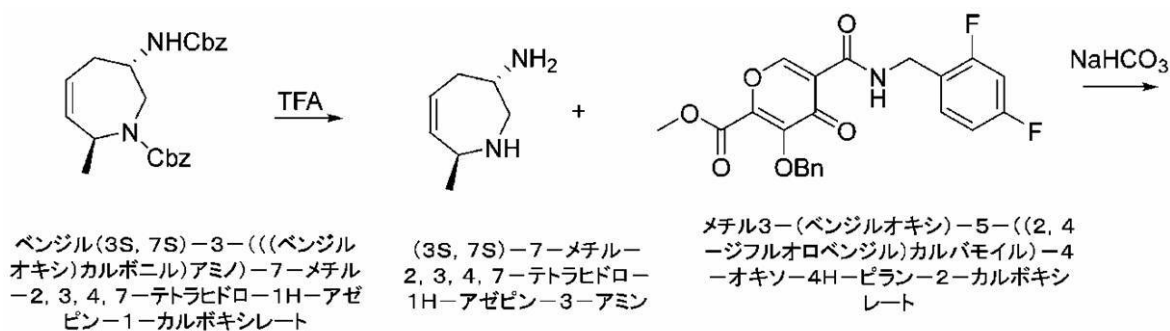
(3S,7R)-12-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1,6,11-トリオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1,6,7,11-テトラヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミドの合成:

【0238】

二酸化セレン(17.4 g、157 mmol)を、ジオキサン(160 mL)中の(3S,7S)-12-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1,11-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1,6,7,11-テトラヒドロ-3H-2,7-メ

タノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミド(前工程の生成物、15.7mmol)に添加した。次いで、反応物を105℃に一晩加熱した。反応混合物を冷却し、固体を濾別した。濾液を酢酸エチル及び飽和塩化アンモニウム溶液を用いて抽出した。有機層を濃縮し、シリカクロマトグラフィー(40~100%酢酸エチル/ヘキサンで溶出)によって精製して、(3S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1, 6, 11-トリオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1, 6, 7, 11-テトラヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミドを得た。MS(m/z)538.095[M+H]⁺。

中間体B:(3S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-3-メチル-1, 6, 11-トリオキソ-1, 6, 7, 11-テトラヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミド【化30】



【0239】

メチル3-(ベンジルオキシ)-5-((2, 4-ジフルオロベンジル)カルバモイル)-4-オキソ-4H-ピラン-2-カルボキシレートを第2工程で使用したことを除き、(3S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-3-メチル-1, 6, 11-トリオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1, 6, 7, 11-テトラヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミド(中間体A)の製造方法に従って、この中間体を調製した。MS(m/z):520.200[M+H]⁺。

実施例1:(3S, 6S, 7R)-12-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メチル-1, 11-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1, 4, 5, 6, 7, 11-ヘキサヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミド

10

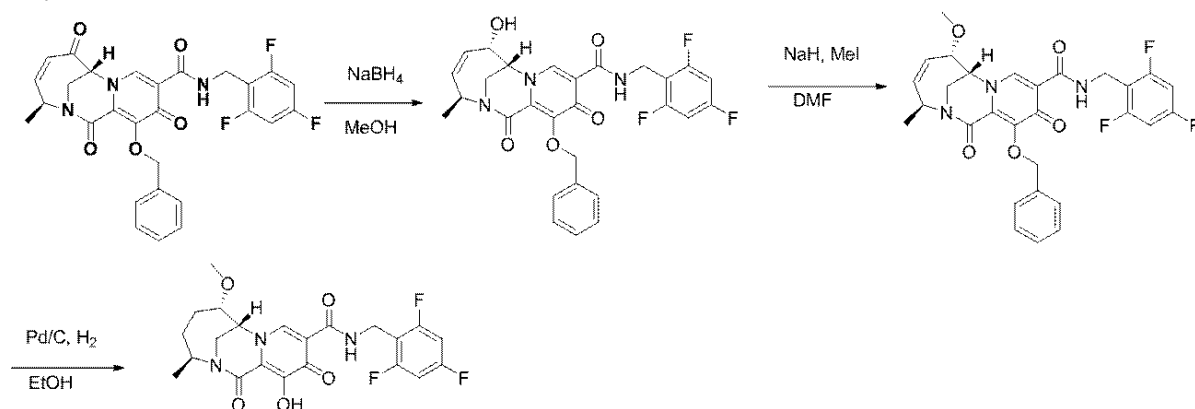
20

30

40

50

【化 3 1】



(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製:

【0240】

メタノール(5 mL)中の(3S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド(中間体A)(122 mg、0.227 mmol)の溶液に、塩化セリウム(III)七水和物(85 mg、0.227 mmol)を添加した。次いで、混合物に水素化ホウ素ナトリウム(2.1 mg、0.057 mmol)を0 でゆっくり添加した。5分後、飽和NaHCO₃溶液を添加することによって反応物をクエンチし、DCMで抽出した。有機相を分離して濃縮した。次いで残渣をDCM中に溶解し、食塩水で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、精製することなく更に使用した。

(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製:

【0241】

DMF(1 mL)中の(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド(16 mg、0.030 mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(1.8 mg、0.045 mmol、60%)及びヨードメタン(2.8 μL、0.045 mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。飽和NaHCO₃を添加することによって反応物をクエンチし、EtOAcで抽出し、有機相を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、得られた生成物を更に精製することなく次の工程で使用した。

(3S, 6S, 7R) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製:

【0242】

エタノール(1 mL)中の(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド(15 mg、0.018 mmol)の溶液に、炭

10

20

30

40

50

素担持パラジウム (1 0 m g) を添加した。反応物を H₂ バルーン下で 3 0 分間攪拌した。反応物をセライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣を逆相 H P L C クロマトグラフィー (0 . 1 % T F A を含む 5 ~ 1 0 0 % アセトニトリル / 水で溶出) によって精製して、表題生成物を得た。MS (m / z) 4 6 6 . 2 [M + H]⁺。¹H NMR (4 0 0 M H z , メタノール - d₄) 8 . 3 4 (s , 1 H) , 6 . 9 8 - 6 . 8 5 (m , 2 H) , 4 . 7 4 (s , 1 H) , 4 . 6 8 (s , 2 H) , 4 . 6 6 - 4 . 5 8 (m , 1 H) , 3 . 8 0 - 3 . 6 9 (m , 2 H) , 3 . 5 5 (d , J = 1 1 . 8 H z , 1 H) , 3 . 4 6 (s , 3 H) , 2 . 1 8 - 1 . 9 9 (m , 3 H) , 1 . 6 1 - 1 . 4 9 (m , 1 H) , 1 . 2 8 (d , J = 6 . 7 H z , 3 H) , 1 . 0 0 (d t , J = 1 4 . 9 , 1 1 . 6 H z , 1 H) 。

10

実施例 2 : (3 S , 6 S , 7 R) - 6 , 1 2 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 1 , 1 1 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 1 1 - ヘキサヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 1 0 - カルボキサミド

【 0 2 4 3 】

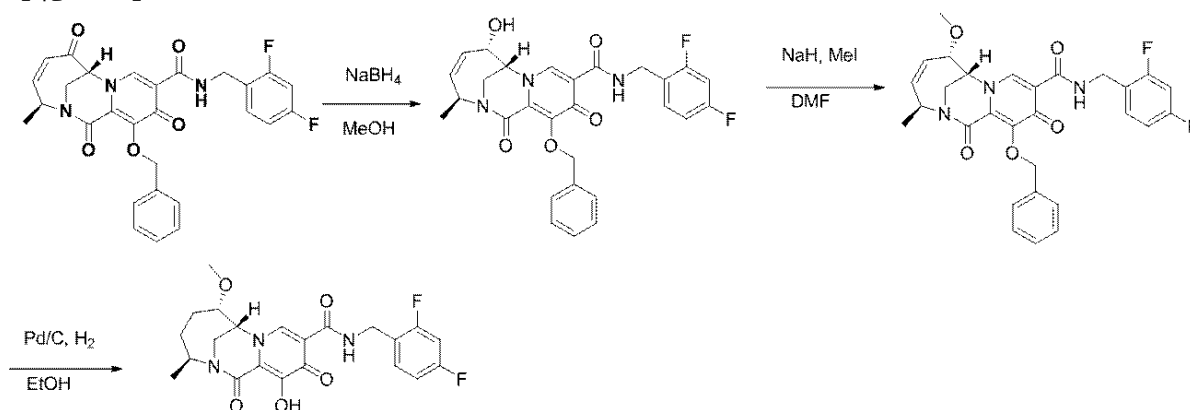
エタノール (1 m L) 中の (3 S , 6 S , 7 R) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 , 1 1 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 6 , 7 , 1 1 - テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 1 0 - カルボキサミド (1 0 m g , 0 . 0 1 8 m m o l) の溶液に、パラジウム炭素 (1 0 m g) を添加した。反応物を H₂ バルーン下で 3 0 分間攪拌した。反応物をセライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣を逆相 H P L C クロマトグラフィー (0 . 1 % T F A を含む 5 ~ 1 0 0 % アセトニトリル / 水で溶出) によって精製して、表題生成物を得た。MS (m / z) 4 5 2 . 3 [M + H]⁺。¹H NMR (4 0 0 M H z , メタノール - d₄) 8 . 4 0 (s , 1 H) , 6 . 9 8 - 6 . 8 6 (m , 2 H) , 4 . 6 8 (s , 2 H) , 4 . 6 7 - 4 . 6 0 (m , 1 H) , 4 . 5 6 (s , 1 H) , 4 . 0 2 - 3 . 9 0 (m , 1 H) , 3 . 7 5 (s , 2 H) , 2 . 0 7 (d t , J = 1 4 . 5 , 7 . 1 H z , 1 H) , 1 . 8 1 (d d d , J = 1 4 . 8 , 7 . 6 , 3 . 8 H z , 1 H) , 1 . 5 9 (d t , J = 1 5 . 0 , 1 1 . 3 H z , 1 H) , 1 . 2 8 (d , J = 6 . 7 H z , 3 H) , 1 . 1 9 (d t , J = 1 4 . 8 , 1 1 . 7 H z , 1 H) 。

20

実施例 3 : (3 S , 6 S , 7 R) - N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 1 2 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 1 1 - ヘキサヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 1 0 - カルボキサミド

30

【 化 3 2 】



40

【 0 2 4 4 】

(3 S , 7 R) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1 , 6 , 1 1 - トリオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 6 , 7 , 1 1 - テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 1 0 - カルボキサミド (中間体 A) の代わりに、(3 S , 7 R) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - N - (2 , 4 - ジ

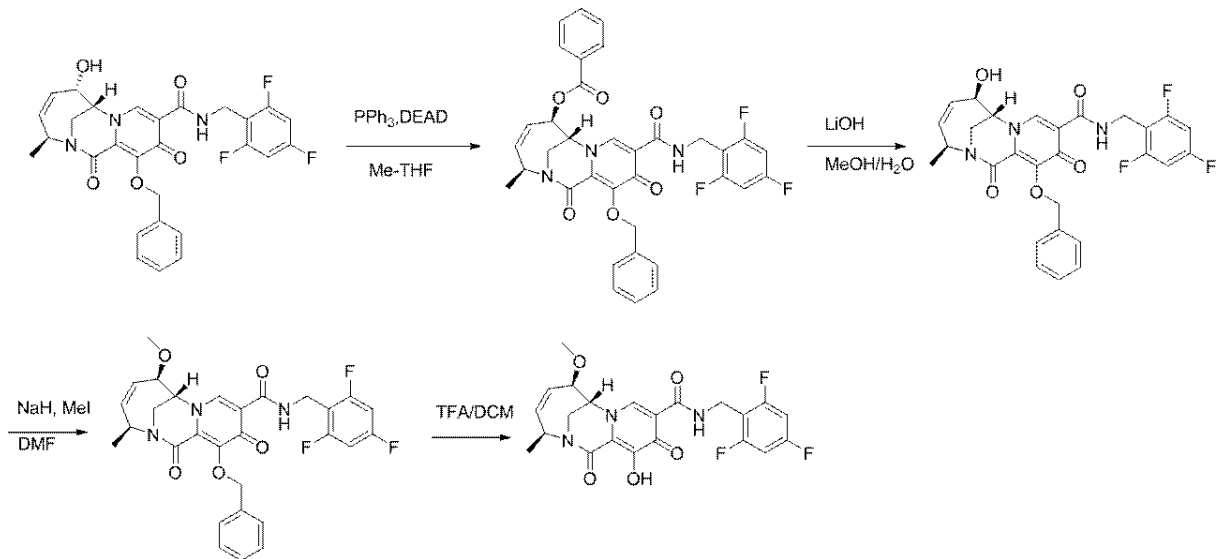
50

フルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (中間体 B) を使用したことを除いて、実施例 1 と同様にして、(3 S, 6 S, 7 R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを製造した。MS (m / z) 448.2 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8.37 (s, 1 H), 7.45 (q, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.09 - 6.88 (m, 2 H), 4.65 (s, 4 H), 3.75 (s, 2 H), 3.56 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 2.18 - 1.98 (m, 2 H), 1.54 (dd, J = 25.7, 11.4 Hz, 1 H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.01 (q, J = 12.1 Hz, 1 H)。

10

実施例 4 : (3 S, 6 R, 7 R) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

【化 3 3】



20

30

(3 S, 6 R, 7 R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 10 - ((2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) カルバモイル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 6 - イルベンゾエートの調製 :

【 0 2 4 5 】

Me - THF (3 mL) 中の (3 S, 6 S, 7 R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (29 mg, 0.054 mmol) の溶液に、安息香酸 (16 mg, 0.134 mmol)、トリフェニルホスフィン (35 mg, 0.134 mmol)、及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル (27.2 mg, 0.134 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄し、有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0 ~ 100 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、表題生成物 (30 mg) を得た。

40

(3 S, 6 R, 7 R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 -

50

カルボキサミドの調製：

【0246】

MeOH (2 mL) 及び H₂O (0.5 mL) 中の (3S, 6R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 10 - ((2, 4, 6 - トリフルオロベンジル)カルバモイル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 6 - イルベンゾエート (30 mg, 0.047 mmol)、LiOH · H₂O (5.6 mg, 0.233 mmol) の反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を食塩水で洗浄し、EtOAc で抽出し、有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、精製することなく次の工程で使用した。

10

(3S, 6R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製：

【0247】

DMF (1 mL) 中の (3S, 6R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (20 mg, 0.037 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (1.8 mg, 0.045 mmol, 60%) 及びヨードメタン (3.5 μL, 0.056 mmol) を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。飽和 NaHCO₃ を添加することによって反応物をクエンチし、EtOAc で抽出し、有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、精製することなく次の工程に進む。

20

(3S, 6R, 7R) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製：

【0248】

DCM (1 mL) 及び TFA (1 mL) 中の (3S, 6R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を逆相 HPLC クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5 ~ 100% アセトニトリル / 水で溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 464.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8.45 (s, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 5.77 (dt, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 5.56 (ddd, J = 11.9, 2.7, 1.7 Hz, 1H), 5.33 (dq, J = 7.6, 2.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.27 (dq, J = 5.7, 3.0 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

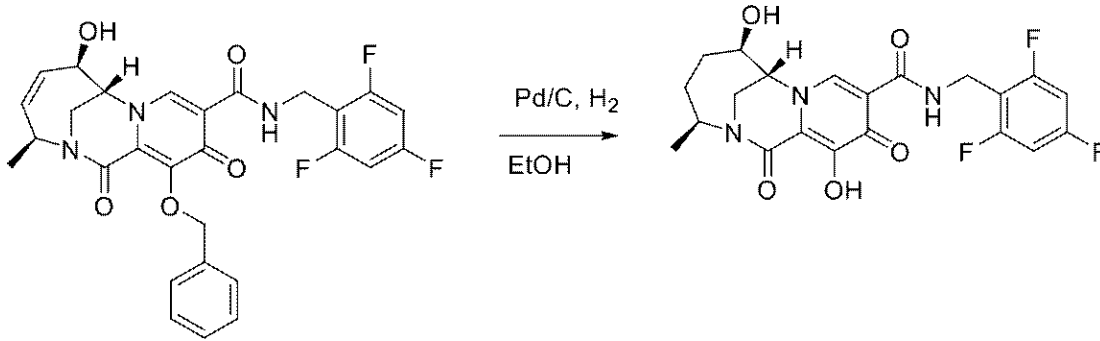
30

40

実施例 5：(3S, 6R, 7R) - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

50

【化34】



10

【0249】

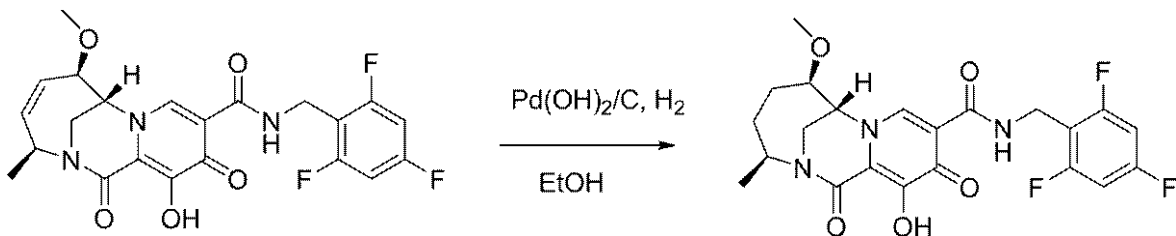
エタノール(1 mL)中の(3S, 6R, 7R)-12-ヒドロキシ-6-ヒドロキシ-3-メチル-1, 11-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1, 6, 7, 11-テトラヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミド(10 mg, 0.018 mmol)の溶液に、パラジウム炭素(10 mg)を添加した。反応物をH₂バルーン下で30分間攪拌した。反応物をセライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣を逆相HPLCクロマトグラフィー(0.1% TFAを含む5~100%アセトニトリル/水で溶出)によって精製して、表題生成物を得た。MS(m/z) 452.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) 8.46(s, 1H), 6.99-6.85(m, 2H), 4.68(s, 2H), 4.58(dt, J=10.7, 6.5 Hz, 1H), 4.40(s, 1H), 4.04(d, J=3.9 Hz, 1H), 3.81(d, J=14.8 Hz, 1H), 3.69(d, J=14.7 Hz, 1H), 2.01(dd, J=14.5, 11.3 Hz, 1H), 1.95-1.79(m, 2H), 1.38-1.30(m, 1H), 1.29(d, J=6.6 Hz, 3H)。

20

実施例6: (3S, 6R, 7R)-12-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メチル-1, 11-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1, 4, 5, 6, 7, 11-ヘキサヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミド

30

【化35】



【0250】

EtOH(2 mL)中の(3S, 6R, 7R)-12-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メチル-1, 11-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1, 6, 7, 11-テトラヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミド(実施例4)(18 mg, 0.039 mmol)の溶液に、Pd(OH)₂/C(10 mg)を添加した。H₂バルーンを取り付けて、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー(0.1% TFAを含む5~100%アセトニトリル/水で溶出)によって精製して、表題生成物を得た。MS(m/z) 466.2 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) 8.37(s, 1H), 7.45(q, J=7.8 Hz, 1H), 7.09-6.88(m, 2H), 4.65(s, 4H), 3.75(s, 2H), 3.56(d, J=11.1 Hz, 1H), 3.46(s, 3H)

40

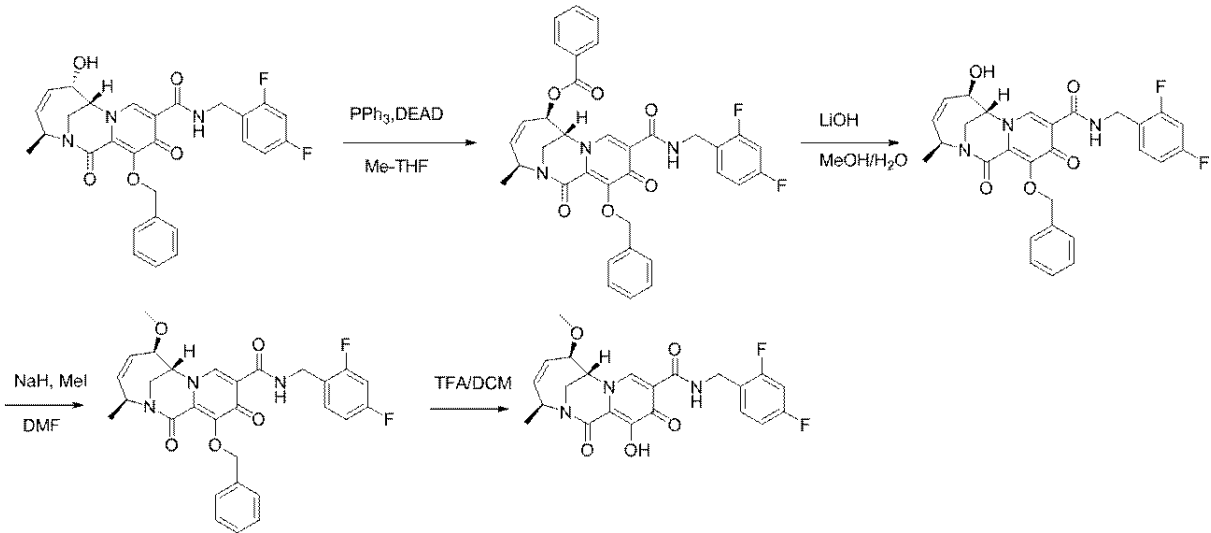
50

, 2.18 - 1.98 (m, 2H), 1.54 (dd, J = 25.7, 11.4 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.01 (q, J = 12.1 Hz, 1H). ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.51 (s, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.66 - 4.50 (m, 2H), 3.75 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.09 (dt, J = 15.0, 4.6 Hz, 1H), 1.86 (td, J = 9.6, 2.7 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24 - 1.15 (m, 1H).

実施例 7 : (3S, 6R, 7R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

10

【化 3 6】



20

【0251】

(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの代わりに、(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (実施例 3 を参照のこと) を使用したことを除き、(3S, 6R, 7R) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (実施例 4) を調製するのと同様の方法で、(3S, 6R, 7R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを製造した。MS (m/z) 446.2 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.47 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 2H), 5.77 (dt, J = 11.8, 2.8 Hz, 1H), 5.56 (ddd, J = 11.8, 2.7, 1.7 Hz, 1H), 5.34 (dq, J = 7.4, 2.8 Hz, 1H), 4.67 - 4.56 (m, 3H), 4.29 (dq, J = 5.6, 2.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 14.4, 3.0 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

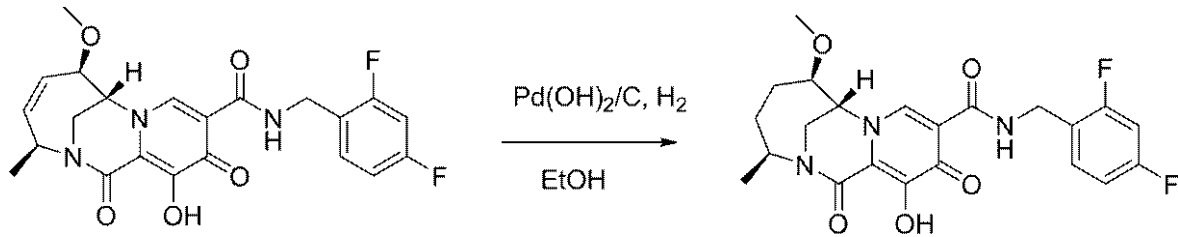
30

40

50

実施例 8 : (3S, 6R, 7R) - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

【化 37】



10

【0252】

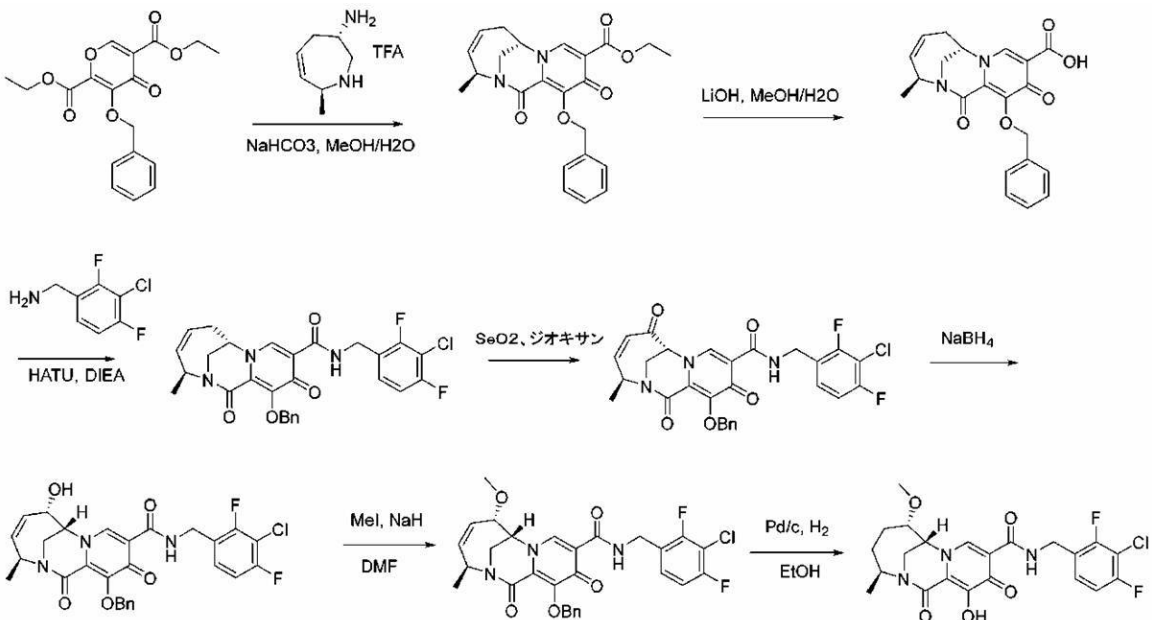
EtOH (2 mL) 中の (3S, 6R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (実施例 7) (20 mg, 0.045 mmol) の溶液に、Pd(OH)₂/C (7 mg) を添加した。H₂ バルーンを取り付けて、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFA を含む 5~100% アセトニトリル/水で溶出) によって精製して、表題生成物を得た。MS (m/z) 448.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.53 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 6.97 (dddd, J = 12.6, 11.1, 8.9, 2.6 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.62 - 4.52 (m, 2H), 3.80 - 3.59 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.10 (dt, J = 15.1, 4.6 Hz, 1H), 1.85 (tt, J = 9.4, 5.2 Hz, 2H), 1.36 - 1.16 (m, 4H)。

20

実施例 9 : (3S, 6S, 7R) - N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

30

【化 38】



40

エチル (3S, 7S) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ

50

- 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキシレートの調製:

【 0 2 5 3 】

MeOH (10 mL) 及び水 (2 mL) 中の (3 S, 7 S) - 7 - メチル - 2, 3, 4, 7 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピン - 3 - アミン (0.39 g、3.1 mmol)、(ジエチル 3 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソ - 4 H - ピラン - 2, 5 - ジカルボキシレート (1.07 g、3.09 mmol)、及び重炭酸ナトリウム (2.6 g、30.9 mmol) の反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を 60 で 8 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、濃縮した。残渣を水で洗浄し、EtOAc で抽出した。有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0 ~ 100 % ヘキサン / EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより、表題化合物を得た。

10

(3 S, 7 S) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボン酸の調製:

【 0 2 5 4 】

MeOH (5 mL) 中のエチル (3 S, 7 S) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキシレート (1.02 g、2.5 mmol) 及び水酸化ナトリウム (2 N、3.75 mL) の反応混合物を 60 で 1 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、濃縮した。残渣を水に溶解し、HCl を用いて pH を 4 に調整し、EtOAc で抽出した。有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、更に精製することなく次の反応で使用した。

20

(3 S, 7 S) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製:

【 0 2 5 5 】

DCM (10 mL) 中の (3 S, 7 S) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボン酸 (0.88 g、2.31 mmol) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (1.61 mL、9.25 mmol) 及び 2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) (0.88 g、2.31 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ で洗浄し、EtOAc で抽出し、有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0 ~ 100 % ヘキサン / EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。

30

(3 S, 7 R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製:

40

【 0 2 5 6 】

ジオキサンの (3 S, 7 S) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (0.48 g、0.89 mmol) 及び二酸化セレン (0.986 g、8.9 mmol) の反応混合物を 100 で一晩攪拌した。反応混合物を冷却し、濾過して固体を除去した。濾液を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0 ~ 100 % ヘキサン / EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得た。

50

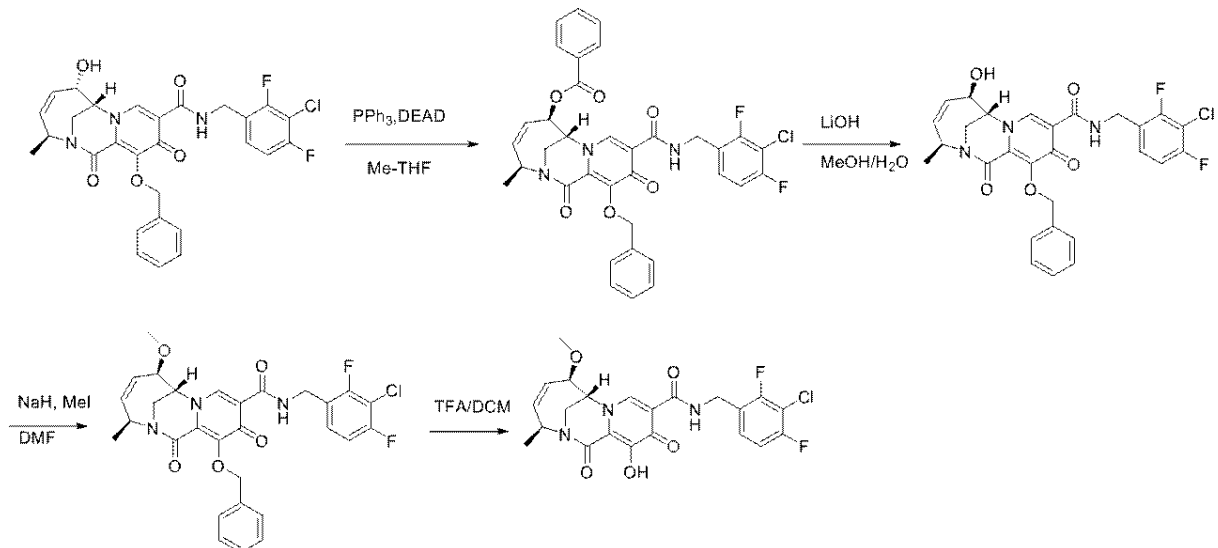
(3S, 6S, 7R) - N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製:

【0257】

(3S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド(中間体A)の代わりに、(3S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを使用したことを除いて、実施例1を製造するのと同様の方法で、(3S, 6S, 7R) - N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを調製した。MS (m/z) 482.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8.35 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.71 - 4.57 (m, 3H), 3.83 - 3.67 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.18 - 1.98 (m, 3H), 1.54 (dt, J = 14.4, 11.2 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (dt, J = 14.9, 11.7 Hz, 1H)。

実施例10: (3S, 6R, 7R) - N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

【化39】



【0258】

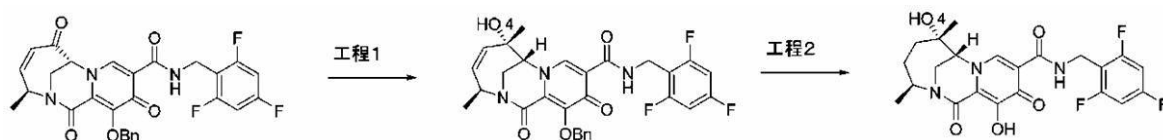
(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの代わりに、(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを使用したことを除いて、実施例4を製

造するのと同様の方法で、(3S, 6R, 7R) - N - (3 - クロロ - 2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを調製した。MS (m/z) 480.2 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル - d₃) 10.38 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.39 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 1H), 5.72 (dq, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 5.63 - 5.48 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.73 - 4.60 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.01 (dd, J = 14.4, 2.9 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

10

実施例 11. (3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

【化 40】



20

(3S, 6S, 7R) - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

【0259】

(3S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (132 mg、0.246 mmol) を無水 THF (3.0 mL) に溶解し、得られた混合物を -20 に冷却した。この攪拌した冷混合物に、臭化メチルマグネシウムの 3.0 M エーテル溶液 (0.41 mL、1.23 mmol) を添加した。20 分間攪拌した後、反応物を飽和 NH₄Cl でクエンチした。反応物を EtOAc で抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた生成物を順相クロマトグラフィー (4 g シリカゲル、0 ~ 100% EtOAc / ヘキサン) によって精製した。LCMS - ESI⁺ (m/z): C₂₉H₂₆F₃N₃O₅ の H⁺ 計算値、理論値: 553.18、実測値: 553.95。

30

(1R, 10S, 13S) - 6, 13 - ジヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 5, 8 - ジオキソ - N - [(2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)メチル] - 2, 9 - ジアザトリシクロ[7.4.1.02,7]テトラデカ - 3, 6 - ジエン - 4 - カルボキサミドの合成:

40

【0260】

(3S, 6S, 7R) - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (20.0 mg、0.0361 mmol) を室温で MeOH (15.0 mL) に溶解し、7 mg の 20% Pd(OH)₂/C (50 wt% 水) で処理した。混合物を脱気し、水素で 3 回フラッシュした後、これを水素バルーン下で一晩水素化した。次いで、反応物を脱気し、窒素でフラッシュし、セライトのパッドを通して濾過し、濃縮し、得られた残渣を DMF に再溶解し、濾過し、逆相 HPLC によって精製した。LCMS - ESI

50

I + (m/z) : C₂₂H₂₂F₃N₃O₅ の H⁺ 計算値、理論値 465.15、実測値 : 466.24。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.95 (s, 1H), 10.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.62 - 4.41 (m, 3H), 4.26 (s, 1H), 3.66 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.41 (dd, J = 14.6, 7.7 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 4H)。

実施例 12 : [(3S, 6S, 7R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド]

10

【0261】

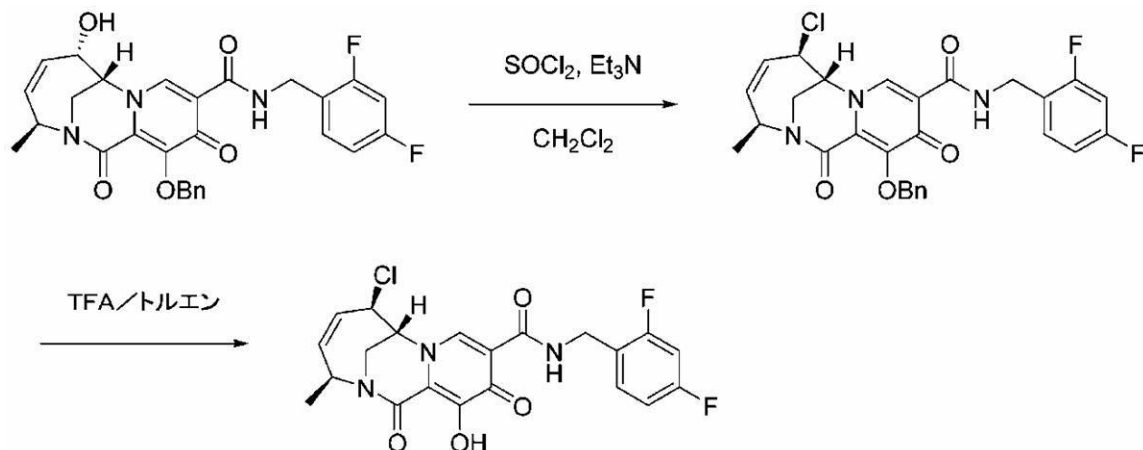
工程 1 において、(3S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの代わりに、(3S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを使用したことを除いて、実施例 11 の合成と同じ手順に従うことによって、この化合物を調製した。立体化学は確認しなかった。LCMS - ESI + (m/z) : C₂₂H₂₃F₂N₃O₅ の H⁺ 計算値、理論値 : 447.16、実測値 : 448.22。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.98 (s, 1H), 10.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.7, 6.7 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 10.6, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 5.03 - 4.83 (m, 1H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.47 (dt, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.67 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 1.87 (dt, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 1.42 (dd, J = 14.4, 7.7 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.25 - 1.12 (m, 4H)。

20

実施例 13 : (3S, 6R, 7R) - 6 - クロロ - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製

30

【化 4 1】



40

(3S, 6R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - クロロ - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサ

50

ミドの調製：

【0262】

N₂下のDCM(27mL)中の(3S, 6S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-3-メチル-1, 11-ジオキソ-1, 6, 7, 11-テトラヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミド(110mg, 0.211mmol)の溶液に、トリエチルアミン(1.18mL, 8.44mmol)及び塩化チオニル(0.615mL, 8.44mmol)を添加した。5分後、飽和NaHCO₃溶液を添加することによって反応物をクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、溶媒系としてDCM/MeOH(1:0.95:5.8:2勾配)を使用するシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、(3S, 6R, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-3-メチル-1, 11-ジオキソ-1, 6, 7, 11-テトラヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミドを赤色/褐色固体(111mg, 98%)として得た。

10

(3S, 6R, 7R)-6-クロロ-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-12-ヒドロキシ-3-メチル-1, 11-ジオキソ-1, 6, 7, 11-テトラヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミドの調製：

【0263】

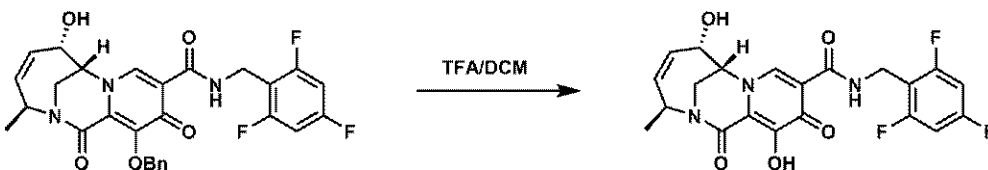
トルエン/TFA(1:1)(10mL)中の(3S, 6R, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-6-クロロ-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-3-メチル-1, 11-ジオキソ-1, 6, 7, 11-テトラヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミド(63mg, 0.116mmol)の溶液を室温で2.75時間撹拌した。pHが7より高くなるまで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で反応物をクエンチした。EtOAcを添加し、層を分離した。水層をEtOAcで洗浄した。次いで、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、逆相HPLCクロマトグラフィー(0.1%TFAを含む水中5~100%アセトニトリルで溶出)によって精製して、表題生成物(34mg, 65%)を得た。MS(m/z)450.100[M+H]⁺。1H NMR(400MHz, MeOD) 8.50(s, 1H), 7.46-7.40(m, 1H), 6.99-6.91(m, 2H), 5.76(dt, J=11.9, 3.1Hz, 1H), 5.55(dt, J=11.9, 2.3Hz, 1H), 5.35-5.33(m, 1H), 5.13(s, 1H), 4.98(s, 1H), 4.63(s, 2H), 4.20(d, J=14.5Hz, 1H), 3.73(d, J=14.5Hz, 1H), 1.39(d, J=7.3Hz, 3H)。

20

30

実施例14:(3S, 6S, 7R)-6, 12-ジヒドロキシ-3-メチル-1, 11-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1, 6, 7, 11-テトラヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミド

【化42】



40

【0264】

(3S, 6R, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-3-メチル-1, 11-ジオキソ-N-(2, 4, 6-トリフルオロベンジル)-1, 6, 7, 11-テトラヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミドの代わりに、(3S, 6S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-6-ヒド

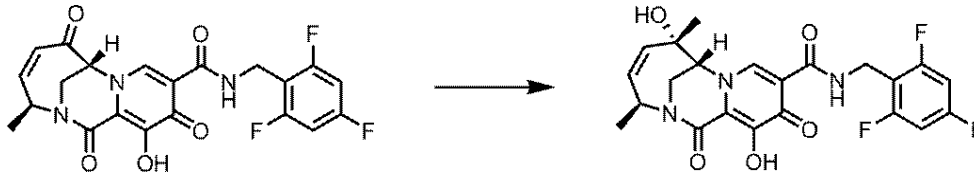
50

ロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (実施例 1 に従って調製) を使用することを除いて、実施例 4 と同様の様式で、(3 S, 6 S, 7 R) - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを調製した。MS (m / z) 449 . 1 [M + H] ⁺。1 H NMR (400 MHz, MeOD) 8 . 45 (s, 1 H), 6 . 91 (t, J = 8 . 4 Hz, 2 H), 5 . 85 (d d d, J = 11 . 9, 6 . 1, 2 . 3 Hz, 1 H), 5 . 63 (d d, J = 11 . 9, 2 . 7 Hz, 1 H), 5 . 33 (d, J = 7 . 4 Hz, 1 H), 4 . 70 (d, J = 7 . 8 Hz, 2 H), 4 . 4 (m, 1 H), 4 . 05 - 3 . 87 (m, 1 H), 3 . 73 (d, J = 14 . 6 Hz, 1 H), 3 . 03 (m, 2 H), 1 . 39 (d, J = 7 . 3 Hz, 3 H)。

10

実施例 15 : (1 R, 10 S, 13 S) - 6, 13 - ジヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 5, 8 - ジオキソ - N - [(2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) メチル] - 2, 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2, 7] テトラデカ - 3, 6, 11 - トリエン - 4 - カルボキサミドの調製

【化 4 3】



20

【 0 2 6 5】

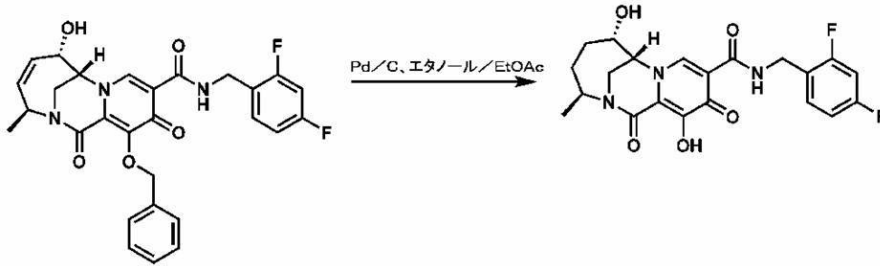
(1 R, 10 S) - 6 - ヒドロキシ - 10 - メチル - 5, 8, 13 - トリオキソ - N - [(2, 4, 6 - トリフルオロフェニル) メチル] - 2, 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2, 7] テトラデカ - 3, 6, 11 - トリエン - 4 - カルボキサミド (15 mg, 0 . 0335 mmol) を THF (0 . 5 mL) に溶解し、- 78 に冷却した。この攪拌した冷混合物に、ジエチルエーテル中の 3 . 0 M MeMgBr (0 . 056 mL, 0 . 168 mmol) を滴加した。得られた混合物を - 78 で 5 分間攪拌し、次いで 0 まで 5 分間加温した。反応物を酢酸でクエンチし、濾過し、逆相分取 HPLC によって精製した。LCMS - ESI + (m / z) : C₂₂H₂₀F₃N₃O₅ の H⁺ 計算値、理論値 : 463 . 14、実測値 : 464 . 02。1 H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10 . 46 (t, J = 5 . 8 Hz, 1 H), 8 . 36 (s, 1 H), 7 . 25 - 7 . 23 (m, 1 H), 7 . 22 - 7 . 19 (m, 2 H), 5 . 54 (d d, J = 11 . 9, 2 . 3 Hz, 1 H), 5 . 39 (d d, J = 11 . 8, 2 . 6 Hz, 1 H), 5 . 18 - 5 . 08 (m, 1 H), 4 . 68 (s, 1 H), 4 . 59 - 4 . 55 (m, 3 H), 3 . 86 (d d, J = 14 . 7, 2 . 6 Hz, 1 H), 3 . 63 (d, J = 14 . 2 Hz, 1 H), 1 . 38 (s, 3 H), 1 . 27 (d, J = 7 . 3 Hz, 3 H)。

30

実施例 16 : (3 S, 6 S, 7 R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

40

【化44】



(3S, 6S, 7R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

10

【0266】

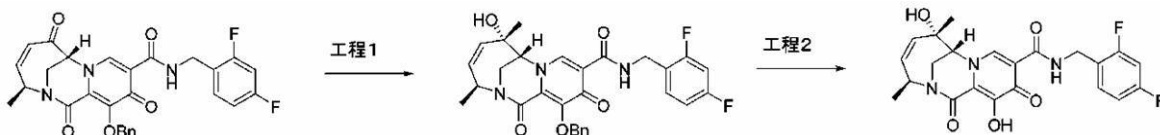
(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (10 mg, 0.019 mmol) を 3 mL のエタノール及び 3 mL の酢酸エチルに溶解し、アルゴン雰囲気下でスパージした。パラジウム炭素 (10 重量%、湿潤) E 101 NE/W (4.08 mg, 0.0038 mmol) を添加した。混合物を水素雰囲気下 (1 気圧、バルーン) でスパージし、2 時間激しく攪拌し、次いでアルゴン雰囲気下でスパージした。それをセライト (登録商標) のパッドを通して濾過した。セライト (登録商標) を無水エタノールで洗浄し、濾液を濃縮乾固した。残渣を RP - HPLC によって精製して、表題化合物を得た。MS (m/z): 434.113 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8.43 (s, 1H), 7.56 - 7.31 (m, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 4.70 - 4.55 (m, 4H), 3.95 (dt, J = 11.8, 4.4 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.82 (ddd, J = 14.7, 7.6, 3.8 Hz, 1H), 1.59 (dt, J = 15.0, 11.3 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.27 - 1.13 (m, 1H)。

20

30

実施例 17: (1R, 10S, 13S) - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 6, 13 - ジヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 5, 8 - ジオキソ - 2, 9 - ジアザトリシクロ[7.4.1.02,7]テトラデカ - 3, 6, 11 - トリエン - 4 - カルボキサミドの調製:

【化45】



40

工程 1: (1R, 10S, 13S) - 6 - ベンジルオキシ - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 13 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 5, 8 - ジオキソ - 2, 9 - ジアザトリシクロ[7.4.1.02,7]テトラデカ - 3, 6, 11 - トリエン - 4 - カルボキサミドの合成:

【0267】

工程 1 において、(3S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの代わりに、(3S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 6, 7, 11 -

50

テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 1 0 - カルボキサミドを使用したことを除き、実施例 1 1 の合成の工程 1 に従って化合物を調製した。LCMS - ESI + (m / z) : C 2 9 H 2 7 F 2 N 3 O 5 の H + 計算値、理論値 : 5 3 5 . 1 9 、実測値 : 5 3 5 . 9 4 。

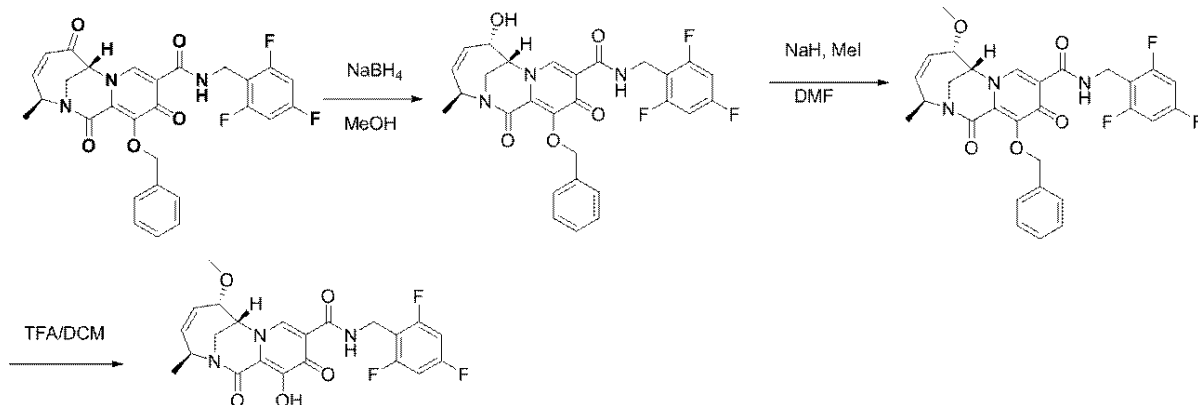
工程 2 : (1 R , 1 0 S , 1 3 S) - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 6 , 1 3 - ジヒドロキシ - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 5 , 8 - ジオキソ - 2 , 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3 , 6 , 1 1 - トリエン - 4 - カルボキサミドの合成 :

【 0 2 6 8 】

工程 1 の (1 R , 1 0 S , 1 3 S) - 6 - ベンジルオキシ - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 1 3 - ヒドロキシ - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 5 , 8 - ジオキソ - 2 , 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3 , 6 , 1 1 - トリエン - 4 - カルボキサミド (1 3 . 0 m g 、 0 . 0 2 4 3 m m o l) を、DCM (0 . 2 m L) 及び TFA (0 . 2 m L) の混合物で室温で 4 時間処理した。反応物を濃縮し、DMF に再溶解し、濾過し、逆相分取 HPLC によって精製した。LCMS - ESI + (m / z) : C 2 2 H 2 1 F 2 N 3 O 5 の H + 計算値、理論値 : 4 4 5 . 1 4 、実測値 : 4 4 6 . 0 4 。¹H NMR (4 0 0 M H z , アセトン - d 6) 1 0 . 5 1 (s , 1 H) , 8 . 3 8 (s , 1 H) , 7 . 4 9 (q , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 0 8 - 6 . 9 5 (m , 2 H) , 6 . 2 5 (s , 1 H) , 5 . 7 4 (d d , J = 1 1 . 9 , 2 . 5 H z , 1 H) , 5 . 5 3 (d d , J = 1 1 . 8 , 2 . 5 H z , 1 H) , 5 . 3 5 - 5 . 2 3 (m , 1 H) , 4 . 7 9 - 4 . 6 9 (m , 2 H) , 4 . 6 3 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 4 . 1 2 (d d , J = 1 4 . 7 , 2 . 7 H z , 1 H) , 3 . 8 5 (d d , J = 1 4 . 6 , 1 . 8 H z , 1 H) , 1 . 6 0 (s , 3 H) , 1 . 3 9 (d , J = 7 . 3 H z , 3 H) 。

実施例 1 8 : (3 S , 6 S , 7 R) - 1 2 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 , 1 1 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 6 , 7 , 1 1 - テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 1 0 - カルボキサミド

【 化 4 6 】



(3 S , 6 S , 7 R) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 , 1 1 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 6 , 7 , 1 1 - テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 1 0 - カルボキサミドの調製 :

【 0 2 6 9 】

メタノール (5 m L) 中の (3 S , 7 R) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1 , 6 , 1 1 - トリオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 6 , 7 , 1 1 - テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 1 0 - カルボキサミド (中間体 A) (1 2 2 m g 、 0 . 2 2 7 m m o l) の溶液に、塩化セリウム (III) 七水和物 (8 5 m g 、 0 . 2 2 7 m m o l) を添加した。次いで、混合物に水素化ホウ素ナトリウム (2 . 1 m g 、 0 . 0 5 7 m m o l) を 0 でゆっくり

添加した。5分後、飽和NaHCO₃溶液を添加することによって反応物をクエンチし、DCMで抽出した。有機相を分離して濃縮した。次いで残渣をDCM中に溶解し、食塩水で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、精製することなく更に使用した。

(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製:

【0270】

DMF (1 mL) 中の (3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (16 mg, 0.030 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (1.8 mg, 0.045 mmol, 60%) 及びヨードメタン (2.8 μL, 0.045 mmol) を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。飽和NaHCO₃を添加することによって反応物をクエンチし、EtOAcで抽出し、有機相を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、得られた生成物を更に精製することなく次の工程で使用した。

10

(3S, 6S, 7R) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製:

20

【0271】

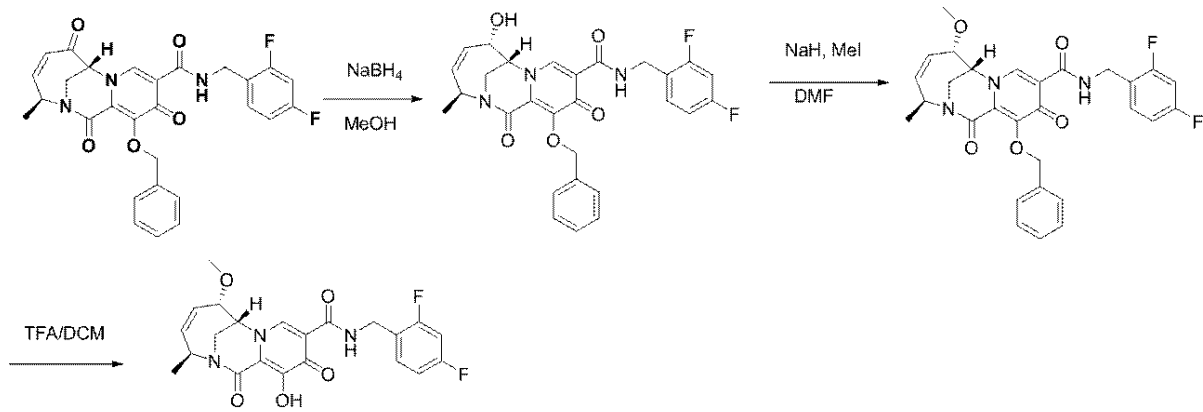
TFA (1 mL) 及びDCM (1 mL) 中の (3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (16 mg, 0.029 mmol) の反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相HPLCクロマトグラフィー (0.1% TFAを含む5~100% アセトニトリル/水で溶出) によって精製して、表題生成物を得た。MS (m/z) 464.16 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8.47 (s, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 2H), 6.00 (ddd, J = 11.6, 6.6, 2.6 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 5.27 (qt, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.29 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 14.6, 2.5 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.39 (d, J = 7.4 Hz, 3H)。

30

実施例 19: (3S, 6S, 7R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

40

【化 4 7】



10

【 0 2 7 2】

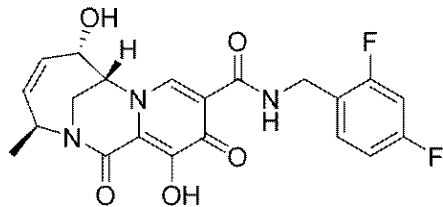
(3*S*, 7*R*) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - *N* - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3*H* - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - *a*][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの代わりに、(3*S*, 7*R*) - 12 - (ベンジルオキシ) - *N* - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3*H* - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - *a*][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを - 10 - カルボキサミドを使用したことを除いて、実施例 18 と同様に、(3*S*, 6*S*, 7*R*) - *N* - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3*H* - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - *a*][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを製造した。MS (*m/z*) 446.22 [*M*+*H*]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール - *d*4) 8.50 (s, 1H), 7.45 (td, *J* = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 2H), 6.00 (ddd, *J* = 11.6, 6.6, 2.6 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 11.7, 2.0 Hz, 1H), 5.28 (tdt, *J* = 7.4, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 14.6, 2.4 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

20

30

実施例 20 : (3*S*, 6*S*, 7*R*) - *N* - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3*H* - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - *a*][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

【化 4 8】



40

【 0 2 7 3】

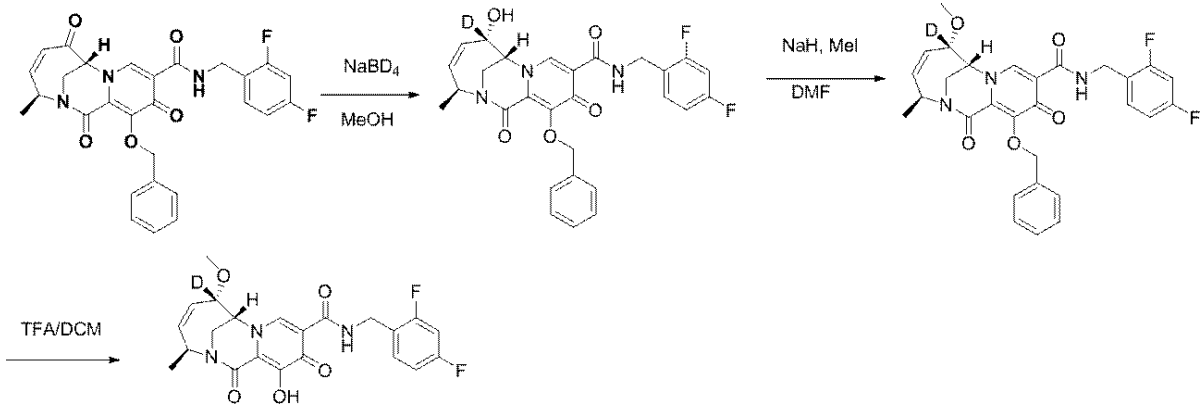
実施例 3 に従って調製した (3*S*, 6*S*, 7*R*) - 12 - (ベンジルオキシ) - *N* - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3*H* - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - *a*][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (10 mg, 0.19 mmol) を 1 mL のトルエン及び 1 mL の TFA に溶解した。これを室温で 1 時間攪拌し、濃縮乾固した。残渣を RP - HPLC によって精製して、表題化合物を得た。MS (*m/z*) : 432.124 [*M*+*H*]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO - *d*6) 10.49 - 10.39 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.41 (td, *J* = 8.7, 6.6 Hz, 1H)

50

, 7.25 (ddd, $J = 10.5, 9.3, 2.6$ Hz, 1H), 7.07 (td, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 5.67 (ddd, $J = 11.9, 5.6, 2.1$ Hz, 1H), 5.57 - 5.48 (m, 2H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.93 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 13.2, 6.2$ Hz, 3H), 3.83 (dd, $J = 14.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 14.7, 2.0$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

実施例 21: (3S, 6S, 7R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 6 - d - 10 - カルボキサミド

【化 49】



【0274】

水素化ホウ素ナトリウム代わりに、重水素化ホウ素ナトリウムを使用したこと、及び (3S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの代わりに、(3S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを使用したことを除き、実施例 18 と同様にして、(3S, 6S, 7R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 6 - d - 10 - カルボキサミドを製造した。MS (m/z) 447.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8.50 (s, 1H), 7.45 (td, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 2H), 6.00 (dd, $J = 11.6, 2.7$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 11.6, 2.0$ Hz, 1H), 5.28 (dddd, $J = 9.9, 7.6, 4.9, 2.5$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.96 (dd, $J = 14.6, 2.7$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

実施例 22: (3S, 6S, 7R) - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 12 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

10

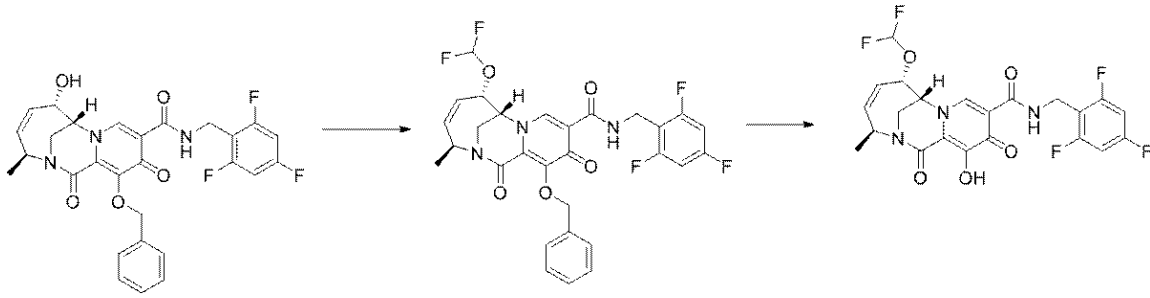
20

30

40

50

【化50】



工程1：(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成：

【0275】

(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (60 mg, 0.11 mmol) を 1 mL のアセトニトリルに溶解し、ヨウ化銅 (4.24 mg, 0.022 mmol) を添加した。混合物を 50 に加熱し、1 mL のアセトニトリル中の 2 - フルオロスルホニル - 2, 2 - ジフルオロ酢酸 (0.017 mL, 0.17 mmol) の溶液を滴加した。反応混合物を 50 で 10 分間加熱した。次いで、0 に冷却し、酢酸エチルを添加し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄した。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を RP - HPLC によって精製して、表題生成物を得た。MS (m/z) : 590.200 [M+H]⁺。

工程2：(3S, 6S, 7R) - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 12 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成：

【0276】

(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (10 mg) を 0.5 mL のトルエン及び 0.5 mL の TFA に溶解し、室温で 1.5 時間攪拌し、次いで溶媒を除去し、RP - HPLC によって精製して、表題生成物を得た。MS (m/z) : 500.100 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 10.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.25 (t, J = 73.1 Hz, 1H), 5.95 - 5.86 (m, 1H), 5.79 (dd, J = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.68 (s, 3H), 3.98 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.41 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

実施例23：(3S, 6S, 7R) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

10

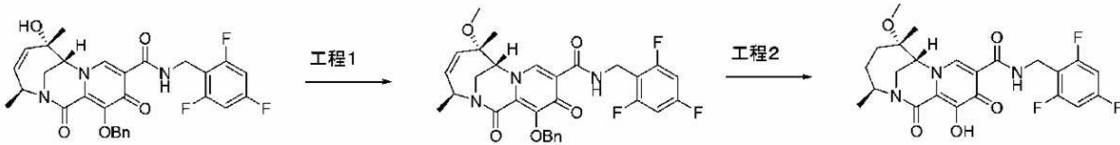
20

30

40

50

【化51】



(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

【0277】

(3S, 6S, 7R) - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (実施例11の工程1の生成物、25 mg、0.045 mmol) を無水DMF (0.90 mL) に溶解し、得られた混合物を0 に冷却した。この攪拌冷混合物に、鉍油中60%水素化ナトリウム (2.6 mg、0.068 mmol)、次いでヨードメタン (10 mg、0.068 mmol) を添加した。5分間攪拌した後、反応物を10%クエン酸水溶液でクエンチした。混合物をEtOAcで抽出し、有機層を水、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液、次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/ヘキサン) により、生成物を得た (立体化学の割り当ては暫定的である)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 6.66 (dd, J = 8.8, 7.5 Hz, 2H), 5.63 (dd, J = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 5.52 - 5.41 (m, 2H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 5.21 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.78 (dd, J = 14.5, 2.9 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 14.5, 1.3 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.29 (d, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS - ESI+ (m/z): C₃₀H₂₈F₃N₃O₅のH+ 計算値、理論値: 568.21、実測値: 568.19。

(3S, 6S, 7R) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

【0278】

(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (20.0 mg、0.035 mmol) を室温でEtOH (1.0 mL) に溶解し、1.2 mgの20% Pd(OH)₂/C (50 wt%水) で処理した。混合物を脱気し、水素で3回フラッシュし、次いで水素雰囲気下で45分間攪拌した。次いで、反応物を脱気し、窒素でフラッシュし、セライトのパッドを通して濾過し、濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール) によって精製して、生成物を得た (立体化学の割り当ては暫定的である)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.48 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.8, 7.5 Hz, 2H), 4.75 - 4.58 (m, 3H), 3.67 (dd, J = 15.3, 3.0 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 1.91 (dd, J = 14.8, 7.7 Hz, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.36 - 1.28 (m, 1H), 1

10

20

30

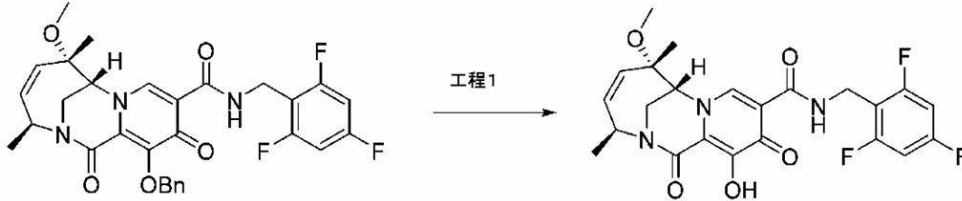
40

50

. 26 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24 - 1.06 (m, 2H)。LCMS - ESI + (m/z) : C₂₃H₂₄F₃N₃O₅ のH⁺ 計算値、理論値 480.18、実測値 : 480.30。

実施例 24 : (3S, 6S, 7R) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成 :

【化 5 2】



10

【0279】

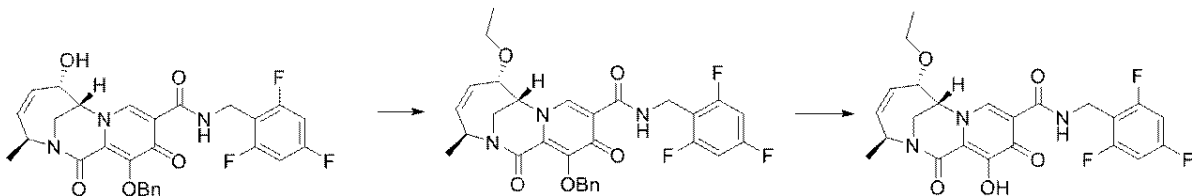
(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (実施例 23 の工程 1 から、16 mg、0.028 mmol) を 1 : 1 トルエン : トリフルオロ酢酸 (1.16 mL) に溶解した。得られた溶液を 20 で 8 時間攪拌し、次いで 0 で 12 時間放置した。溶液をアセトニトリルで希釈し、真空中で濃縮し、得られた粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール) によって精製して、生成物を得た (立体化学の割り当ては暫定的である)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 10.36 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.64 (dd, J = 11.6, 1.8 Hz, 1H), 5.53 (dd, J = 11.6, 2.7 Hz, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 4.77 - 4.55 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.93 (dd, J = 14.3, 3.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 14.3, 1.3 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.36 (d, J = 7.4 Hz, 3H)。LCMS - ESI + (m/z) : C₂₃H₂₂F₃N₃O₅ のH⁺ 計算値、理論値 478.16、実測値 : 478.25。

20

30

実施例 25 : (3S, 6S, 7R) - 6 - エトキシ - 12 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製

【化 5 3】



40

(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - エトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成 :

【0280】

(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テ

50

テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (24 mg , 0 . 04 mmol) を 2 mL の無水 DMF に溶解し、0 に冷却し、NaH (1 . 5 当量)、続いて EtI (1 . 2 当量) を添加した。10 分後、反応は完了した。1 滴の水を添加して反応物をクエンチした。粗反応物を水 (0 . 1 % TFA) 中 10 ~ 60 % アセトニトリル (0 . 1 % TFA) で溶出する分取 HPLC によって精製して、(3 S , 6 S , 7 R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - エトキシ - 3 - メチル - 1 , 11 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 6 , 7 , 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た。MS (m / z) 568 . 24 [M + H]⁺。

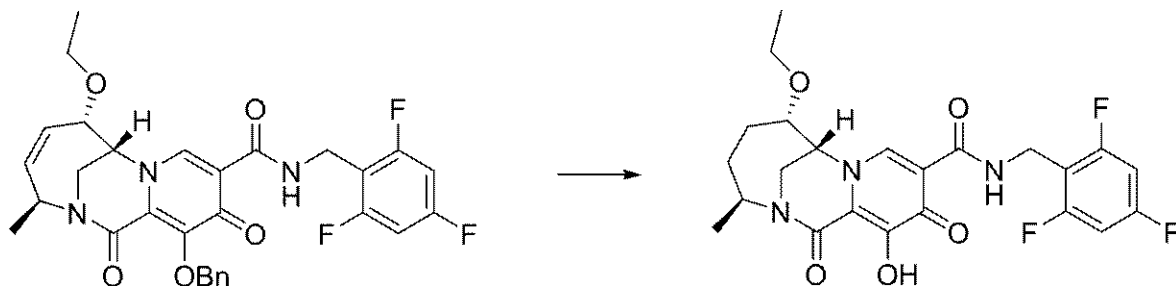
(3 S , 6 S , 7 R) - 6 - エトキシ - 12 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 , 11 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 6 , 7 , 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成：

【 0281 】

室温で、(3 S , 6 S , 7 R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - エトキシ - 3 - メチル - 1 , 11 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 6 , 7 , 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (5 mg) をトルエン (0 . 5 mL) に溶解し、TFA (0 . 5 mL) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水 (0 . 1 % TFA) 中 10 ~ 60 % アセトニトリル (0 . 1 % TFA) で溶出する分取 HPLC によって精製した。合わせた画分を凍結乾燥して、表題化合物を得た。MS (m / z) 478 . 32 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz , アセトニトリル - d₃) 8 . 44 (d , J = 22 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 00 - 6 . 81 (m , 1 H) , 6 . 73 (t , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 6 . 02 - 5 . 84 (m , 1 H) , 5 . 79 - 5 . 60 (m , 1 H) , 5 . 24 (d , J = 7 . 9 Hz , 1 H) , 5 . 03 (dd , J = 42 . 6 , 7 . 4 Hz , 1 H) , 4 . 82 (dd , J = 15 . 0 , 6 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 70 - 4 . 58 (m , 1 H) , 4 . 52 (d , J = 12 . 9 Hz , 1 H) , 4 . 44 - 4 . 29 (m , 1 H) , 3 . 81 (t , J = 12 . 5 Hz , 1 H) , 3 . 70 - 3 . 54 (m , 1 H) , 3 . 41 (p , J = 6 . 9 Hz , 1 H) , 1 . 43 - 1 . 24 (m , 3 H) , 0 . 92 - 0 . 68 (m , 3 H)。

実施例 26 : (3 S , 6 S , 7 R) - 6 - エトキシ - 12 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 , 11 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 11 - ヘキサヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製

【 化 54 】



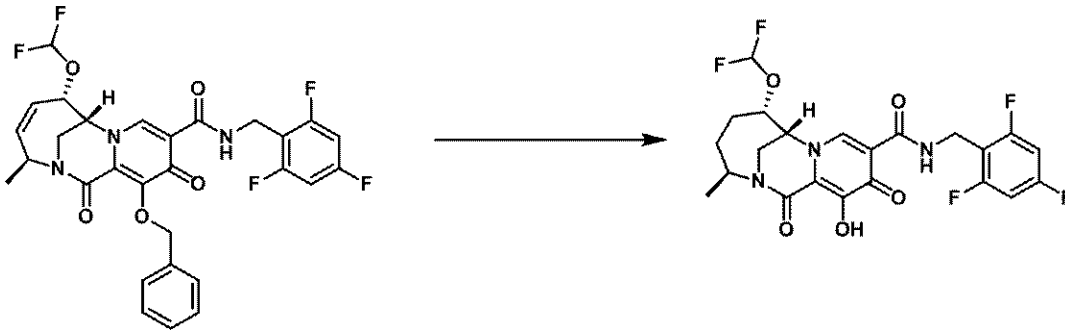
【 0282 】

(3 S , 6 S , 7 R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - エトキシ - 3 - メチル - 1 , 11 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 6 , 7 , 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (7 mg) を 2 mL のエタノール及び 2 mL の酢酸エチルに溶解した。2 mg の 10 % Pd / C を添加し、水素バルーンを適用した。2 時間後、触媒をセライトを通して濾別した。濾液を濃縮した。粗反応物を水 (0 . 1 % TFA) 中 10 ~ 60 % アセト

ニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC によって精製して、(3S, 6S, 7R) - 6 - エトキシ - 12 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た。MS (m/z) 480.27 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル - d₃) 8.46 - 8.26 (m, 1H), 6.87 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.97 - 4.38 (m, 4H), 3.86 - 3.49 (m, 5H), 1.87 (m, 2H), 1.44 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 1.25 - 1.08 (m, 3H), 1.08 - 0.82 (m, 3H)。

実施例 27: (3S, 6S, 7R) - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 12 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

【化 55】



【0283】

(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの代わりに、(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (実施例 22 に従って調製) を使用したことを除いて、(3S, 6S, 7R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (実施例 16) と同様の様式で調製した。MS (m/z): 502.137 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 10.56 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.92 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.58 (t, J = 7.3 - 8 Hz, 1H), 4.79 - 4.44 (m, 5H), 3.81 (s, 2H), 2.14 (dt, J = 14.7, 7.2 Hz, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 1H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。

実施例 28: (3S, 6S, 7R) - 6 - エチル - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製

10

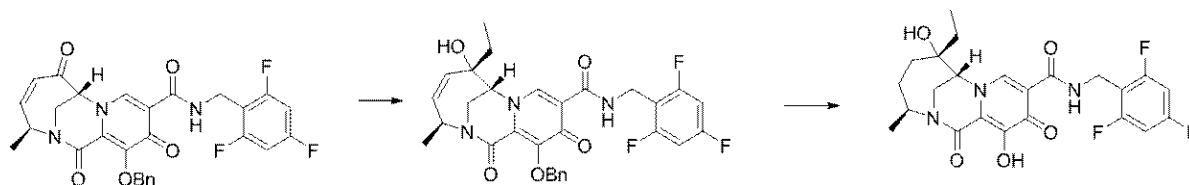
20

30

40

50

【化56】



(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

10

【0284】

(3S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (43 mg, 0.08 mmol) を 2 mL の無水 THF に溶解した。混合物を 0 に冷却し、EtMgBr (3.4 M, 3 当量, 0.07 mL) を添加した。反応を 0 で 1 時間維持した。1 滴の水を添加して反応物をクエンチした。反応粗製物を濾過し、水 (0.1% TFA) 中 10 ~ 60% アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC によって精製して、(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た。MS (m/z) 568.21 [M+H]⁺。

20

(3S, 6S, 7R) - 6 - エチル - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

【0285】

室温で、(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - エチル - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (3 mg) を 2 mL のエタノール及び 2 mL の酢酸エチルに溶解した。次いで、2 mg の 10% Pd/C を添加し、水素バルーンを適用した。2 時間後、セライトを通して触媒を濾別した。濾液を濃縮した。反応粗製物を水 (0.1% TFA) 中 10 ~ 60% アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC によって精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 480.20 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル - d₃) 10.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.87 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.79 - 4.51 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.76 - 3.48 (m, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.65 (td, J = 14.8, 7.5 Hz, 2H), 1.49 - 1.32 (m, 1H), 1.32 - 1.09 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

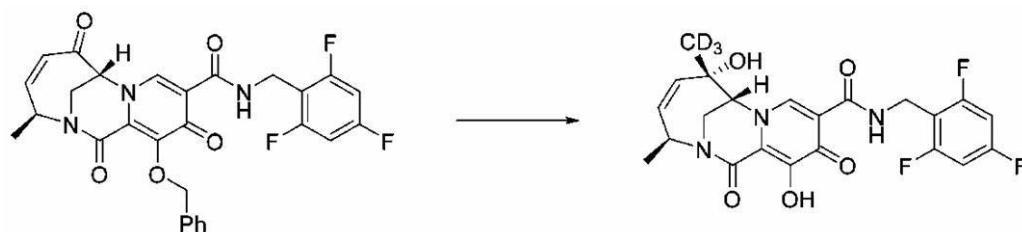
30

40

実施例 29: (1R, 10S, 13S) - 6, 13 - ジヒドロキシ - 10 - メチル - 5, 8 - ジオキソ - 13 - (トリジュウテリオメチル) - N - [(2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)メチル] - 2, 9 - ジアザトリシクロ[7.4.1.02,7]テトラデカ - 3, 6, 11 - トリエン - 4 - カルボキサミドの合成

50

【化57】

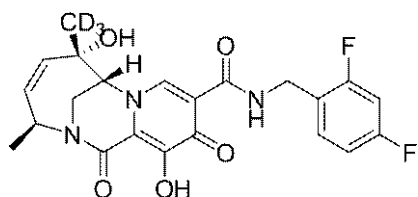


【0286】

0 の THF (1.0 mL) 中の (1R, 10S) - 6 - ベンジルオキシ - 10 - メチル - 5, 8, 13 - トリオキソ - N - [(2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)メチル] - 2, 9 - ジアザトリシクロ[7.4.1.02, 7]テトラデカ - 3, 6, 11 - トリエン - 4 - カルボキサミド (50 mg, 0.093 mmol) の冷溶液に、ジエチルエーテル中の 1.0 M CD₃MgI (0.279 mmol, 0.279 mL) を添加した。反応物を 0 で 30 分間攪拌した後、これを氷及びメタノールでクエンチした。次いで、反応物を濃縮し、DMF に再溶解し、濾過し、逆相分取 HPLC によって精製した。LCMS - ESI + (m/z) : C₂₂H₁₇D₃F₃N₃O₅ の H⁺ 計算値、理論値 : 466.15、実測値 : 467.35。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.46 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.54 (dd, J = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 11.8, 2.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.13 (dt, J = 7.3, 2.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.59 (dt, J = 11.3, 6.0 Hz, 2H), 3.86 (dd, J = 14.8, 2.6 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14.8, 1.9 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。

実施例 30 : (1R, 10S, 13S) - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 6, 13 - ジヒドロキシ - 10 - メチル - 5, 8 - ジオキソ - 13 - (トリジユウテリオメチル) - 2, 9 - ジアザトリシクロ[7.4.1.02, 7]テトラデカ - 3, 6, 11 - トリエン - 4 - カルボキサミドの合成 :

【化58】



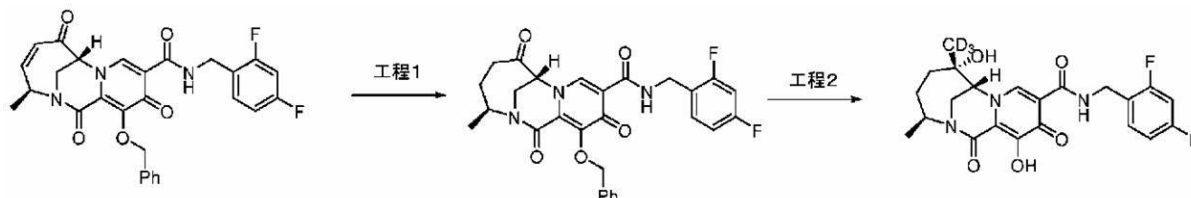
【0287】

(1R, 10S) - 6 - ベンジルオキシ - 10 - メチル - 5, 8, 13 - トリオキソ - N - [(2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)メチル] - 2, 9 - ジアザトリシクロ[7.4.1.02, 7]テトラデカ - 3, 6, 11 - トリエン - 4 - カルボキサミドの代わりに、(1R, 10S) - 6 - ベンジルオキシ - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 10 - メチル - 5, 8, 13 - トリオキソ - 2, 9 - ジアザトリシクロ[7.4.1.02, 7]テトラデカ - 3, 6, 11 - トリエン - 4 - カルボキサミドを使用したことを除いて、実施例 29 の合成と同じ方法に従って表題化合物を調製した。LCMS - ESI + (m/z) : C₂₂H₁₈D₃F₂N₃O₅ の H⁺ 計算値、理論値 : 448.16、実測値 : 449.23。¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.44 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.42 (td, J = 8.7, 6.6 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 11.9, 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 5.40 (dd, J = 11.9, 2.6 Hz, 2H), 5.13

(d t , J = 7 . 1 , 2 . 3 H z , 1 H) , 4 . 7 0 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 4 . 5 6 (d , J = 5 . 9 H z , 2 H) , 3 . 8 7 (d d , J = 1 4 . 7 , 2 . 7 H z , 1 H) , 3 . 6 5 (d d , J = 1 4 . 7 , 1 . 9 H z , 1 H) , 1 . 2 8 (d , J = 7 . 3 H z , 3 H) 。

実施例 31 : (1 R , 1 0 S , 1 3 S) - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 6 , 1 3 - ジヒドロキシ - 1 0 - メチル - 5 , 8 - ジオキソ - 1 3 - (トリジウテリオメチル) - 2 , 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3 , 6 - ジエン - 4 - カルボキサミドの合成 :

【化 5 9】



10

工程 1 : (1 R , 1 0 S) - 6 - ベンジルオキシ - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 1 0 - メチル - 5 , 8 , 1 3 - トリオキソ - 2 , 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3 , 6 - ジエン - 4 - カルボキサミドの合成 :

【 0 2 8 8】

室温の EtOH (5 0 m L) 中の (1 R , 1 0 S) - 6 - ベンジルオキシ - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 1 0 - メチル - 5 , 8 , 1 3 - トリオキソ - 2 , 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3 , 6 , 1 1 - トリエン - 4 - カルボキサミド (2 1 5 m g , 0 . 4 1 m m o l) の溶液に、20% Pd (OH) 2 / C (5 0 m g , 5 0 w t % 水) を添加した。得られた懸濁液を脱気し、窒素で3回フラッシュし、次いでそれを脱気し、水素で3回フラッシュした後、それを水素バルーン下で3時間水素化した。次いで、反応物を脱気し、窒素でフラッシュし、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、真空ラインで乾燥させた。次いで、残渣を DMF (4 . 0 m L) に溶解し、炭酸カリウム (1 7 1 m g , 1 . 2 4 m m o l) 及び臭化ベンジル (2 1 2 m g , 1 . 2 4 m m o l) で室温で一晩処理した。次いで、反応物を EtOAc で希釈し、水、次いで食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、順相クロマトグラフィーによって精製した。

20

工程 2 : (1 R , 1 0 S , 1 3 S) - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 6 , 1 3 - ジヒドロキシ - 1 0 - メチル - 5 , 8 - ジオキソ - 1 3 - (トリジウテリオメチル) - 2 , 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3 , 6 - ジエン - 4 - カルボキサミドの合成 :

【 0 2 8 9】

(1 R , 1 0 S) - 6 - ベンジルオキシ - 1 0 - メチル - 5 , 8 , 1 3 - トリオキソ - N - [(2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) メチル] - 2 , 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3 , 6 , 1 1 - トリエン - 4 - カルボキサミドの代わりに、(1 R , 1 0 S) - 6 - ベンジルオキシ - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 1 0 - メチル - 5 , 8 , 1 3 - トリオキソ - 2 , 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3 , 6 - ジエン - 4 - カルボキサミドを使用したことを除いて、実施例 29 の合成に従って化合物を調製した。LCMS - ESI + (m / z) : C 2 2 H 2 0 D 3 F 2 N 3 O 5 の H + 計算値、理論値 : 4 5 0 . 1 8 、実測値 : 4 5 1 . 2 8 。 1 H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d 6) 1 0 . 9 8 (s , 1 H) , 1 0 . 4 6 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 8 . 3 4 (s , 1 H) , 7 . 4 0 (t d , J = 8 . 7 , 6 . 6 H z , 1 H) , 7 . 2 5 (d d d , J = 1 0 . 5 , 9 . 3 , 2 . 6 H z , 1 H) , 7 . 0 7 (t d , J = 8 . 5 , 2 . 6 H z , 1 H) , 4 . 9 3 (s , 1 H) , 4 . 5 6 (d , J = 5 . 9 H z , 2 H) , 4 . 4 7 (d t , J = 1 0 . 4 , 6 . 5 H z , 1 H) , 4 . 2 8 (s , 1 H) , 3 . 6 7 (t , J = 2 . 5 H z , 2 H) , 1 . 8 7 (d t ,

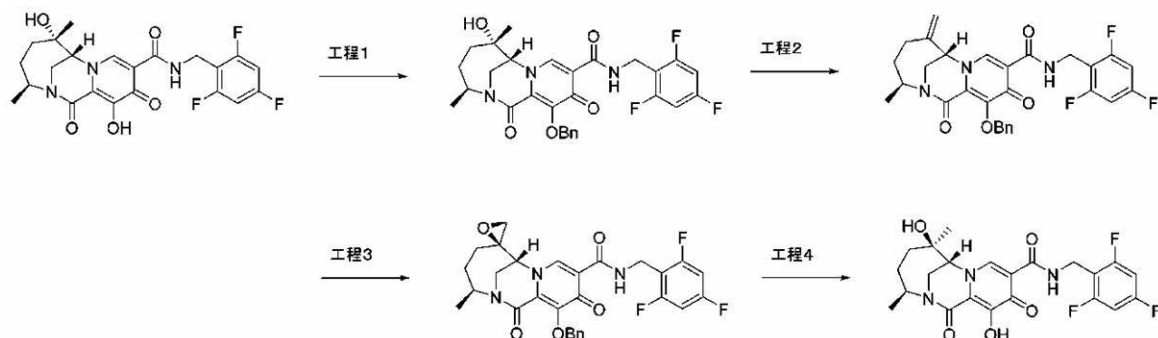
40

50

J = 14.4, 7.0 Hz, 1H), 1.52 - 1.34 (m, 2H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 4H)。

実施例32：(3S, 6R, 7R) - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成：

【化60】



10

(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成：

20

【0290】

((1R, 10S, 13S) - 6, 13 - ジヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 5, 8 - ジオキソ - N - [(2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)メチル] - 2, 9 - ジアザトリシクロ[7.4.1.0.2, 7]テトラデカ - 3, 6 - ジエン - 4 - カルボキサミド (実施例11、165 mg、0.355 mmol) に、DMF (7.0 mL)、次いで炭酸カリウム、次いで臭化ベンジルを添加した。混合物を20℃で4時間攪拌した。反応物をEtOAcで抽出し、有機層を水、次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/ヘキサン)により、生成物を得た(立体化学の割り当ては暫定的である)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 10.40 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 3H), 6.62 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 2H), 5.28 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.78 (dt, J = 10.5, 6.7 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 14.5, 5.7 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 14.5, 5.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.26 (dd, J = 15.3, 3.0 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 15.0, 1.5 Hz, 1H), 1.98 (dt, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.15 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。LCMS - ESI+ (m/z) : C₂₃H₂₂F₃N₃O₅のH+計算値、理論値556.21、実測値：556.20。

30

40

(3S, 7S) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 6 - メチレン - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成：

【0291】

(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (82 mg、0.148 mmol) をトルエン (4.1 mL)

50

L) に溶解し、次いで、マーチンスルフラン (506 mg、0.75 mmol) を添加した。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。反応混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/ヘキサン) によって直接精製して、生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.43 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 6.68 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.56 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.21 - 5.11 (m, 2H), 4.86 (dp, J = 10.2, 6.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 3.52 (dd, J = 14.9, 2.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 14.9, 1.9 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 14.9, 7.3 Hz, 1H), 2.22 (dt, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.35 (dt, J = 14.5, 10.8 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS - ESI+ (m/z): C₂₉H₂₆F₃N₃O₄ の H+ 計算値、理論値 538.20、実測値: 538.16。

(2R, 3'S, 7'R) - 12' - (ベンジルオキシ) - 3' - メチル - 1', 11' - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1', 4', 5', 11' - テトラヒドロ - 3'H, 7'H - スピロ [オキシラン - 2, 6' - [2, 7]メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4]ジアゾニン] - 10' - カルボキサミドの合成:

【0292】

(3S, 7S) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 6 - メチレン - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (30 mg、0.0558 mmol) をジクロロメタン (3.0 mL) に溶解し、次いで 3 - クロロペルオキシ安息香酸 (88 mg、0.391 mmol) を添加した。混合物を金属加熱ブロック中で 45 で 4 時間攪拌した。反応混合物を更なるジクロロメタンで希釈し、次いで有機相を 2 N 水酸化ナトリウム水溶液、次いで食塩水で洗浄した。合わせた水相を追加のジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/ヘキサン) により、生成物を得た (立体化学の割り当ては暫定的である)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.33 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 12.1, 7.2 Hz, 3H), 6.67 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.54 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.90 (dt, J = 10.7, 6.6 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 5.6, 3.1 Hz, 2H), 3.64 (dd, J = 14.9, 1.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.44 (dd, J = 15.1, 2.5 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.79 (ddd, J = 39.5, 15.0, 11.6 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS - ESI+ (m/z): C₂₉H₂₆F₃N₃O₅ の H+ 計算値、理論値 554.19、実測値: 554.21。

(3S, 6R, 7R) - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3, 6 - ジメチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

【0293】

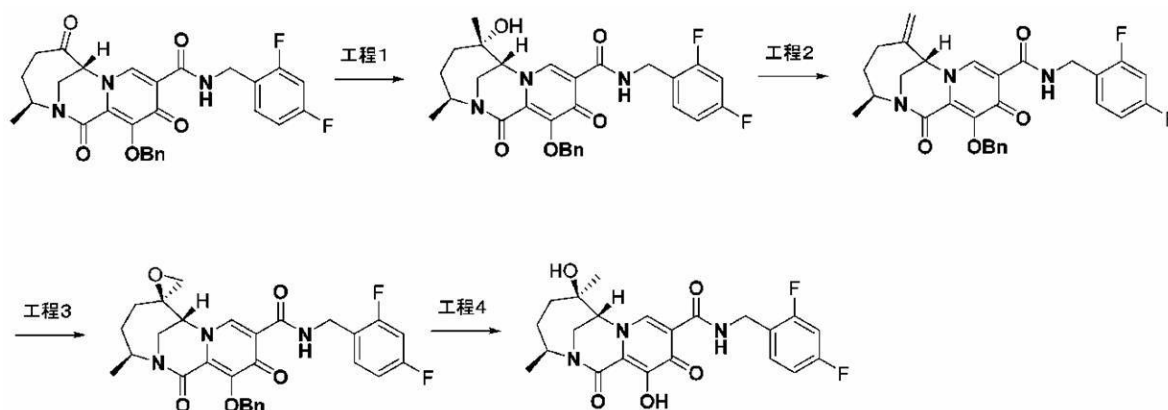
((2R, 3'S, 7'R) - 12' - (ベンジルオキシ) - 3' - メチル - 1', 11' - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1', 4', 5', 11' - テトラヒドロ - 3'H, 7'H - スピロ [オキシラン - 2, 6' - [2, 7]メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4]ジアゾニン] - 10' - カルボキサミド (4 mg、0.007 mmol) をエタノール (0.5 mL) に溶解し、次いでギ酸アンモニウム (23 mg、0.36 mmol)

1) を添加し、続いて10%パラジウム炭素(1.54 mg、0.0015 mmol)を添加した。混合物を金属加熱ブロック中で70 で12時間攪拌した。反応混合物を1:1 DMF:水で希釈し、濾過し、逆相HPLC(アセトニトリル/水、0.1%トリフルオロ酢酸)によって精製して、生成物を得た(立体化学の割り当ては暫定的である)。
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.00(s, 1H), 10.45-10.33(m, 1H), 8.35(s, 1H), 7.21(t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.16(s, 1H), 4.56(d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.48(s, 1H), 4.27(s, 1H), 3.70(d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.60(d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.87-1.75(m, 2H), 1.75-1.65(m, 1H), 1.52(dd, J = 16.0, 6.6 Hz, 1H), 1.16(d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02(s, 3H)。LCMS-ESI+(m/z): C₂₂H₂₂F₃N₃O₅のH+計算値、理論値466.16、実測値:466.27。

10

実施例33:(1R, 10S, 13R)-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-6,13-ジヒドロキシ-10,13-ジメチル-5,8-ジオキソ-2,9-ジアザトリシクロ[7.4.1.02,7]テトラデカ-3,6-ジエン-4-カルボキサミドの合成:

【化61】



20

工程1:(1R, 10S)-6-ベンジルオキシ-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-13-ヒドロキシ-10,13-ジメチル-5,8-ジオキソ-2,9-ジアザトリシクロ[7.4.1.02,7]テトラデカ-3,6-ジエン-4-カルボキサミドの合成:

30

【0294】

(1R, 10S)-6-ベンジルオキシ-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-10-メチル-5,8,13-トリオキソ-2,9-ジアザトリシクロ[7.4.1.02,7]テトラデカ-3,6-ジエン-4-カルボキサミド(200 mg、0.384 mmol)をTHF(4.0 mL)に溶解し、0 に冷却した。この冷混合物に、Et₂O(0.38 mL、1.15 mmol)中の3.0 M MeMgBrを滴加した。反応物を0 で20分間攪拌した後、氷水でクエンチした。次いで混合物をEtOAcで希釈し、飽和塩化アンモニウムで洗浄し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、順相クロマトグラフィーによって精製した。LCMS-ESI+(m/z): C₂₉H₂₉F₂N₃O₅のH+計算値、理論値:537.21、実測値:538.17。

40

工程2:(1S, 10S)-6-ベンジルオキシ-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル]-10-メチル-13-メチレン-5,8-ジオキソ-2,9-ジアザトリシクロ[7.4.1.02,7]テトラデカ-3,6-ジエン-4-カルボキサミドの合成:

【0295】

(1R, 10S)-6-ベンジルオキシ-N-[(2,4-ジフルオロフェニル)メチル

50

ル] - 13 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 5, 8 - ジオキソ - 2, 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3, 6 - ジエン - 4 - カルボキサミド (81 mg, 0.151 mmol) を室温でトルエン (3.0 mL) に溶解し、マーチンスルフラン脱水試薬 (507 mg, 0.753 mmol) で20分間処理した。反応物を濃縮し、順相クロマトグラフィーによって精製した。LCMS - ESI + (m / z) : C₂₉H₂₇F₂N₃O₄のH⁺計算値、理論値 : 519.20、実測値 : 520.22。

工程3 : (1 R, 10 S, 13 R) - 6 - ベンジルオキシ - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 10 - メチル - 5, 8 - ジオキソ - スピロ [2, 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3, 6 - ジエン - 13, 2' - オキシラン] - 4 - カルボキサミドの合成 :

【 0 2 9 6 】

(1 S, 10 S) - 6 - ベンジルオキシ - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 10 - メチル - 13 - メチレン - 5, 8 - ジオキソ - 2, 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3, 6 - ジエン - 4 - カルボキサミド (57 mg, 0.11 mmol) をDCE (2.0 mL) に溶解し、MCPBA (56.8 mg, 0.329 mmol) で60 で3時間処理した。反応物を室温に冷却し、DCMで希釈し、1Nチオ硫酸ナトリウム及び飽和重炭酸ナトリウムの1 : 1混合物と混合し、10分間激しく攪拌した。層を分離した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、順相クロマトグラフィーによって精製した。LCMS - ESI + (m / z) : C₂₉H₂₇F₂N₃O₅のH⁺計算値、理論値 : 535.19、実測値 : 536.17。

工程4 : (1 R, 10 S, 13 R) - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 6, 13 - ジヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 5, 8 - ジオキソ - 2, 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3, 6 - ジエン - 4 - カルボキサミドの合成 :

【 0 2 9 7 】

(1 R, 10 S, 13 R) - 6 - ベンジルオキシ - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 10 - メチル - 5, 8 - ジオキソ - スピロ [2, 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3, 6 - ジエン - 13, 2' - オキシラン] - 4 - カルボキサミド (10 mg, 0.0187 mmol) をEtOH (0.5 mL) に溶解し、ギ酸アンモニウム (59 mg, 0.934 mmol) 及び10% Pd / C (3.97 mg) で処理した。得られた混合物を脱気し、窒素で3回フラッシュし、次いで窒素下で70 で3時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、濾過し、濃縮し、DMFに再溶解し、濾過し、逆相分取HPLCによって精製した。LCMS - ESI + (m / z) : C₂₂H₂₃F₂N₃O₅のH⁺計算値、理論値 : 447.16、実測値 : 448.256。
1H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 11.04 (s, 1H), 10.37 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.41 (td, J = 8.6, 6.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 1H), 7.08 (td, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.52 (dt, J = 22.6, 6.3 Hz, 3H), 4.30 (s, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 1.92 - 1.64 (m, 2H), 1.53 (dd, J = 15.3, 6.7 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 1.03 (s, 3H)。

実施例34 : (3 S, 6 S, 7 R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシ - d₃) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

10

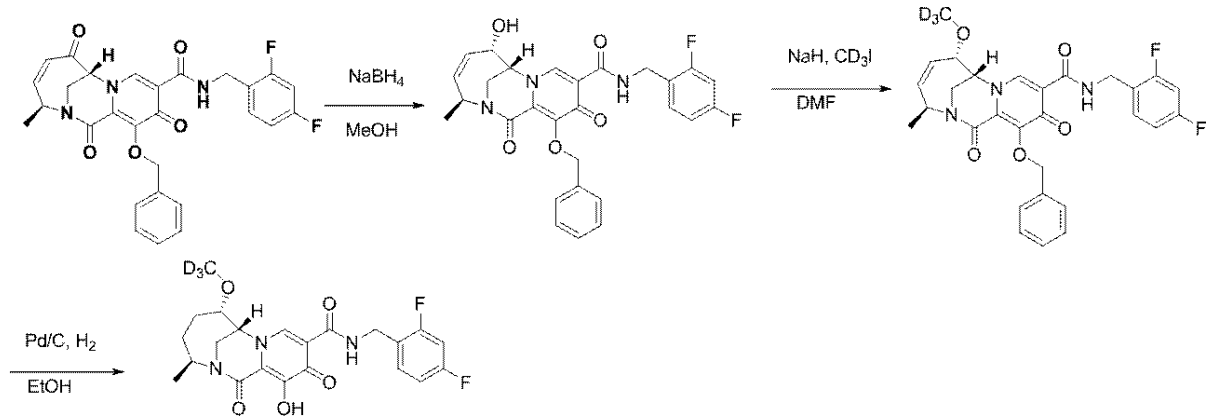
20

30

40

50

【化 6 2】



10

(3*S*, 6*S*, 7*R*) - 12 - (ベンジルオキシ) - *N* - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - (メトキシ - *d*3) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3*H* - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - *a*][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製:

【0298】

ヨードメタンの代わりにヨードメタン - *d*3を使用したこと、及び(3*S*, 7*R*) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - *N* - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3*H* - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - *a*][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの代わりに、(3*S*, 7*R*) - 12 - (ベンジルオキシ) - *N* - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3*H* - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - *a*][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを使用したことを除いて、実施例18の(3*S*, 6*S*, 7*R*) - 12 - (ベンジルオキシ) - *N* - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3*H* - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - *a*][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドと同様に、(3*S*, 6*S*, 7*R*) - 12 - (ベンジルオキシ) - *N* - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - (メトキシ - *d*3) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3*H* - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - *a*][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを製造した。

20

30

(3*S*, 6*S*, 7*R*) - *N* - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - (メトキシ - *d*3) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3*H* - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - *a*][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製:

【0299】

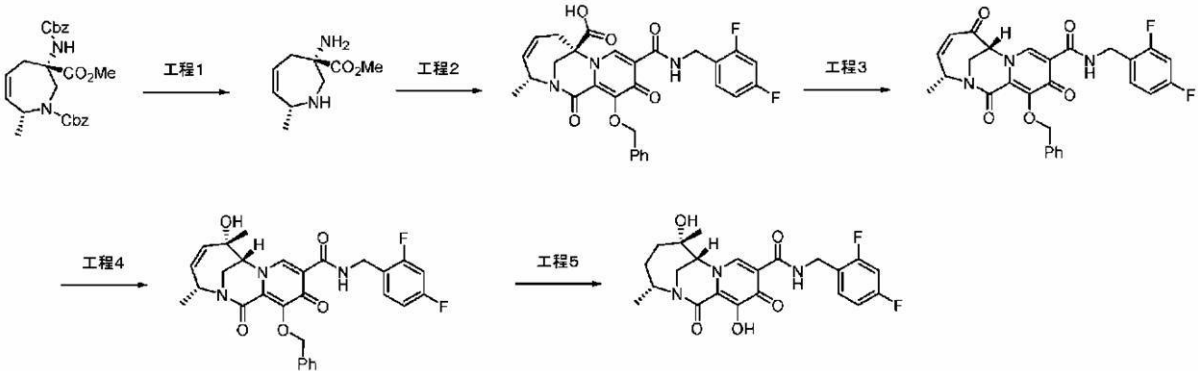
EtOH (3 mL) 中の(3*S*, 6*S*, 7*R*) - 12 - (ベンジルオキシ) - *N* - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - (メトキシ - *d*3) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3*H* - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - *a*][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (35 mg, 0.065 mmol) の溶液に、Pd/C (10 mg) を添加した。反応混合物をH₂バルーン下で室温で攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー (0.1% TFAを含む5~100%アセトニトリル/水で溶出) によって精製して、表題化合物を得た。MS (*m/z*) 451.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール - *d*4) 8.36 (s, 1H), 7.45 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.85 (m, 2H), 4.80 - 4.53 (m, 4H), 3.94 - 3.64 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.19 - 1.96 (m, 2H), 1.54 (dt, *J* = 14.5, 11.2 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.01 (dt, *J* = 14.8, 11.6 Hz, 1H)。

40

50

実施例 35 : (1 R , 1 0 R , 1 3 S) - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 6 , 1 3 - ジヒドロキシ - 1 0 , 1 3 - ジメチル - 5 , 8 - ジオキソ - 2 , 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3 , 6 - ジエン - 4 - カルボキサミドの合成 :

【化 6 3】



10

工程 1 : メチル (3 S , 7 R) - 3 - アミノ - 7 - メチル - 1 , 2 , 4 , 7 - テトラヒドロアゼピン - 3 - カルボキシレートの合成 : 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 :

【 0 3 0 0】

O 1 - ベンジル O 3 - メチル (3 S , 7 R) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 7 - メチル - 4 , 7 - ジヒドロ - 2 H - アゼピン - 1 , 3 - ジカルボキシレート (1 . 2 g , 2 . 6 5 m m o l) を T F A (1 0 . 0 m L) と混合した。得られた混合物を密封し、100 で4時間加熱した。反応物を室温に冷却し、濃縮し、残渣を E t O A c とともに4回共蒸発させて、所望の生成物を得て、これを次の工程で直接使用した。L C M S - E S I + (m / z) : C 9 H 1 6 N 2 O 2 の H + 計算値、理論値 : 1 8 4 . 1 2、実測値 : 1 8 5 . 0 1。

20

工程 2 : (1 S , 1 0 R) - 6 - ベンジルオキシ - 4 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチルカルバモイル] - 1 0 - メチル - 5 , 8 - ジオキソ - 2 , 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3 , 6 , 1 1 - トリエン - 1 - カルボン酸の合成 :

30

【 0 3 0 1】

前工程の残渣 (2 . 3 6 g , 5 . 7 2 m m o l) 及びメチル 3 - ベンジルオキシ - 4 - オキソ - 5 - [(2 , 4 , 6 - トリフルオロフェニル) メチルカルバモイル] ピラン - 2 - カルボキシレート (1 . 0 8 g , 2 . 5 2 m m o l) を、T H F (6 . 0 m L)、エタノール (1 . 0 m L)、及びトリエチルアミン (5 . 3 6 g , 5 3 m m o l) の混合物に懸濁させた。得られた混合物を40で一晩加熱した。反応物を室温に冷却した。残渣を E t O A c と水との間で分配し、有機層を10%クエン酸、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮し、順相クロマトグラフィーによって精製した。L C M S - E S I + (m / z) : C 2 9 H 2 5 F 2 N 3 O 6 の H + 計算値、理論値 : 5 4 9 . 1 7、実測値 : 5 5 0 . 1 0。

40

工程 3 : (1 R , 1 0 R) - 6 - ベンジルオキシ - N - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチル] - 1 0 - メチル - 5 , 8 , 1 3 - トリオキソ - 2 , 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3 , 6 , 1 1 - トリエン - 4 - カルボキサミドの合成 :

【 0 3 0 2】

(1 S , 1 0 R) - 6 - ベンジルオキシ - 4 - [(2 , 4 - ジフルオロフェニル) メチルカルバモイル] - 1 0 - メチル - 5 , 8 - ジオキソ - 2 , 9 - ジアザトリシクロ [7 . 4 . 1 . 0 2 , 7] テトラデカ - 3 , 6 , 1 1 - トリエン - 1 - カルボン酸 (4 7 0 m g , 0 . 8 5 5 m m o l) を 1 , 4 - ジオキサソ 8 . 0 m L に溶解し、二酸化セレン (7 5 3 m g , 6 . 8 4 m m o l) で 1 0 0 で 8 時間処理した。反応物を室温に冷却し、濾

50

過し、濃縮し、順相クロマトグラフィーによって精製した。LCMS-ESI+ (m/z) : C₂₉H₂₃F₂N₃O₆のH⁺計算値、理論値：519.16、実測値：520.04。

工程4：(1R, 10R, 13S) - 6 - ベンジルオキシ - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 13 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 5, 8 - ジオキソ - 2, 9 - ジアザトリシクロ[7.4.1.02, 7]テトラデカ - 3, 6, 11 - トリエン - 4 - カルボキサミドの合成：

【0303】

(1R, 10S) - 6 - ベンジルオキシ - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 10 - メチル - 5, 8, 13 - トリオキソ - 2, 9 - ジアザトリシクロ[7.4.1.02, 7]テトラデカ - 3, 6, 11 - トリエン - 4 - カルボキサミドの代わりに、(1R, 10R) - 6 - ベンジルオキシ - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 10 - メチル - 5, 8, 13 - トリオキソ - 2, 9 - ジアザトリシクロ[7.4.1.02, 7]テトラデカ - 3, 6, 11 - トリエン - 4 - カルボキサミドを使用したことを除き、実施例17の調製の工程1に従って化合物を調製した。LCMS-ESI+ (m/z) : C₂₉H₂₇F₂N₃O₅のH⁺計算値、理論値：535.19、実測値：536.13。C13における立体化学は確認されなかった。

10

工程5：(1R, 10R, 13S) - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 6, 13 - ジヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 5, 8 - ジオキソ - 2, 9 - ジアザトリシクロ[7.4.1.02, 7]テトラデカ - 3, 6 - ジエン - 4 - カルボキサミドの合成：

20

【0304】

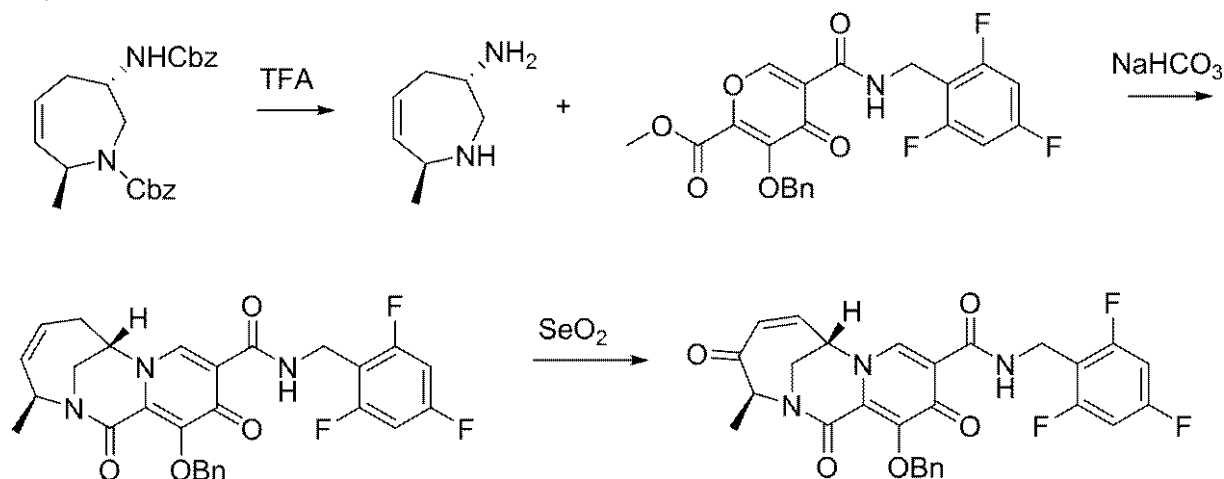
(1R, 10R, 13S) - 6 - ベンジルオキシ - N - [(2, 4 - ジフルオロフェニル)メチル] - 13 - ヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 5, 8 - ジオキソ - 2, 9 - ジアザトリシクロ[7.4.1.02, 7]テトラデカ - 3, 6, 11 - トリエン - 4 - カルボキサミド(40 mg、0.0747 mmol)を室温でEtOH(10 mL)に溶解した。この混合物に、10% Pd/C(30 mg)及びギ酸アンモニウム(235 mg、3.73 mmol)を添加した。得られた混合物を脱気し、窒素でフラッシュし、次いでそれを70℃で1時間加熱した。反応物を室温に冷却し、濾過し、濃縮し、逆相分取HPLCによって精製した。C13における立体化学は確認されなかった。LCMS-ESI+ (m/z) : C₂₂H₂₃F₂N₃O₅のH⁺計算値、理論値：447.16、実測値：448.23。¹H NMR(400 MHz, アセトン-d₆) 11.11(s, 1H), 10.55(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.53 - 7.44(m, 1H), 7.08 - 6.96(m, 2H), 4.62(t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.53 - 4.46(m, 1H), 4.08(dd, J = 15.2, 2.1 Hz, 1H), 3.83(dd, J = 15.1, 2.5 Hz, 1H), 3.73(dt, J = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 2.18(q, J = 5.6, 5.0 Hz, 1H), 2.05 - 1.89(m, 3H), 1.87 - 1.77(m, 1H), 1.74(d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.55(s, 3H)。

30

中間体C：(3S, 7S) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 4, 11 - トリオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

40

【化64】

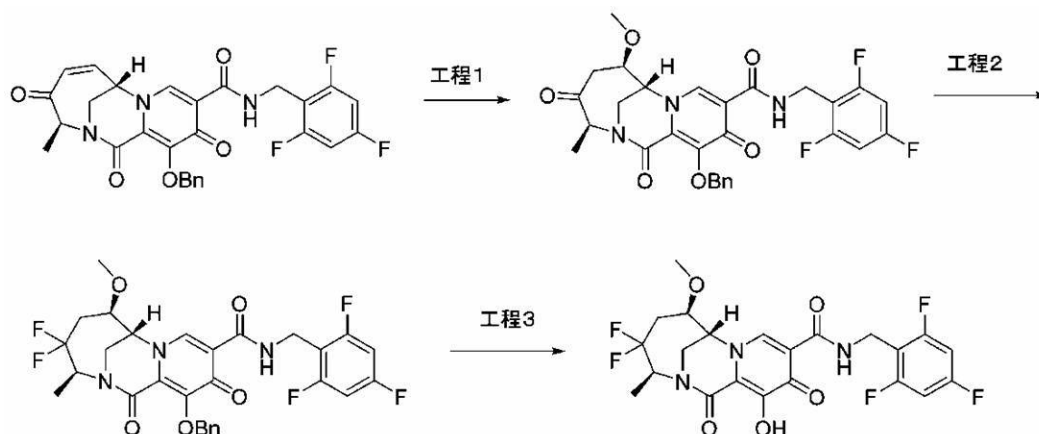


【0305】

(3S, 7S) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 4, 11 - トリオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (中間体C) を中間体Aと同様の方法で合成し、同一の反応条件から更なる生成物として単離した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム - d) δ 10.41 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 3H), 6.76 - 6.56 (m, 2H), 6.31 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.28 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.66 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。LCMS - ESI+ (m/z): $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ のH+計算値、理論値538.16、実測値: 538.10。

実施例36: (3S, 6R, 7R) - 4, 4 - ジフルオロ - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製:

【化65】



工程1 (3S, 6R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 4, 11 - トリオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

【0306】

10

20

30

40

50

(3S, 7S) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 4, 11 - トリオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド(中間体C、50mg、0.093mmol)に、トリエチルアミン塩酸塩(12.8mg、0.093mmol)、次いでメタノール(2.0mL)、次いで水(0.5mL)、次いでトリエチルアミン(30μL、0.214mmol)、次いでシアン化カリウム(6.0mg、0.093mmol)を添加した。反応物を金属加熱ブロック中で60で1時間攪拌した。反応物をEtOAcと10%炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。有機相を飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで食塩水で洗浄した。Na₂CO₃水相を更なる酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/ヘキサン)により、生成物を得た(立体化学の割り当ては暫定的である)。¹H NMR(400MHz, クロロホルム - d) 10.27(t, J = 6.0Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 7.61 - 7.48(m, 2H), 7.46 - 7.29(m, 3H), 6.67(dd, J = 8.7, 7.5Hz, 2H), 5.57(d, J = 10.3Hz, 1H), 5.16(d, J = 10.3Hz, 1H), 5.10(d, J = 7.0Hz, 1H), 4.67(dd, J = 5.7, 3.6Hz, 2H), 4.24(s, 1H), 3.80(t, J = 4.1Hz, 1H), 3.55(dt, J = 15.3, 1.8Hz, 1H), 3.48(s, 3H), 3.45(dd, J = 15.2, 1.8Hz, 1H), 2.91(dd, J = 13.6, 5.7Hz, 1H), 2.70(dd, J = 13.5, 1.6Hz, 1H), 1.36(d, J = 7.0Hz, 3H)。LCMS - ESI + (m/z): C₂₉H₂₆F₃N₃O₆のH⁺計算値、理論値570.18、実測値: 570.13。

10

20

工程2: (3S, 6R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 4, 4 - ジフルオロ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

【0307】

((1R, 10S, 13S) - 6, 13 - ジヒドロキシ - 10, 13 - ジメチル - 5, 8 - ジオキソ - N - [(2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)メチル] - 2, 9 - ジアザトリシクロ[7.4.1.02, 7]テトラデカ - 3, 6 - ジエン - 4 - カルボキサミド(50mg、0.355mmol)に、DCM(0.88mL)、次いでDeoxo - Fluorのトルエン中2.7M溶液(3.25mL、8.8mmol)を添加した。混合物を20で60時間攪拌した。反応物を氷冷10%炭酸カリウム水溶液にゆっくり添加することによりクエンチし、次いでEtOAcで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/ヘキサン)により、生成物を得た(立体化学の割り当ては暫定的である)。LCMS - ESI + (m/z): C₂₉H₂₆F₅N₃O₅のH⁺計算値、理論値592.19、実測値: 592.11。

30

工程3: (3S, 6R, 7R) - 4, 4 - ジフルオロ - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

40

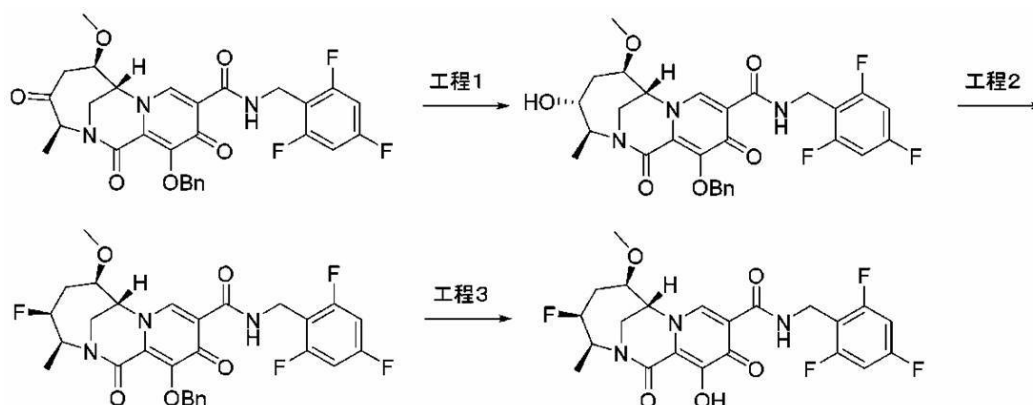
【0308】

(3S, 6R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 4, 4 - ジフルオロ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド(30mg)を1:1トルエン:トリフルオロ酢酸(2.2mL)に溶解した。得られた溶液を60で30分間攪拌した。溶液をアセトニトリルで希釈し、真空中で濃縮し、得られた粗製物を逆相分取HPLC(アセトニトリル/水、0.1%トリフルオロ酢酸)によって精製した。粗残渣を最小量のジクロロ

50

メタンで更に洗浄して、生成物（立体化学の割り当ては暫定的である）を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , アセトニトリル- d_3) δ 10.29 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.88 (dd, $J = 9.2, 8.1\text{ Hz}$, 2H), 4.95 (dt, $J = 13.8, 7.0\text{ Hz}$, 1H), 4.63 (d, $J = 5.9\text{ Hz}$, 2H), 4.49 (d, $J = 2.9\text{ Hz}$, 1H), 3.91 (dd, $J = 15.4, 2.6\text{ Hz}$, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.58 (ddd, $J = 27.6, 15.6, 8.5\text{ Hz}$, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 1.39 (dd, $J = 7.2, 2.8\text{ Hz}$, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_5$ の H^+ 計算値、理論値 502.14、実測値: 502.24。

実施例 37: (3S, 4S, 6R, 7R) - 4 - フルオロ - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド
【化 66】



工程 1: (3S, 4R, 6R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

【0309】

実施例 36 に従って調製したメタノール (30 mL) 中の (3S, 6R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 4, 11 - トリオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (770.8 mg, 1.35 mmol) の混合物を 0 で攪拌し、 NaBH_4 (57.7 mg, 1.53 mmol) を添加した。3分後、THF (約 10 mL) で不溶性物質を溶解した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル (約 50 mL) 及び飽和 NaHCO_3 (約 25 mL) 及び水 (約 25 mL) に溶解した。2層を分離した後、水性画分を酢酸エチル (約 50 mL) で抽出した。2つの有機画分を食塩水で洗浄し、合わせ、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮した。残渣を、 CH_2Cl_2 中の 0 ~ 10% メタノールで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (80 g カラム) によって精製して、(3S, 4R, 6R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た。ES/MS m/z : $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6$ ($\text{M} + \text{H}$) の計算値、理論値 572.20、実測値: 572.20。

工程 2: (3S, 4S, 6R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2

- a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成 :

【 0 3 1 0 】

トルエン (1 . 3 9 m L , 3 . 7 5 m m o l) 中の 2 . 7 M D e o x o - F l u o r (ビス (2 - メトキシエチル) アミノ硫黄トリフルオリド) 溶液を添加しながら、 C H 2 C l 2 (1 4 m L) 中の (3 S , 4 R , 6 R , 7 R) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 , 1 1 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 1 1 - ヘキサヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (8 1 1 . 2 m g , 1 . 4 2 m m o l) の溶液を 0 で撹拌した。 30 分後、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を冷却し、飽和 N a H C O 3 (約 4 0 m L) を添加しながら、 0 で撹拌した。水 (約 4 0 m L) を添加した後、生成物を酢酸エチル (約 7 0 m L x 2) で抽出した。抽出物を食塩水 (約 7 0 m L x 1) で洗浄した後、合わせた有機画分を乾燥させた (M g S O 4) 。残渣をヘキサン中 5 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (8 0 g カラム) によって精製して、 (3 S , 4 S , 6 R , 7 R) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 , 1 1 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 1 1 - ヘキサヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た : E S / M S m / z : C 2 9 H 2 8 F 4 N 3 O 5 (M + H) の計算値 : 5 7 4 . 2 0 、実測値 : 5 7 4 . 3 0 。

10

【 0 3 1 1 】

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

【 0 3 1 2 】

(3 S , 4 S , 6 R , 7 R) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 , 1 1 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 1 1 - ヘキサヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (5 5 6 . 5 m g , 0 . 9 7 0 m m o l) をトルエン (0 . 2 5 m L) 及びトリフルオロ酢酸 (1 0 m L) に溶解した。得られた混合物を室温で 1 時間、 6 0 で 1 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル (約 2 5 m L) に溶解した後、飽和 N a H C O 3 (約 2 5 m L) で洗浄した。 2 つの層を分離した後、水性画分を酢酸エチル (約 2 5 m L) で抽出した。有機画分を食塩水で洗浄し、合わせ、乾燥させ (M g S O 4) 、濃縮した。残渣を 0 ~ 1 0 % メタノール / C H 2 C l 2 で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (5 0 g カラム) によって精製して、生成物を得た。不純生成物を酢酸エチル中 0 ~ 1 0 % メタノールで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (4 0 g カラム) を用いて再度精製して、 (3 S , 4 S , 6 R , 7 R) - 4 - フルオロ - 1 2 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 , 1 1 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 1 1 - ヘキサヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た : 1 H N M R (4 0 0 M H z , アセトニトリル - d 3) 1 0 . 6 2 (s , 1 H) , 1 0 . 3 1 (t , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 8 . 3 7 (s , 1 H) , 6 . 8 4 (t , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 5 . 0 1 - 4 . 7 0 (m , 2 H) , 4 . 6 0 (d , J = 5 . 9 H z , 2 H) , 4 . 4 8 (q , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 3 . 9 1 (d d , J = 1 5 . 1 , 2 . 3 H z , 1 H) , 3 . 7 3 - 3 . 5 7 (m , 2 H) , 3 . 3 7 (s , 3 H) , 2 . 5 3 (d d d , J = 1 5 . 3 , 8 . 4 , 6 . 5 H z , 1 H) , 1 . 8 5 - 1 . 6 5 (m , 1 H) , 1 . 3 3 (d d , J = 7 . 1 , 2 . 7 H z , 3 H) ; 1 9 F N M R (3 7 6 M H z , アセトニトリル - d 3) - 1 1 1 . 2 1 (d d d , J = 1 5 . 3 , 9 . 1 , 6 . 1 H z) , - 1 1 3 . 9 1 (t , J = 7 . 0 H z) , - 1 9 3 . 8 6 (d d d , J = 4 6 . 9 , 3 1 . 9 , 1 6 . 7 H z) ; E S / M S m / z : C 2 2 H

20

30

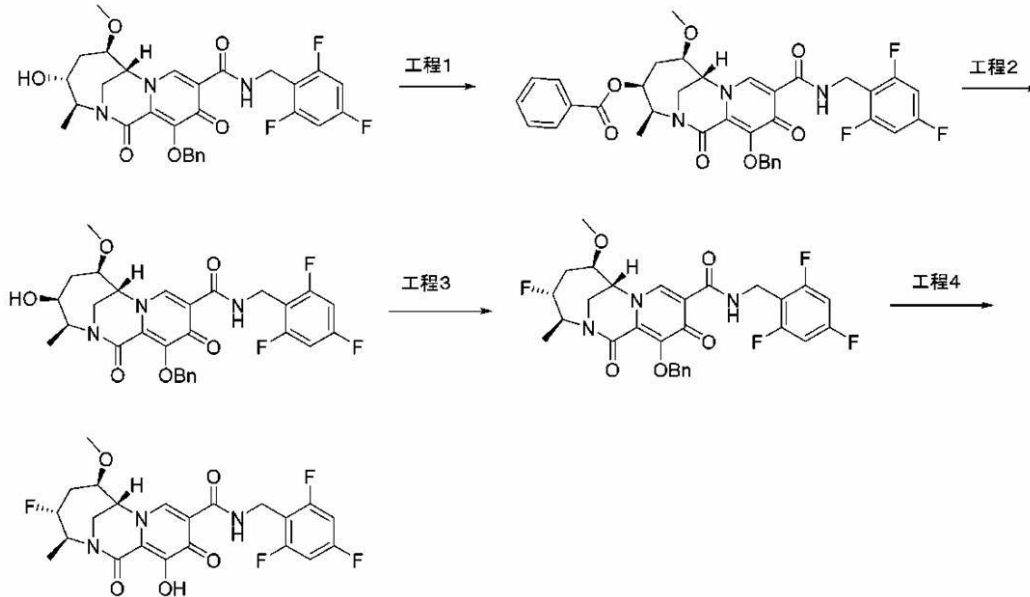
40

50

2 2 F 4 N 3 O 5 (M + H) の計算値 : 4 8 4 . 1 5 、実測値 : 4 8 4 . 2 0 。

実施例 3 8 : (3 S , 4 R , 6 R , 7 R) - 4 - フルオロ - 1 2 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 , 1 1 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 1 1 - ヘキサヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 1 0 - カルボキサミド

【化 6 7】



10

20

工程 1 : (3 S , 4 S , 6 R , 7 R) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 0 - ((2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) カルバモイル) - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 1 1 - ヘキサヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 4 - イルベンゾエートの合成 :

【 0 3 1 3】

(3 S , 4 R , 6 R , 7 R) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 , 1 1 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 1 1 - ヘキサヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 1 0 - カルボキサミド (実施例 3 7 に従って調製、4 5 m g 、 0 . 0 7 9 m m o l) に、2 - メチルテトラヒドロフラン (1 . 6 m L)、次いでトリフェニルホスフィン (5 4 m g 、 0 . 2 0 5 m m o l)、次いで安息香酸 (2 5 m g 、 0 . 2 0 5 m m o l)、次いでジイソプロピルアゾジカルボキシレート (4 1 m g 、 0 . 2 0 5 m m o l) を添加した。反応物を 2 0 で 1 . 5 時間攪拌した。次いで、反応物をジクロロメタンで希釈し、真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、E t O A c / ヘキサン) により、生成物を得た (立体化学の割り当ては暫定的である)。LCMS - ESI + (m / z) : C₃₆H₃₂F₃N₃O₇ の H + 計算値、理論値 6 7 6 . 2 3、実測値 : 6 7 6 . 1 3 。

30

40

工程 2 : (3 S , 4 S , 6 R , 7 R) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 , 1 1 - ジオキソ - N - (2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 1 1 - ヘキサヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 1 0 - カルボキサミドの合成 :

【 0 3 1 4】

(3 S , 4 S , 6 R , 7 R) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 0 - ((2 , 4 , 6 - トリフルオロベンジル) カルバモイル) - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 1 1 - ヘキサヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 4 - イルベンゾエート (6 5 m g 、 0 . 0 9 6 2 m m o l) に、メタノール (2 m L)、次いで THF (2 m L)、次いで水 (0 . 5 m L)、次いで水

50

酸化リチウム一水和物 (40 mg、0.962 mmol) を添加した。反応物を 20 で 1.5 時間攪拌した。次いで、反応物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。有機層を食塩水で更に洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc / ヘキサン) により、生成物を得た (立体化学の割り当ては暫定的である)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 6.72 - 6.61 (m, 2H), 5.50 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.74 - 4.59 (m, 2H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.12 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.76 (ddd, J = 15.4, 10.6, 1.5 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。LCMS - ESI + (m/z) : C₂₉H₂₈F₃N₃O₆ の H⁺ 計算値、理論値 572.20、実測値 : 572.16。

10

工程 3 : (3S, 4R, 6R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成 :

【0315】

20

(3S, 4S, 6R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (13 mg、0.0227 mmol) に、DCM (1.3 mL)、次いで Deoxo-Fluor のトルエン中 2.7 M 溶液 (0.020 mL、0.0546 mmol) を添加した。混合物を 20 で 1.5 時間攪拌した。氷冷した 10% 炭酸カリウム水溶液にゆっくりと添加することにより反応をクエンチし、次いで EtOAc で抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。分取薄層クロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc) により、生成物を得た (立体化学の割り当ては暫定的である)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.35 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 3H), 6.67 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 5.54 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 15.0, 2.1 Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.42 - 3.36 (m, 1H), 2.63 (dt, J = 15.9, 6.3 Hz, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.63 (dd, J = 15.8, 2.8 Hz, 1H), 1.34 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 3H)。LCMS - ESI + (m/z) : C₂₉H₂₇F₄N₃O₅ の H⁺ 計算値、理論値 574.20、実測値 : 574.14。

30

40

工程 4 : (3S, 4R, 6R, 7R) - 4 - フルオロ - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成 :

【0316】

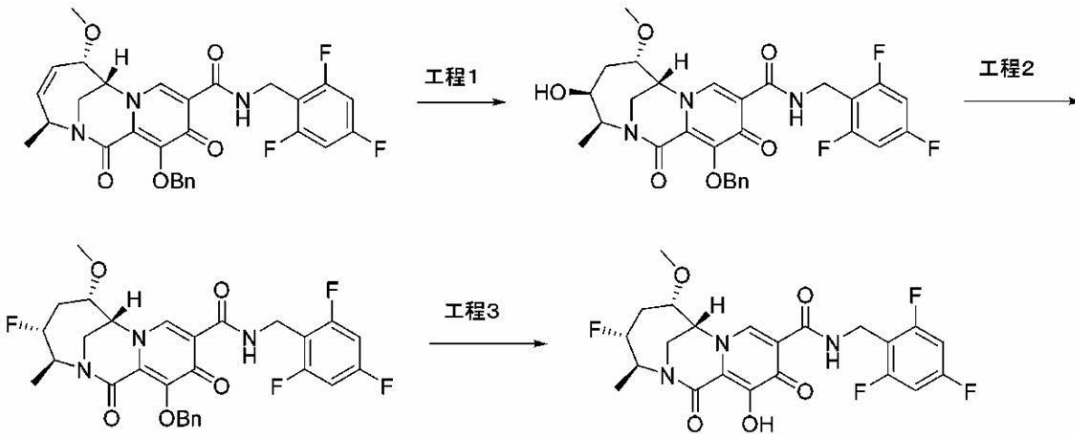
(3S, 4R, 6R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (7 mg) を 1 : 1 トルエン : トリフルオロ

50

酢酸 (0.48 mL) に溶解した。得られた溶液を 60 で 30 分間攪拌した。溶液をアセトニトリルで希釈し、真空中で濃縮し、得られた粗製物を逆相分取 HPLC (アセトニトリル/水、0.1% トリフルオロ酢酸) によって精製して、生成物を得た (立体化学の割り当ては暫定的である)。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 10.31 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 9.1, 8.0 Hz, 2H), 5.00 - 4.73 (m, 2H), 4.60 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 15.1, 2.3 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.53 (ddd, J = 15.3, 8.2, 6.4 Hz, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 1H), 1.33 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 3H)。LCMS - ESI+ (m/z): C₂₂H₂₁F₄N₃O₅ の H+ 計算値、理論値 484.15、実測値: 484.23。

実施例 39: (3S, 4R, 6S, 7R) - 4 - フルオロ - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2-a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

【化 68】



工程 1: ((3S, 4S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2-a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

【0317】

(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2-a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (実施例 1 の工程 2 から、50 mg、0.0903 mmol) に、イソプロパノール (2.5 mL)、次いでフェニルシラン (20 mg、0.181 mmol)、次いで安息香酸 (25 mg、0.205 mmol)、次いでトリス (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 3, 5 - ヘプタンジオナート) マンガン (III) (1.6 mg、0.0027 mmol) を添加した。反応物を真空と酸素との間で 3 回循環させ、次いで酸素下で 20 で 45 分間激しく攪拌し、次いで更なるトリス (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 3, 5 - ヘプタンジオナート) マンガン (III) (0.5 mg、0.0009 mmol) を添加した。反応物を酸素下、20 で 45 分間激しく攪拌した。次いで、1 N チオ硫酸ナトリウム水溶液を添加し、相を 60 分間混合した。次いで、反応物を酢酸エチルで抽出した。有機相を食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、EtOAc/ヘキサン) により、生成物を主なジアステレオマーとして得た (立体化学の割り当ては暫定的である)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.43 (s, 1H), 8.48 (s, 1

H), 7.66 - 7.50 (m, 2H), 7.46 - 7.27 (m, 3H), 6.66 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 5.42 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 2H), 4.54 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.52 - 3.28 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.12 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.72 - 1.57 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。LCMS - ESI + (m/z) : C₂₉H₂₈F₃N₃O₆のH⁺計算値、理論値572.20、実測値：572.02。

工程2～3：(3S, 4R, 6S, 7R) - 4 - フルオロ - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成：

【0318】

実施例38と同様の様式で、(3S, 4S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドから出発して、(3S, 4R, 6S, 7R) - 4 - フルオロ - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを合成した。1H NMR (400 MHz, アセトニトリル - d₃) 10.33 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.84 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 5.03 (ddd, J = 4.8, 7.1, 4.9 Hz, 1H), 4.79 - 4.63 (m, 2H), 4.60 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.90 (ddd, J = 11.8, 5.1, 3.7 Hz, 1H), 3.74 (dt, J = 15.1, 2.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.51 (ddd, J = 15.3, 7.3, 3.6 Hz, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 1H), 1.33 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 3H)。LCMS - ESI + (m/z) : C₂₂H₂₁F₄N₃O₅のH⁺計算値、理論値484.15、実測値：484.11。

実施例40：(3S, 4S, 6S, 7R) - 4 - フルオロ - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

10

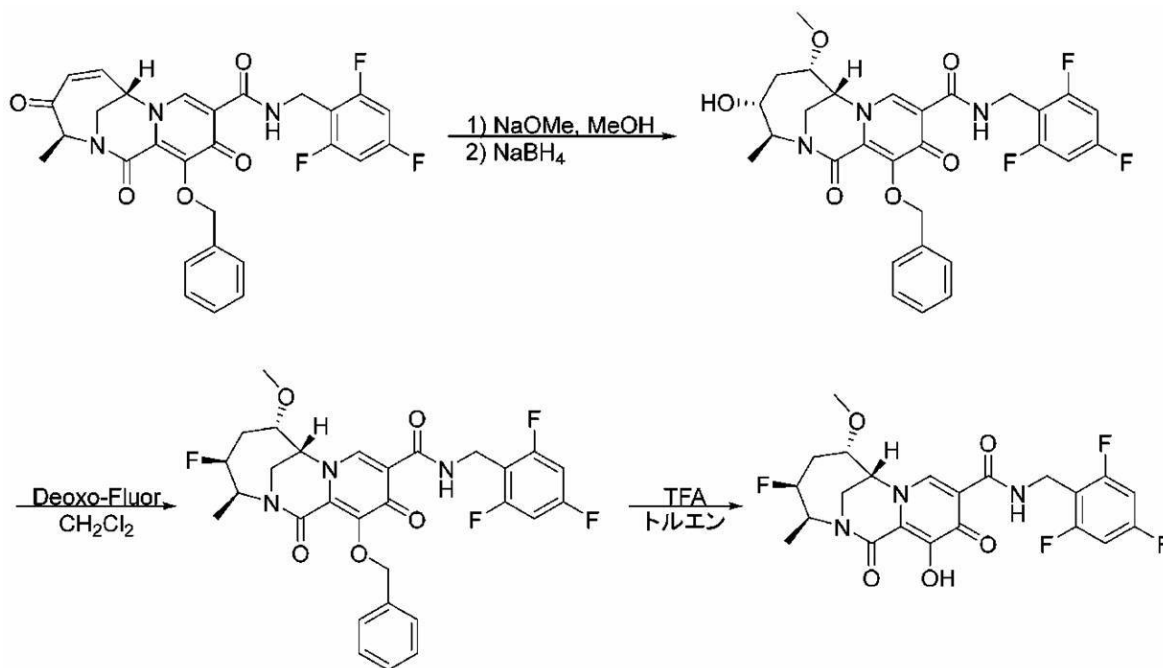
20

30

40

50

【化69】



10

工程1: (3S, 4R, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

20

【0319】

メタノール(10 mL)中の中間体C(706.9 mg、1.32 mmol)の混合物に、0.5 Mナトリウムメトキシド(3 mL、1.5 mmol)を室温で添加した。反応混合物を50 で攪拌した。2時間後、反応混合物を0 で攪拌し、ジオキサン中の4 N HCl(0.375 mL、1.5 mmol)を添加した: ES/MS m/z: C₂₉H₂₇F₃N₃O₆ (M+H)の計算値: 570.19、実測値: 570.30。

【0320】

30

NaBH₄(157 mg、4.15 mmol)を添加しながら、上記溶液を0 で攪拌した。0 で30分後、反応混合物を濃縮し、残渣を飽和NaHCO₃に溶解した後、生成物を酢酸エチル(×2)で抽出した。有機抽出物を食塩水(×1)で洗浄した後、有機画分を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂中0~5%メタノールで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(80 gカラム)、及び水(0.1% TFA)中23~90%アセトニトリル(0.1% TFA)で20分間にわたって溶出する分取HPLC(カラム、Gemini 5 μm C18 110 A、LCカラム100×30 mm)を繰り返すことによって精製した。合わせた画分を飽和NaHCO₃(約1 mL)を添加することによって中和した後、溶液を濃縮して大部分のアセトニトリルを除去した。得られた水性混合物をEA(約25 mL×2)で抽出し、抽出物を食塩水(×1)で洗浄し、合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、(3S, 4R, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た。ES/MS m/z: C₂₉H₂₉F₃N₃O₆ (M+H)の計算値: 572.20、実測値: 572.27。

40

工程2: (3S, 4S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 4 - フルオロ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

50

【0321】

トルエン中の2.7Mビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド溶液(0.14mL、0.378mmol)を添加しながら、CH₂Cl₂(2mL)中の(3S, 4R, 6S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メチル-1,11-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1,4,5,6,7,11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミド(81.8mg、0.143mmol)の溶液を0で攪拌した。30分後、飽和NaHCO₃(10mL)を添加しながら、反応混合物を室温で2.5時間攪拌し、0に冷却した。水(20mL)を添加した後、生成物を酢酸エチル(25mL×2)で抽出した。抽出物を合わせた後、これを乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣をヘキサン中20~100%EAで溶出するシリカゲル上のカラムクロマトグラフィ(12gカラムを使用)によって精製して、(3S, 4S, 6S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-6-メトキシ-3-メチル-1,11-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1,4,5,6,7,11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミドを得た：ES/MS m/z：C₂₉H₂₈F₄N₃O₅(M+H)の計算値：574.20、実測値：574.30。

10

工程3：(3S, 4S, 6S, 7R)-4-フルオロ-12-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メチル-1,11-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1,4,5,6,7,11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミドの合成：

20

【0322】

(3S, 4S, 6S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-4-フルオロ-6-メトキシ-3-メチル-1,11-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1,4,5,6,7,11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミド(50.3mg、0.0877mmol)をトルエン(0.02mL)及びトリフルオロ酢酸(2mL)に溶解した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を完全に濃縮し、残渣を20分間にわたって水(0.1%TFA)中20~65%アセトニトリル(0.1%TFA)で溶出する分取HPLC(2回注入；カラム、Gemini 5um C18 110A、LCカラム100×30mm)によって精製した。合わせた画分を飽和NaHCO₃(約1mL)の添加によって中和した後、濃縮して大部分のアセトニトリルを除去した。濃縮溶液を酢酸エチル(約20mL×2)で抽出した。抽出した画分を食塩水(×1)で洗浄し、合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、真空中で乾燥させて、(3S, 4S, 6S, 7R)-4-フルオロ-12-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メチル-1,11-ジオキソ-N-(2,4,6-トリフルオロベンジル)-1,4,5,6,7,11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミドを得た。1H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 10.39(s, 1H), 10.19(s, 1H), 8.44(s, 1H), 6.74-6.59(m, 2H), 4.97(dt, J=46.8, 6.4Hz, 1H), 4.82(dp, J=19.9, 6.8Hz, 1H), 4.74-4.59(m, 2H), 4.39(d, J=2.4Hz, 1H), 4.02(dd, J=14.7, 2.1Hz, 1H), 3.73-3.58(m, 2H), 3.45(s, 3H), 2.68(ddd, J=16.0, 7.5, 5.1Hz, 1H), 1.73-1.55(m, 1H), 1.41(dd, J=7.1, 2.6Hz, 3H); 19F NMR(376MHz, アセトニトリル-d₃) -111.29(q, J=7.8, 7.3Hz), -113.92(t, J=7.1Hz), -200.03--200.69(m); ES/MS m/z：C₂₂H₂₂F₄N₃O₅(M+H)の計算値：484.15、実測値：484.20。

30

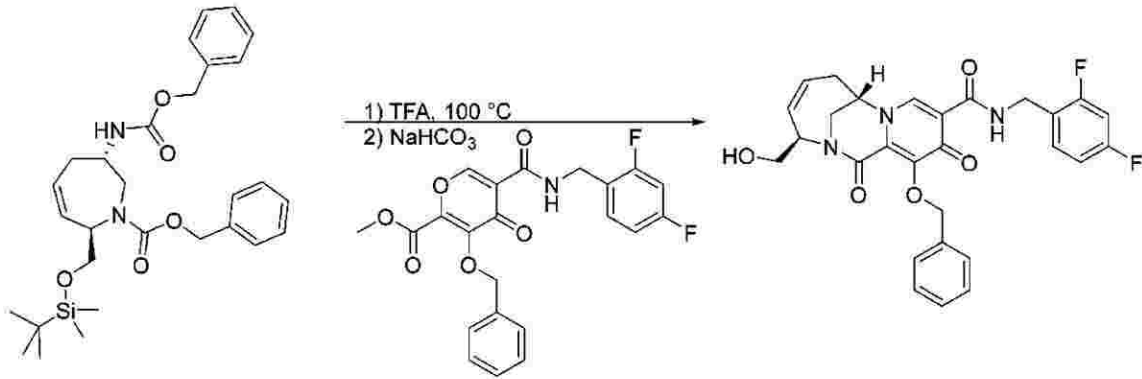
40

実施例41：(3R, 6S, 7R)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-(フルオロメチル)-12-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,11-ジオキソ-1,4,5,

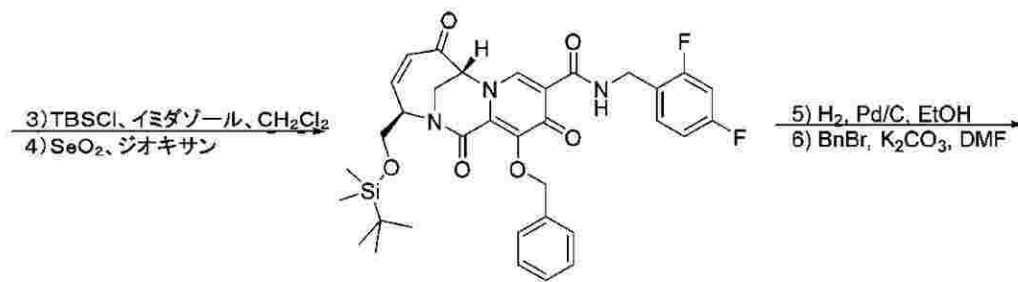
50

6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

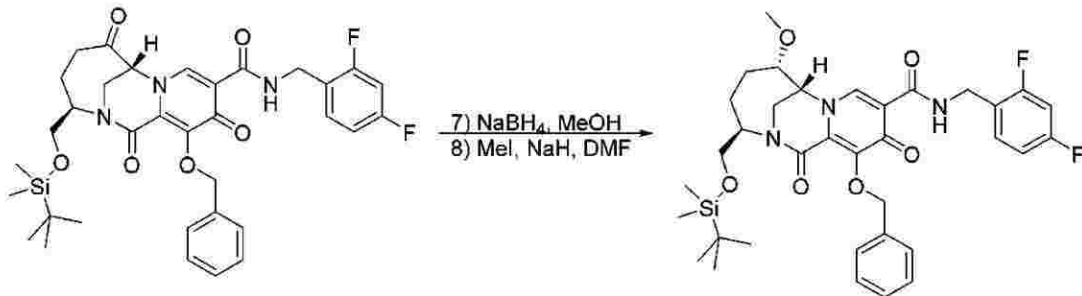
【化 7 0】



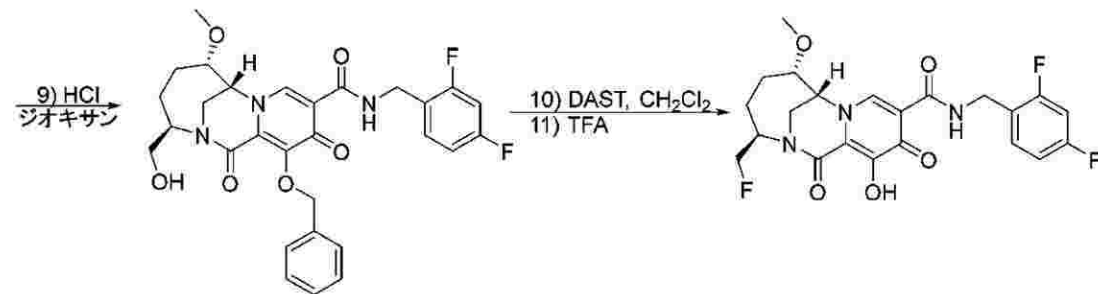
10



20



30



工程 1 ~ 2 : (3 R , 7 S) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成 :

40

【 0 3 2 3】

第 1 の工程において Benzyl (3 S , 7 R) - 3 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) - 7 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 2, 3, 4, 7 - テトラヒドロ - 1 H - アゼピン - 1 - カルボキシルを使用したことを除いて、中間体 B を作製する手順に従って、(3 R , 7 S) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3 H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4]

50

ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを調製した。ES / MS m / z : C 2 8 H 2 6 F 2 N 3 O 5 (M + H) の計算値 : 5 2 2 . 1 8、実測値 : 5 2 2 . 2 0。

工程 3 ~ 4 : (3 R , 7 R) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 1 , 6 , 1 1 - トリオキソ - 1 , 6 , 7 , 1 1 - テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成 :

【 0 3 2 4 】

CH₂Cl₂ (4 5 m L) 中の (3 R , 7 S) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 6 , 7 , 1 1 - テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (2 9 7 1 . 9 m g , 5 . 7 0 m m o l) 及びイミダゾール (6 0 1 . 0 m g , 8 . 8 3 m m o l) の溶液に、tert - ブチルジメチルシリルクロリド (1 0 3 9 . 7 m g , 6 . 9 0 m m o l) を室温で添加し、得られた溶液を室温で攪拌した。1 6 時間後、反応混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、水で洗浄し (× 1)、2 層を分離した。水性画分を酢酸エチル (× 1) で抽出した後、有機画分を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をヘキサン中 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (1 2 0 g カラム) によって精製して、(3 R , 7 S) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 6 , 7 , 1 1 - テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た。ES / MS m / z : C 3 4 H 4 0 F 2 N 3 O 5 Si (M + H) の計算値 : 6 3 6 . 2 7、実測値 : 6 3 6 . 3 0。

【 0 3 2 5 】

(3 R , 7 S) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 1 , 1 1 - ジオキソ - 1 , 6 , 7 , 1 1 - テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを使用したことを除いて、中間体 B を作製する手順に従って、(3 R , 7 R) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 1 , 6 , 1 1 - トリオキソ - 1 , 6 , 7 , 1 1 - テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを調製した。ES / MS m / z : C 3 4 H 3 8 F 2 N 3 O 6 Si (M + H) の計算値 : 6 5 0 . 2 5、実測値 : 6 5 0 . 3 0。

工程 5 ~ 6 : (3 R , 7 R) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 1 , 6 , 1 1 - トリオキソ - 1 , 4 , 5 , 6 , 7 , 1 1 - ヘキサヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成 :

【 0 3 2 6 】

エタノール (3 0 m L) 中の (3 R , 7 R) - 1 2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - N - (2 , 4 - ジフルオロベンジル) - 1 , 6 , 1 1 - トリオキソ - 1 , 6 , 7 , 1 1 - テトラヒドロ - 3 H - 2 , 7 - メタノピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (1 4 2 0 . 6 m g , 2 . 1 9 m m o l) 及び 1 0 % パラジウム炭素 (1 5 1 . 3 m g) の混合物を、H₂ 雰囲気下、室温で攪拌した。2 時間後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、真空中で 3 0 分間乾燥させた。ES / MS m / z : C 2 9 H 4 0 F 2 N 3 O 7 Si (M + EtO H + H) の計算値 : 6 0 8 . 2 6、実測値 : 6 0 8 . 3 0。

【 0 3 2 7 】

DMF (1 3 m L) 中の上記残渣及び炭酸カリウム (6 1 4 . 5 m g , 4 . 4 5 m m o l) を室温で攪拌し、臭化ベンジル (0 . 3 5 m L , 2 . 9 4 m m o l) を添加した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を水 (約 3 0 m L) で希釈し、生成物を酢酸エチル (×

10

20

30

40

50

2)で抽出した。抽出物を水(x1)で洗浄した後、合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂中の0~10%メタノールで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(40gカラム)によって精製して、(3R, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-1, 6, 11-トリオキソ-1, 4, 5, 6, 7, 11-ヘキサヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミドを得た: ES/MS m/z: C₃₄H₄₂F₂N₃O₇Si(M+H₂O+H)の計算値: 670.28、実測値: 670.30; C₃₅H₄₄F₂N₃O₇Siの計算値(M+MeOH+H): 684.29、実測値: 684.40。

工程7~8: (3R, 6S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-6-メトキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 5, 6, 7, 11-ヘキサヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミドの合成: 【0328】

NaBH₄(156.2mg、4.13mmol)を添加しながら、メタノール(18mL)中の(3R, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-1, 6, 11-トリオキソ-1, 4, 5, 6, 7, 11-ヘキサヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミド(1234.0mg、1.89mmol)の溶液を0で撹拌した。0で1時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水に溶解した後、EtOAc(x2)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂中0~10%メタノールで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(80gカラム)によって精製して、(3R, 6S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-6-ヒドロキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 5, 6, 7, 11-ヘキサヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミドを得た。ES/MS m/z: C₃₄H₄₂F₂N₃O₆Si(M+H)の計算値: 654.28、実測値: 654.30。

【0329】

60%水素化ナトリウム分散液(19.1mg、0.498mmol)を添加しながら、DMF(2.25mL)中の上記生成物(221.3mg、0.338mmol)の溶液を0で撹拌した。0で20分後、ヨードメタン(0.021mL、0.337mmol)の溶液を添加した。0で1時間後、追加のヨードメタン(0.021mL、0.337mmol)を反応混合物に添加した。0で約1時間後、反応混合物を飽和NH₄Clで希釈し、生成物を酢酸エチル(x2)で抽出した。抽出物を水(x1)で洗浄した後、有機画分を合わせ、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮した。残渣をCH₂Cl₂中0~10%メタノールで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(120gカラム)によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、濃縮し、残渣をヘキサン中20~100%酢酸エチルで溶出するシリカゲル(24gカラム)でのカラムクロマトグラフィーによって再び精製して、反応物及び(3R, 6S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-6-メトキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 5, 6, 7, 11-ヘキサヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミドの混合物を得た。ES/MS m/z: C₃₅H₄₄F₂N₃O₆Si(M+H)の計算値: 668.30、実測値: 668.30。

工程9: (3R, 6S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-N-(2, 4-ジフルオロベンジル)-3-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシ-1, 11-ジオキソ-1, 4, 5, 6, 7, 11-ヘキサヒドロ-3H-2, 7-メタノピリド[1, 2-a][1, 4]ジアゾニン-10-カルボキサミドの合成:

【0330】

上記の(3R, 6S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-3-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-6-メトキシ-1,11-ジオキソ-1,4,5,6,7,11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミド(333mg、0.494mmol)を、0の浴中でジオキサン中の4N HCl(3mL)に溶解し、0で30分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をCH₂Cl₂中0~15%メタノールで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(24gカラム)によって精製して、(3R, 6S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシ-1,11-ジオキソ-1,4,5,6,7,11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミドを得た。ES/MS m/z: C₂₈H₂₈F₂N₃O₆(M+H)の計算値: 554.21、実測値: 554.30。

10

工程10~11(3R, 6S, 7R)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-(フルオロメチル)-12-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,11-ジオキソ-1,4,5,6,7,11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミドの合成:

【0331】

(ジエチルアミノ)硫黄トリフルオリド(0.05mL、0.378mmol)を添加しながら、CH₂Cl₂(2.5mL)中の(3R, 6S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシ-1,11-ジオキソ-1,4,5,6,7,11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミド(50.3mg、0.0909mmol)の溶液を0で攪拌した。30分後、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を0で攪拌し、飽和NaHCO₃(5mL)を添加した。混合物を水(20mL)で希釈した後、生成物をCH₂Cl₂(2×20mL)で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して、粗生成物(3R, 6S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-(フルオロメチル)-6-メトキシ-1,11-ジオキソ-1,4,5,6,7,11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミドを得た。ES/MS m/z: C₂₉H₂₉F₃N₃O₅(M+H)の計算値: 556.21、実測値: 556.30。

20

30

【0332】

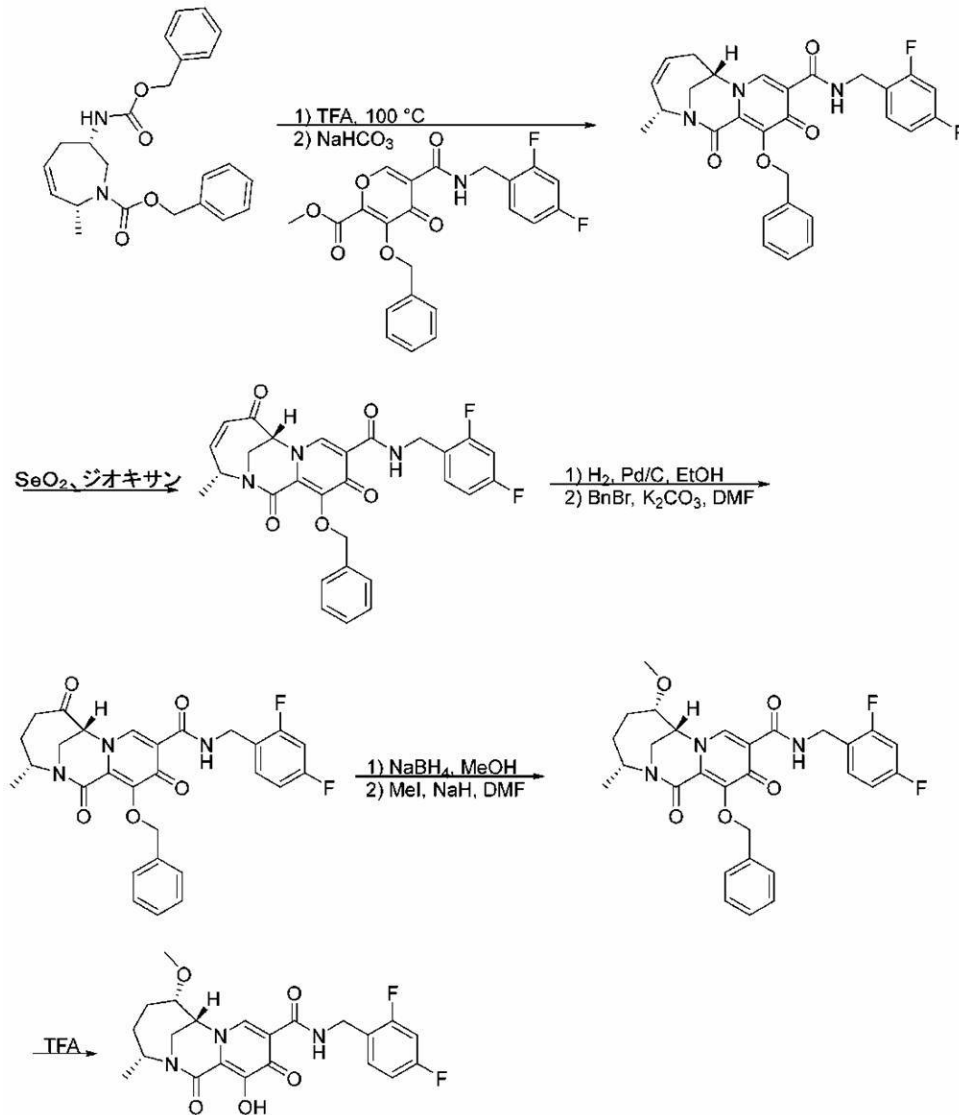
フッ素化粗生成物をトリフルオロ酢酸(3mL)に溶解し、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を20分間にわたって水(0.1%TFA)中15~70%アセトニトリル(0.1%TFA)で溶出する分取HPLC(カラム、Gemini 5um C18 110A、LCカラム100×30mm)によって精製して、(3R, 6S, 7R)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-3-(フルオロメチル)-12-ヒドロキシ-6-メトキシ-1,11-ジオキソ-1,4,5,6,7,11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミドを得た。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 10.49(t, J=5.9Hz, 1H), 9.63(s, 2H), 8.44(s, 1H), 7.36(td, J=8.6, 6.6Hz, 1H), 6.87-6.74(m, 2H), 4.84-4.67(m, 1H), 4.67-4.62(m, 3H), 4.62-4.50(m, 1H), 4.48(dd, J=5.7, 2.8Hz, 1H), 3.86(dd, J=15.5, 3.1Hz, 1H), 3.74(dt, J=15.5, 1.3Hz, 1H), 3.50-3.42(m, 1H), 3.41(s, 3H), 2.20-2.01(m, 2H), 1.98-1.79(m, 1H), 1.14(dt, J=13.9, 11.6Hz, 1H); ¹⁹F NMR(376MHz, クロロホルム-d) -76.43, -111.94(p, J=7.8Hz), -114.64, -114.87(m); ES/MS m/z: C₂₂H₂₃F₃N₃O₅(M+H)の計算値: 466.16、実測値: 466.20。

40

50

実施例 42 : (3R, 6S, 7R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド

【化 7 1】



10

20

30

工程 1 ~ 2 : (3R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

【0333】

第 1 の工程においてベンジル(3S, 7R) - 3 - ((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ) - 7 - メチル - 2, 3, 4, 7 - テトラヒドロ - 1H - アゼピン - 1 - カルボキシレートを使用したことを除いて、中間体 B を作製する手順に従って、(3R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを調製した。ES / MS m / z : C₂₈H₂₄F₂N₃O₅ (M + H) の計算値 : 520.17、実測値 : 520.20。

【0334】

工程 3 : (3R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベン

40

50

ジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

【 0 3 3 5 】

エタノール (10 mL) 中の (3R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (0.637 mmol) 及び 10% パラジウム炭素 (70 mg) の混合物を、H₂ 雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、真空中で 30 分間乾燥させた。

10

【 0 3 3 6 】

臭化ベンジル (0.1 mg, 0.841 mmol) の添加するとき、DMF (3.8 mL) 中の残渣及び炭酸カリウム (179.0 mg, 1.3 mmol) を室温で攪拌した。一晩後、反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、生成物を酢酸エチル (× 2) で抽出した。抽出物を水 (× 1) で洗浄した後、合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をヘキサン中 20 ~ 100% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (40 g カラム) によって精製して、(3R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た。ES/MS m/z: C₂₈H₂₆F₂N₃O₅ (M + H) の計算値: 522.18、実測値: 522.20。

20

工程 4: (3R, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

【 0 3 3 7 】

NaBH₄ (28.9 mg, 0.764 mmol) を添加しながら、メタノール (3 mL) 中の (3R, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (125.1 mg, 0.24 mmol) の溶液を 0 で攪拌した。0 で 1 時間後、反応混合物を濃縮し、残渣を水 (約 30 mL) に溶解した後、酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ 中 0 ~ 20% メタノールで溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィ (24 g カラム) によって精製して、(3R, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た: ES/MS m/z: C₂₈H₂₈F₂N₃O₅ (M + H) の計算値: 524.20、実測値: 524.30。

30

【 0 3 3 8 】

60% 水素化ナトリウム分散液 (10.5 mg, 0.274 mmol) を添加しながら、DMF (1.5 mL) 中の上記アルコール (73.2 mg, 0.140 mmol) の溶液を 0 で攪拌した。0 で 20 分後、ヨードメタン (0.0104 mL, 0.168 mmol)、0.21 mL, 0.337 mmol) の溶液を添加した。0 で 1 時間後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で希釈した後、生成物を酢酸エチル (× 2) で抽出し、合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣を 30 分間にわたって水 (0.1% TFA) 中 20 ~ 100% アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取 HPLC (カラム、Gemini 5 µm C18 110 Å、LC カラム 100 × 30 mm) によって精製して、(3R, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 5,

40

50

6, 7, 11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミドを得た。ES/MS m/z: C₂₉H₃₀F₂N₃O₅ (M+H) の計算値: 538.22、実測値: 538.30。

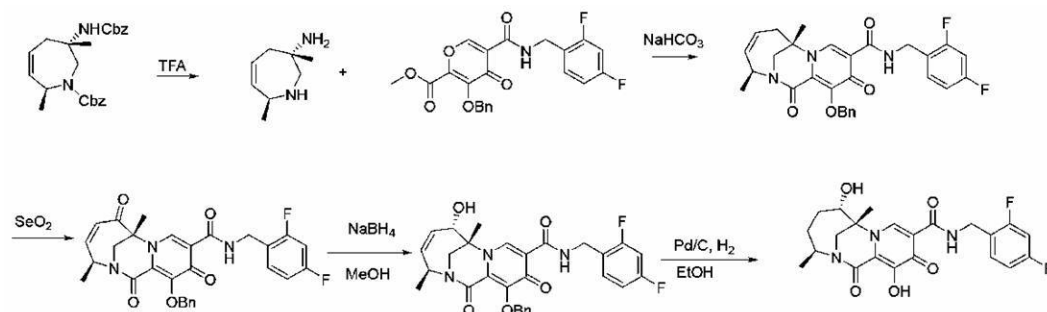
工程5: (3R, 6S, 7R)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-12-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メチル-1,11-ジオキソ-1,4,5,6,7,11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミドの合成:

【0339】

(3R, 6S, 7R)-12-(ベンジルオキシ)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-6-メトキシ-3-メチル-1,11-ジオキソ-1,4,5,6,7,11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミド (3.1 mg, 5.77 μmol) をトリフルオロ酢酸 (1 mL) に溶解し、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を20分間にわたって水 (0.1% TFA) 中15~70%アセトニトリル (0.1% TFA) で溶出する分取HPLC (カラム、Gemini 5 μm C18 110 Å、LCカラム100×30 mm) によって精製して、(3R, 6S, 7R)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-12-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-メチル-1,11-ジオキソ-1,4,5,6,7,11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミドを得た。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 10.41 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.41 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04-6.85 (m, 2H), 4.63 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.60-4.51 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 15.0, 2.1 Hz, 1H), 3.76 (td, J = 5.9, 2.9 Hz, 1H), 3.57 (h, J = 7.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 15.0, 2.1 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.92-1.74 (m, 3H), 1.67 (d, J = 7.2 Hz, 4H); ¹⁹F NMR (376 MHz, アセトニトリル-d₃) -77.29, -114.23 (p, J = 7.4 Hz), -116.68 (q, J = 8.8, 8.2 Hz); ES/MS m/z: C₂₂H₂₄F₂N₃O₅ (M+H) の計算値: 448.17、実測値: 448.22。

実施例43: (3S, 6S, 7R)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-6,12-ジヒドロキシ-3,7-ジメチル-1,11-ジオキソ-1,4,5,6,7,11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10-カルボキサミドの調製

【化72】



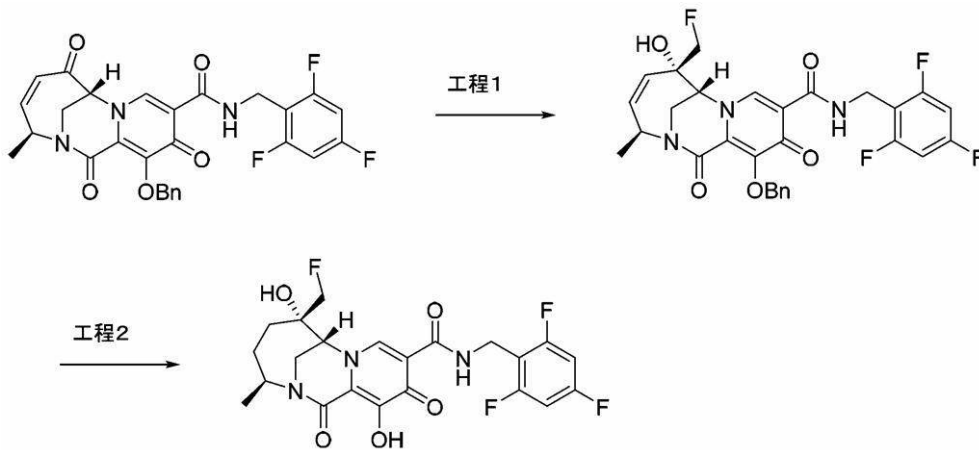
【0340】

ベンジル(3S, 7S)-3-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-7-メチル-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボキシレートの代わりに、ベンジル(3S, 7S)-3-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3,7-ジメチル-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボキシルを使用することを除いて、(3S, 6S, 7R)-N-(2,4-ジフルオロベンジル)-6,12-ジヒドロキシ-3-メチル-1,11-ジオキソ-1,4,5,6,7,11-ヘキサヒドロ-3H-2,7-メタノピリド[1,2-a][1,4]ジアゾニン-10

- カルボキサミド (実施例 16) と同様の様式で、(3S, 6S, 7R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3, 7 - ジメチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを製造した。MS (m/z) 448.27 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 10.64 - 10.42 (m, 1H), 8.59 (s, 2H), 7.47 - 7.32 (m, 1H), 6.96 - 6.58 (m, 2H), 4.99 - 4.32 (m, 2H), 3.96 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 14.9, 2.0 Hz, 2H), 2.14 - 1.76 (m, 4H), 1.57 (s, 3H), 1.45 - 1.07 (m, 3H)。

10

実施例 44: (3S, 6S, 7R) - 6 - (フルオロメチル) - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド
【化 73】



20

工程 1: (3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - (フルオロメチル) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:
【0341】

30

- 78 で冷却した THF: Et₂O (12 mL, 1:1, v/v) の乾燥混合物中の (3S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (220 mg, 0.409 mmol) の攪拌溶液に、フルオロヨードメタン (164 mg, 2.5 当量) を添加した。次いで、MeLi-LiBr 錯体の溶液 (1.5 M, Et₂O 中、2 当量) を滴加した。- 78 で 5 分間攪拌した後、反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (1 mL) でクエンチした。混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーに供して、(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - (フルオロメチル) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドを得た。MS (m/z) 572.157 [M+H]⁺。

40

工程 2: (3S, 6S, 7R) - 6 - (フルオロメチル) - 6, 12 - ジヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1,

50

4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの合成:

【0342】

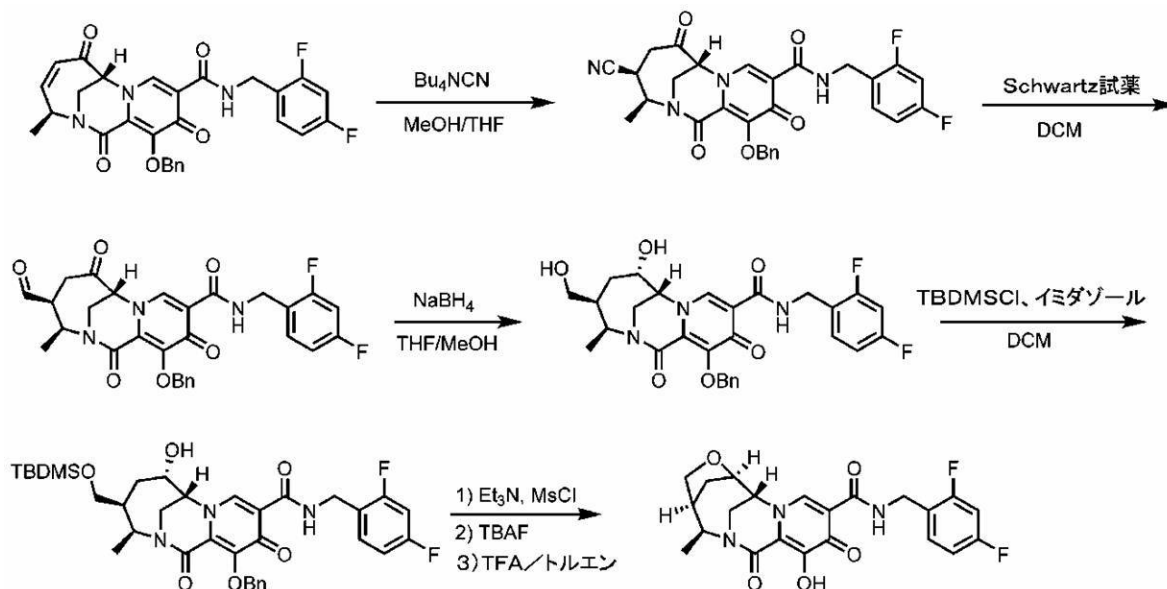
(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 6 - (フルオロメチル) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - N - (2, 4, 6 - トリフルオロベンジル) - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (5.8 mg, 0.0102 mmol) を室温で MeOH (5.0 mL) に溶解し、2 mg の 20% Pd(OH)₂/C (50 wt% 水) で処理した。混合物を脱気し、水素で3回フラッシュした後、これを水素バルーン下で一晩水素化した。次いで、反応物を脱気し、窒素でフラッシュし、セライトのパッドを通して濾過し、濃縮し、得られた残渣を DMF に再溶解し、濾過し、逆相 HPLC によって精製した。MS (m/z) 484.227 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 11.12 (s, 1H), 10.22 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H), 4.81 - 4.60 (m, 4H), 4.60 - 4.49 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 14.5, 5.1 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

10

実施例 45: (3S, 4S, 7R, 8R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 13 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 12 - ジオキソ - 1, 4, 5, 7, 8, 12 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 8:4, 7 - ジメタノピリド[1, 2 - d][1, 4, 7]オキサジアゼシン - 11 - カルボキサミドの調製

20

【化74】



30

工程 1: (3S, 4S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 4 - シアノ - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製

40

【0343】

THF / MeOH (1:1) (18 mL) 中の (3S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (512 mg, 0.985 mmol, 1 当量) の溶液に、テトラブチルアンモニウムシアニド (397 mg, 1.48 mmol, 1.5 当量) を添加し、得られた溶液を室温で2日間攪拌した。EtOAc (20 mL) を添加し、得られた混合物を飽和炭酸ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリ

50

ウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をDCM中のMeOH(0から10%)の勾配を使用するシリカゲルでのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、親ケトン並びにケトン水和物及びメタノールとのヘミケタールの混合物として所望の生成物を得た。シアノ基に対して 位の立体化学は、工程3の後に得られたジオール生成物の核オーバーハウザー効果相関を使用して、2D-NMR分光法によって割り当てられた。

工程2：(3S, 4S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 4 - ホルミル - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製：

【0344】

DCM(5mL)中の(3S, 4S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 4 - シアノ - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド(179mg, 0.317mmol, 1当量)の溶液をN₂下で0℃に冷却した。ビス(シクロペンタジエニル)ジルコニウム(IV)クロリドヒドリド(Schwartz試薬、425mg, 0.159mmol, 5当量)を添加し、得られた混合物を0℃で1時間、次いで室温で15分間攪拌した。水を添加し、混合物をDCMで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をシリカのプラグを通して濾過して、DCM中のMeOH(0から20%)の勾配を使用して任意のZr種を除去して、親カルボニル並びにカルボニル水和物、MeOHとのヘミケタール、及び過還元生成物の混合物として所望の生成物を得た。混合物を以下の工程3で直接使用した。

工程3：(3S, 4S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製：

【0345】

0のTHF/MeOH(1:1)(12mL)中の工程2(上記)の生成物混合物(169mg, 0.298mmol, 1当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(22.5mg, 0.596mmol, 2当量)を添加し、得られた混合物を室温で10分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。水を添加し、希酢酸の添加によってpHを約5に調整した。混合物をDCMで2回抽出し、合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣をH₂O中のMeCN(0.1% TFAを含む、40%から80%)の勾配を使用する逆相分取高速液体クロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。

工程4：(3S, 4S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミドの調製：

【0346】

DMF(1.0mL)中の(3S, 4S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ヒドロキシ - 4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 4, 5, 6, 7, 11 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド(15mg, 0.027mmol, 1当量)の溶液に、tert - ブチルクロロジメチルシラン(22.7mg, 0.135mmol, 5当量)及びイミダゾール(10mg, 0.149mmol, 5.5当量)を添加し、得られた混合物を60℃で30分間攪拌した。反応混合物を水とEtOAcとの間で分配し、層を分離した。水層をEtOAcで2回抽出し、

10

20

30

40

50

合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を更に精製することなく工程5で直接使用した。

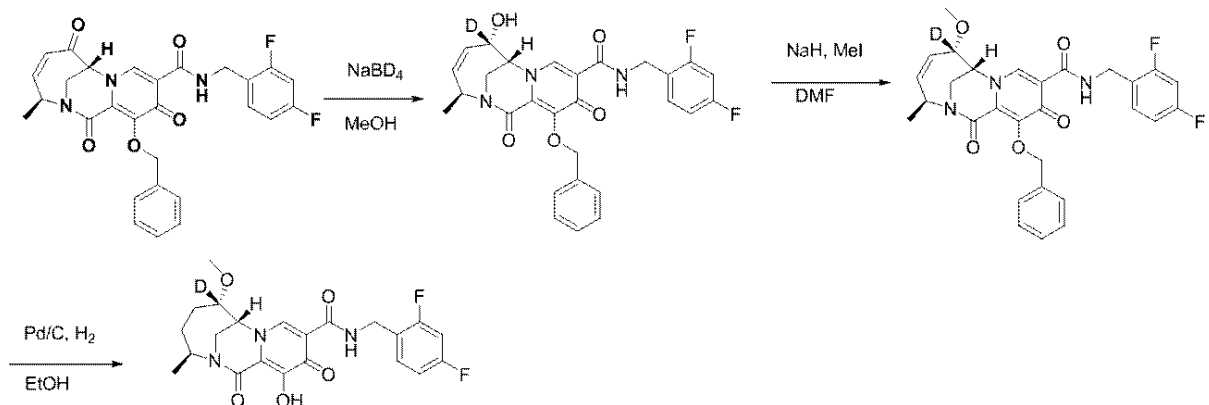
工程5：(3S, 4S, 7R, 8R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 13 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 12 - ジオキソ - 1, 4, 5, 7, 8, 12 - ヘキサヒドロ - 3H - 2, 8 : 4, 7 - ジメタノピリド[1, 2 - d][1, 4, 7]オキサジアゼシン - 11 - カルボキサミドの調製

【0347】

DCM (6 mL) 中の工程5の粗残渣 (0.0271 mmol, 1当量であると推定) の溶液に、トリエチルアミン (22.7 μ L, 0.163 mmol, 6当量) 及び MsCl (6.29 μ L, 0.0813 mmol, 3当量) を N₂ 雰囲気下で添加し、得られた溶液を室温で5分間攪拌した。フッ化テトラブチルアンモニウム (THF中1.0 M, 0.569 mL, 0.569 mmol, 21当量) を反応物に直接添加し、得られた溶液を密封バイアル中で45 °Cで2日間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、水と EtOAc に分配した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残渣を TFA / トルエン (1 : 1) (2 mL) に溶解し、室温で4時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、H₂O 中の MeCN (0.1% TFA を含む 10% ~ 90%) の勾配を使用する逆相分取高速液体クロマトグラフィー、及び DCM 中 MeOH (0 ~ 20%) の勾配を使用する順相シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物を得た。MS (m/z) 446.200 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) 10.63 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 2H), 4.65 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.54 - 4.47 (m, 1H), 4.31 (dt, J = 4.9, 2.3 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 9.9, 1.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 10.0, 7.5 Hz, 1H), 3.60 - 3.38 (m, 2H), 2.71 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 2.02 (dt, J = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

実施例46：(3S, 6S, 7R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 6 - d - 10 - カルボキサミド

【化75】



【0348】

工程1：(3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド[1, 2 - a][1, 4]ジアゾニン - 6 - d - 10 - カルボキサミドの調製：

【0349】

10

20

30

40

50

MeOH (5 mL) 中の (3S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 3 - メチル - 1, 6, 11 - トリオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 10 - カルボキサミド (100 mg, 0.192 mmol) の溶液に、塩化セリウム (III) 七水和物 (717 mg, 0.192 mmol) を添加した。次いで、混合物に重水素化ホウ素ナトリウム (4 mg, 0.096 mol) をゆっくり添加した。反応混合物を 0 で攪拌した。反応が終了した後、飽和 NaHCO₃ を添加することによって反応物をクエンチし、DCM で抽出し、有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥した。次いで、分離した有機相を濾過し、濃縮し、精製することなく次の工程で使用した。

工程 2 : (3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 6 - d - 10 - カルボキサミドの調製 :

【0350】

DMF (3 mL) 中の (3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 6 - d - 10 - カルボキサミド (90 mg, 0.172 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (8.3 mg, 0.21 mmol, 60%) 及びヨードメタン (12.9 μ L, 0.21 mmol) を添加した。反応混合物を 0 で 0.5 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ を添加することによって反応物をクエンチし、EtOAc で抽出し、有機相を分離し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、得られた生成物を更に精製することなく次の工程で使用した。

工程 3 : (3S, 6S, 7R) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 12 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 6 - d - 10 - カルボキサミドの調製

【0351】

EtOH (3 mL) 中の (3S, 6S, 7R) - 12 - (ベンジルオキシ) - N - (2, 4 - ジフルオロベンジル) - 6 - メトキシ - 3 - メチル - 1, 11 - ジオキソ - 1, 6, 7, 11 - テトラヒドロ - 3H - 2, 7 - メタノピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゾニン - 6 - d - 10 - カルボキサミド (60 mg, 0.112 mmol) の溶液に、Pd/C (38 mg) を添加した。反応混合物を、H₂ バルーンを取り付けて室温で攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライトを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣を 0.1% TFA を含む水中 4 ~ 100% ACN で溶出する逆相 HPLC によって精製して、表題化合物を得た。MS (m/z) 449.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) 8.36 (s, 1H), 7.44 (td, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 3H), 3.83 - 3.68 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.18 - 1.97 (m, 2H), 1.54 (dt, J = 14.6, 11.3 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.00 (dd, J = 14.7, 11.6 Hz, 1H)。

実施例 47 : HIV MT - 4 抗ウイルス及び細胞傷害性アッセイ

MT - 4 細胞における抗ウイルスアッセイ

【0352】

MT - 4 細胞における HIV - 1 (IIIB) の複製を阻害する能力について、ハイスルーブット 384 ウェルアッセイフォーマットで化合物を試験した。化合物を 384 ウェルポリプロピレンプレート上の DMSO 中で段階希釈し (1 : 3)、Biotek Micro Flow 及び Labcyte ECHO 音響ディスペンサーを使用して、完全 RPMI 培地 (10% FBS, 1% P/S) 中に更に 200 倍希釈した。各プレートは、最大

10

20

30

40

50

8個の試験化合物を含み、陰性（薬物対照なし）及び5 μ MのAZT陽性対照を用いた。MT-4細胞を、10 μ LのRPMI（模擬感染）又は新鮮な1：250希釈のHIV-1 IIB濃縮ウイルスストックのいずれかで事前感染させた。感染した及び感染していないMT-4細胞を完全RPMI培地中に更に希釈し、Micro Flowディスペンサーを使用して各プレートに添加した。加湿及び温度制御されたインキュベーター（37）で5日間インキュベートした後、Cell Titer Glo（Promega）をアッセイプレートに添加し、Envisionプレートリーダーを使用して化学発光を読み取った。EC₅₀値は、発光シグナルを50%減少させる化合物濃度として定義され、シグモイド用量応答モデルを使用して計算されて曲線適合を生成した。

MT-4細胞における細胞傷害性アッセイ

10

【0353】

感染していないMT-4細胞を試験化合物を含む各ウェルに添加したことを除いて、アッセイを上記のように行った。更に、10 μ Mピューロマイシンを各アッセイプレートの最後の列に添加して、細胞傷害性のベースレベルを評価した。

実施例48：HIV MT-4血清シフト抗ウイルスレポーターアッセイ

【0354】

ヒト血清へのタンパク質結合量を定量化するために、化合物をDMSO中で段階希釈し（1：3）、Labcyte ECHOロボットによって384ウェルアッセイプレート上に音響移動させた。各プレートは、陰性対照及び陽性対照（それぞれ、DMSO、5 μ M AZT）を含む、最大8個の試験化合物を含んだ。アッセイプレートを二つ組で調製し、CCM（細胞培養培地）又はHS/CCM（ヒト血清/細胞培養培地）のいずれかで試験した。MT-4細胞を、最初に、pLaiRLucレポーターウイルスに37で2時間事前感染させ、次いで、CCM（RPMI培地、10%FBS、1%P/S）又はHS/CCM（RPMI培地、10%FBS、50%HS、1%P/S）中で更に希釈し、その後、Biotek Micro Flowディスペンサーを使用して各プレートに添加した。加湿及び温度制御されたインキュベーター（37）で72時間インキュベートした後、Renilla Glo（Promega）を全てのアッセイプレートに添加し、Envisionプレートリーダーを使用して化学発光リードを行った。EC₅₀値は、発光シグナルを50%減少させる化合物濃度として定義され、シグモイド用量応答モデルを使用して計算されて曲線適合を生成した。タンパク質結合量を決定するために、EC₅₀の倍率シフト（又はEC₅₀シフト）をEC₅₀（HS/CCM）/EC₅₀（CCM）を除することによって計算した。

20

30

【0355】

本開示の化合物は、以下の表1に示されるように、このアッセイにおける抗ウイルス活性を示す。したがって、本明細書に開示される実施形態の化合物は、HIVウイルスの増殖、AIDSの治療、又はAIDS若しくはARC症状の発症の遅延に有用であり得る。

実施例49：ハイスルーブットミクロソーム安定性アッセイ

【0356】

ヒト又はラットの肝ミクロソームアッセイ（Corning）を使用して、化合物の代謝安定性を評価した。このアッセイでは、100%DMSO中1mMの濃度の10nLの化合物を、Echo550音響液体ディスペンサー（Labcyte（登録商標））を使用して384ウェルポリプロピレンプレートに分注した。各プレートは、各ウェルに単一の試験化合物を含む384のウェルを含んでいた。

40

【0357】

Trichoderma virideからのアラメチシン（Sigma-Aldrich）0.0225 mg/mlを含む、100mM K₂HPO₄/KH₂PO₄（pH 7.4）中のヒト（Corning（登録商標）Gentest（商標）ヒト混合プールミクロソーム）又はラット（Corning（登録商標）Gentest（商標）ラット[Sprague-Dawley]プール肝ミクロソーム）肝ミクロソームの2mg/mlの溶液を、氷上で15分間インキュベートした。室温で15分間インキュベーションし

50

た後、5 u Lのこの溶液を個々のウェルに添加し、100 mM K₂HPO₄ / KH₂PO₄ (pH 7.4)、2.6 mM NADP⁺、6.6 mM グルコース-6-リン酸、6.6 mM MgCl₂、0.8 U/mL グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、0.1 mM クエン酸ナトリウム、6.8 mM ウリジンニリン酸-グルクロン酸を含む補因子の5 u LのNADPH再生溶液(Corning (登録商標) Gentest (商標) UGT 反応ミックス)を補充した。反応開始時の分析対象化合物の最終濃度は1 u Mであった。反応物を37 でインキュベートし、更に分析するために0、5、15、30、40、50、60、及び70分の時点を収集した。バックグラウンドデータは、分析物化合物を含まない反応を使用して収集した。

【0358】

反応時点の収集時に、72%アセトニトリル、8%メタノール、0.1%ギ酸、19.9%水、及び内部標準(IS)の30 u Lの溶液で試料をクエンチした。10 u Lのクエンチした反応物を40 u Lの脱イオン水に希釈した後、反応プレートを遠心分離機で4,000 rcfの速度で30分間、4 で遠心分離して、アッセイプレートを得た。

【0359】

アッセイプレートを、Agilent QToF 6530 RapidFire 360システムを使用して、四重極飛行時間型質量分析計と結合した固体抽出を使用して、C4タイプA固体カートリッジを用いて分析した。分析は、正又は負のイオン化モードのいずれかで行った。移動相は、分析物を固体抽出カートリッジに充填するための水中の0.1%ギ酸、及び正イオン化モードで質量分析計に溶出するためのアセトニトリル中の0.1%ギ酸、又は充填のための水中の0.1%酢酸及び負イオン化モードで抽出するためのアセトニトリル中の0.1%の酢酸を含んでいた。個々の化合物対ISの積分カウントのピーク面積比を、対数対時間の半対数チャートとしてプロットした。減衰の初期直線部分を線形回帰方程式に適合させて、化合物減衰の半減期を導出した。

【0360】

分析物化合物代謝のための薬理的パラメータを、以下の方程式を使用して計算した。

【表1】

| パラメータ | 方程式 |
|-----------------|---|
| 半減期 | $T_{1/2} = \frac{\ln(2)}{-1 * \text{傾斜}}$ |
| 固有クリアランス(インビトロ) | $Cl_{int, \text{インビトロ}} = \frac{\ln 2}{T_{1/2} * \text{濃度}}$ |
| 固有クリアランス | $Cl_{int} = \frac{Cl_{int, \text{インビトロ}} * \text{肝臓質量} * \text{収率}}{\text{体重}}$ |
| 予測肝クリアランス | $Cl = \frac{Cl_{int} * Q_H}{Cl_{int} + Q_H}$ |
| 肝抽出 | $E = \frac{Cl}{Q_H} * 100\%$ |

式中、
インビトロ固有クリアランスの計算

【数1】

$$Cl_{int, \text{インビトロ}} = \frac{\ln 2}{\text{半減期} * \text{濃度}}$$

【0361】

濃度は、反応物中のタンパク質濃度(mg/mL)を指す。

10

20

30

40

50

【表 2】

| システム | 濃度 |
|------------------------------|---------------|
| 「混合補因子」肝ミクロソーム(+UDPGA+NADPH) | 1.0mgタンパク質/mL |

インビボ固有クリアランスの計算

【0362】

これにより、肝臓組織の全質量について予測される値を上限として(ただし、血流による制限はない)、インビトロ固有クリアランスを決定する。値は、肝臓のサイズ(種依存性)及び必要に応じてミクロソームタンパク質の収率(種非依存性であると想定)に依存する。

【数 2】

$$CL_{int} = \frac{CL_{int, \text{インビトロ}} * \text{肝臓質量} * \text{収率}}{\text{体重}}$$

【表 3】

| マトリックス | 収率 |
|----------|----------|
| ミクロソーム画分 | 45mg/g肝臓 |

【表 4】

| 種 | 体重 | 肝臓重量 |
|----|----|------|
| | kg | g |
| ヒト | 70 | 1800 |

予測クリアランスの計算

【0363】

肝クリアランスは、固有クリアランス及び肝血流の相互関係に依存し、様々なアプローチを使用してインビトロデータから予測することができる。

【数 3】

$$CL = \frac{CL_{int} * Q_H}{CL_{int} + Q_H}$$

【表 5】

| 種 | 肝血流 |
|----|--------|
| | L/時/kg |
| ヒト | 1.3 |

肝抽出の計算

【0364】

これは、肝血流の割合として表される単純な予測クリアランスである。

$$E = CL / Q_H * 100\%$$

【0365】

本発明の化合物並びに参照化合物 A ~ F の固有クリアランスを、上記の手順に従って計算した。これらの化合物の結果を以下の表 2 に示す。見られるように、本発明の化合物は、参照化合物 A ~ F よりも 1.5 ~ 3.6 倍安定である。

10

20

30

40

50

【表 6】

表 1

| | MT4 EC ₅₀ (nM) | CC ₅₀ (nM) | RLUC CCM(nM) | RLUC 50%HS (nM) | RLUCシフト | HLM安定性 L/h/Kg |
|----|------------------------------|--------------------------|--------------|--------------------|---------|------------------|
| 1 | 1.5 | 34798 | 0.55 | 23 | 43 | 0.21 |
| 2 | 1.8 | 50000 | 0.53 | 40 | 76 | 0.15 |
| 3 | 1.5 | 16498 | 0.42 | 13 | 30 | 0.15 |
| 4 | 1.1 | 11167 | 0.34 | 7.5 | 22 | 0.14 |
| 5 | 1.8 | 50000 | 0.71 | 17 | 24 | 0.20 |
| 6 | 1.4 | 13013 | 0.50 | 87 | 174 | 0.29 |
| 7 | 1.2 | 9906 | 0.29 | 4.8 | 16 | 0.20 |
| 8 | 1.4 | 10671 | 0.34 | 34 | 100 | 0.22 |
| 9 | 1.0 | 4272 | 0.42 | 30 | 72 | 0.48 |
| 10 | 1.2 | 4015 | 0.28 | 22 | 79 | 0.40 |
| 11 | 1.5 | 38651 | 0.84 | 72 | 86 | 0.25 |
| 12 | 1.4 | 41294 | 0.61 | 47 | 76 | 0.15 |
| 13 | 1.5 | 15605 | 0.55 | 22 | 41 | 0.26 |
| 14 | 4.2 | 50000 | | | | 0.16 |
| 15 | 7.9 | 28431 | 1.64 | 47 | 29 | 0.19 |
| 16 | 2.6 | 41407 | 1.14 | 52 | 46 | 0.11 |
| 17 | 3.0 | 31379 | 1.33 | 34 | 26 | 0.17 |
| 18 | 1.4 | 13441 | 0.55 | 5.3 | 10 | 0.73 |
| 19 | 1.1 | 20000 | 0.38 | 2.4 | 6 | 0.47 |
| 20 | 2.8 | 30009 | | | | 0.11 |
| 21 | 1.8 | 19331 | 0.52 | 3.4 | 7 | 0.37 |
| 22 | 1.7 | 8914.7 | | | | 0.84 |
| 23 | 2.2 | 9790.3 | 0.47 | 22 | 47 | 0.7 |
| 24 | 2.2 | 11101 | | | | 0.69 |
| 25 | 4.1 | 43655 | 0.82 | 15 | 18 | 0.58 |
| 26 | 4.4 | 44336 | 0.92 | 212 | 231 | 0.22 |
| 27 | 1.1 | 13601 | 0.35 | 28 | 80 | 0.88 |
| 28 | 4.1 | 24443 | 0.96 | 39 | 40 | 0.34 |
| 29 | 2.0 | 12998 | 0.74 | 23 | 30 | 0.11 |
| 30 | 2.1 | 7478.2 | | | | 0.11 |
| 31 | 2.1 | 8226.7 | 0.36 | 16 | 45 | 0.18 |
| 32 | 1.9 | 34620 | 0.43 | 3.9 | 9 | 0.54 |
| 33 | 2.1 | 22780 | 0.36 | 9.4 | 26 | 0.35 |
| 34 | 0.9 | 15134 | 0.42 | 20 | 47 | 0.25 |
| 35 | 3.2 | 11712 | 1.45 | 4.3 | 3 | 0.62 |
| 36 | 2.6 | 27314 | 0.33 | 14 | 43 | 0.2 |
| 37 | 1.4 | 14802 | 0.65 | 191 | 294 | 0.17 |
| 38 | 1.8 | 25460 | 0.34 | 101 | 298 | 0.19 |
| 39 | 1.5 | 11708 | 1.5 | 257 | 171 | 0.28 |
| 40 | 1.1 | 19598 | 2.87 | 450 | 157 | 0.28 |
| 41 | 1.7 | 19370 | 0.56 | 28 | 50 | 0.11 |
| 42 | 1.9 | 50000 | 0.61 | 2.4 | 4 | 0.58 |
| 43 | 1.3 | 23608 | 0.71 | 97 | 137 | 0.29 |
| 44 | 4 | 44695 | 1.9 | 389 | 205 | 0.22 |
| 45 | 1.9 | 12404 | 0.46 | 0.86 | 2 | 0.17 |

10

20

30

40

50

【表 7 - 1】

表 2

| 化合物 | GS番号 | 構造 | MS CI | MS CI改善 |
|------------|------------|----|-------|--------------|
| A (186) | GS-1074961 | | 0.68 | |
| 実施例1 | GS-1152221 | | 0.21 | 化合物Aに対して3.2倍 |
| B (187) | GS-1075233 | | 0.48 | |
| 実施例3 | GS-1153195 | | 0.15 | 化合物Bに対して3.2倍 |
| C (176) | GS-1073795 | | 0.51 | |
| 実施例4 | GS-1153196 | | 0.14 | 化合物Cに対して3.6倍 |
| D (174) | GS-1073699 | | 0.68 | |
| 実施例6 | GS-1155372 | | 0.29 | 化合物Dに対して2.3倍 |

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

(表 2 の続き)

| 化合物 | GS番号 | 構造 | MS CI | MS CI改善 |
|------------|---------------------|----|-------|--------------|
| 実施例 11 | GS-1152096 | | 0.25 | 化合物Dに対して2.7倍 |
| E (177) | GS-1073796 (リード) | | 0.39 | |
| 実施例7 | GS-1156005 | | 0.2 | 化合物Eに対して2.0倍 |
| 実施例 13 | GS-1151383 | | 0.26 | 化合物Eに対して1.5倍 |
| F (175) | GS-1073701 | | 0.49 | |
| 実施例8 | GS-1156006 | | 0.22 | 化合物Fに対して2.2倍 |
| 実施例 12 | GS-1152107 | | 0.15 | 化合物Fに対して3.3倍 |
| 実施例 33 | GS-1159776 | | 0.35 | |

【表 7 - 3】

(表 2 の続き)

| 化合物 | GS番号 | 構造 | MS CI | MS CI改善 |
|-----------|------------|----|-------|---------|
| 実施例 35 | GS-1161234 | | 0.62 | |

10

20

30

40

50

【 0 3 6 6 】

刊行物、特許、及び特許文献を含む全ての参考文献は、参照により個別に組み込まれるかのように、参照により本明細書に組み込まれる。本開示は様々な実施形態及び技術を参照する。しかしながら、本開示の趣旨及び範囲内に留まりながら、多くの変形及び修正を行うことができることを理解されたい。説明は、特許請求される主題の例示と見なされるべきであり、添付の特許請求の範囲を、例示される特定の実施形態に限定することを意図するものではないことを理解して行われる。

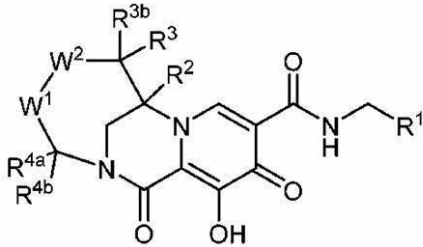
一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 I の化合物であって、

10

【化 1】



式 I

20

式中、

R^1 が、 C_{6-10} アリール又は5~10員ヘテロアリールであり、前記 C_{6-10} アリール又は5~10員ヘテロアリールが、1~4個の R^{A1} で任意選択で置換され、各 R^{A1} が、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキル- $O-C_{1-4}$ アルキルであり、

R^2 が、H、 C_{1-6} アルキル、又は C_{1-4} ハロアルキルであり、

R^3 が、ハロ又は $-OR^{3a}$ であり、 R^{3a} が、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{3-6}$ シクロアルキルであるか、あるいは

R^{3a} 並びに R^2 、 R^{5a} 、及び R^{6a} のうちいずれかが1つが、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4~6員複素環を形成し、

30

R^{3b} が、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルであり、

R^{4a} が、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルであり、

R^{4b} が、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルであり、

W^1 が、結合又は $-CR^{5a}R^{5b}-$ であり、

R^{5a} 及び R^{5b} が、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又はハロであるか、あるいは

R^{5a} 及び R^{3a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{5b} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又はハロであり、

40

W^2 が、 $-CR^{6a}R^{6b}-$ 又は $-CR^{7a}R^{7b}-$ であり、

R^{6a} 及び R^{6b} が、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルであるか、あるいは

R^{6a} 及び R^{3a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及びSから独立して選択される1個又は2個のヘテロ原子を含む4~6員複素環を形成し、 R^{6b} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルであり、

R^{7a} 及び R^{7b} が、独立して、H、ハロ、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-6} アルキ

50

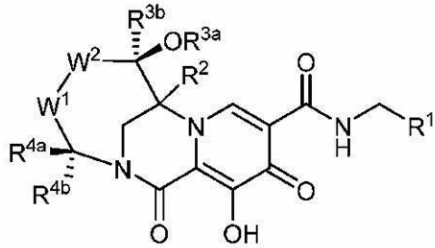
ルであるか、あるいは

R^{7a} 及び R^{7b} が、それらが結合している炭素と一緒に、1 ~ 4 個の R^{A2} で任意選択で置換された $C_5 \sim 10$ アリールを形成し、各 R^{A2} が、独立して、ハロ、シアノ、又は $C_1 \sim 4$ アルキルである、化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 2)

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

【化 2】



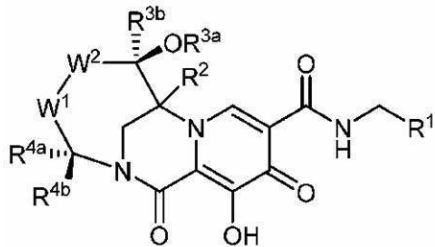
式 I a。

10

(項目 3)

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

【化 3】



式 I b。

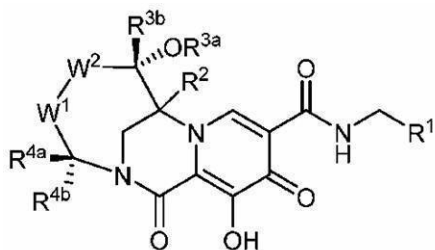
20

30

(項目 4)

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

【化 4】



式 I c。

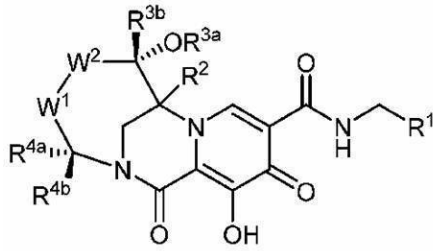
40

(項目 5)

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

50

【化 5】



式 I d。

10

(項目 6)

R¹が、フェニル、ピリジル、ピリダジン、ピラジン、又はピリミジンであり、前記フェニル、ピリジル、ピリダジン、ピラジン、又はピリミジンが、1個、2個、3個、又は4個のR^{A1}で任意選択で置換され、各R^{A1}が、独立して、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、シアノ、-O-C₁~4アルキル、又は-C₁~4アルキル-O-C₁~4アルキルである、項目1~5のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 7)

R¹が、フェニル又はピリジルであり、前記フェニル又はピリジルが、1個、2個、3個、又は4個のR^{A1}で任意選択で置換され、各R^{A1}が、独立して、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、シアノ、-O-C₁~4アルキル、又は-C₁~4アルキル-O-C₁~4アルキルである、項目1~6のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

(項目 8)

R¹が、フェニル又はピリジルであり、前記フェニル又はピリジルが、1個、2個、3個、又は4個のR^{A1}で置換され、各R^{A1}が、独立して、ハロゲンである、項目1~7のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 9)

R¹が、フェニル又はピリジルであり、前記フェニル又はピリジルが、2個又は3個のR^{A1}で置換され、各R^{A1}が、独立して、クロロ及びフルオロから選択される、項目1~8のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

(項目 10)

R¹が、ピリジルであり、前記ピリジルが、1個、2個、3個、又は4個のR^{A1}で任意選択で置換され、各R^{A1}が、独立して、各R^{A1}が、独立して、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~4ハロアルキル、シアノ、-O-C₁~4アルキル、又は-C₁~4アルキル-O-C₁~4アルキルである、項目1~7のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 11)

R¹が、ピリジルであり、前記ピリジルが、1個、2個、3個、又は4個のR^{A1}で置換され、各R^{A1}が、独立して、ハロゲンである、項目1~10のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

(項目 12)

R¹が、ピリジルであり、前記ピリジルが、2個又は3個のR^{A1}で置換され、各R^{A1}が、独立して、クロロ及びフルオロから選択される、項目1~11のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 13)

R¹が、1個、2個、3個、又は4個のR^{A1}で任意選択で置換されたフェニルであり、各R^{A1}が、独立して、ハロ、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、又は-O-C₁~4アルキルである、項目1~7のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

50

(項目 14)

R^1 が、1個、2個、3個、又は4個の R^{A1} で置換されたフェニルであり、各 R^{A1} が、独立して、ハロゲンである、項目 1 ~ 7 及び 13 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

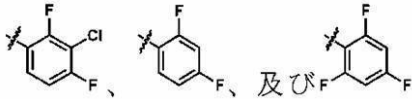
(項目 15)

R^1 が、2個又は3個の R^{A1} で置換されたフェニルであり、各 R^{A1} が、独立して、クロロ及びフルオロから選択される、項目 1 ~ 7、13、及び 14 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 16)

R^1 が、

【化 6】

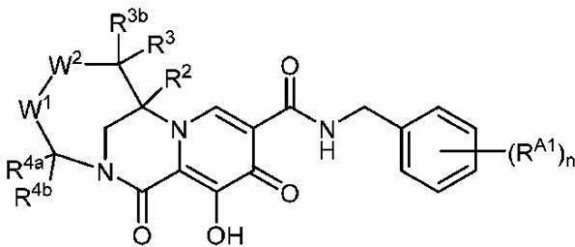


からなる群から選択される、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 17)

前記化合物が、式 I I を有し、

【化 7】



式 I I

式中、 n が、2、3、又は4であり、各 R^{A1} が、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキル- $O-C_{1-4}$ アルキルである、項目 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 18)

各 R^{A1} が、独立して、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、シアノ、又は $-O-C_{1-4}$ アルキルである、項目 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 19)

各 R^{A1} が、独立して、ハロである、項目 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 20)

各 R^{A1} が、独立して、クロロ又はフルオロである、項目 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 21)

R^2 が、H 又は C_{1-6} アルキルである、項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 22)

R^2 が、H 又は C_{1-4} ハロアルキルである、項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 23)

10

20

30

40

50

R^2 が、 C_{1-6} アルキル又は C_{1-4} ハロアルキルである、項目 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 24)

R^2 が、H である、項目 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 25)

R^3 が、ハロである、項目 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 26)

R^3 が、クロロである、項目 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

(項目 27)

R^3 が、 OR^{3a} である、項目 1 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 28)

R^{4a} が、 $-C_{1-4}$ ハロアルキルである、項目 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 29)

R^{4a} が、 $-C_{1-3}$ アルキルである、項目 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

(項目 30)

R^{4a} が、メチルである、項目 1 ~ 27 及び 29 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 31)

R^{4b} が、H、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-3}$ アルキルである、項目 1 ~ 30 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 32)

R^{4b} が、H である、項目 1 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 33)

30

R^{3a} が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{3-6}$ シクロアルキルであり、

R^{3b} が、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキル、又は $-C_{1-4}$ アルキレン- $O-C_{1-4}$ アルキルである、項目 1 ~ 32 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 34)

R^{3a} が、 $-C_{1-6}$ アルキル又は $-C_{1-4}$ ハロアルキルである、項目 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 35)

R^{3a} が、 $-C_{1-6}$ アルキルである、項目 1 ~ 34 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

(項目 36)

R^{3a} が、メチル又はエチルである、項目 1 ~ 35 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 37)

R^{3a} が、メチルである、項目 1 ~ 36 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 38)

R^{3a} 並びに R^2 、 R^{5a} 及び R^{6a} のうちのいずれか 1 つが、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及び S から独立して選択される 1 個又は 2 個のヘテロ原子を

50

含む 4 ~ 6 員複素環を形成している、項目 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 3 9)

R^{3a} 並びに R^2 、 R^{5a} 及び R^{6a} のうちのいずれか 1 つが、それらが結合している炭素と一緒にあって、1 個の酸素原子を含む 4 ~ 6 員複素環を形成している、項目 1 ~ 3 2 及び 3 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 4 0)

R^{3a} 及び R^2 が、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及び S から独立して選択される 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員複素環を形成している、項目 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

(項目 4 1)

R^{3a} 及び R^2 が、それらが結合している炭素と一緒にあって、1 個の酸素原子を含む 4 ~ 6 員複素環を形成している、項目 1 ~ 3 2 及び 3 8 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 4 2)

R^{3a} 及び R^{5a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及び S から独立して選択される 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員複素環を形成している、項目 1 ~ 3 2、3 8 及び 3 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 4 3)

R^{3a} 及び R^{5a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、1 個の酸素原子を含む 4 ~ 6 員複素環を形成している、項目 1 ~ 3 2、3 8、3 9 及び 4 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

(項目 4 4)

R^{3a} 及び R^{6a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、N、O、及び S から独立して選択される 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 6 員複素環を形成している、項目 1 ~ 3 2、3 8 及び 3 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 4 5)

R^{3a} 及び R^{6a} が、それらが結合している炭素と一緒にあって、1 個の酸素原子を含む 4 ~ 6 員複素環を形成している、項目 1 ~ 3 2、3 8、3 9 及び 4 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

(項目 4 6)

R^{3b} が、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-4}$ ハロアルキルである、項目 1 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 4 7)

R^{3b} が、H 又は $-C_{1-6}$ アルキルである、項目 1 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 4 8)

R^{3b} が、H 又は $-C_{1-3}$ アルキルである、項目 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 4 9)

R^{3b} が、H 又はメチルである、項目 1 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

(項目 5 0)

R^{3b} が、H である、項目 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 5 1)

W^1 が、結合である、項目 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 5 2)

W^1 が、 $-C R^{5a} R^{5b}-$ である、項目 1 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物又はそ

50

の薬学的に許容される塩。

(項目 5 3)

R^{5a} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又はハロであり、 R^{5b} が、H 又はハロである、項目 1 ~ 4 1 及び 4 4 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 5 4)

R^{5a} が、H 又はハロであり、 R^{5b} が、H 又はハロである、項目 1 ~ 4 1 及び 4 4 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 5 5)

R^{5a} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又はハロであり、 R^{5b} が、H である、項目 1 ~ 4 1 及び 4 4 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

(項目 5 6)

R^{5a} が、H であり、 R^{5b} が、H である、項目 1 ~ 4 1 及び 4 4 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 5 7)

W^2 が、 $-CR^{6a}R^{6b}-$ である、項目 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 5 8)

R^{6a} が、H であり、 R^{6b} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $-O-C_{1-4}$ アルキル、又は C_{1-4} アルキレン $-O-C_{1-4}$ アルキルである、項目 1 ~ 4 3 及び 4 6 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

(項目 5 9)

R^{6a} が、H であり、 R^{6b} が、H である、項目 1 ~ 4 3 及び 4 6 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 6 0)

W^2 が、 $-CR^{7a}=CR^{7b}-$ である、項目 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 6 1)

R^{7a} 及び R^{7b} が、独立して、H、ハロ、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-6} アルキルである、項目 1 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

(項目 6 2)

R^{7a} が、H であり、 R^{7b} が、H である、項目 1 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 6 3)

R^{7a} 及び R^{7b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個の R^{A2} で任意選択で置換された C_{5-10} アリールを形成し、各 R^{A2} が、独立して、ハロ、シアノ、又は C_{1-4} アルキルである、項目 1 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

(項目 6 4)

R^{7a} 及び R^{7b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個の R^{A2} で任意選択で置換された縮合フェニルを形成し、各 R^{A4} が、独立して、ハロ、シアノ、又は C_{1-4} アルキルである、項目 1 ~ 6 0 及び 6 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

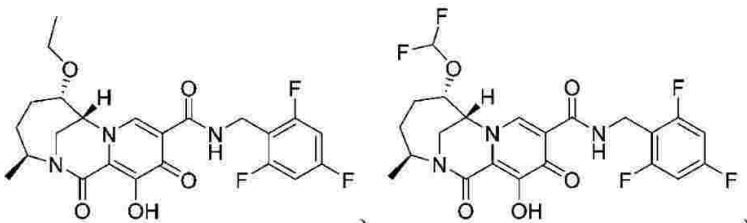
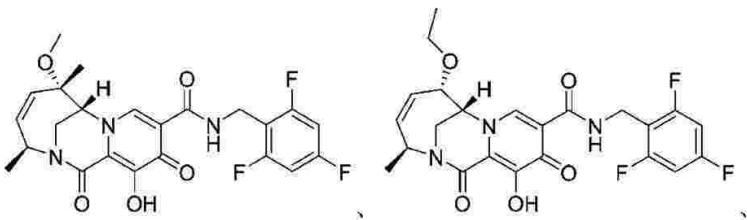
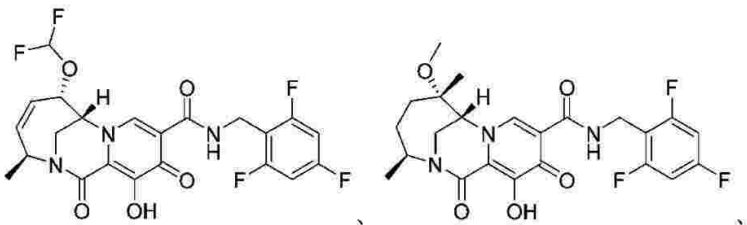
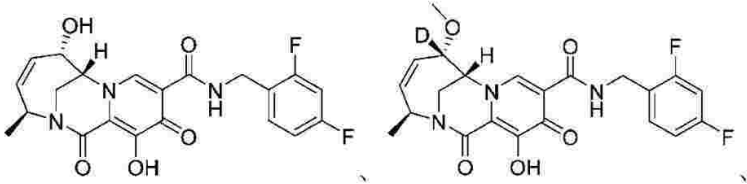
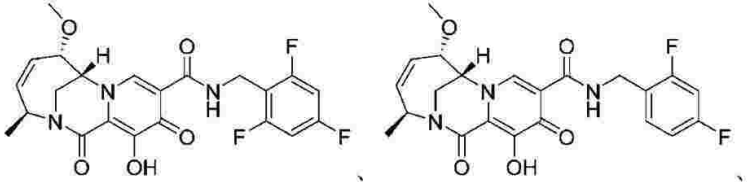
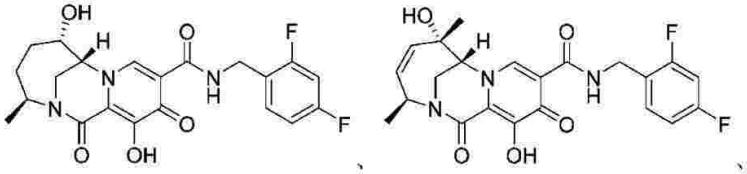
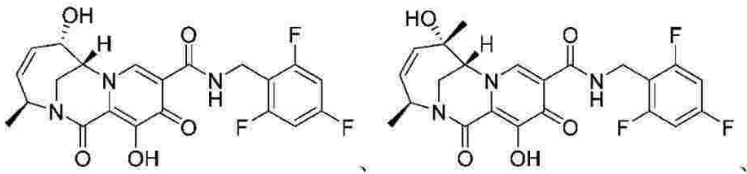
(項目 6 5)

R^{7a} 及び R^{7b} が、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、非置換縮合フェニルを形成する、項目 1 ~ 6 0、6 3 及び 6 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 6 6)

50

【化 9】



10

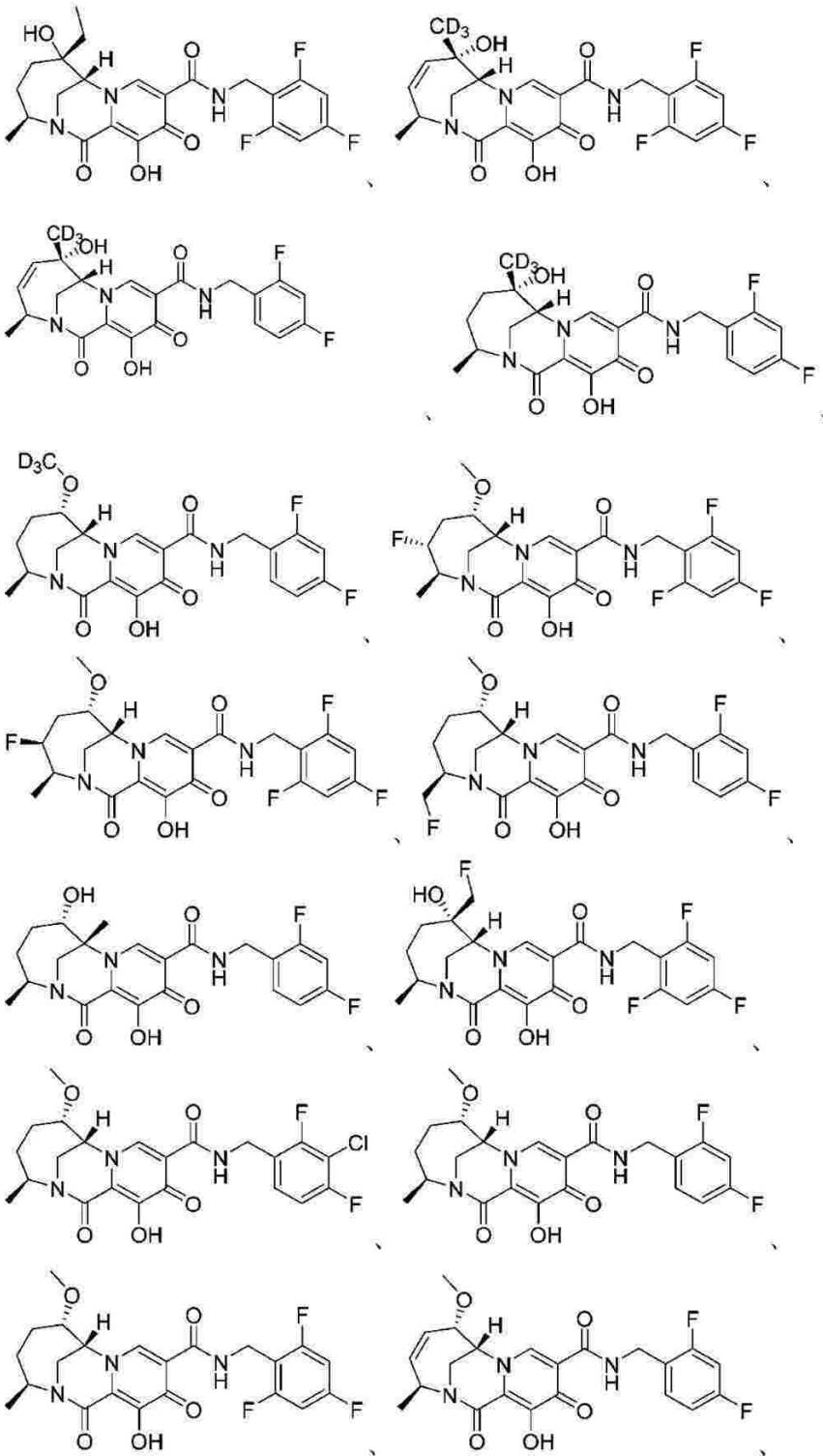
20

30

40

50

【化 10】



10

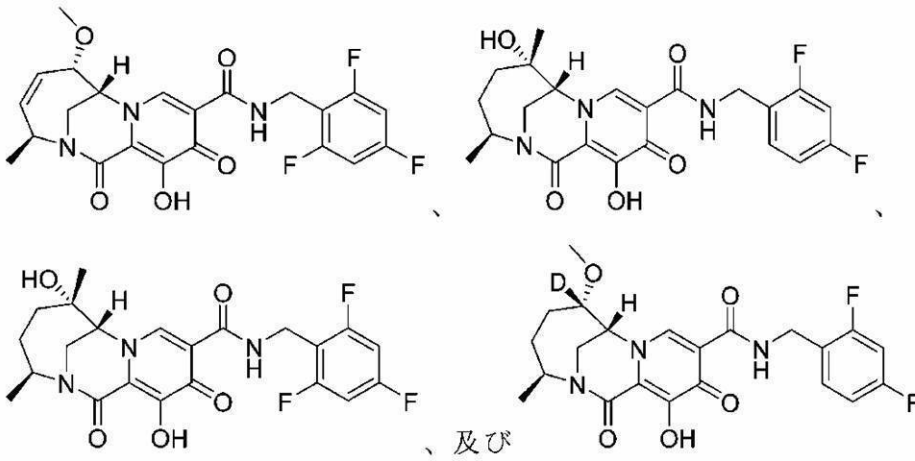
20

30

40

50

【化 1 1】

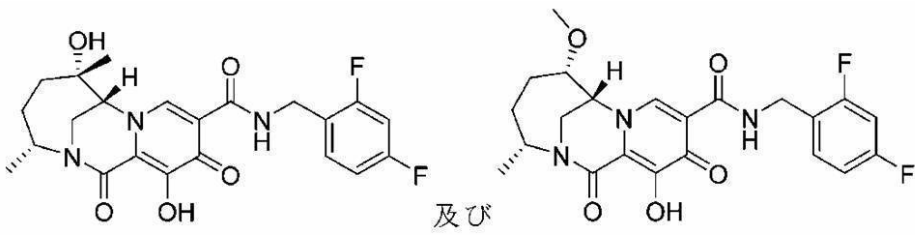


10

からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 6 8)

【化 1 2】



20

からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

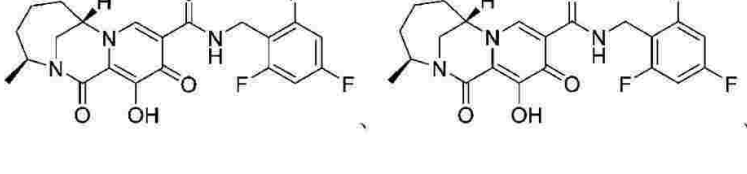
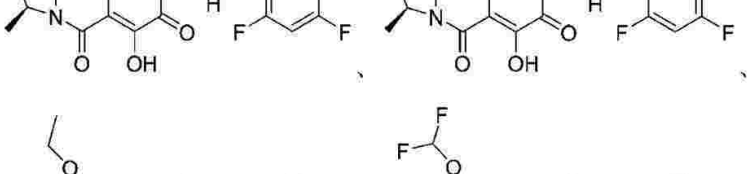
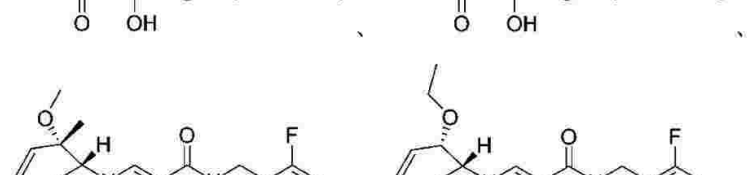
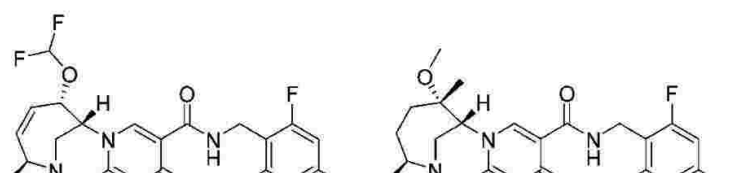
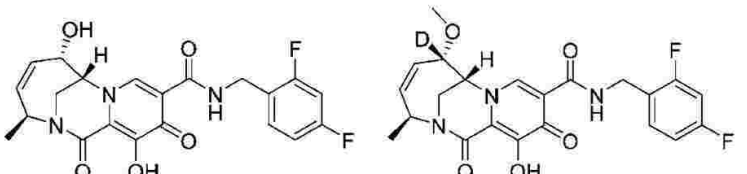
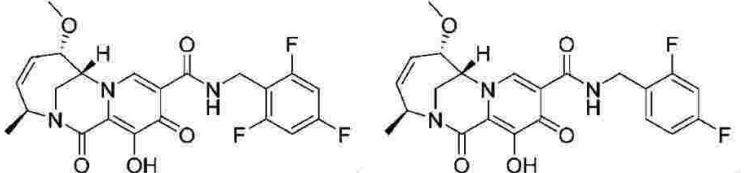
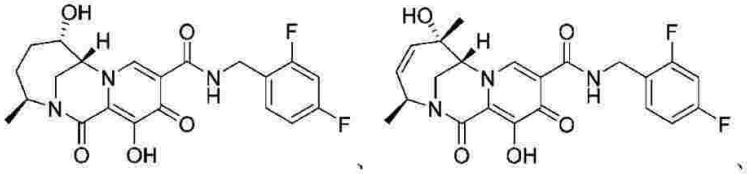
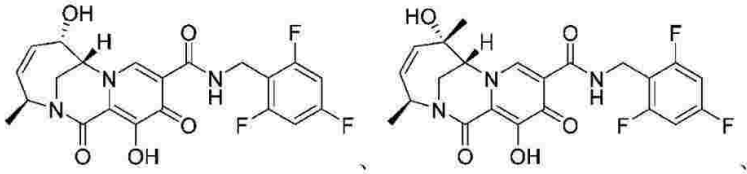
(項目 6 9)

30

40

50

【化 1 3】



10

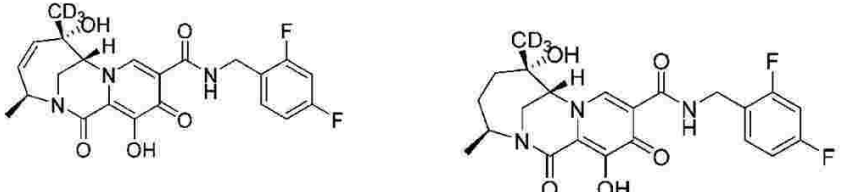
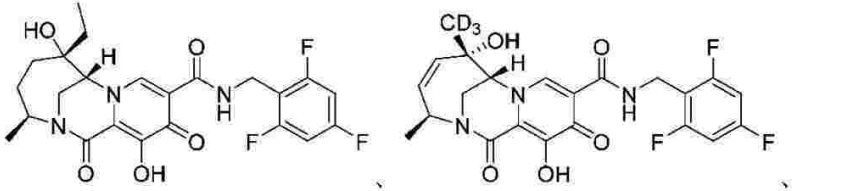
20

30

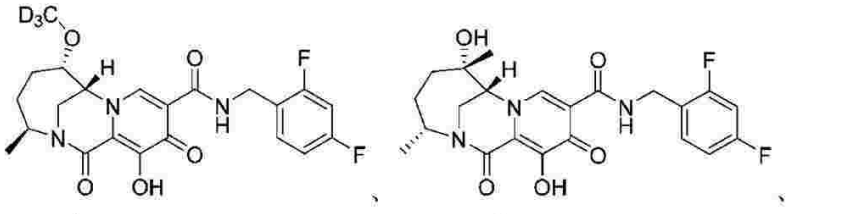
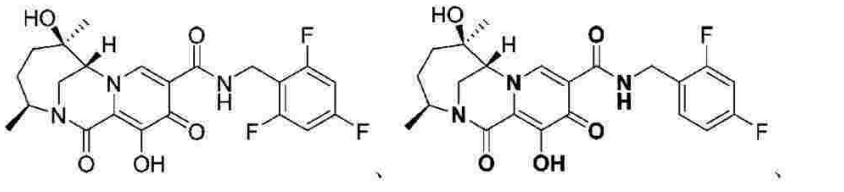
40

50

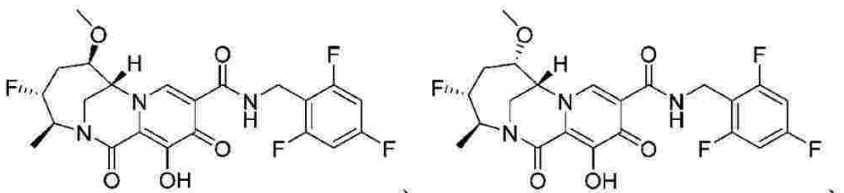
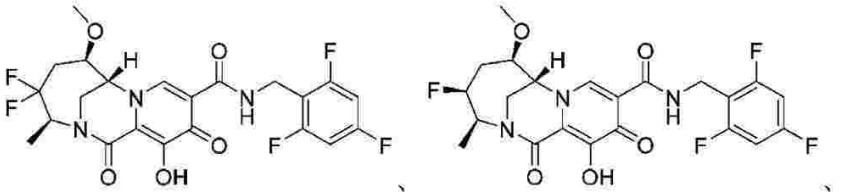
【化 1 4】



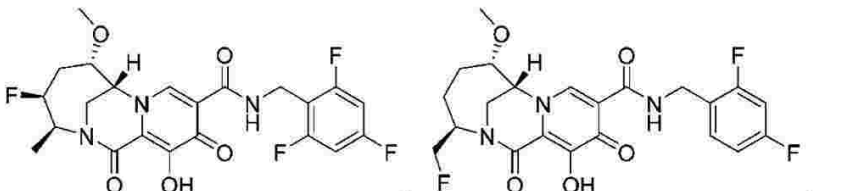
10



20



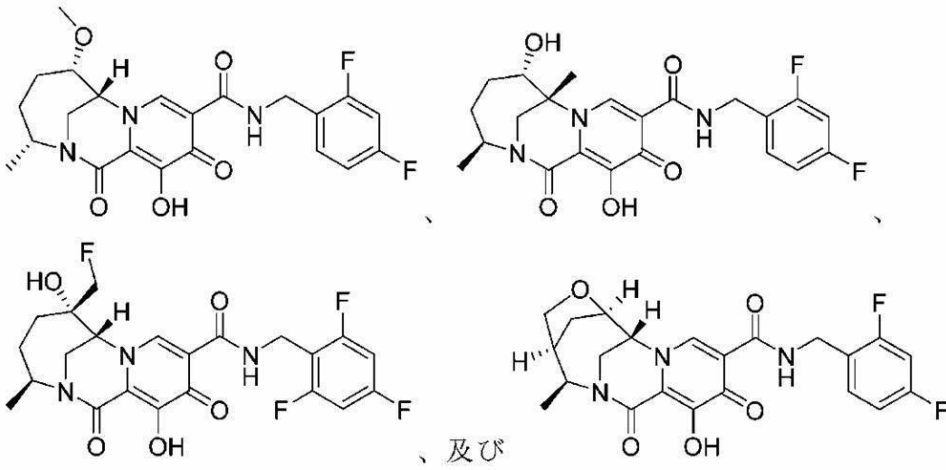
30



40

50

【化 15】



からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。
 (項目 7 0)

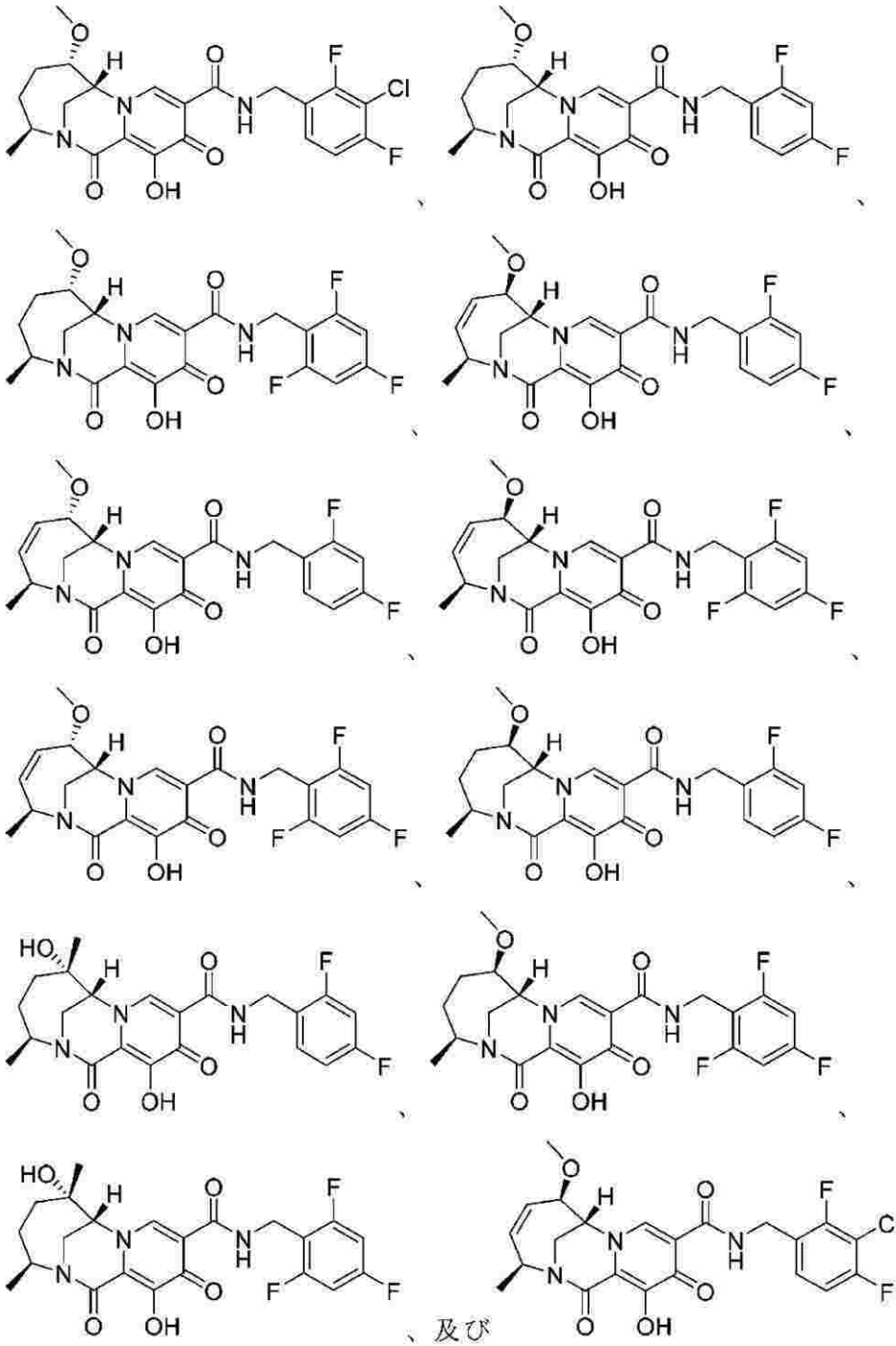
20

30

40

50

【化 1 6】



10

20

30

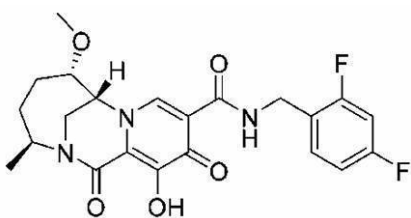
からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

(項目 7 1)

式 :

【化 1 7】



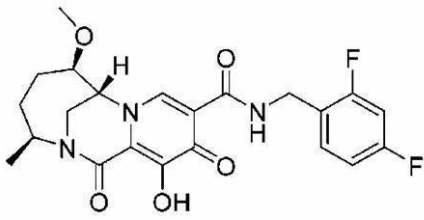
50

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 7 2)

式：

【化 1 8】



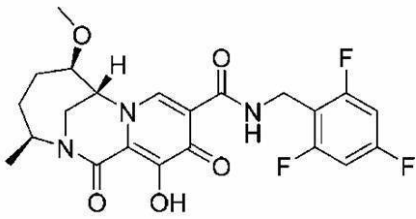
10

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 7 3)

式：

【化 1 9】



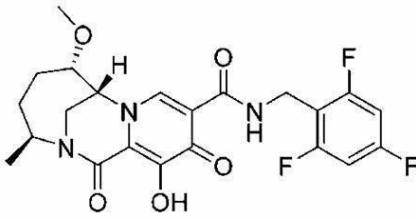
20

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 7 4)

式：

【化 2 0】



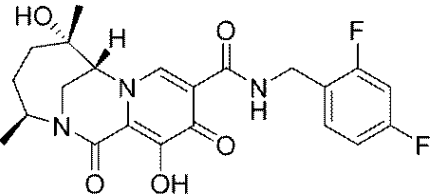
30

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 7 5)

式：

【化 2 1】



40

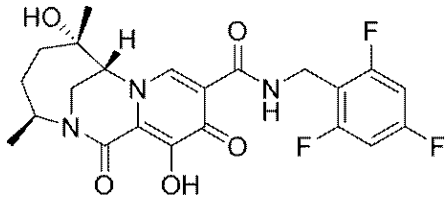
の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 7 6)

式：

50

【化 2 2】



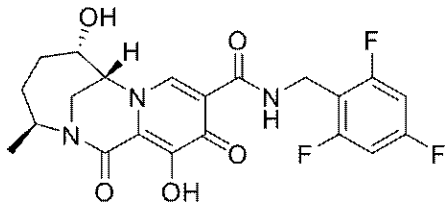
の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 7 7)

式：

10

【化 2 3】



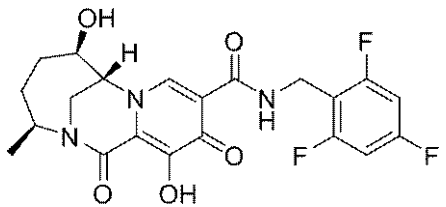
の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 7 8)

式：

20

【化 2 4】



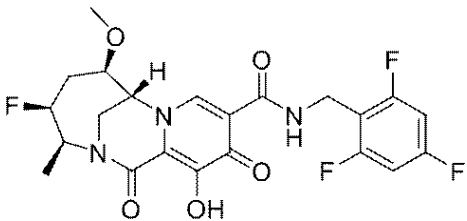
の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 7 9)

式：

30

【化 2 5】



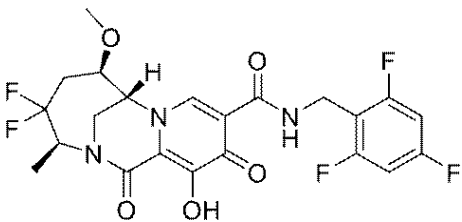
の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(項目 8 0)

式：

40

【化 2 6】



の化合物又はその薬学的に許容される塩。

50

(項目 8 1)

治療有効量の項目 1 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される添加剤と、を含む、医薬組成物。

(項目 8 2)

1 つ、2 つ、3 つ、又は 4 つの追加の治療薬を更に含む、項目 8 1 に記載の医薬組成物。

(項目 8 3)

前記追加の治療薬が、抗 HIV 剤である、項目 8 2 に記載の医薬組成物。

(項目 8 4)

前記追加の治療薬が、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、HIV カプシド阻害剤、gp 4 1 阻害剤、CXCR 4 阻害剤、gp 1 2 0 阻害剤、CCR 5 阻害剤、潜伏感染再活性化剤、カプシド重合阻害剤、成熟阻害剤、HIV b N A b、TLR 7 アゴニスト、薬物動態増強剤、HIV を治療するための他の薬物、又はそれらの組み合わせである、項目 8 2 又は 8 3 に記載の医薬組成物。

10

(項目 8 5)

前記追加の治療薬が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、N - ((S) - 1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - (メチルスルホンアミド) - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 6 - (3 - メチル) - 3 - (メチルスルホニル) プト - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - ((3 b S , 4 a R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目 8 2 ~ 8 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

(項目 8 6)

前記医薬組成物が、経口投与又は非経口投与用である、項目 8 1 ~ 8 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 8 7)

項目 1 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、使用説明書と、を含む、キット。

30

(項目 8 8)

1 つ、2 つ、3 つ、又は 4 つの追加の治療薬を更に含む、項目 8 7 に記載のキット。

(項目 8 9)

前記追加の治療薬が、抗 HIV 剤である、項目 8 8 に記載のキット。

(項目 9 0)

前記追加の治療薬が、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の HIV 非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の HIV ヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、HIV カプシド阻害剤、gp 4 1 阻害剤、CXCR 4 阻害剤、gp 1 2 0 阻害剤、CCR 5 阻害剤、潜伏感染再活性化剤、カプシド重合阻害剤、HIV b N A b、TLR 7 アゴニスト、薬物動態増強剤、HIV を治療するための他の薬物、又はそれらの組み合わせである、項目 8 8 又は 8 9 に記載のキット。

40

(項目 9 1)

前記追加の治療薬が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、N - ((S) - 1 - (3 - (4 - クロロ - 3 - (メチルスルホンアミド) - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - インダゾール - 7 - イル) - 6 - (3 - メチル) - 3 - (メチルスルホニル) プト - 1 - イン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - (3 , 5 - ジフルオロフェニル) エチル) - 2 - ((3 b S , 4 a R) - 5 , 5 - ジフルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - 3 b , 4 , 4 a , 5 - テトラヒドロ - 1 H - シクロプロパ [3 , 4] シクロペンタ [1 , 2 - c] ピラゾール - 1 - イル) アセトアミド、又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目 8 8 ~ 9 0 のいずれか一項に記載のキッ

50

ト。

(項目 9 2)

H I V 感染症を、前記感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいて治療する方法であって、治療有効量の項目 1 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は項目 8 1 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物を前記ヒトに投与することを含む、方法。

(項目 9 3)

治療有効量の 1 つ、2 つ、3 つ、又は 4 つの追加の治療薬を前記ヒトに投与することを更に含む、項目 9 2 に記載の方法。

(項目 9 4)

前記追加の治療薬が、抗 H I V 剤である、項目 9 3 に記載の方法。

(項目 9 5)

前記追加の治療薬が、H I V プロテアーゼ阻害剤、逆転写酵素の H I V 非ヌクレオシド若しくは非ヌクレオチド阻害剤、逆転写酵素の H I V ヌクレオシド若しくはヌクレオチド阻害剤、H I V カプシド阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、潜伏感染再活性化剤、カプシド重合阻害剤、H I V b N A b、T L R 7 アゴニスト、薬物動態増強剤、H I V を治療するための他の薬物、又はそれらの組み合わせである、項目 9 3 又は 9 4 に記載の方法。

(項目 9 6)

前記追加の治療薬が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目 9 3 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 7)

前記投与が、経口、静脈内、皮下、又は筋肉内である、項目 9 2 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9 8)

H I V 感染症を、前記感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいて治療するための、項目 1 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は項目 8 1 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

(項目 9 9)

医学的治療に使用するための、項目 1 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は項目 8 1 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 0 0)

H I V 感染症の治療に使用するための、項目 1 ~ 8 0 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は項目 8 1 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 0 1)

前記化合物が、治療有効量の 1 つ、2 つ、3 つ、又は 4 つの追加の治療薬とともに使用される、項目 1 0 0 に記載の使用のための化合物。

(項目 1 0 2)

前記追加の治療薬が、抗 H I V 剤である、項目 1 0 1 に記載の使用のための化合物。

(項目 1 0 3)

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

(項目 1 0 4)

前記追加の治療薬が、アバカビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルジソプロキシル、レナカパビル、又はそれらの薬学的に許容される塩である、項目 1 0 1 ~ 1 0 3 の

10

20

30

40

50

いずれか一項に記載の使用のための化合物。

(項目 105)

前記化合物が、経口、静脈内、皮下、又は筋肉内投与用である、項目 101 ~ 104 のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

(項目 106)

HIV 感染症を、前記感染症を有するか又はそれを有するリスクがあるヒトにおいて治療するための医薬の製造における、項目 1 ~ 80 のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は項目 81 ~ 86 のいずれか一項に記載の医薬組成物の使用。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 491/22 (2006.01)
 A 6 1 K 31/685 (2006.01)
 A 6 1 K 31/52 (2006.01)
 A 6 1 K 31/675 (2006.01)
 A 6 1 K 47/54 (2017.01)
 A 6 1 K 31/4439(2006.01)

F I

C 0 7 D 491/22
 A 6 1 K 31/685
 A 6 1 K 31/52
 A 6 1 K 31/675
 A 6 1 P 43/00 1 2 3
 A 6 1 K 47/54
 A 6 1 K 31/4439

弁護士 山本 健策

- (72)発明者 チュー, ハン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 3, サン マテオ, ロス プラドス ストリート 3 3 3 0
- (72)発明者 グオ, ホンヤン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ジアン, ラン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 リー, ジャヤオ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 リン, デイビッド ダブリュー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ピュン, ヒュン-ジュン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ウー, チャオイン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ヤン, ホン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ザイドリク, アダム ディー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 1 4, サンフランシスコ, 1 9 ティーエイチ ストリート 4 0 6 9, ユニット エー
- (72)発明者 ジャン, ジェニファー アール.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

審査官 高森 ひとみ

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 6 / 0 8 8 1 7 3 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 9 / 1 6 0 7 8 3 (W O , A 1)
 国際公開第 2 0 1 9 / 2 3 0 8 5 8 (W O , A 1)
 特表 2 0 1 2 - 5 1 6 3 3 3 (J P , A)
 特表 2 0 1 6 - 5 2 7 2 1 7 (J P , A)
 特表 2 0 1 6 - 5 2 5 1 0 2 (J P , A)
 特表 2 0 1 8 - 5 1 0 1 6 8 (J P , A)
 特表 2 0 1 6 - 5 0 8 1 3 4 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D
 A 6 1 K

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