

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6402259号
(P6402259)

(45) 発行日 平成30年10月10日 (2018.10.10)

(24) 登録日 平成30年9月14日 (2018.9.14)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 491/22 (2006.01)

C O 7 D 491/22 C S P

C O 7 D 498/14 (2006.01)

C O 7 D 498/14

C O 7 D 498/22 (2006.01)

C O 7 D 498/22

C O 7 D 513/22 (2006.01)

C O 7 D 513/22

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)

A 6 1 K 31/4985

請求項の数 33 (全 106 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-549768 (P2017-549768)
 (86) (22) 出願日 平成28年4月1日 (2016.4.1)
 (65) 公表番号 特表2018-510168 (P2018-510168A)
 (43) 公表日 平成30年4月12日 (2018.4.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/025740
 (87) 国際公開番号 W02016/161382
 (87) 国際公開日 平成28年10月6日 (2016.10.6)
 審査請求日 平成29年11月9日 (2017.11.9)
 (31) 優先権主張番号 62/142,338
 (32) 優先日 平成27年4月2日 (2015.4.2)
 (33) 優先権主張国 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 944
 04, フォスター シティ, レイクサイ
 ド ドライブ 333
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

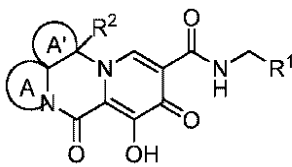
(54) 【発明の名称】 多環式カルバモイルピリドン化合物およびそれらの薬学的使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I a)

【化 9 4】



(Ia)

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式 (I a) において：

A は、飽和または部分不飽和であり、そして 1 個 ~ 5 個の R^3 基で任意選択で置換されている、4 員 ~ 7 員の単環式ヘテロシクリルであり；

各 R^3 は独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している 2 個の R^3 は、スピロまたは縮合した $C_3 \sim 6$ のシクロアルキルまたは 4 員 ~ 6 員のヘテロシクリル環を形成し；

A' は、 $C_3 \sim 7$ の単環式シクロアルキルおよび 4 員 ~ 7 員の単環式ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで $C_3 \sim 7$ の単環式シクロアルキルおよび 4 員 ~ 7 員の単環式ヘテロシクリルの各々は 1 個 ~ 5 個の R^4 基で任意選択で置換されており；

各 R^4 は独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している 2 個の R^4 は、スピロまた

10

20

は縮合した $C_3 \sim 6$ のシクロアルキルまたは 4 員 ~ 6 員のヘテロシクリル環を形成し；

R^1 は、1 個 ~ 5 個の R^5 基で任意選択で置換されたフェニルであり；

各 R^5 は独立して、ハロゲンおよび $C_1 \sim 3$ アルキルからなる群より選択され；そして

R^2 は、H、 $C_1 \sim 3$ ハロアルキルおよび $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択される、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

A は、飽和または部分不飽和であり、そして 1 個 ~ 5 個の R^3 基で任意選択で置換されている、5 員または 6 員の単環式ヘテロシクリルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

A は、オキサゾリジニル、ピペリジニル、3, 4 - 不飽和ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ - 1, 3 - オキサジニルおよびチアゾリジニルからなる群より選択され；これらの各々は、1 個 ~ 5 個の R^3 基で任意選択で置換されている、請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

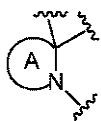
A は、オキサゾリジニル、ピペリジニル、3, 4 - 不飽和ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ - 1, 3 - オキサジニルおよびチアゾリジニルからなる群より選択され；これらの各々は、1 個または 2 個の R^3 基で任意選択で置換されており；ここで R^3 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルであるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している 2 個の R^3 は、スピロまたは縮合した $C_3 \sim 6$ のシクロアルキルまたは 4 員 ~ 6 員のヘテロシクリル環を形成する、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

A は、オキサゾリジニル、ピペリジニル、3, 4 - 不飽和ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ - 1, 3 - オキサジニルおよびチアゾリジニルからなる群より選択され；これらの各々は、メチルで任意選択で置換されている、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

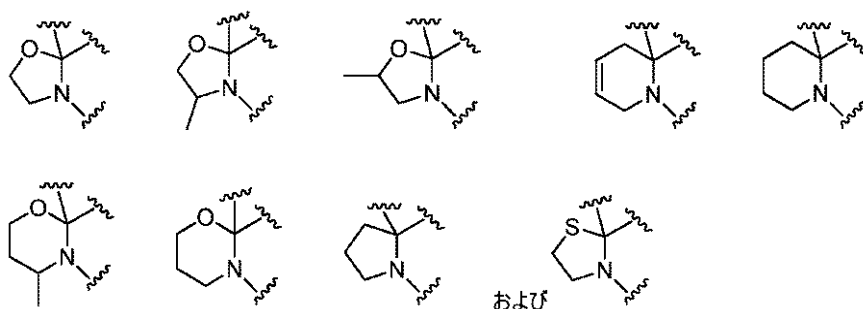
【請求項 6】

【化 9 5】



は：

【化 9 6】



からなる群より選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

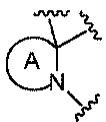
10

20

30

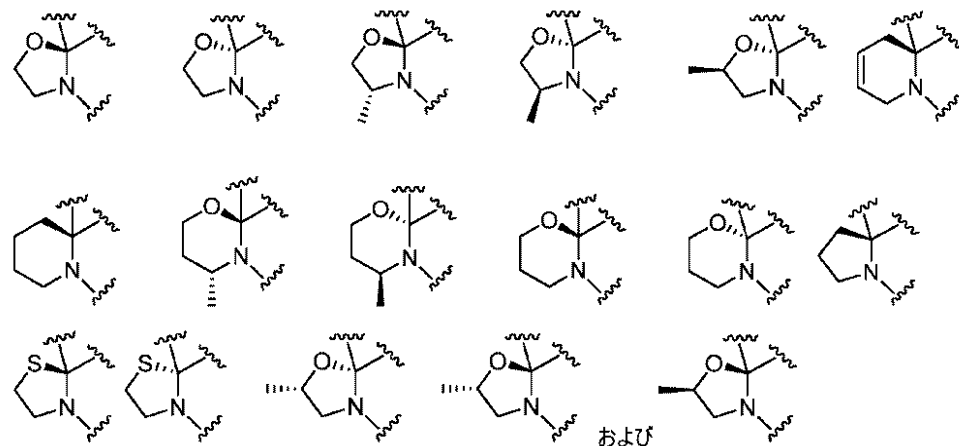
40

【化 9 7】



は：

【化 9 8】



10

20

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

A' は、C₅ ~ 6 の単環式シクロアルキルおよび 5 員 ~ 6 員の単環式ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここで C₅ ~ 6 の単環式シクロアルキルおよび 5 員 ~ 6 員の単環式ヘテロシクリルの各々は、1 個 ~ 5 個の R⁴ 基で任意選択で置換されている、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

A' は、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、シクロヘキシルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され；これらの各々は、1 個 ~ 5 個の R⁴ 基で任意選択で置換されている、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 10】

A' は、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、シクロヘキシルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され；これらの各々は、1 個または 2 個の R⁴ 基で任意選択で置換されており、ここで各 R⁴ は独立して、C₁ ~ 4 アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している 2 個の R² は、スピロまたは縮合した C₃ ~ 6 のシクロアルキルまたは 4 員 ~ 6 員のヘテロシクリル環を形成する、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 11】

A' は、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、シクロヘキシルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され；これらの各々は、C₃ ~ 6 のシクロアルキル環と必要に応じて縮合している、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

A' は、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、シクロヘキシルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され；これらの各々は、シクロプロピル基と必要に応じて縮合している、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

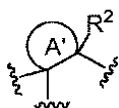
50

【請求項 13】

R^2 は H である、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

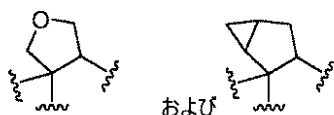
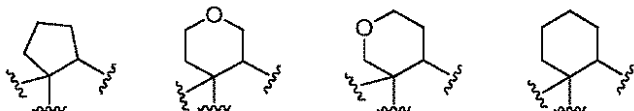
【請求項 14】

【化 99】



は：

【化 100】

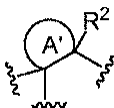


および

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

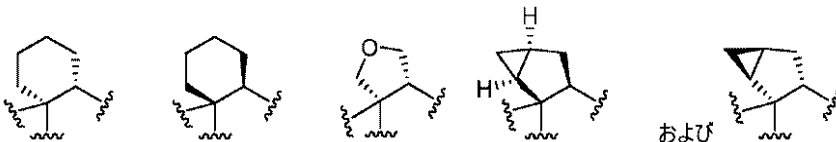
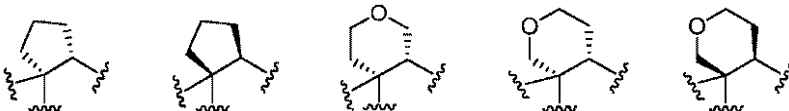
【請求項 15】

【化 101】



は：

【化 102】

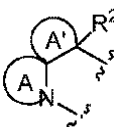


および

からなる群より選択される、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

【化 103】



は：

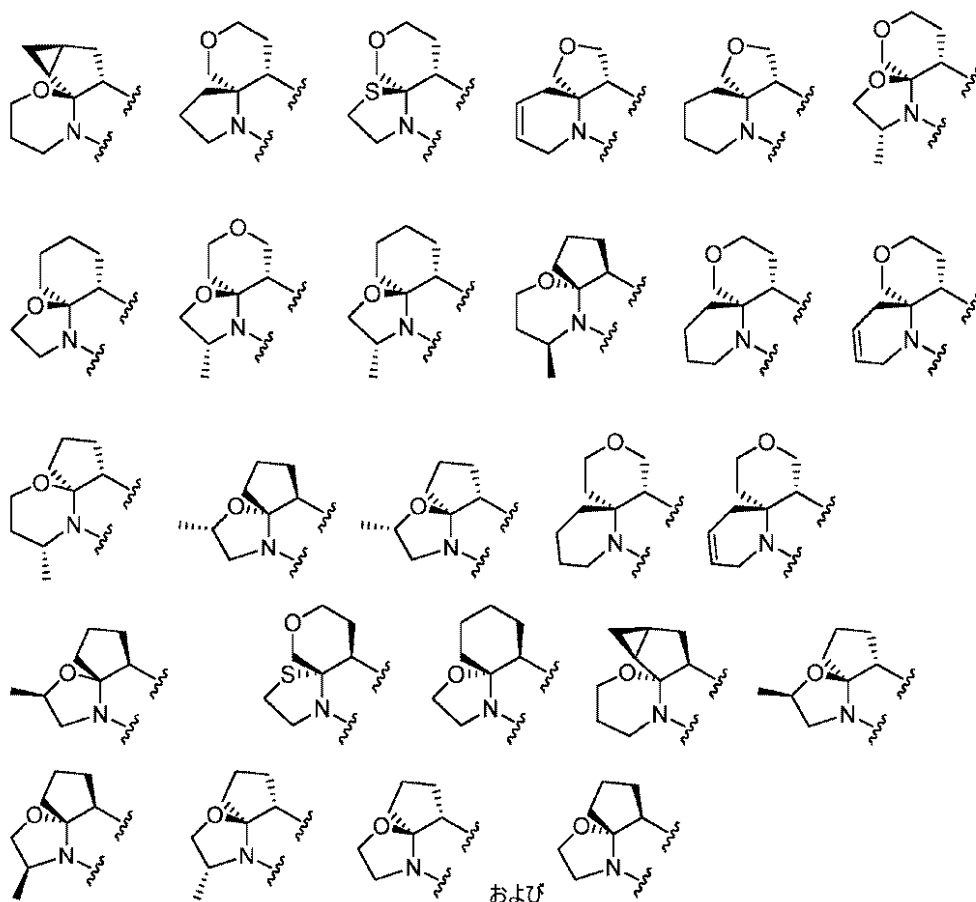
10

20

30

40

【化 1 0 4】



からなる群より選択される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 7】

R^1 は、2 個または 3 個の R^5 基で置換されたフェニルであり、ここで各 R^5 は独立して、ハロゲンおよび C_{1-3} アルキルからなる群より選択される、請求項 1 ~ 1 6 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

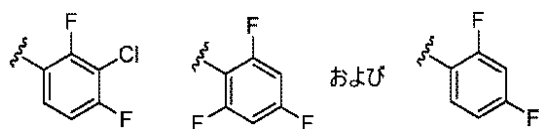
【請求項 1 8】

R^1 は、2 個または 3 個の R^5 基で置換されたフェニルであり、ここで各 R^5 は独立して、フルオロおよびクロロからなる群より選択される、請求項 1 ~ 1 7 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 9】

R^1 は：

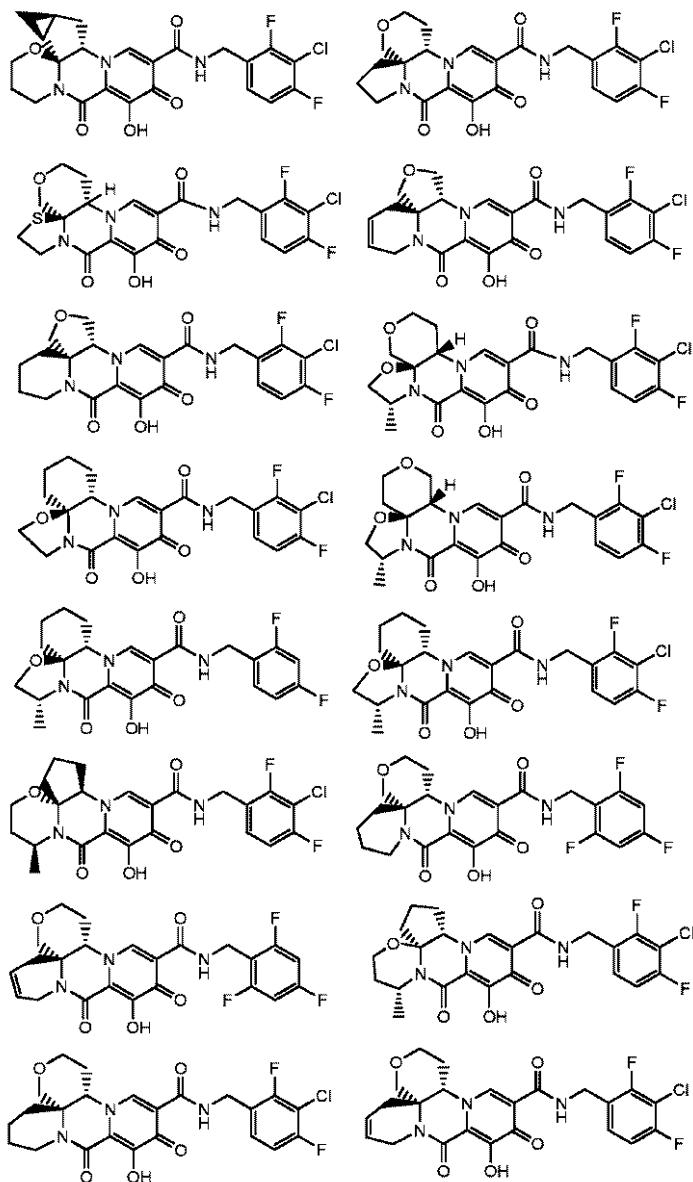
【化 1 0 5】



からなる群より選択される、請求項 1 ~ 1 8 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

【化 106】

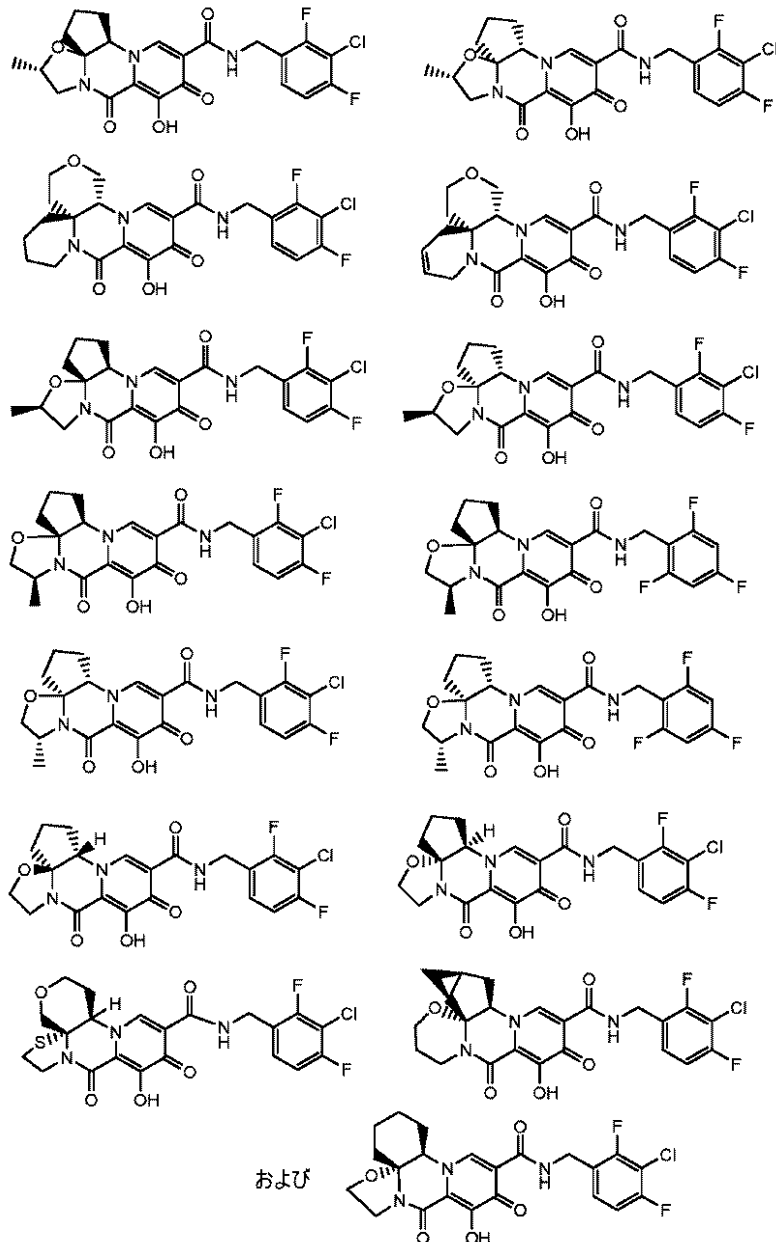


10

20

30

【化 1 0 7】



10

20

30

からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される添加剤を含有する、医薬組成物。

【請求項 2 2】

1 つまたは複数の追加の治療剤をさらに含有する、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 3】

前記 1 つまたは複数の追加の治療剤が抗 HIV 剤である、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記 1 つまたは複数の追加の治療剤は、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼの HIV 非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼの HIV ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項 2 2 または 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

アバカビルサルフェート、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマレート、テノホ

50

ビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートからなる群より選択される第１の追加の治療剤、ならびにエムトリシタピンおよびラミブジンからなる群より選択される第２の追加の治療剤をさらに含有する、請求項２１～２４のいずれか１項に記載の医薬組成物。

【請求項２６】

HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおけるHIV感染を処置するための組成物であって、治療有効量の請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物、または請求項２１～２５のいずれか１項に記載の医薬組成物を含む、組成物。

【請求項２７】

前記組成物は、治療有効量の１つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項２６に記載の組成物。

10

【請求項２８】

前記１つまたは複数の追加の治療剤が抗HIV剤である、請求項２７に記載の組成物。

【請求項２９】

前記１つまたは複数の追加の治療剤は、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIV非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項２７または２８に記載の組成物。

【請求項３０】

アバカビルサルフェート、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマレート、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートからなる群より選択される第１の追加の治療剤、ならびにエムトリシタピンおよびラミブジンからなる群より選択される第２の追加の治療剤をさらに含有する、請求項２６～２９のいずれか１項に記載の組成物。

20

【請求項３１】

HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおいて該感染を処置するための組成物であって、請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物、または請求項２１～２５のいずれか１項に記載の医薬組成物を含む、組成物。

【請求項３２】

医学的療法において使用するための組成物であって、請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは請求項２１～２５のいずれか１項に記載の医薬組成物を含む、組成物。

30

【請求項３３】

HIV感染の予防的または治療的処置において使用するための組成物であって、請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは請求項２１～２５のいずれか１項に記載の医薬組成物を含む、組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【０００１】

背景

分野

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の処置に使用され得る、化合物、組成物および方法が開示される。特に、治療剤または予防剤としての、新規な多環式カルバモイルピリドン化合物ならびにそれらの調製および使用のための方法が開示される。

【背景技術】

【０００２】

関連技術の説明

ヒト免疫不全ウイルス感染および関連疾患は、世界中で公衆衛生上の大きな問題である

50

。ヒト免疫不全ウイルス１型（ＨＩＶ－１）は、ウイルス複製に必要とされる３つの酵素：逆トランスクリプターゼ、プロテアーゼおよびインテグラーゼをコードする。逆トランスクリプターゼおよ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、有効性を示してきたが、特に組み合わせで用いられる場合、毒性および耐性株の発生が、その有用性を限定してきた（Pallellaら、N. Engl. J. Med.（１９９８年）３３８巻：８５３～８６０頁；Richman, D. D., Nature（２００１年）４１０巻：９９５～１００１頁）。したがって、ＨＩＶの複製を阻害する新たな作用物質が必要である。

【０００３】

抗レトロウイルス療法の目標は、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。アメリカ合衆国保健社会福祉省によって発行されている現在の処置ガイドラインは、ウイルス抑制の達成には、併用療法、すなわち、少なくとも２つまたはそれより多くの薬物クラスからいくつかの薬物の使用が必要であると定めている。加えて、ＨＩＶ感染患者の処置に関する決断は、患者が他の医学的状態の処置を必要とする場合は複雑である（同上、E-12にて）。ケアの標準は、ＨＩＶを抑制するため、および患者が経験しているかもしれない他の状態を処置するために、複数の異なる薬物の使用を必要とするため、薬物相互作用の可能性は、薬物レジメンの選択のための基準である。そのため、薬物相互作用の可能性が減少した抗レトロウイルス療法が必要である。

10

【０００４】

加えて、ＨＩＶウイルスは、感染被験体において変異することが公知である（Tangら、Drugs（２０１２年）７２巻（９号）e1～e25頁）。ＨＩＶウイルスの変異する傾向により、ある範囲の公知のＨＩＶバリエーションに対して有効な抗ＨＩＶ薬が必要である（Hurtら、HIV/AIDS CID（２０１４年）５８巻、４２３～４３１頁）。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】Pallellaら、N. Engl. J. Med.（１９９８年）３３８巻：８５３～８６０頁

【非特許文献２】Richman, D. D., Nature（２００１年）４１０巻：９９５～１００１頁

30

【非特許文献３】Tangら、Drugs（２０１２年）７２巻（９号）e1～e25頁

【非特許文献４】Hurtら、HIV/AIDS CID（２０１４年）５８巻、４２３～４３１頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００６】

簡単な要旨

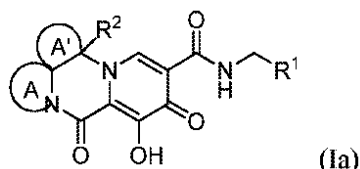
本開示は、抗ウイルス活性を有する新規な多環式カルバモイルピリドン化合物（その立体異性体および薬学的に許容される塩を含む）を対象とする。一部の実施形態では、これらの化合物は、ＨＩＶ感染を処置するため、ＨＩＶインテグラーゼの活性を阻害するため、および／またはＨＩＶ複製を低減させるために使用され得る。一部の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、ある範囲の公知の薬物耐性ＨＩＶ変異体に対して有効であり得る。一部の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、他の薬物と共投与された場合、薬物間相互作用の可能性を最小化し得る。

40

【０００７】

一実施形態では、下記の式（I a）を有する化合物：

【化 1】



またはその薬学的に許容される塩が提供され、式 (I a) において、

A は、飽和または部分不飽和であり、そして 1 個 ~ 5 個の R^3 基で任意選択で置換されている、4 員 ~ 7 員の単環式ヘテロシクリルであり；

各 R^3 は独立して、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している 2 個の R^3 は、スピロまたは縮合した $C_{3 \sim 6}$ のシクロアルキルまたは 4 員 ~ 6 員のヘテロシクリル環を形成し；

A' は、 $C_{3 \sim 7}$ の単環式シクロアルキルおよび 4 員 ~ 7 員の単環式ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここで各 $C_{3 \sim 7}$ の単環式シクロアルキルおよび 4 員 ~ 7 員の単環式ヘテロシクリルは、1 から 5 個の R^4 基で任意選択で置換されており、

各 R^4 は独立して、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している 2 個の R^4 は、スピロまたは縮合した $C_{3 \sim 6}$ のシクロアルキルまたは 4 員 ~ 6 員のヘテロシクリル環を形成し、

R^1 は、1 個 ~ 5 個の R^5 基で任意選択で置換されたフェニルであり；

各 R^5 は独立して、ハロゲンおよび $C_{1 \sim 3}$ アルキルからなる群より選択され；そして

R^2 は、H、 $C_{1 \sim 3}$ ハロアルキルおよび $C_{1 \sim 4}$ アルキルからなる群より選択される。

【0008】

別の実施形態では、式 (I a) を有する化合物、また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有する、医薬組成物が提供される。

【0009】

別の実施形態では、HIV 感染を有するかまたは有する危険があるヒトに、治療有効量の、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは式 (I a) の化合物また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による、上記ヒトにおける HIV 感染を処置する方法が提供される。

【0010】

別の実施形態では、HIV 感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおける感染の処置のための、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは式 (I a) の化合物また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。

【0011】

別の実施形態では、医学的療法において使用するための、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは式 (I a) の化合物また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。

【0012】

別の実施形態では、HIV 感染の予防的または治療的処置において使用するための、式 (I a) の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは式 (I a) の化合物また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。

【0013】

別の実施形態では、療法において、式 (I a) を有する化合物を使用する方法が提供される。特に、哺乳動物（例えば、ヒト）における、HIV ウイルスの増殖を処置する、AIDS を処置する、または AIDS もしくは ARC 症状の発症を遅延させる方法であって、哺乳動物に、式 (I a) を有する化合物、またはその立体異性体もしくは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投与する工程を包含する、方法が提供される。

【0014】

別の実施形態では、哺乳動物（例えば、ヒト）における、H I V ウイルスの増殖を処置する、A I D S を処置する、またはA I D S もしくはA R C 症状の発症を遅延させる方法において使用するための、式（ I a ）を有する化合物、またはその立体異性体もしくは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有する組成物が提供される。

【 0 0 1 5 】

別の実施形態では、H I V 感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおけるH I V 感染の処置のための医薬の製造のための、本明細書において記述されている通りの式（ I a ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用が開示される。

【 0 0 1 6 】

別の実施形態では、H I V 感染を処置するために有効な組成物と、組成物を使用してH I V による感染を処置できることを示すラベルを含む包装材とを含む、製造品が開示される。例示的な組成物は、本明細書において開示されている通りの式（ I a ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する。

【 0 0 1 7 】

また別の実施形態では、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、ウイルスを、有効量の、式（ I a ）の化合物またはその塩に曝露する工程を包含する。

【 0 0 1 8 】

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 a ）の化合物の使用が開示される。

【 0 0 1 9 】

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 a ）の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用が開示される。

【 0 0 2 0 】

別の実施形態では、H I V の複製を阻害するための、式（ I a ）の化合物またはその塩の使用が開示される。

【 0 0 2 1 】

別の実施形態では、研究ツールとしての、式（ I a ）の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用が開示される。

【 0 0 2 2 】

他の実施形態、目的、特色および利点は、次の実施形態の詳細な記述において説明され得、記述から部分的に明らかになり得、または特許請求される実施形態の実践によって学習され得る。これらの目的および利点は、書面による記述およびその特許請求の範囲において特に指摘されるプロセスおよび組成物によって、実現および到達され得る。前述の概要は、本明細書において開示されている実施形態の一部の簡潔かつ一般的な大要が、読者の有益性および利便性だけのために提供されるとみなされ、決して添付の特許請求の範囲が合法的権利を与えられている同等物の領域または範囲を限定することを意図していないという理解の上で作られたものである。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 3 】

詳細な説明

下記の記述では、本明細書において開示されている種々の実施形態の徹底的な理解を提供するために、ある特定の具体的な詳細が説明されている。しかしながら、当業者ならば、本明細書において開示されている実施形態が、これらの詳細なしに実践され得ることを理解するであろう。いくつかの実施形態の以下の記述は、本開示が、特許請求される主題の例示であるとみなされ、添付の特許請求の範囲を、例証されている具体的な実施形態に限定することを意図していないという理解の上で作られたものである。本開示全体を通して使用される見出しは、便宜のためにのみ提供されるものであり、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。任意の見出し下に例証されている実施形態を、任意の他の見出し下に例証されている実施形態と組み合わせよう。

【0024】

定義

文脈上他の意味に解すべき場合を除き、本開示および特許請求の範囲全体を通して、語「を含む (comprise)」およびその変化形、例えば「を含む (comprises)」および「を含む (comprising)」等は、オープンで包括的な意味に、すなわち、「を含む (including)」がこれらに限定されない」として解釈されるべきである。

【0025】

本明細書全体を通して、「一実施形態」または「ある実施形態」への言及は、実施形態に関して記述されている特定の特色、構造または特徴が、本明細書において開示されている少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。故に、本明細書全体を通して種々の場所における語句「一実施形態では」または「ある実施形態では」の出現は、必ずしもすべて同じ実施形態を指しているとは限らない。さらに、1つまたは複数の実施形態では、特定の特色、構造または特徴を、任意の好適な様式で組み合わせてよい。

10

【0026】

「アミノ」は、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0027】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ ラジカルを指す。

【0028】

「オキソ」は、 $=O$ 置換基を指す。

20

【0029】

「 $C_u \sim v$ 」または $(C_u \sim C_v)$ 等の接頭辞は、その後の基が、 u から v 個まで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 から 6 個までの炭素原子を有することを示す。

【0030】

「アルキル」は、飽和しており、1 から 12 個までの炭素原子 ($C_1 \sim C_{12}$ アルキル)、ある特定の実施形態では、1 から 8 個までの炭素原子 ($C_1 \sim C_8$ アルキル) または 1 から 6 個までの炭素原子 ($C_1 \sim C_6$ アルキル) を有し、単結合によって分子の残りに結合している、炭素および水素原子だけからなる直鎖または分枝鎖炭化水素鎖ラジカル、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、 n -ペンチル、1, 1-ジメチルエチル (t -ブチル)、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル等を指す。

30

【0031】

「シクロアルキル」または「炭素環式環」は、炭素および水素原子だけからなり、3 から 15 個までの炭素原子を有し、ある特定の実施形態では、3 から 10 個までの炭素原子を有し、飽和しており、単結合によって分子の残りに結合している、または A' の事例では2つの単結合によって分子の残りに結合している、安定な非芳香族単環式炭化水素を指す。シクロアルキルは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを含む。

【0032】

「縮合」は、本明細書において開示されている化合物における既存の環構造と縮合している、本明細書において記述されている任意の環構造を指す。

40

【0033】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロまたはヨードを指す。

【0034】

「ハロアルキル」は、上記で定義された通りの1個または複数のハロラジカルによって置換されている、上記で定義された通りのアルキル基、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-ジブロモエチル等を指す。

【0035】

50

「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式環」は、2 から 12 個の炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される 1 から 6 個までのヘテロ原子からなり、単結合によって分子の残りに結合している、または A および A' の事例では 2 つの単結合によって分子の残りに結合している、安定な単環式 3 から 18 員の非芳香族環を指す。ヘテロシクリル中の窒素、炭素または硫黄原子は、任意選択で酸化されていてよく、窒素原子は、任意選択で四級化されていてよい。本明細書中で使用される場合、「ヘテロシクリル」または「複素環式環」とは、他に示されない限り、飽和環をいう。例えば、一部の実施形態では、「ヘテロシクリル」または「複素環式環」とは、特定される場合、飽和環または部分飽和環をいう。そのようなヘテロシクリルの例は、ジオキサニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、2 - オキサピペラジニル、2 - オキサピペリジニル、2 - オキサピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4 - ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、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 - オキサ - チオモルホリニルおよび 1, 1 - ジオキサ - チオモルホリニルを含むがこれらに限定されない。

【0036】

本明細書において開示されている実施形態は、1 個または複数の原子が、異なる原子質量または質量数を有する原子によって置きかえられたことによって同位体標識された、式 (I a) の薬学的に許容される化合物をすべて包含することもまた意味する。開示化合物に組み込むことができる同位体の例は、 ^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 および ^{125}I 等、それぞれ、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体を含む。これらの放射性標識化合物は、例えば、作用部位もしくは作用様式、また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するまたは測定するのを助けるために有用となり得る。式 (I a)、(I I)、および (I I I) のある特定の同位体標識化合物、例えば、放射性同位体を組み込んだものは、薬物および/または基質組織分布研究において有用となり得る。放射性同位体トリチウム、すなわち ^3H 、および炭素 - 14、すなわち ^{14}C は、それらの組み込みの容易性および即時の検出手段を考慮すると、この目的のために特に有用である。

【0037】

重水素、すなわち ^2H 等のより重い同位体での置換は、より優れた代謝安定性から生じるある特定の治療上の利点をもたらし得る。例えば、*in vivo* 半減期が増大し得るか、または必要投薬量が低減され得る。故に、より重い同位体は、一部の状況において好ましい場合がある。

【0038】

^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N 等の陽電子放射同位体での置換は、基質受容体占有率を調査するための陽電子放射断層撮影法 (PET) 研究において有用となることができる。式 (I a) の同位体標識化合物は、概して、当業者に公知である従来の技術によって、または以下で提示する通りの実施例において記述されているものに類似のプロセスによって、先に用い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、調製することができる。

【0039】

本明細書において提供される方法、組成物、キットおよび製造品は、化合物 (例えば、(I a))、またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグもしくは溶媒和物を使用するかまたは含み、ここで、炭素原子に結合している 1 から n 個までの水素原子は、重水素原子または D によって置きかえられていてよく、ここで、n は、分子中の水素原子の数である。当技術分野において公知の通り、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増大させることができ、故に、哺乳動物に投与される場合、化合物またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の半減期を増大させるために有用となり得る。例えば、Foster、*Deuteri*

10

20

30

40

50

um Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」、Trends Pharmacol. Sci.、5巻(12号) : 524~527頁(1984年)を参照されたい。そのような化合物は、当技術分野において周知的手段によって、例えば、1個または複数の水素原子が重水素によって置き換えられた出発物質を用いることによって、合成される。

【0040】

本明細書において開示されている実施形態は、開示化合物の *in vivo* 代謝生成物を包含することもまた意味する。そのような生成物は、例えば、投与された化合物の、酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化等によって、主として酵素的プロセスにより、生じ得る。したがって、本明細書において開示されている実施形態は、本明細書において開示されている実施形態による化合物を、哺乳動物に、その代謝生成物を生成するために十分な期間にわたって投与することを含むプロセスによって生成された化合物を含む。そのような生成物は、典型的には、本明細書において開示されている実施形態による放射性標識化合物を、検出可能な用量で、ラット、マウス、モルモット、サル等の動物に、またはヒトに投与し、代謝を十分な時間起こさせ、尿、血液または他の生物試料からその変換生成物を単離することによって、同定される。

【0041】

「安定化合物」および「安定構造」は、反応混合物からの有用な純度までの単離、および効果的な治療剤への製剤化を乗り切るために十分に強固である化合物を示すことを意味する。

【0042】

「哺乳動物」は、ヒト、ならびに家畜動物(例えば、実験動物および家庭用ペット(例えば、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ))および家畜でない動物(例えば、野生生物)の両方を含む。

【0043】

「任意選択の」または「任意選択で」は、その後に記述されている事象または状況が起こっても起こらなくてもよいこと、ならびに、この記載は、前記事象または状況が起こる事例および起こらない事例を含むことを意味する。例えば、「任意選択で置換されているヘテロシクリル」は、ヘテロシクリルラジカルが置換されていてもされていなくてもよいこと、ならびに、この記載は、置換されているヘテロシクリルラジカルおよび置換を有さないヘテロシクリルラジカルの両方を含むことを意味する。

【0044】

「薬学的に許容される添加剤」は、限定されないが、米国食品医薬品局により、ヒトまたは家畜において使用するために許容されるとして承認された、あらゆるアジュバント、担体、添加剤、流動促進剤、甘味剤、賦形剤、保存剤、色素/着色剤、調味料、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定剤、等張剤、溶媒または乳化剤を含む。

【0045】

本明細書において開示されている化合物の「薬学的に許容される塩」の例は、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)、アンモニウムおよび NX_4^+ (ここで、Xは、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである)等の適切な塩基に由来する塩を含む。窒素原子またはアミノ基の薬学的に許容される塩は、例えば、酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸およびコハク酸等の有機カルボン酸; メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸および *p*-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸; ならびに、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸およびスルファミン酸等の無機酸の塩を含む。ヒドロキシ基の化合物の薬学的に許容される塩は、 Na^+ および NX_4^+ (ここで、Xは、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル基から独立に選択される)等の好適なカチオンと組み合わせた前記化合物のアニオンを含む。

【0046】

治療的使用のためには、本明細書において開示されている化合物の活性成分の塩は、典

10

20

30

40

50

型的には、薬学的に許容されるものであり、すなわち、生理学的に許容される酸また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または塩基の塩も、例えば、式 (I a) の化合物、または本明細書において開示されている実施形態の別の化合物の調製または精製において使用を見出し得る。すべての塩は、生理学的に許容される酸または塩基に由来するかもしれないにもかかわらず、本明細書において開示されている実施形態の範囲内である。

【0047】

金属塩は、典型的には、金属水酸化物を、本明細書において開示されてい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。このような手法で調製される金属塩の例は、 Li^+ 、 Na^+ および K^+ を含有する塩である。好適な金属化合物の添加により、より可溶性の塩の溶液からより溶解度が低い金属塩を沈殿させることができる。

10

【0048】

加えて、塩は、ある特定の有機酸および無機酸（例えば、 HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 または有機スルホン酸）の塩基中心、典型的にはアミンへの酸付加から形成され得る。最後に、本明細書における組成物は、本明細書において開示されている化合物を、それらの非イオン化および両性イオン形態で、ならびに水和物のような化学量論量的の水との組合せで含むことを理解されたい。

【0049】

多くの場合、結晶化は、本明細書において開示されている実施形態の化合物の溶媒和物を生成する。本明細書において使用される場合、用語「溶媒和物」は、本明細書において開示されている実施形態の化合物の1個または複数の分子を、溶媒の1個または複数の分子とともに含む、凝集体を指す。溶媒は水であってよく、この事例では、溶媒和物は水和物であってよい。代替として、溶媒は有機溶媒であってよい。故に、本明細書において開示されている実施形態の化合物は、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物等を含有する水和物、および対応する溶媒和形態として、存在してよい。本明細書において開示されている実施形態の化合物は、真の溶媒和物であってよく、一方、他の事例では、本明細書において開示されている実施形態の化合物は、偶発的な (adventitious) 水を単に保持していてもよいし、水および何らかの偶発的な溶媒の混合物であってもよい。本明細書において開示されている実施形態のいずれかにおいて、本明細書において開示されている化合物は、その溶媒和物の形態であり得る。

20

30

【0050】

「医薬組成物」は、本明細書において開示されている実施形態の化合物と、哺乳動物、例えばヒトへの生物活性化合物の送達のために当技術分野において概して許容されている媒質との製剤を指す。そのような媒質は、すべての薬学的に許容される添加剤を含む。

【0051】

「有効量」または「治療有効量」は、それを必要とする患者に投与された場合に、本明細書中に開示される病状、状態または障害の処置をもたらすのに十分である、本明細書において開示されている実施形態による化合物の量を指す。そのような量は、研究者または臨床医が求めている組織系または患者の生物学的または医学的応答を引き出すために十分であろう。治療有効量を構成する、本明細書において開示されている実施形態による化合物の量は、化合物およびその生物活性、投与に使用される組成物、投与時間、投与経路、化合物の排泄率、処置の持続時間、処置されている病状または障害の種類およびその重症度、本明細書において開示されている実施形態の化合物と組み合わせるまたは同時に使用されている薬物、患者の年齢、体重、全身の健康、性別および食事等の要因に応じて、変動することになる。そのような治療有効量は、当業者によって、自らの知識、従来技術および本開示を考慮して、日常的に決定することができる。

40

【0052】

用語「処置」は、本明細書において使用される場合、 HIV 感染の症状を軽減させるもしくは排除するため、および/または患者におけるウイルス負荷を低減させるための、本明細書において開示されている本発明の実施形態による化合物または組成物の投与を意味

50

することが意図されている。用語「処置」は、個体のウイルスへの曝露後であるが疾患の症状の出現前、および／または血液中におけるウイルスの検出前の、疾患の症状の出現を防ぐため、および／またはウイルスが血液中において検出可能なレベルに到達するのを防ぐための、本明細書において開示されている本発明の実施形態による化合物または組成物の投与、ならびに、母親から新生児へのHIVの周産期伝播を防ぐための、出産前の母親へおよび生後1日以内の子への投与による、本明細書において開示されている本発明の実施形態による化合物または組成物の投与も包含する。用語「処置」は、個体のウイルスへの曝露前の、この個体がこのウイルスに曝露される場合にHIV感染が定着することを防止するため、および／またはこのウイルスが永続的な感染を樹立することを防ぐため、および／または疾患の症状の出現を防ぐため、および／またはウイルスが血液中において検出可能なレベルに到達するのを防ぐための、本明細書において開示されている本発明の実施形態による化合物または組成物の投与（曝露前予防またはPREPとも呼ばれる）も包含する。用語「処置」は、個体のウイルスへの曝露の前後両方の、本明細書において開示されている本発明の実施形態による化合物または組成物の投与も包含する。

10

【0053】

用語「抗ウイルス剤」は、本明細書において使用される場合、ヒトにおけるウイルスの形成および／または複製に必要な宿主またはウイルス機構のいずれかを妨げる作用物質を含むがこれらに限定されない、ヒトにおけるウイルスの形成および／または複製を阻害するために有効である作用物質（化合物または生物学的）を意味することが意図されている。

20

【0054】

用語「HIV複製の阻害剤」は、本明細書において使用される場合、*in vitro*、*ex vivo*または*in vivo*のいずれであるかにかかわらず、宿主細胞において複製するHIVの能力を低減させるまたは排除することができる作用物質を意味することが意図されている。

【0055】

本明細書において開示されている実施形態の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩は、1つまたは複数の不斉中心を含有してよく、故に、エナンチオマー、ジアステレオマー、および絶対立体化学の観点から、アミノ酸について(R)-もしくは(S)-として、または(D)-もしくは(L)-として定義されてよい、他の立体異性形態を生じさせてよい。本開示は、すべてのそのような可能な異性体、ならびにそれらのラセミおよび光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学的に活性な(+)および(-)、(R)-および(S)-、または(D)-および(L)-異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製されてよく、または、従来の技術、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶を使用して分割されてよい。個々のエナンチオマーの調製／単離のための従来の技術は、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または、例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用する、ラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割を含む。本明細書において記述されている化合物が、オレフィン二重結合または幾何学的非対称の他の中心を含有する場合、別段の指定がない限り、化合物は、EおよびZ幾何異性体の両方を含むことが意図されている。同様に、すべての互変異性形態も含まれることが意図されている。

30

40

【0056】

「立体異性体」は、同じ結合によって結合されているが、交換可能ではない異なる三次元構造を有する、同じ原子で構成されている化合物を指す。本開示は、種々の立体異性体およびそれらの混合物を企図しており、「エナンチオマー」を含み、これは、その分子が互いの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。本明細書において開示されている実施形態のいずれかにおいて、本明細書において開示されている化合物は、その立体異性体の形態であり得る。

【0057】

「互変異性体」は、ある分子の1個の原子から同じ分子の別の原子へのプロトン移動を

50

指す。本開示は、あらゆる前記化合物の互変異性体を含む。

【0058】

「部分不飽和」とは、環式基に関して、少なくとも1個の二重結合を含むが芳香族ではない、環式基をいう。

【0059】

「プロドラッグ」とは、薬物の生物学的に不活性な誘導体であって、人体への投与時に、何らかの化学経路または酵素経路に従って、生物学的に活性な親薬物に変換されるものである。

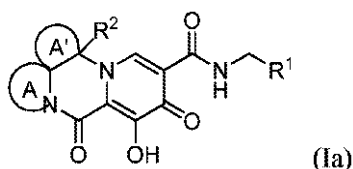
【0060】

化合物

10

上記のように、一実施形態では、以下の式(Ia)：

【化2】



を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が提供され、式(Ia)において：

Aは、飽和または部分不飽和であり、そして1個～5個の R^3 基で任意選択で置換されている、4員～7員の単環式ヘテロシクリルであり；

20

各 R^3 は独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している2個の R^3 は、スピロまたは縮合した C_{3-6} のシクロアルキルまたは4員～6員のヘテロシクリル環を形成し；

A'は、 C_{3-7} の単環式シクロアルキルおよび4員～7員の単環式ヘテロシクリルからなる群より選択され、ここで各 C_{3-7} の単環式シクロアルキルおよび4員～7員の単環式ヘテロシクリルは、1から5個の R^4 基で任意選択で置換されており、

各 R^4 は独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している2個の R^4 は、スピロまたは縮合した C_{3-6} のシクロアルキルまたは4員～6員のヘテロシクリル環を形成し；

R^1 は、1個～5個の R^5 基で任意選択で置換されたフェニルであり；

30

各 R^5 は独立して、ハロゲンおよび C_{1-3} アルキルからなる群より選択され；そして

R^2 は、H、 C_{1-3} ハロアルキルおよび C_{1-4} アルキルからなる群より選択される。

【0061】

別の実施形態では、Aは、飽和または部分不飽和であり、そして1個～5個の R^3 基で任意選択で置換されている、5員または6員の単環式ヘテロシクリルである。

【0062】

別の実施形態では、Aは、飽和または部分不飽和であり、そして1個～5個の R^3 基で任意選択で置換されている、5員の単環式ヘテロシクリルである。

【0063】

40

別の実施形態では、Aは、飽和または部分不飽和であり、そして1個～5個の R^3 基で任意選択で置換されている、6員の単環式ヘテロシクリルである。

【0064】

別の実施形態では、Aは、オキサゾリジニル、ピペリジニル、3,4-不飽和ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ-1,3-オキサジニルおよびチアゾリジニルからなる群より選択され；これらの各々は、1個～5個の R^3 基で任意選択で置換されている。

【0065】

別の実施形態では、Aは、オキサゾリジニル、ピロリジニル、およびチアゾリジニルからなる群より選択され；これらの各々は、1個～5個の R^3 基で任意選択で置換されている。

50

【 0 0 6 6 】

別の実施形態では、Aは、ピペリジニル、テトラヒドロ - 1 , 3 - オキサジニルおよび 3 , 4 - 不飽和ピペリジニルからなる群より選択され；これらの各々は、1個～5個のR³基で任意選択で置換されている。

【 0 0 6 7 】

別の実施形態では、Aは、1個～5個のR³基で任意選択で置換されたピペリジニルである。

【 0 0 6 8 】

別の実施形態では、Aは、オキサゾリジニル、ピペリジニル、3 , 4 - 不飽和ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ - 1 , 3 - オキサジニルおよびチアゾリジニルからなる群より選択され；これらの各々は、1個または2個のR³基で任意選択で置換されており；ここでR³はC₁～₄アルキルであるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している2個のR³は、スピロまたは縮合したC₃～₆のシクロアルキルまたは4員～6員のヘテロシクリル環を形成する。

10

【 0 0 6 9 】

別の実施形態では、Aは、オキサゾリジニル、ピロリジニル、およびチアゾリジニルからなる群より選択され；これらの各々は、1個または2個のR³基で任意選択で置換されており；ここでR³はC₁～₄アルキルであるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している2個のR³は、スピロまたは縮合したC₃～₆のシクロアルキルまたは4員～6員のヘテロシクリル環を形成する。

20

【 0 0 7 0 】

別の実施形態では、Aは、ピペリジニル、テトラヒドロ - 1 , 3 - オキサジニルおよび 3 , 4 - 不飽和ピペリジニルからなる群より選択され；これらの各々は、1個または2個のR³基で任意選択で置換されており；ここでR³はC₁～₄アルキルであるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している2個のR³は、スピロまたは縮合したC₃～₆のシクロアルキルまたは4員～6員のヘテロシクリル環を形成する。

【 0 0 7 1 】

別の実施形態では、Aは、1個または2個のR³基で任意選択で置換されたピペリジニルであり；ここでR³はC₁～₄アルキルであるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している2個のR³は、スピロまたは縮合したC₃～₆のシクロアルキルまたは4員～6員のヘテロシクリル環を形成する。

30

【 0 0 7 2 】

別の実施形態では、Aは、オキサゾリジニル、ピペリジニル、3 , 4 - 不飽和ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ - 1 , 3 - オキサジニルおよびチアゾリジニルからなる群より選択され；これらの各々は、メチルで任意選択で置換されている。

【 0 0 7 3 】

別の実施形態では、Aは、メチルで任意選択で置換されているピペリジニルである。

【 0 0 7 4 】

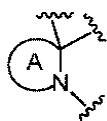
別の実施形態では、Aはピペリジニルである。

【 0 0 7 5 】

別の実施形態では、

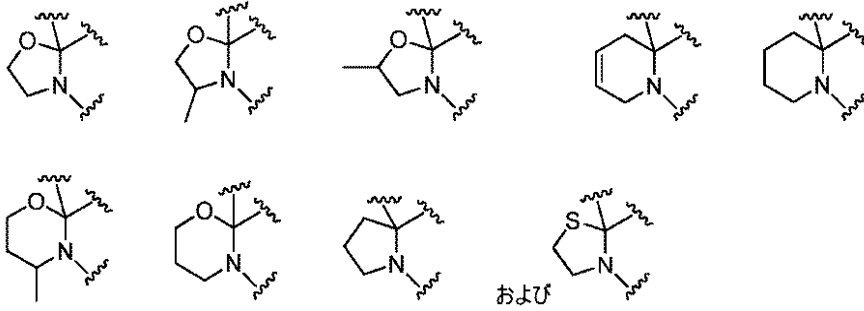
40

【 化 3 】



は：

【化 4】



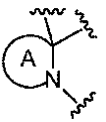
10

からなる群より選択される。

【0076】

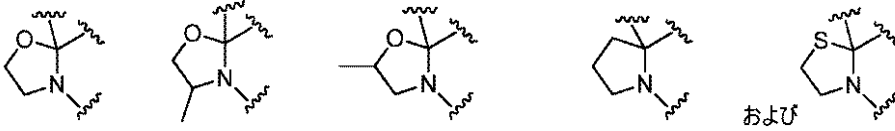
別の実施形態では、

【化 5】



は：

【化 6】



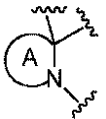
20

からなる群より選択される。

【0077】

別の実施形態では、

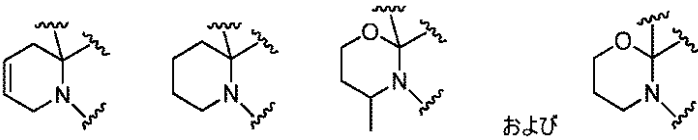
【化 7】



30

は：

【化 8】

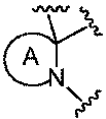


からなる群より選択される。

【0078】

別の実施形態では、

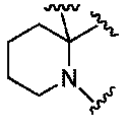
【化 9】



は

40

【化 1 0】

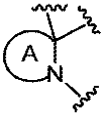


である。

【 0 0 7 9 】

別の実施形態では、

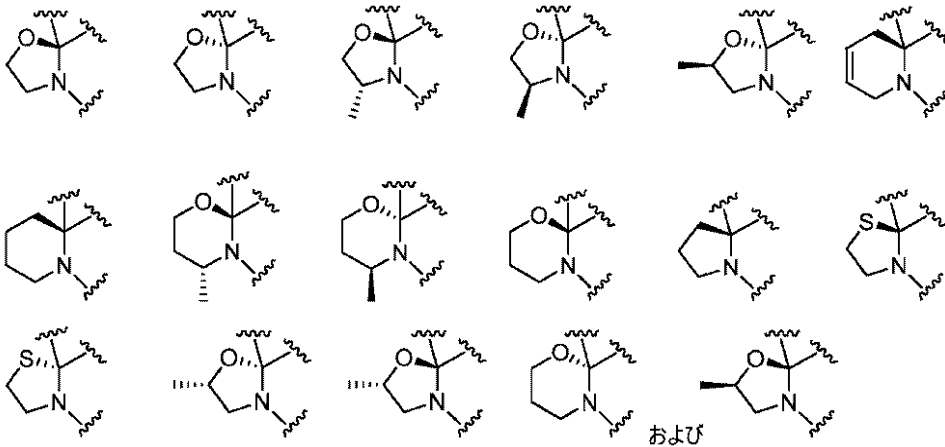
【化 1 1】



10

は：

【化 1 2】



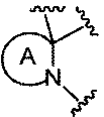
20

からなる群より選択される。

【 0 0 8 0 】

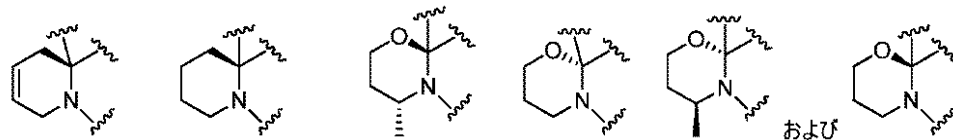
別の実施形態では、

【化 1 3】



は：

【化 1 4】



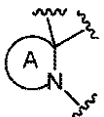
40

からなる群より選択される。

【 0 0 8 1 】

別の実施形態では、

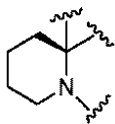
【化 1 5】



は

50

【化 16】

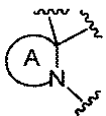


である。

【0082】

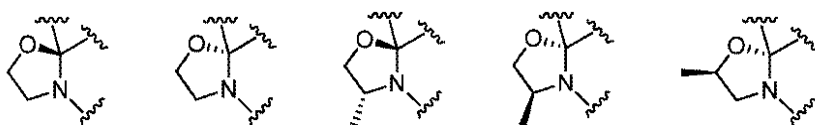
別の実施形態では、

【化 17】

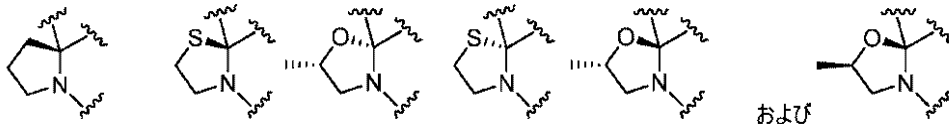


は：

【化 18】



【化 19】



からなる群より選択される。

【0083】

別の実施形態では、A' は、C₄ ~ C₆ の単環式シクロアルキルおよび5員 ~ 6員の単環式ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここでC₄ ~ C₆ の単環式シクロアルキルおよび5員 ~ 6員の単環式ヘテロシクリルの各々は、1個 ~ 5個のR⁴基で任意選択で置換されている。

【0084】

別の実施形態では、A' は、C₅ ~ C₆ の単環式シクロアルキルおよび5員 ~ 6員の単環式ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここでC₅ ~ C₆ の単環式シクロアルキルおよび5員 ~ 6員の単環式ヘテロシクリルの各々は、1個 ~ 5個のR⁴基で任意選択で置換されている。

【0085】

別の実施形態では、A' は、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、シクロヘキシルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され；これらの各々は、1個 ~ 5個のR⁴基で任意選択で置換されている。

【0086】

別の実施形態では、A' は、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群より選択され；これらの各々は、1個 ~ 5個のR⁴基で任意選択で置換されている。

【0087】

別の実施形態では、A' は、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロフラニルからなる群より選択され；これらの各々は、1個 ~ 5個のR⁴基で任意選択で置換されている。

【0088】

別の実施形態では、A' は、1個 ~ 5個のR⁴基で任意選択で置換されたテトラヒドロフラニルである。

【0089】

別の実施形態では、A' は、1個 ~ 5個のR⁴基で任意選択で置換されたテトラヒドロ

10

20

30

40

50

ピラニルである。

【0090】

別の実施形態では、A' は、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、シクロヘキシルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され；これらの各々は、1個または2個のR⁴基で任意選択で置換されており、ここで各R⁴は独立して、C₁ ~ C₄アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している2個のR²は、スピロまたは縮合したC₃ ~ C₆のシクロアルキルまたは4員 ~ 6員のヘテロシクリル環を形成する。

【0091】

別の実施形態では、A' は、シクロペンチル、およびシクロヘキシルからなる群より選択され；これらの各々は、1個または2個のR⁴基で任意選択で置換されており、ここで各R⁴は独立して、C₁ ~ C₄アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している2個のR²は、スピロまたは縮合したC₃ ~ C₆のシクロアルキルまたは4員 ~ 6員のヘテロシクリル環を形成する。

10

【0092】

別の実施形態では、A' は、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロフラニルからなる群より選択され；これらの各々は、1個または2個のR⁴基で任意選択で置換されており、ここで各R⁴は独立して、C₁ ~ C₄アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している2個のR²は、スピロまたは縮合したC₃ ~ C₆のシクロアルキルまたは4員 ~ 6員のヘテロシクリル環を形成する。

20

【0093】

別の実施形態では、A' は、1個または2個のR⁴基で任意選択で置換されたテトラヒドロピラニルであり、ここで各R⁴は独立して、C₁ ~ C₄アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している2個のR²は、スピロまたは縮合したC₃ ~ C₆のシクロアルキルまたは4員 ~ 6員のヘテロシクリル環を形成する。

【0094】

別の実施形態では、A' は、1個または2個のR⁴基で任意選択で置換されたテトラヒドロフラニルであり、ここで各R⁴は独立して、C₁ ~ C₄アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している2個のR²は、スピロまたは縮合したC₃ ~ C₆のシクロアルキルまたは4員 ~ 6員のヘテロシクリル環を形成する。

30

【0095】

別の実施形態では、A' は、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、シクロヘキシルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され；これらの各々は、C₃ ~ C₆のシクロアルキル環と必要に応じて縮合している。

【0096】

別の実施形態では、A' は、C₃ ~ C₆のシクロアルキル環と必要に応じて縮合しているシクロペンチルである。

40

【0097】

別の実施形態では、A' は、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され；これらの各々は、C₃ ~ C₆のシクロアルキル環と必要に応じて縮合している。

【0098】

別の実施形態では、A' は、C₃ ~ C₆のシクロアルキル環と必要に応じて縮合しているテトラヒドロフラニルである。

【0099】

別の実施形態では、A' は、C₃ ~ C₆のシクロアルキル環と必要に応じて縮合しているテトラヒドロピラニルである。

50

【 0 1 0 0 】

別の実施形態では、A' は、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、シクロヘキシルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され；これらの各々は、シクロプロピル基と必要に応じて縮合している。

【 0 1 0 1 】

別の実施形態では、A' は、シクロプロピル基と必要に応じて縮合しているシクロペンチルである。

【 0 1 0 2 】

別の実施形態では、A' は、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され；これらの各々は、シクロプロピル基と必要に応じて縮合している。

10

【 0 1 0 3 】

別の実施形態では、A' は、シクロプロピル基と必要に応じて縮合しているテトラヒドロフラニルである。

【 0 1 0 4 】

別の実施形態では、A' はテトラヒドロフラニルである。

【 0 1 0 5 】

別の実施形態では、A' は、シクロプロピル基と必要に応じて縮合しているテトラヒドロピラニルである。

【 0 1 0 6 】

別の実施形態では、A' はテトラヒドロピラニルである。

20

【 0 1 0 7 】

別の実施形態では、A' は、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され、そしてAはピペリジニルである。

【 0 1 0 8 】

別の実施形態では、A' はテトラヒドロフラニルであり、そしてAはピペリジニルである。

【 0 1 0 9 】

別の実施形態では、A' はテトラヒドロピラニルであり、そしてAはピペリジニルである。

【 0 1 1 0 】

別の実施形態では、R² はHである。

30

【 0 1 1 1 】

別の実施形態では、A' は、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され、そしてR² はHである。

【 0 1 1 2 】

別の実施形態では、A' は、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され、Aはピペリジニルであり、そしてR² はHである。

【 0 1 1 3 】

別の実施形態では、A' はテトラヒドロフラニルであり、Aはピペリジニルであり、そしてR² はHである。

40

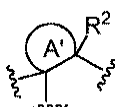
【 0 1 1 4 】

別の実施形態では、A' はテトラヒドロピラニルであり、Aはピペリジニルであり、そしてR² はHである。

【 0 1 1 5 】

別の実施形態では、

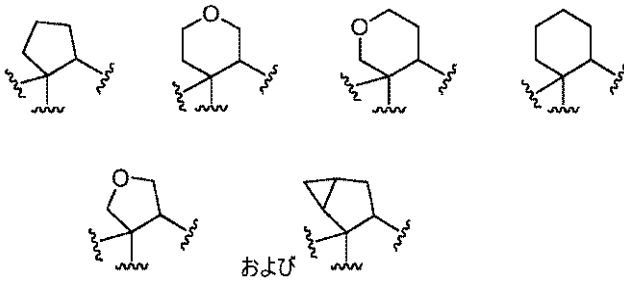
【 化 2 0 】



50

は：

【化 2 1】



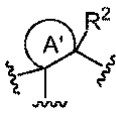
10

からなる群より選択される。

【0 1 1 6】

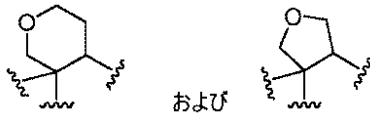
別の実施形態では、

【化 2 2】



は：

【化 2 3】



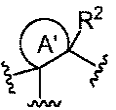
20

からなる群より選択される。

【0 1 1 7】

別の実施形態では、

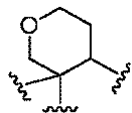
【化 2 4】



30

は

【化 2 5】

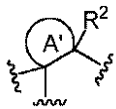


である。

【0 1 1 8】

別の実施形態では、

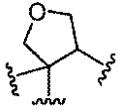
【化 2 6】



は

40

【化 2 7】



である。

【0 1 1 9】

別の実施形態では、

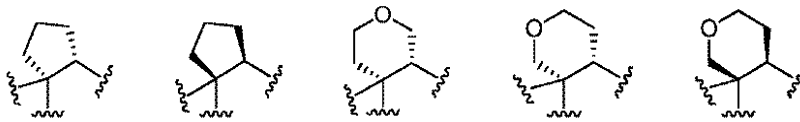
【化 2 8】



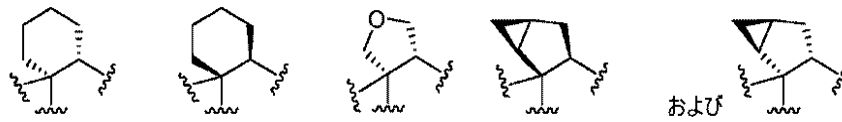
10

は：

【化 2 9】



【化 3 0】



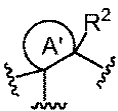
20

からなる群より選択される。

【0 1 2 0】

別の実施形態では、

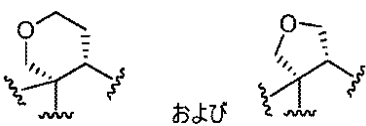
【化 3 1】



30

は：

【化 3 2】

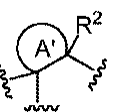


からなる群より選択される。

【0 1 2 1】

別の実施形態では、

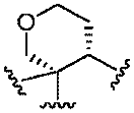
【化 3 3】



40

は

【化 3 4】

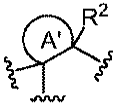


である。

【 0 1 2 2 】

別の実施形態では、

【化 3 5】



10

は

【化 3 6】

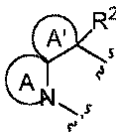


である。

【 0 1 2 3 】

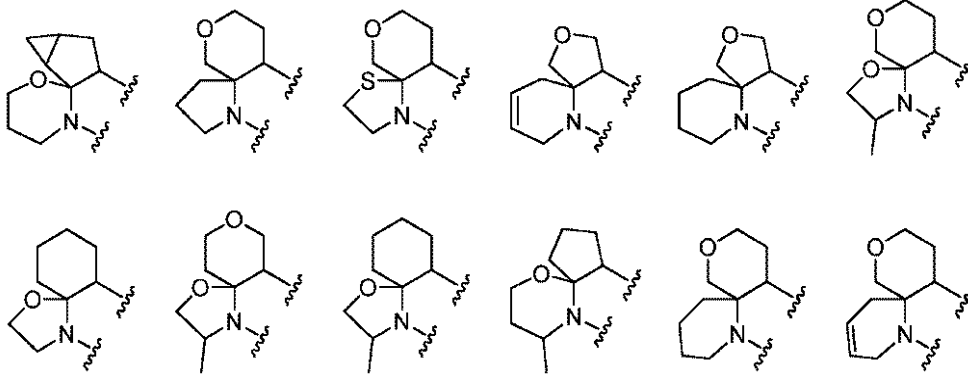
別の実施形態では、

【化 3 7】



は：

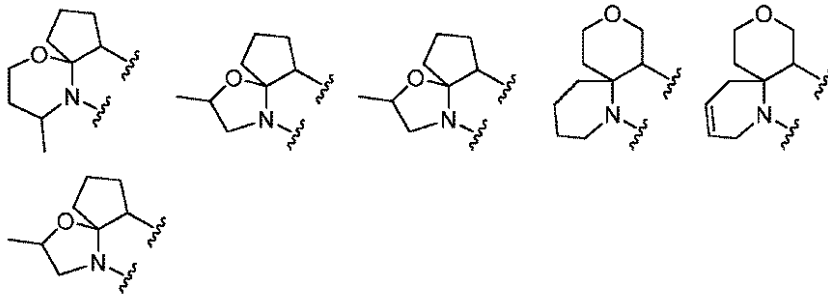
【化 3 8】



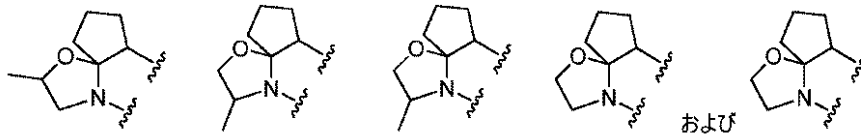
30

40

【化 3 9】



10



からなる群より選択される。

【 0 1 2 4】

別の実施形態では、

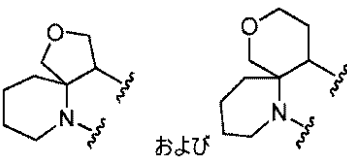
【化 4 0】



20

は：

【化 4 1】



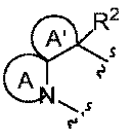
からなる群より選択される。

30

【 0 1 2 5】

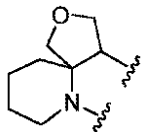
別の実施形態では、

【化 4 2】



は

【化 4 3】



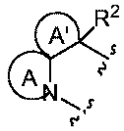
40

である。

【 0 1 2 6】

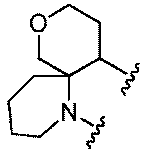
別の実施形態では、

【化 4 4】



は

【化 4 5】



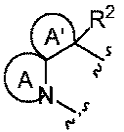
10

である。

【0 1 2 7】

別の実施形態では、

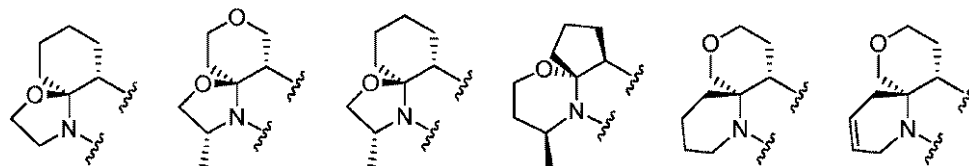
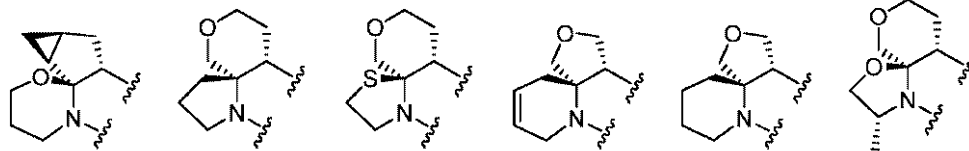
【化 4 6】



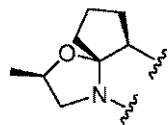
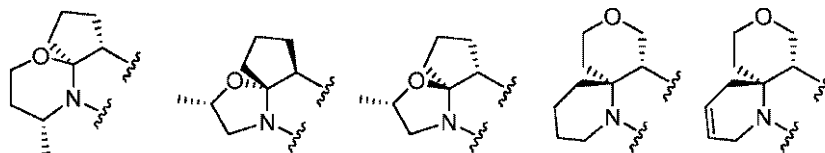
20

は：

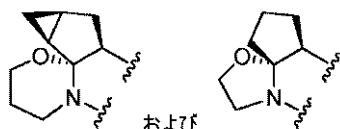
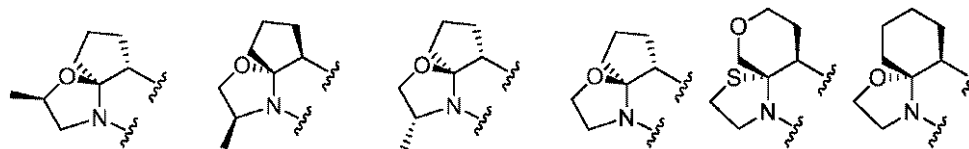
【化 4 7】



30



40



および

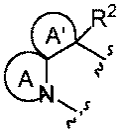
50

からなる群より選択される。

【 0 1 2 8 】

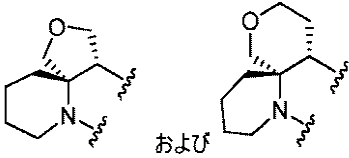
別の実施形態では、

【 化 4 8 】



は：

【 化 4 9 】



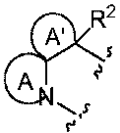
10

からなる群より選択される。

【 0 1 2 9 】

別の実施形態では、

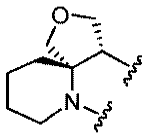
【 化 5 0 】



20

は

【 化 5 1 】

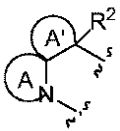


である。

【 0 1 3 0 】

別の実施形態では、

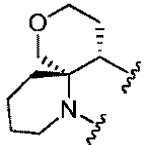
【 化 5 2 】



30

は

【 化 5 3 】



40

である。

【 0 1 3 1 】

別の実施形態では、 R^1 は、2個または3個の R^5 基で置換されたフェニルであり、ここで各 R^5 は独立して、ハロゲンおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群より選択される。

【 0 1 3 2 】

別の実施形態では、 R^1 は、2個または3個の R^5 基で置換されたフェニルであり、こ

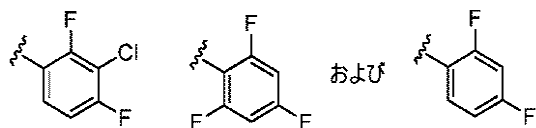
50

ここで各 R^5 は独立して、フルオロおよびクロロからなる群より選択される。

【0133】

別の実施形態では、 R^1 は：

【化54】

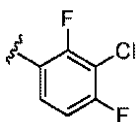


からなる群より選択される。

【0134】

別の実施形態では、 R^1 は

【化55】

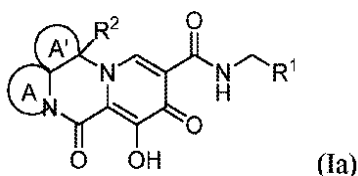


である。

【0135】

別の実施形態では、以下の式 (Ia)：

【化56】



を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が提供され、式 (Ia) において：

A は、オキサゾリジニル、ピペリジニル、3,4-不飽和ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ-1,3-オキサジニルおよびチアゾリジニルからなる群より選択され；これらの各々は、1個～5個の R^3 基で任意選択で置換されており；

各 R^3 は独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している2個の R^3 は、スピロまたは縮合した C_{3-6} のシクロアルキルまたは4員～6員のヘテロシクリル環を形成し；

A' は、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、シクロヘキシルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され；これらの各々は、1個～5個の R^4 基で任意選択で置換されており；

各 R^4 は独立して、 C_{1-4} アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している2個の R^4 は、スピロまたは縮合した C_{3-6} のシクロアルキルまたは4員～6員のヘテロシクリル環を形成し；

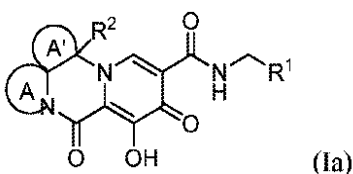
R^1 は、2個または3個の R^5 基で置換されたフェニルであり、ここで各 R^5 は独立して、ハロゲンおよび C_{1-3} アルキルからなる群より選択され；そして

R^2 は、H、 C_{1-3} ハロアルキルおよび C_{1-4} アルキルからなる群より選択される。

【0136】

別の実施形態では、以下の式 (Ia)：

【化57】



10

20

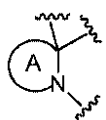
30

40

50

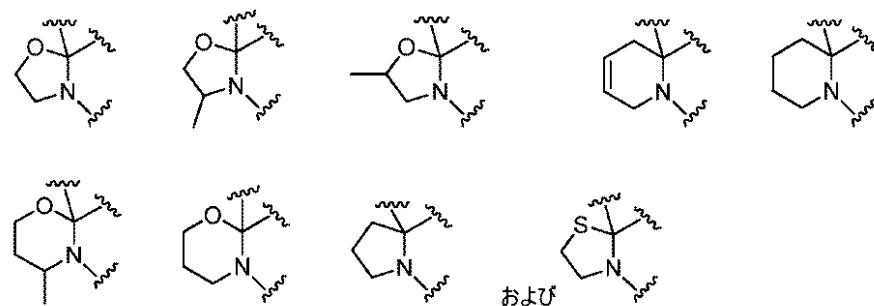
を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が提供され、式 (I a) において：

【化 5 8】



は：

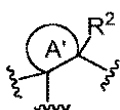
【化 5 9】



10

からなる群より選択され；

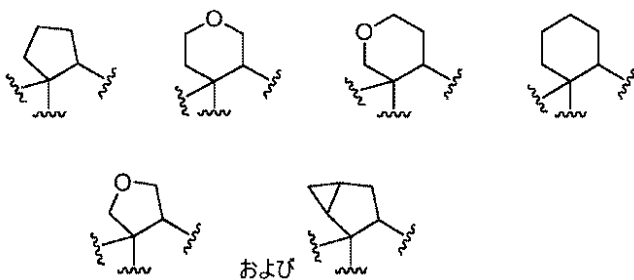
【化 6 0】



20

は：

【化 6 1】



30

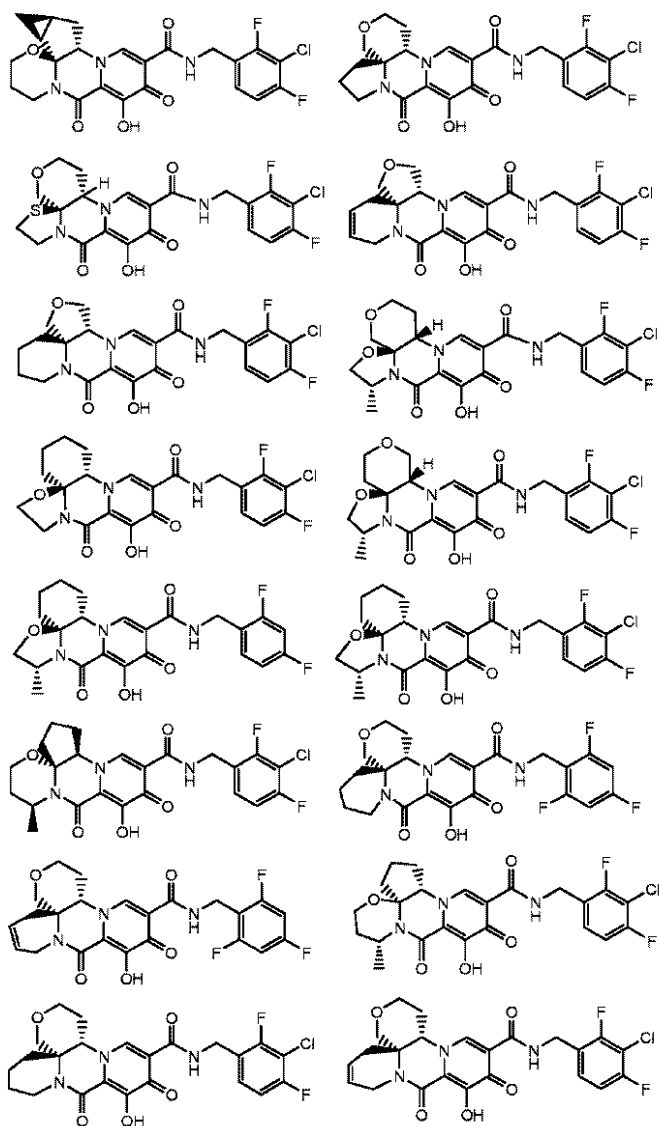
からなる群より選択され；そして

R^1 は、2 個または 3 個の R^5 基で置換されたフェニルであり、ここで各 R^5 は独立して、フルオロおよびクロロからなる群より選択される。

【0 1 3 7】

別の実施形態では、以下の構造：

【化 6 2】

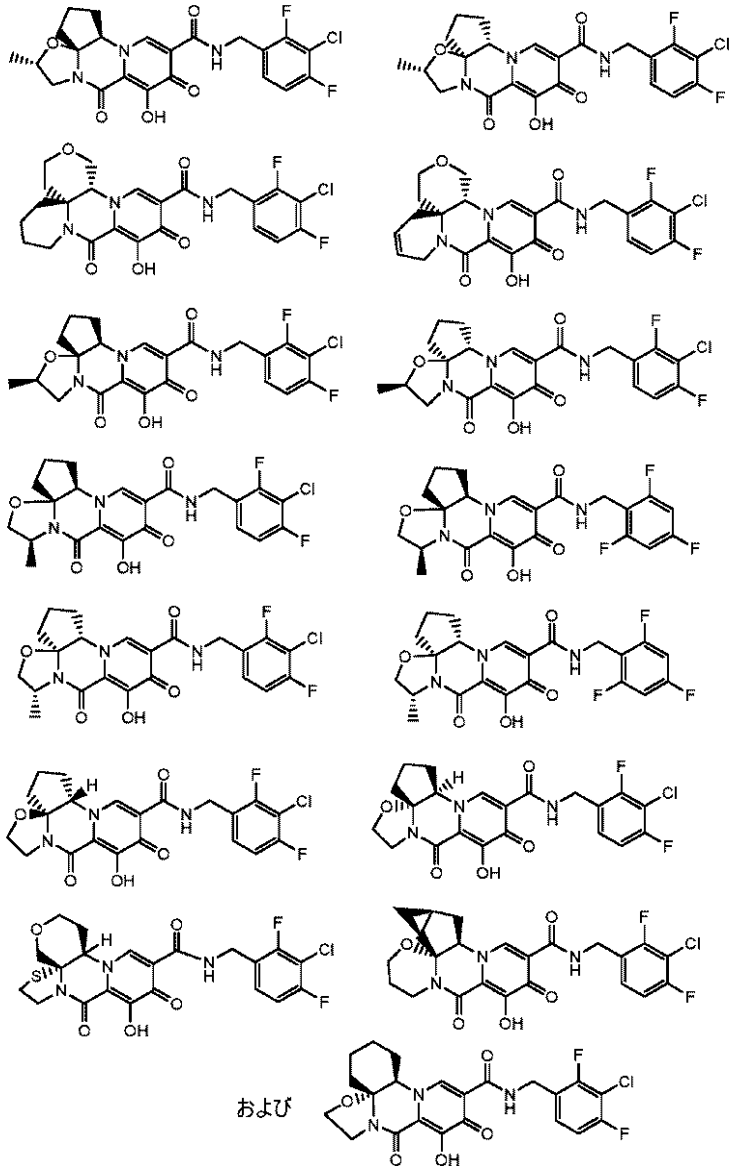


10

20

30

【化 6 3】

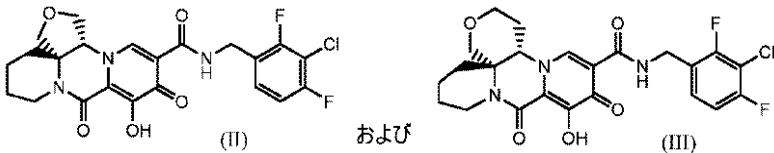


を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 1 3 8 】

別の実施形態では、以下の構造：

【化 6 4】

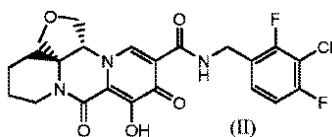


を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 1 3 9 】

別の実施形態では、以下の構造：

【化 6 5】

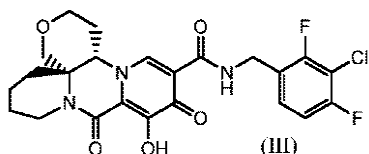


を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 1 4 0 】

別の実施形態では、以下の構造：

【 化 6 6 】



を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

10

【 0 1 4 1 】

別の実施形態では、式 (I a)、(I I)、もしくは (I I I) を有する化合物、また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有する、医薬組成物が提供される。

【 0 1 4 2 】

別の実施形態では、医薬組成物は、1つまたは複数の追加の治療剤をさらに含有する。

【 0 1 4 3 】

別の実施形態では、医薬組成物は、1つまたは複数の抗 H I V 剤をさらに含有する。

【 0 1 4 4 】

別の実施形態では、医薬組成物は、H I V プロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼの H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼの H I V ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、H I V 非触媒部位インテグラーゼ阻害剤、H I V カプシド阻害剤、およびそれらの組合せからなる群より選択される、1つまたは複数の追加の治療剤をさらに含有する。

20

【 0 1 4 5 】

別の実施形態では、医薬組成物は、H I V プロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼの H I V 非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼの H I V ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、およびそれらの組合せからなる群より選択される、1つまたは複数の追加の治療剤をさらに含有する。

【 0 1 4 6 】

30

別の実施形態では、医薬組成物は、アバカビルサルフェート、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レート、テノホビルアラフェナミドおよびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートからなる群より選択される第1の追加の治療剤と、エムトリシタビンおよびラミブジンからなる群より選択される第2の追加の治療剤とをさらに含有する。

【 0 1 4 7 】

別の実施形態では、医薬組成物は、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レート、テノホビルアラフェナミドおよびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートからなる群より選択される第1の追加の治療剤と、エムトリシタビンとをさらに含有する。

40

【 0 1 4 8 】

別の実施形態では、この医薬組成物は、テノホビルジソプロキシルフマレートおよびエムトリシタビンをさらに含有する。

【 0 1 4 9 】

別の実施形態では、この医薬組成物は、テノホビルアラフェナミドヘミフマレートおよびエムトリシタビンをさらに含有する。

【 0 1 5 0 】

別の実施形態では、H I V 感染を有するかまたは有する危険があるヒトに、治療有効量の、式 (I a)、(I I)、もしくは (I I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは式 (I a)、(I I)、もしくは (I I I) の化合物またはその薬学的に許

50

容される塩の医薬組成物を投与することによって、上記ヒトにおけるHIV感染を処置する方法が提供される。

【0151】

別の実施形態では、HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおけるHIV感染を処置する方法は、上記ヒトに、治療有効量の、1つまたは複数の追加の治療剤を投与する工程をさらに包含する。

【0152】

別の実施形態では、HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおけるHIV感染を処置する方法は、上記ヒトに、治療有効量の、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIV非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、およびそれらの組合せからなる群より選択される、1つまたは複数の追加の治療剤を投与する工程をさらに包含する。

10

【0153】

別の実施形態では、HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおけるHIV感染を処置する方法は、上記ヒトに、治療有効量の、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIV非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、およびそれらの組合せからなる群より選択される1つまたは複数の追加の治療剤を投与する工程をさらに包含する。具体的な実施形態では、HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおけるHIV感染を処置する方法は、上記ヒトに、治療有効量の、逆トランスクリプターゼのHIV非ヌクレオシド阻害剤を投与する工程をさらに包含する。

20

【0154】

別の実施形態では、HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおけるHIV感染を処置する方法は、上記ヒトに、治療有効量の、アバカビルサルフェート、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レート、テノホビルアラフェナミドおよびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートからなる群より選択される第1の追加の治療剤と、エムトリシタピンおよびラミブジンからなる群より選択される第2の追加の治療剤とを投与する工程をさらに包含する。

【0155】

別の実施形態では、HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおけるHIV感染を処置する方法は、このヒトに、式(Ia)、(II)もしくは(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、アバカビルサルフェート、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レート、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートからなる群より選択される第1の追加の治療剤、ならびにエムトリシタピンおよびラミブジンからなる群より選択される第2の追加の治療剤と同時に投与する工程を包含する。

30

【0156】

別の実施形態では、HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおけるHIV感染を処置する方法は、このヒトに、式(Ia)、(II)もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、アバカビルサルフェート、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レート、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートからなる群より選択される第1の追加の治療剤、ならびにエムトリシタピンおよびラミブジンからなる群より選択される第2の追加の治療剤との、一定用量の組合せ物を投与する工程を包含する。

40

【0157】

別の実施形態では、HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおけるHIV感染を処置する方法は、このヒトに、式(Ia)、(II)もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、アバカビルサルフェート、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レート、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートからなる群より選択される第1の追加の

50

治療剤、ならびにエムトリシタビンおよびラミブジンからなる群より選択される第2の追加の治療剤との、患者への同時投与のためのユニタリ剤形（例えば、経口投与のための固体剤形として）を投与する工程を包含する。

【0158】

別の実施形態では、HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおけるHIV感染を処置する方法は、上記ヒトに、治療有効量の、テノホビルジソプロキシルおよびエムトリシタビンを投与する工程をさらに包含する。

【0159】

別の実施形態では、HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおけるHIV感染を処置する方法は、上記ヒトに、治療有効量の、テノホビルアラフェナミドおよびエムトリシタビンを投与する工程をさらに包含する。

10

【0160】

別の実施形態では、HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおけるHIV感染の処置のための、式(Ia)、(II)、もしくは(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは(Ia)、(II)、もしくは(III)の化合物また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。

【0161】

別の実施形態では、医学的療法において使用するための、式(Ia)、(II)、もしくは(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(Ia)、(II)、もしくは(III)の化合物また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。

20

【0162】

別の実施形態では、HIV感染の予防的または治療的処置において使用するための、式(Ia)、(II)、もしくは(III)の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(Ia)、(II)、もしくは(III)の化合物また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。

【0163】

別の実施形態では、HIV感染を有するかまたはその危険があるヒトにおけるHIV感染を処置する方法において使用するための、式(Ia)、(II)もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(Ia)、(II)もしくは(III)の化合物、また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。

30

【0164】

別の実施形態では、HIV感染を有するかまたはその危険があるヒトにおけるHIV感染を処置する方法において使用するための、式(Ia)、(II)もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(Ia)、(II)もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供され、この方法は、このヒトに、1つまたは複数の追加の治療剤を投与する工程をさらに包含する。

【0165】

別の実施形態では、HIV感染を有するかまたはその危険があるヒトにおけるHIV感染を処置する方法において使用するための、式(Ia)、(II)もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(Ia)、(II)もしくは(III)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供され、この方法は、このヒトに、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIV非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、HIV非触媒部位インテグラーゼ阻害剤、HIVカプシド阻害剤、およびこれらの組合せからなる群より選択される1つまたは複数の追加の治療剤を投与する工程をさらに包含する。一実施形態では、この1つまたは複数の追加の治療剤は、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIV非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、およびこれらの組合せからなる群より選択される。一実施形態では、この1つまたは複数の追加の治療剤は、逆トランスクリプター

40

50

ぜのH I V非ヌクレオシド阻害剤である。

【 0 1 6 6 】

別の実施形態では、H I V感染を有するかまたはその危険があるヒトにおけるH I V感染を処置する方法において使用するための、式(I a)、(I I)もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(I a)、(I I)もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供され、この方法は、このヒトに、アバカビルサルフェート、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レート、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートからなる群より選択される第1の追加の治療剤、ならびにエムトリシタビンおよびラミブジンからなる群より選択される第2の追加の治療剤を投与する工程をさらに包含する。一実施形態では、この方法は、このヒトに、式(I a)、(I I)もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、アバカビルサルフェート、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レート、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートからなる群より選択されるこの第1の追加の治療剤、ならびにエムトリシタビンおよびラミブジンからなる群より選択される第2の追加の治療剤と同時に投与する工程を包含する。

10

【 0 1 6 7 】

別の実施形態では、H I V感染を有するかまたはその危険があるヒトにおけるH I V感染を処置する方法において使用するための、式(I a)、(I I)もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(I a)、(I I)もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供され、この方法は、このヒトに、式(I a)、(I I)もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、アバカビルサルフェート、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レート、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートからなる群より選択される第1の追加の治療剤、ならびにエムトリシタビンおよびラミブジンからなる群より選択される第2の追加の治療剤との、一定用量の組合せ物を投与する工程を包含する。

20

【 0 1 6 8 】

別の実施形態では、H I V感染を有するかまたはその危険があるヒトにおけるH I V感染を処置する方法において使用するための、式(I a)、(I I)もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(I a)、(I I)もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供され、この方法は、このヒトに、式(I a)、(I I)もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、アバカビルサルフェート、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レート、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートからなる群より選択される第1の追加の治療剤、ならびにエムトリシタビンおよびラミブジンからなる群より選択される第2の追加の治療剤との、患者への同時投与のためのユニタリ剤形(例えば、経口投与のための固体剤形として)を投与する工程を包含する。

30

【 0 1 6 9 】

別の実施形態では、H I V感染を有するかまたはその危険があるヒトにおけるH I V感染を処置する方法において使用するための、式(I a)、(I I)もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(I a)、(I I)もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供され、この方法は、このヒトに、治療有効量のテノホビルジソプロキシルおよびエムトリシタビンを投与する工程をさらに包含する。

40

【 0 1 7 0 】

別の実施形態では、H I V感染を有するかまたはその危険があるヒトにおけるH I V感染を処置する方法において使用するための、式(I a)、(I I)もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(I a)、(I I)もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(I a)、(I I)もしくは(I I I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供され、この方法は、このヒトに、治療有効量のテノホビルジソプロキシルおよびエムトリシタビンを投与する工程をさらに包含する。

50

ⅠⅠ)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の医薬組成物が提供され、この方法は、このヒトに、治療有効量のテノホビルアラフェナミドおよびエムトリシタピンを投与する工程をさらに包含する。

【0171】

別の実施形態では、式(Ⅰa)、(ⅠⅠ)または(ⅠⅠⅠ)を有する化合物を治療において使用する方法が提供される。具体的には、哺乳動物(例えば、ヒト)において、HⅠⅤウイルスの増殖を処置するか、AⅠDⅤを処置するか、またはAⅠDⅤもしくはAⅠRⅠCの症状の発症を遅延させる方法が提供され、この方法は、この哺乳動物に、式(Ⅰa)、(ⅠⅠ)もしくは(ⅠⅠⅠ)を有する化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される添加剤を投与する工程を包含する。

10

【0172】

別の実施形態では、哺乳動物(例えば、ヒト)において、HⅠⅤウイルスの増殖を処置するか、AⅠDⅤを処置するか、またはAⅠDⅤもしくはAⅠRⅠCの症状の発症を遅延させる方法において使用するための、式(Ⅰa)、(ⅠⅠ)もしくは(ⅠⅠⅠ)を有する化合物、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される添加剤を含有する組成物が提供される。

【0173】

別の実施形態では、個体のHⅠⅤウイルスへの曝露前の、この個体がこのウイルスに曝露される場合にHⅠⅤ感染が定着することを防止するため、および/またはこのウイルスが永続的な感染を樹立することを防ぐため、および/または疾患の症状の出現を防ぐため、および/またはウイルスが血液中において検出可能なレベルに到達するのを防ぐための、曝露前予防(PⅠEⅠP)において使用するための、式(Ⅰa)、(ⅠⅠ)もしくは(ⅠⅠⅠ)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式(Ⅰa)、(ⅠⅠ)もしくは(ⅠⅠⅠ)の化合物、また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。

20

【0174】

別の実施形態では、HⅠⅤ感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおけるHⅠⅤ感染の処置のための医薬の製造のための、本明細書において記述されている通りの、式(Ⅰa)、(ⅠⅠ)、もしくは(ⅠⅠⅠ)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用が開示される。

【0175】

別の実施形態では、研究ツールとしての、本明細書において記述されている通りの、式(Ⅰa)、(ⅠⅠ)、もしくは(ⅠⅠⅠ)の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用が開示される。

30

【0176】

別の実施形態では、HⅠⅤ感染を処置するために有効な組成物と、上記組成物を使用してHⅠⅤによる感染を処置できることを示すラベルを含む包装材とを含む、製造品が開示される。例示的な組成物は、本明細書において開示されている本実施形態による式(Ⅰa)、(ⅠⅠ)、もしくは(ⅠⅠⅠ)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する。

【0177】

また別の実施形態では、HⅠⅤの複製を阻害する方法が開示される。上記方法は、HⅠⅤの複製が阻害される条件下で、ウイルスを、有効量の、式(Ⅰa)、(ⅠⅠ)、もしくは(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその塩に曝露する工程を包含する。

40

【0178】

別の実施形態では、HⅠⅤインテグラーゼ酵素の活性を阻害するための、式(Ⅰa)、(ⅠⅠ)、もしくは(ⅠⅠⅠ)の化合物の使用が開示される。

【0179】

別の実施形態では、HⅠⅤの複製を阻害するための、式(Ⅰa)、(ⅠⅠ)、もしくは(ⅠⅠⅠ)の化合物またはその塩の使用が開示される。

【0180】

50

本開示は、本明細書において定義されている通りの発明の方法のいずれかにおいて使用するための、式 (I a)、(I I)、もしくは (I I I) の群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩、あるいは式 (I a)、(I I)、もしくは (I I I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物、あるいは本明細書における例の具体的な化合物の 1 つ、またはその塩を含む、本明細書における式のそれぞれの化合物、ならびにその各亜群および実施形態も提供する。

【0181】

上記で説明されている通りの式 (I a)、(I I)、および (I I I) のいずれか 1 つの化合物の任意の実施形態、ならびに上記で説明されている通りの式 (I a) の化合物中の本明細書において説明されている任意の具体的な置換基 A、A'、R¹、R²、R³、R⁴ または R⁵ 基は、他の実施形態ならびに / または式 (I a) のいずれか 1 つの化合物の置換基と独立に組み合わせさせて、上記で具体的には説明されていない実施形態を形成し得ることが理解される。加えて、置換基のリストが、特定の実施形態および / または特許請求の範囲において、任意の特定の A、A'、R¹、R²、R³、R⁴、および R⁵ について列挙されている事象では、各個々の置換基は、特定の実施形態および / または特許請求の範囲から削除されてよいこと、ならびに置換基の残りの列挙は、本明細書において開示されている実施形態の範囲内であるとみなされるであろうことが理解される。

【0182】

医薬組成物

投与を目的として、ある特定の実施形態では、本明細書において記述されている化合物は、未加工の化学物質として投与されるか、または医薬組成物として製剤化される。本明細書において開示されている実施形態の範囲内の医薬組成物は、式 (I a)、(I I)、または (I I I) の化合物と、薬学的に許容される添加剤とを含有する。式 (I a)、(I I)、または (I I I) の化合物は、組成物中に、目的の特定の疾患または状態を処置するために有効な量で存在する。式 (I a)、(I I)、または (I I I) の化合物の活性は、当業者によって、例えば、以下の実施例において記述される通りに、決定することができる。適切な濃度および投薬量は、当業者によって容易に決定することができる。

【0183】

本明細書において開示されている実施形態の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩の、純粋な形態での、または適切な医薬組成物での投与は、同様の効用を果たす作用物質の許容される投与モードのいずれかを介して行うことができる。本明細書において開示されている実施形態の医薬組成物は、本明細書において開示されている実施形態の化合物を、適切な薬学的に許容される添加剤と組み合わせることによって調製することができ、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏剤、液剤、坐剤、注射剤、吸入剤、ゲル剤、ミクロスフェアおよびエアゾール剤等、固体、半固体、液体またはガス状形態の調製物に製剤化され得る。そのような医薬組成物を投与する典型的なルートは、限定されないが、経口、局所、経皮、吸入、非経口、舌下、口腔内、経直腸、経膈および鼻腔内を含む。本明細書において開示されている実施形態の医薬組成物は、その中に含有される活性成分を、患者への組成物の投与時に、生物学的に利用可能にさせるように製剤化される。被験体または患者に投与される組成物は、1 つまたは複数の投薬量単位の形態をとり、ここで、例えば、錠剤は、単一の投薬量単位であってよく、エアゾール形態の本明細書において開示されている実施形態の化合物の容器は、複数の投薬量単位を保持してよい。そのような剤形を調製する実際の方法は、当業者に公知であるか、または明らかとなり、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第 20 版 (Philadelphia College of Pharmacy and Science、2000 年) を参照されたい。投与される組成物は、いずれにしても、本開示の教示に従い、目的の疾患または状態の処置のために、治療有効量の、本明細書において開示されている実施形態の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有するであろう。

【0184】

一実施形態では、この医薬組成物は、経口投薬単位である。一実施形態では、この医薬組成物は、固体経口投薬単位である。一実施形態では、この医薬組成物は、錠剤である。

【0185】

本明細書において開示されている医薬組成物は、薬学分野において周知の方法論によって調製され得る。例えば、注射によって投与されることが意図されている医薬組成物は、本明細書において開示されている実施形態の化合物を、滅菌蒸留水と、溶液を形成するように組み合わせることによって、調製することができる。界面活性剤を添加して、均質溶液または懸濁液の形成を容易にしてよい。界面活性剤は、水性送達系中への化合物の溶解または均質な懸濁を容易にするように、本明細書において開示されている実施形態の化合物と非共有結合的に相互作用する化合物である。

10

【0186】

本明細書において開示されている実施形態の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩は、治療有効量で投与され、これは、用いられている具体的な化合物の活性；化合物の代謝安定性および作用長さ；患者の年齢、体重、全身の健康、性別および食事；投与の態様および時間；排泄率；薬物の組合せ；特定の障害または状態の重症度；ならびに療法を受けている被験体を含む様々な要因に応じて変動することになる。

【0187】

併用療法

ある特定の実施形態では、HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおける感染を処置するまたは予防するための方法であって、上記ヒトに、治療有効量の、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の、1つまたは複数（例えば、1つ、2つ、3つ、1つもしくは2つ、または1つから3つ）の追加の治療剤と組み合わせて投与する工程を包含する、方法が提供される。一実施形態では、HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおけるHIV感染を処置するための方法であって、上記ヒトに、治療有効量の、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の、1つまたは複数（例えば、1つ、2つ、3つ、1つもしくは2つ、または1つから3つ）の追加の治療剤と組み合わせて投与する工程を包含する、方法が提供される。

20

【0188】

ある特定の実施形態では、本開示は、HIV感染を処置するための方法であって、上記処置を必要とする患者に、治療有効量の、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩を、治療有効量の、HIV感染を処置するために好適な、1つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて投与する工程を包含する、方法を提供する。

30

【0189】

本明細書において開示されている通りの化合物（例えば、式(Ia)、(II)、または(III)の任意の化合物）を、1つまたは複数の追加の治療剤と、式(Ia)、(II)、または(III)の化合物の任意の投薬量で（例えば、50mgから1000mgまでの化合物）組み合わせる。

【0190】

一実施形態では、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩を、1つまたは複数（例えば、1つ、2つ、3つ、1つもしくは2つ、または1つから3つ）の追加の治療剤および薬学的に許容される添加剤と組み合わせて含有する、医薬組成物が提供される。

40

【0191】

一実施形態では、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩を、1つまたは複数（例えば、1つ、2つ、3つ、1つもしくは2つ、または1つから3つ）の追加の治療剤と組み合わせて備える、キットが提供される。

【0192】

上記の実施形態では、追加の治療剤は、抗HIV剤であってよい。例えば、一部の実施形態では、追加の治療剤は、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼのHI

50

V非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオシドまた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（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、HIV侵入阻害剤（例えば、CCR5阻害剤、gp41阻害剤（すなわち、融合阻害剤）およびCD4結合阻害剤）、CXCR4阻害剤、gp120阻害剤、G6PDおよびNADH-オキシダーゼ阻害剤、HIVワクチン、HIV成熟阻害剤、潜伏逆転剤（latency reversing agent）（例えば、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、タンパク質キナーゼC（PKC）活性化因子およびBRD4阻害剤）、HIVカプシドを標的とする化合物（「カプシド阻害剤」；例えば、カプシド重合阻害剤またはカプシド破壊化合物、HIVヌクレオカプシドp7（NCp7）阻害剤、HIV p24カプシドタンパク質阻害剤）
 10、薬物動態学的エンハンサー、免疫ベースの療法（例えば、Pd-1モジュレーター、Pd-L1モジュレーター、トール様受容体モジュレーター、IL-15アゴニスト）、HIV gp120またはgp41を標的とするものを含む、HIV抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質（例えば、DARTs（登録商標）、Duobodies（登録商標）、Bites（登録商標）、XmAbs（登録商標）、TandAbs（登録商標）、Fab誘導体）、HIVのための併用薬物、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モジュレーター、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ー、HIV-1ウイルス感染性因子（viral infectivity
 20 factor）阻害剤、TATタンパク質阻害剤、HIV-1 Nefモジュレーター、Hckチロシンキナーゼモジュレーター、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、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子モジュレーター、COMMドメイン含有タンパク質1モジュレーター、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ー、CDK-9阻害剤、樹状ICAM-3結合ノンインテグリン1阻害剤（Dendritic ICAM-3 grabbing nonintegrin 1 inhibitor）、HIV GAGタンパク質阻害剤、HIV POLタンパク質阻害剤、補体因子Hモジュレーター、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
 30 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、逆トランスクリプターゼプライミング複合体阻害剤、HIV遺伝子療法、PI3K阻害剤、WO2013/006738（Gilead Sciences）、US2013/0165489（University of Pennsylvania）、WO2013/091096A1（Boehringer Ingelheim）、WO2009/062285（Boehringer Ingelheim）、US20140221380（Japan Tobacco）、US20140221378（Japan Tobacco）、WO2010/130034（Boehringer Ingelheim）、WO2013/159064（Gilead Sciences）、WO2012/145728（Gilead Sciences）、WO2012/0034
 40 97（Gilead Sciences）、WO2014/100323（Gilead Sciences）、WO2012/145728（Gilead Sciences）、WO2013/159064（Gilead Sciences）およびWO2012/003498（Gilead Sciences）およびWO2013/006792（Pharma Resources）において開示されているもの等の化合物、ならびにHIVを処置するための他の薬物、ならびにそれらの組合せからなる群より選択される。

【0193】

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、逆トランスクリプターゼのHIV非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプター

10

20

30

40

50

ゼのH I Vヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、H I V非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、およびそれらの組合せからなる群より選択される。

【0194】

ある特定の実施形態では、式（I a）、（I I）、または（I I I）の化合物は、錠剤として製剤化され、これは、H I Vを処置するために有用な1つまたは複数の化合物を任意選択で含有してよい。ある特定の実施形態では、錠剤は、H I Vプロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、H I V非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、およびそれらの組合せ等、H I Vを処置するための別の活性成分を含有することができる。

10

ある特定の実施形態では、そのような錠剤は、1日1回の投薬に好適である。ある特定の実施形態では、追加の治療剤は、

【0195】

（1）A T R I P L A（登録商標）（エファビレンツ+テノホビルジソプロキシルフマレート+エムトリシタピン）、C O M P L E R A（登録商標）（E V I P L E R A（登録商標）、リルピビル+テノホビルジソプロキシルフマレート+エムトリシタピン）、S T R I B I L D（登録商標）（エルビテグラビル+コビススタット+テノホビルジソプロキシルフマレート+エムトリシタピン）、ドルテグラビル+アバカビルサルフェート+ラミブジン、T R I U M E Q（登録商標）（ドルテグラビル+アバカビル+ラミブジン）、ラミブジン+ネビラピン+ジドブジン、ドルテグラビル+リルピビル、アタザナビルサルフェート+コビススタット、アタザナビル+コビススタット、ダルナビル+コビススタット、エファビレンツ+ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマレート、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+コビススタット+エルビテグラビル、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、テノホビルアラフェナミド+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+リルピビル、テノホビルアラフェナミド+エムトリシタピン+リルピビル、V a c c - 4 x + ロミデブシン、ダルナビル+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+コビススタット、A P H - 0 8 1 2、ラルテグラビル+ラミブジン、K A L E T R A（登録商標）（A L U V I A（登録商標）、ロピナビル+リトナビル）、アタザナビルサルフェート+リトナビル、C O M B I V I R（登録商標）（ジドブジン+ラミブジン、A Z T + 3 T C）、E P Z I C O M（登録商標）（L i v e x a（登録商標）、アバカビルサルフェート+ラミブジン、A B C + 3 T C）、T R I Z I V I R（登録商標）（アバカビルサルフェート+ジドブジン+ラミブジン、A B C + A Z T + 3 T C）、T R U V A D A（登録商標）（テノホビルジソプロキシルフマレート+エムトリシタピン、T D F + F T C）、テノホビル+ラミブジンおよびラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマレートからなる群より選択される、併用薬物；

20

30

（2）アンブレナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、ホスアンブレナビルカルシウム、インジナビル、インジナビルサルフェート、ロピナビル、リトナビル、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシレート、サキナビル、サキナビルメシレート、チプラナビル、ブレカナビル、ダルナビル、D G - 1 7、T M B - 6 5 7（P P L - 1 0 0）およびT M C - 3 1 0 9 1 1からなる群より選択される、H I Vプロテアーゼ阻害剤；

40

（3）デラビルジン、デラビルジンメシレート、ネビラピン、エトラビルン、ダピビルン、ドラビルン、リルピビルン、エファビレンツ、K M - 0 2 3、V M - 1 5 0 0、レンチナンおよびA I C - 2 9 2からなる群より選択される、逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤；

（4）V I D E X（登録商標）およびV I D E X（登録商標）E C（ジダノシン、d d l）、ジドブジン、エムトリシタピン、ジダノシン、スタブジン、ザルシタピン、ラミブジン、センサブジン、アバカビル、アバカビルサルフェート、アムドキシビル、エルブシタ

50

ピン、アロブジン、ホスファジド、ホジブジンチドキシル (fozivu dine tidoxil)、アプリシタピン (apricitabine)、アムドキシビル、KP-1461、ホサルブジンチドキシル (fosalvudine tidoxil)、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レート、テノホビルジソプロキシルヘミフマレート、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、テノホビルアラフェナミドフマレート、アデホビル、アデホビルジビボキシルならびにフェスティナビル (festinavir) からなる群より選択される、逆トランスクリプターゼの HIV ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤；

(5) クルクミン、クルクミンの誘導体、チコリ酸、チコリ酸の誘導体、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、チロホスチン (tyrphostin)、チロホスチンの誘導体、ケルセチン、ケルセチンの誘導体、ラルテグラビル、エルビテグラビル、ドルテグラビルおよびカボテグラビルからなる群より選択される、HIV インテグラーゼ阻害剤；

(6) CX - 05168、CX - 05045 および CX - 14442 からなる群より選択される、HIV 非触媒部位、またはアロステリック、インテグラーゼ阻害剤 (NCINI)；

(7) エンフビルチド (enfuvirtide)、シフビルチド (sifuvirtide) およびアルブビルチド (albuvirtide) からなる群より選択される、HIV gp41 阻害剤；

(8) セニクリビロック (cenicriviroc) からなる群より選択される、HIV 侵入阻害剤；

(9) Radha - 108 (レセプトール (Receptol)) および BMS - 663068 からなる群より選択される、HIV gp120 阻害剤；

(10) アブラビロック (aplaviroc)、ビクリビロック (vicriviroc)、マラビロック (maraviroc)、セニクリビロック、PRO - 140、アダプタビル (Adaptavir) (RAP - 101)、TBR - 220 (TAK - 220)、ニフェビロック (nifediviroc) (TD - 0232)、TD - 0680 および vMIP (ハイミプ (Haimipu)) からなる群より選択される、CCR5 阻害剤；

(11) イバリズマブからなる群より選択される、CD4 結合阻害剤；

(12) プレリキサホル、ALT - 1188、vMIP および ハイミプ からなる群より選択される、CXCR4 阻害剤；

(13) コピシスタット および リトナビル からなる群より選択される、薬物動態学的エンハンサー；

(14) デルマビル (dermavir)、インターロイキン - 7、プラケニル (ヒドロキシクロロキン)、プロロイキン (アルデスロイキン、IL - 2)、インターフェロンアルファ、インターフェロンアルファ - 2b、インターフェロンアルファ - n3、ペグ化インターフェロンアルファ、インターフェロンガンマ、ヒドロキシ尿素、ミコフェノール酸モフェチル (MPA) およびそのエステル誘導体 ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、WF - 10、リバピリン、IL - 2、IL - 12、ポリマーポリエチレンイミン (PEI)、ゲボン (Gepon)、VGV - 1、MOR - 22、BMS - 936559、トール様受容体モジュレーター (tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12 および tlr13)、リントリモードならびに IR - 103 からなる群より選択される、免疫ベースの療法；

(15) 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、生ベクターワクチン、DNA ワクチン、ウイルス様粒子ワクチン (偽ウイルス粒子ワクチン)、CD4 由来ペプチドワクチン、ワクチン組合せ物、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521) / AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、レミュン (Remune)、ITV - 1、コントレビル (Contre Vir)、Ad

10

20

30

40

50

5 - ENVA - 48、DCVax - 001 (CDX - 2401)、PEP - 6409、Vacc - 4x、Vacc - C5、VAC - 3S、マルチクレード (multiclade) DNA組換えアデノウイルス - 5 (rAd5)、ペンバックス (Pennvax) - G、VRC - HIV MAB060 - 00 - AB、AVX - 101、Tat Oyi ワクチン、AVX - 201、HIV - LAMP - vax、Ad35、Ad35 - GRIN、NACGM3/VSSP ISA - 51、ポリ - ICLC アジュバント化ワクチン、Tat Immune、GTU - multi HIV (FIT - 06)、AGS - 004、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、ThV - 01、TUTI - 16、VGX - 3300、TVI - HIV - 1、Ad - 4 (Ad4 - env クレード C (Clade C) + Ad4 - mGag)、EN41 - UGR7C、EN41 - FPA2、PreVaxTat、TL - 01、SAV - 001、AE - H、MYM - V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM - V201、MVA - CMDR、ETV - 01 および DNA - Ad5 gag / pol / nef / nev (HVTN505) からなる群より選択される、HIV ワクチン；

(16) BMS - 936559、TMB - 360、ならびに、バビツキシマブ、UB - 421、C2F5、C2G12、C4E10、C2F5 + C2G12 + C4E10、3 - BNC - 117、PGT145、PGT121、MDX010 (イピリムマブ)、VRC01、A32、7B2、10E8 および VRC07 からなる群より選択される HIV gp120 または gp41 を標的とするものを含む、HIV 抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質 (DARTs (登録商標)、Duobodies (登録商標)、Bites (登録商標)、XmAbs (登録商標)、TandAbs (登録商標)、Fab 誘導体等)；

(17) ロミデプシン、ポリノスタット、パノビノスタット等のヒストンデアセチラーゼ阻害剤；ベルケイド等のプロテアソーム阻害剤；インドラクタム、プロストラチン、インゲノールB および DAG - ラクトン、イオノマイシン、GSK - 343、PMA、SAHA、BRD4 阻害剤、IL - 15、JQ1、ジスルフラム、ならびにアンホテリシンB 等のタンパク質キナーゼ C (PKC) 活性化因子からなる群より選択される、潜伏逆転剤；

(18) アゾジカルボンアミドからなる群より選択される、HIVヌクレオカプシド p7 (NCp7) 阻害剤；

(19) BMS - 955176 および GSK - 2838232 からなる群より選択される、HIV成熟阻害剤；

(20) イデラリスブ (idelalisib)、AZD - 8186、ブパルリスブ (buparlisib)、CLR - 457、ピクチリスブ (pictilisib)、ネラチニブ、リゴサチブ (rigosertib)、リゴサチブナトリウム、EN - 3342、TGR - 1202、アルペリスブ (alpelisib)、デュベリスブ (duvelisib)、UCB - 5857、タセリスブ (taselisib)、XL - 765、ゲダトリシブ (gedatolisib)、VS - 5584、コパンリスブ、CAI オロテート、ペリホシン (perifosine)、RG - 7666、GSK - 2636771、DS - 7423、パヌリスブ (panulisib)、GSK - 2269557、GSK - 2126458、CUDC - 907、PQR - 309、INCB - 040093、ピラリスブ (pilaralisib)、BAY - 1082439、プキチニブメシレート (puquitinib mesylate)、SAR - 245409、AMG - 319、RP - 6530、ZSTK - 474、MLN - 1117、SF - 1126、RV - 1729、ソノリスブ (sonolisib)、LY - 3023414、SAR - 260301 および CLR - 1401 からなる群より選択される、PI3K 阻害剤；

(21) WO2004/096286 (Gilead Sciences)、WO2006/110157 (Gilead Sciences)、WO2006/015261 (

10

20

30

40

50

Gilead Sciences)、WO2013/006738(Gilead Sciences)、US2013/0165489(University of Pennsylvania)、US20140221380(Japan Tobacco)、US20140221378(Japan Tobacco)、WO2013/006792(Pharma Resources)、WO2009/062285(Boehringer Ingelheim)、WO2010/130034(Boehringer Ingelheim)、WO2013/091096A1(Boehringer Ingelheim)、WO2013/159064(Gilead Sciences)、WO2012/145728(Gilead Sciences)、WO2012/003497(Gilead Sciences)、WO2014/100323(Gilead Sciences)、WO2012/145728(Gilead Sciences)、WO2013/159064(Gilead Sciences)およびWO2012/003498(Gilead Sciences)において開示されている化合物；ならびに

(22) バンレック(BanLec)、MK-8507、AG-1105、TR-452、MK-8591、REP9、CYT-107、アリスポリビル(alisporivir)、NOV-205、IND-02、メトエンケファリン(metenkefalin)、PGN-007、アセマンナン(Acemannan)、ガミミューン(Gamimune)、プロラスチン(Prolastin)、1,5-ジカフェオイルキナ酸、BIT-225、RPI-MN、VSSP、Hlviral、IMO-3100、SB-728-T、RPI-MN、VIR-576、HGTV-43、MK-1376、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、MazF遺伝子療法、ブロックエイド(BlockAide)、ABX-464、SCY-635、ナルトレキソン、AAV-eCD4-Ig遺伝子療法およびPA-1050040(PA-040)からなる群より選択される、HIVを処置するための他の薬物

の1つまたは複数から選択される。

【0196】

ある特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩は、1つ、2つ、3つ、4つまたはそれより多い追加の治療剤と組み合わせられる。ある特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩は、2つの追加の治療剤と組み合わせられる。他の実施形態では、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩は、3つの追加の治療剤と組み合わせられる。さらなる実施形態では、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩は、4つの追加の治療剤と組み合わせられる。1つ、2つ、3つ、4つまたはそれより多い追加の治療剤は、同じクラスの治療剤から選択される異なる治療剤であってよく、および/または異なるクラスの治療剤から選択されてよい。具体的な実施形態では、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩は、逆トランスクリプターゼのHIV非ヌクレオシド阻害剤と組み合わせられる。具体的な実施形態では、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩は、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤および逆トランスクリプターゼのHIV非ヌクレオシド阻害剤と組み合わせられる。別の具体的な実施形態では、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩は、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤およびHIVプロテアーゼ阻害化合物と組み合わせられる。さらなる実施形態では、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩は、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIV非ヌクレオシド阻害剤、および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、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩は、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIV非ヌクレオシド阻害剤、および薬物動態学的エンハンサーと組み合わせられ

る。ある特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩は、逆トランスクリプターゼの少なくとも1つのHIVヌクレオシド阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、および薬物動態学的エンハンサーと組み合わせられる。別の実施形態では、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩は、逆トランスクリプターゼの2つのHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤と組み合わせられる。

【0197】

特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩は、Triumeq (登録商標) (ドルテグラビル+アバカビル+ラミブジン)、ドルテグラビル+アバカビルサルフェート+ラミブジン、ラルテグラビル、ラルテグラビル+ラミブジン、Truvada (登録商標) (テノホビルジソプロキシルフマレート+エムトリシタピン、TDF+FTC)、マラビロック、エンフビルチド、Epzicom (登録商標) (Lixexa (登録商標)、アバカビルサルフェート+ラミブジン、ABC+3TC)、Trizivir (登録商標) (アバカビルサルフェート+ジドブジン+ラミブジン、ABC+AZT+3TC)、アデホビル、アデホビルジピボキシル、Stribild (登録商標) (エルビテグラビル+コビススタット+テノホビルジソプロキシルフマレート+エムトリシタピン)、リルピビリン、リルピビリン塩酸塩、Compleva (登録商標) (Eviplera (登録商標)、リルピビリン+テノホビルジソプロキシルフマレート+エムトリシタピン)、コビススタット、アタザナビルサルフェート+コビススタット、アタザナビル+コビススタット、ダルナビル+コビススタット、Attripla (登録商標) (エファビレンツ+テノホビルジソプロキシルフマレート+エムトリシタピン)、アタザナビル、アタザナビルサルフェート、ドルテグラビル、エルビテグラビル、Aluvina (登録商標) (Kaletra (登録商標)、ロピナビル+リトナビル)、リトナビル、エムトリシタピン、アタザナビルサルフェート+リトナビル、ダルナビル、ラミブジン、プロラスチン、ホスアンブレナビル、ホスアンブレナビルカルシウム、エファビレンツ、Combivir (登録商標) (ジドブジン+ラミブジン、AZT+3TC)、エトラビリン、ネルフィナビル、ネルフィナビルメシレート、インターフェロン、ジダノシン、スタブジン、インジナビル、インジナビルサルフェート、テノホビル+ラミブジン、ジドブジン、ネビラピン、サキナビル、サキナビルメシレート、アルデスロイキン、ザルシタピン、チプラナビル、アンブレナビル、デラビルジン、デラビルジンメシレート、Radha-108 (レセプトール)、Hivira1、ラミブジン+テノホビルジソプロキシルフマレート、エファビレンツ+ラミブジン+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+ジドブジン、アバカビル、アバカビルサルフェート、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レート、ダルナビル+コビススタット、アタザナビルサルフェート+コビススタット、アタザナビル+コビススタット、テノホビルアラフェナミドおよびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートから選択される、1つ、2つ、3つ、4つまたはそれより多い追加の治療剤と組み合わせられる。

【0198】

特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容される塩は、アバカビルサルフェート、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レート、テノホビルジソプロキシルヘミフマレート、テノホビルアラフェナミドまたはテノホビルアラフェナミドヘミフマレートと組み合わせられる。

【0199】

特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物また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レート、テノホビルアラフェナミドまたはテノホビルアラフェナミドヘミフマレートと組み合わせられる。

【0200】

特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物またはその薬学的に許容

10

20

30

40

50

される塩は、アバカビルサルフェート、テノホビル、テノホビルジソプロキシシル、テノホビルジソプロキシシルフマレート、テノホビルアラフェナミドおよびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートからなる群より選択される第1の追加の治療剤、ならびにエムトリシタピンおよびラミブジンからなる群より選択される第2の追加の治療剤と組み合わせられる。

【0201】

特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物また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シル、テノホビルジソプロキシシルフマレート、テノホビルアラフェナミドおよびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートからなる群より選択される第1の追加の治療剤、ならびに第2の追加の治療剤と組み合わせられ、ここで、第2の追加の治療剤は、エムトリシタピンである。

10

【0202】

ある特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物また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レート、テノホビルアラフェナミドヘミフマレートまたはテノホビルアラフェナミドおよび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、本明細書において開示されている化合物また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または10～30mgのテノホビルアラフェナミドフマレート、テノホビルアラフェナミドヘミフマレートまたはテノホビルアラフェナミドおよび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、本明細書において開示されている化合物また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レート、テノホビルアラフェナミドヘミフマレートまたはテノホビルアラフェナミドおよび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、本明細書において開示されている化合物また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レート、テノホビルアラフェナミドヘミフマレートまたはテノホビルアラフェナミドおよび200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。本明細書において開示されている通りの化合物（例えば、式(Ia)の化合物）を、本明細書において提供される作用物質と、投薬量の各組合せが具体的にかつ個々に列挙されている場合と同じ化合物の任意の投薬量で（例えば、50mgから500mgまでの化合物）、組み合わせてよい。

20

30

【0203】

ある特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物また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シルフマレート、テノホビルジソプロキシシルヘミフマレートまたはテノホビルジソプロキシシルおよび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、本明細書において開示されている化合物また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または250～400mgのテノホビルジソプロキシシルフマレート、テノホビルジソプロキシシルヘミフマレートまたはテノホビルジソプロキシシルおよび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、本明細書において開示されている化合物また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シルフマレート、テノホビルジソプロキシシルヘミフマレートまたはテノホビルジソプロキシシルおよび200mgのエムトリシタピンと組み合わせられる。本明細書において開示されている通りの化合物（例えば、式(Ia)の化合物）を、本明細書において提供される作用物質と、投薬量の各組合せが具体的にかつ個々に列挙されている場合と同じ化合物の任意の投薬量で（例えば、50mgから500mgまでの化合物）、組み合わせてよい。

40

【0204】

ある特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物が、上述した通りの1つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせられる場合、組成物の成分は、同時または逐次レジメンとして投与される。逐次投与される場合、組合せ物は、2回またはそれより多い

50

投与で投与されてよい。

【0205】

ある特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、1つまたは複数の追加の治療剤と、患者への同時投与のための単位剤形で、例えば、経口投与用の固体剤形として、組み合わせられる。

【0206】

ある特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、1つまたは複数の追加の治療剤とともに投与される。本明細書において開示されている化合物の、1つまたは複数の追加の治療剤との共投与は、概して、治療有効量の本明細書において開示されている化合物および1つまたは複数の追加の治療剤が両方とも患者の体内に存在するような、本明細書において開示されている化合物および1つまたは複数の追加の治療剤の同時または逐次投与を指す。

10

【0207】

共投与は、単位投薬量の1つまたは複数の追加の治療剤の投与の前または後の、単位投薬量の本明細書において開示されている化合物の投与、例えば、1つまたは複数の追加の治療剤の投与の数秒、数分または数時間以内の、本明細書において開示されている化合物の投与を含む。例えば、一部の実施形態では、単位用量の本明細書において開示されている化合物が最初に投与され、続いて、数秒または数分以内に、単位用量の1つまたは複数の追加の治療剤が投与される。代替として、他の実施形態では、単位用量の1つまたは複数の追加の治療剤が最初に投与され、続いて、数秒または数分以内に、単位用量の本明細書において開示されている化合物が投与される。一部の実施形態では、単位用量の本明細書において開示されている化合物が最初に投与され、続いて、数時間（例えば、1～12時間）後に、単位用量の1つまたは複数の追加の治療剤が投与される。他の実施形態では、単位用量の1つまたは複数の追加の治療剤が最初に投与され、続いて、数時間（例えば、1～12時間）後に、単位用量の本明細書において開示されている化合物が投与される。

20

【0208】

一般的合成手順

実施形態は、対象化合物またはその薬学的に許容される塩を調製するために有用なプロセスおよび中間体も対象とする。

30

【0209】

ここで、実施形態の方法において有用な例示的な化学的実体について、本明細書におけるそれらの一般的調製のための例証的な合成スキームおよび次の具体例を参照することにより、記述する。当業者ならば、本明細書における種々の化合物を取得するために、適宜保護を行うまたは行わない反応スキームを介して、最終的に所望の置換基が担持されて、所望の生成物が得られるように、出発物質が好適に選択され得ることを認識するであろう。代替として、最終的に所望の置換基の代わりに、反応スキームを介して担持され、適宜所望の置換基と置きかえることができる好適な基を用いることが必要なまたは望ましい場合がある。さらに、当業者ならば、以下のスキームにおいて示される変換は、特定のペンダント基の官能性と適合性である任意の順序で実施されてよいことを認識するであろう。

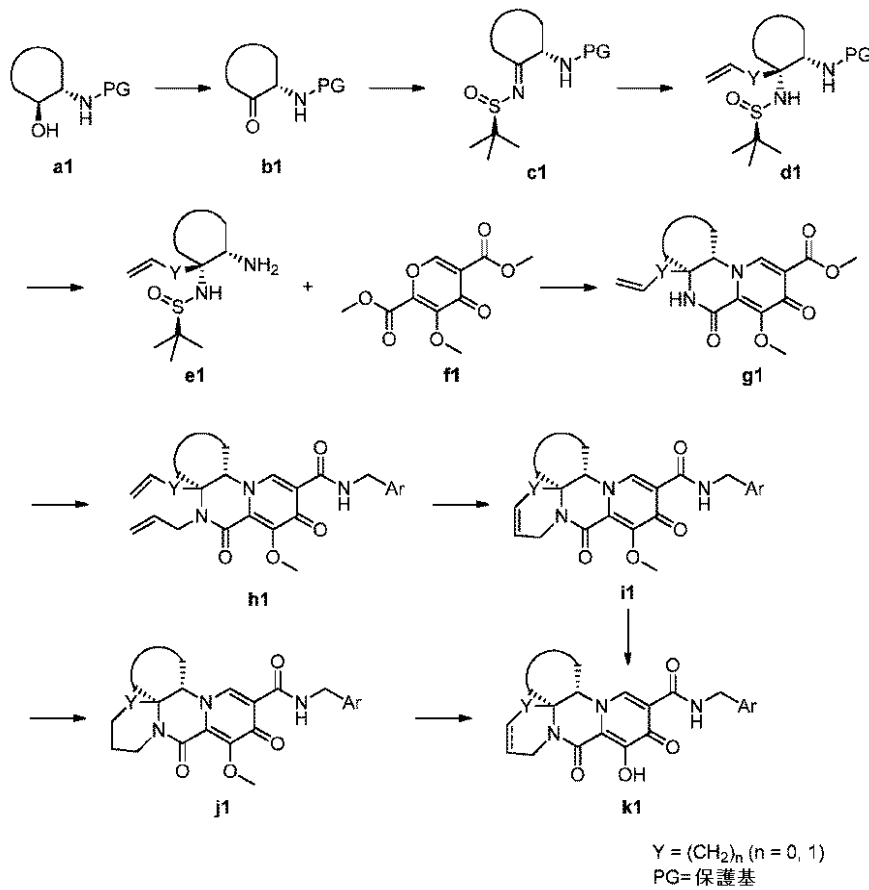
40

【0210】

本開示の化合物の代表的な合成を、以下のスキームおよび次の特定の例において記述する。スキーム1および2は、本発明のさらなる実施形態として提供され、式(Ia)を有する化合物を調製するために使用された、ならびに式(Ia)を有する追加の化合物を調製するために使用され得る、一般的方法を例証するものである。方法論は、多種多様な官能基と適合性である。

スキーム1

【化 6 7】



10

20

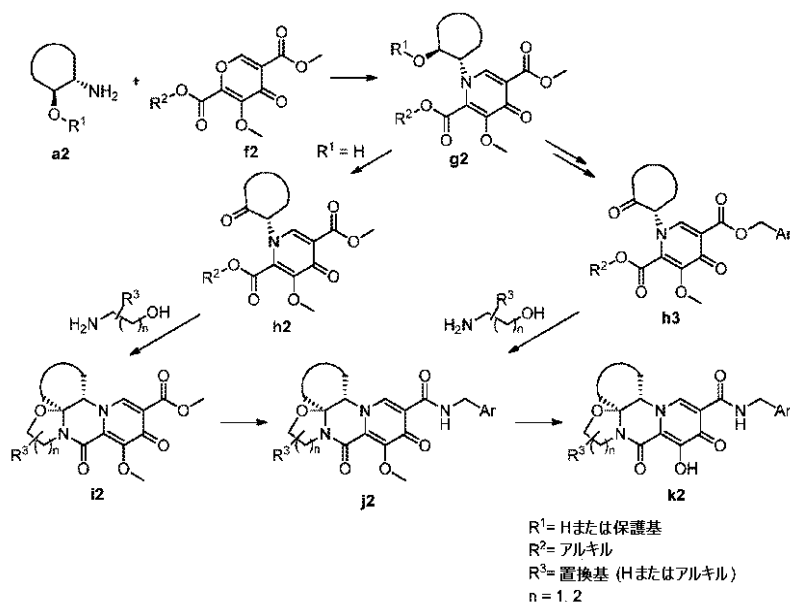
【 0 2 1 1】

アルコール a 1 を酸化してケトン b 1 を形成し、これをさらに反応させて、スルフィニルイミン c 1 を形成する。活性化ビニル含有試薬（例えば、アリルマグネシウムブロミドまたはビニルマグネシウムブロミド）との反応は、付加体 d 1 を形成する。次いで、このアミンが保護されて e 1 を形成し、これは、f 1 と反応して、二環 g 1 を形成する。このアミドのアリル化は、h 1 を形成し、これはさらに環化して、i 1 を形成する。この中間アルケンが維持され得るか、または還元されて k 1 を形成し得る。最後に、そのメトキシ基がヒドロキシルに変換されて、j 1 を形成する。

30

スキーム 2

【化 6 8】



10

【 0 2 1 2 】

アミン a 2 と f 2 との間の反応は、g 2 を形成する。R¹ が H である場合、そのヒドロキシルは酸化されて、ケトン h 2 を形成する。ヒドロキシルアルキルアミンとの環化は、三環式の i 2 を与える。このエステルの加水分解、その後のアミドカップリングは、j 2 を与える。次いで、そのメトキシ基がヒドロキシに変換されて、k 2 を与える。

20

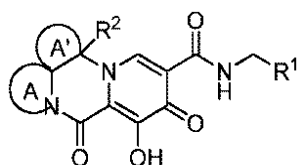
【 0 2 1 3 】

ある特定の実施形態では、R¹ が保護基である場合、g 2 のメチルエステルが選択的に加水分解され、そしてアミドに変換される。このアルコールの脱保護、その後の酸化は、h 3 を与える。この時点で、ヒドロキシルアルキルアミンとのカップリングは、三環 j 2 を与える。最後に、このメトキシがヒドロキシに変換されて、k 2 を与える。

【 0 2 1 4 】

下記の実施例は、本開示の化合物、すなわち、式 (I a) の化合物：

【化 6 9】



(Ia)

[式中、A、A'、R¹ および R² は、上記で定義された通りである] を作製する種々の方法を例証するものである。当業者ならば、同様の方法によって、または当業者に公知である他の方法を組み合わせることによって、これらの化合物を作製できることが理解される。当業者ならば、後述されるのと同様の様式で、上記および以下で具体的には例証されていない式 (I a) の他の化合物を、適切な出発成分を使用することおよび必要に応じて合成のパラメーターを変更することによって作製できるであろうことも理解される。概して、出発成分は、Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI、および Fluorochem USA 等の供給源から入手するか、または当業者に公知の供給源 (例えば、Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure、第5版 (Wiley、2000年12月) を参照) に従って合成するか、または本明細書において記述されている通りに調製してよい。

30

40

50

【 0 2 1 5 】

下記の実施例は、例証を目的として提供されるものであり、限定するものではない。

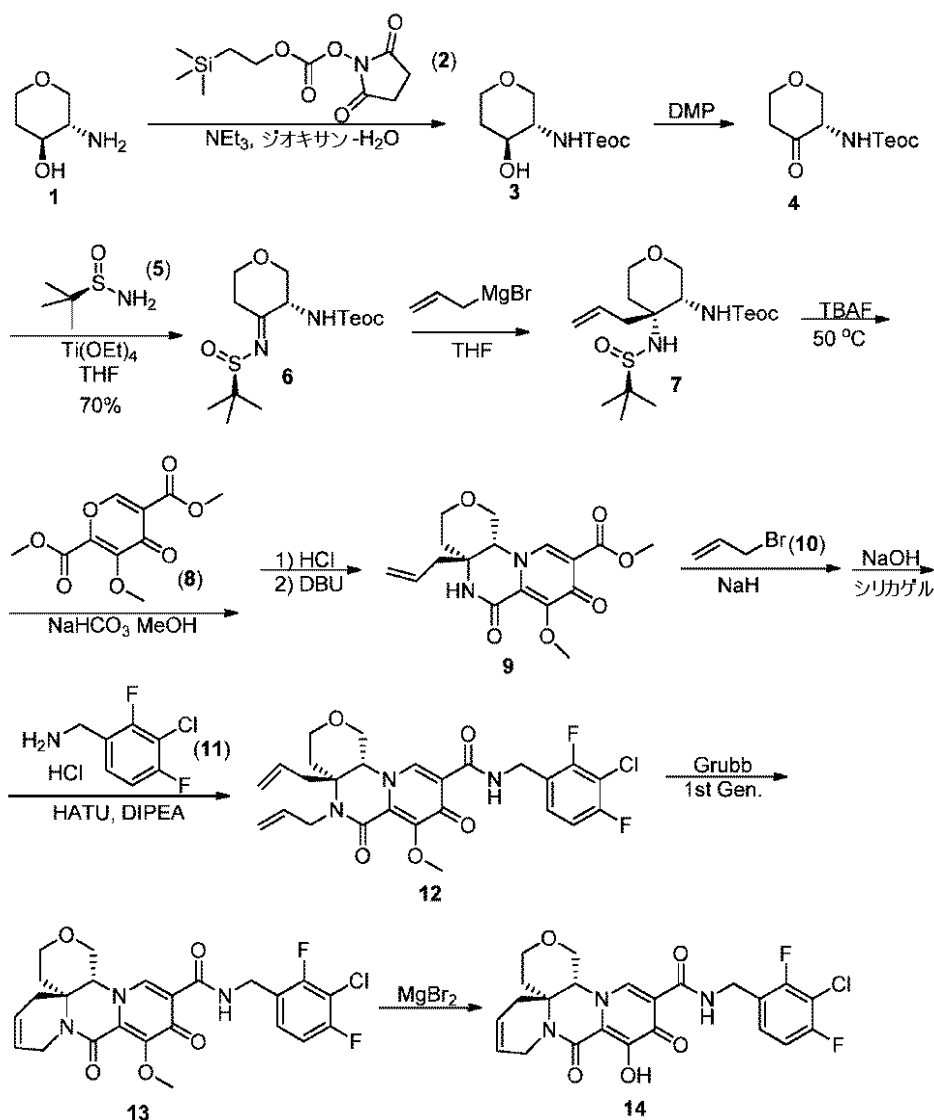
【実施例】

【 0 2 1 6 】

実施例 1

化合物 1 4 の調製

【化 7 0 】



【 0 2 1 7 】

工程 1

(3S, 4S) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - オール (1, 2667 mg, 2.277 mmol) およびトリエチルアミン (4.76 mL, 34.15 mmol) の、水 (23 mL) および 1, 4 - ジオキサン (23 mL) 中の溶液を室温で攪拌し、このときに、1 - [(2 - トリメチルシリル) エトキシカルボニルオキシ] ピロリジン - 2, 5 - ジオン (2, 6498 mg, 25.06 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で攪拌した。71 時間後、この反応混合物を水 (約 125 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (約 125 mL \times 2) で抽出した。その抽出物を水 (125 mL \times 1) で洗浄し、合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン - 酢酸エチルを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (120 g のカラム) により精製し、そして生成物を含む画分をプールし、そして濃縮して、化合物 3 を得た: ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 4.81 (s

10

20

30

40

50

, 1 H), 4.25 - 4.09 (m, 2 H), 4.09 - 3.97 (m, 1 H), 3.91 (dt, J = 11.6, 4.7 Hz, 1 H), 3.69 (s, 1 H), 3.52 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.46 (ddd, J = 11.9, 9.1, 3.1 Hz, 1 H), 3.21 (t, J = 9.4 Hz, 1 H), 2.46 (s, 1 H), 2.01 (dddd, J = 13.1, 5.4, 4.4, 3.2 Hz, 1 H), 1.65 (dtd, J = 13.2, 8.8, 4.1 Hz, 1 H), 1.07 - 0.90 (m, 2 H), 0.04 (s, 9 H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₂H₄]⁺ calculated for C₉H₂₀NO₄Si: 234.12; found: 233.94。

10

【0218】

工程2

化合物3 (4.994 g, 19.11 mmol) のジクロロメタン (98 mL) 中の混合物を0 で攪拌し、このときに、Dess-Martinペルヨージナン (9724 mg, 22.93 mmol) を一度に添加した。15分後、この混合物を室温で1.5時間攪拌した。この反応混合物を濾過して沈殿物を除去し、そしてその固体をジクロロメタンで洗浄した。その濾液および洗浄溶液を合わせて濃縮した後に、その残渣を、ヘキサン-酢酸エチルを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (120 gのカラム) により精製して、化合物4を得た: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 5.54 (s, 1 H), 4.62 (dd, J = 10.3, 6.9 Hz, 1 H), 4.45 (s, 1 H), 4.33 (ddt, J = 11.0, 7.4, 1.5 Hz, 1 H), 4.25 - 4.05 (m, 2 H), 3.62 (ddd, J = 12.4, 11.3, 2.6 Hz, 1 H), 3.19 (t, J = 10.6 Hz, 1 H), 2.77 (td, J = 13.1, 7.3 Hz, 1 H), 2.52 (ddd, J = 13.9, 2.5, 1.3 Hz, 1 H), 1.09 - 0.89 (m, 2 H), 0.04 (s, 9 H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₂H₄]⁺ calculated for C₉H₁₈NO₄Si: 232.10; found: 231.83。

20

【0219】

30

工程3

化合物4 (997 mg, 3.844 mmol) および (R)-t-Bu-スルフィンイミド (5,562 mg, 4.637 mmol) のTHF (16 mL, 0.25 M) 中の溶液に、Ti(OEt)₄ (1.63 mL, 7.775 mmol) を室温で16時間で添加した。この反応混合物を、酢酸エチル (約20 mL) と aq. NaHCO₃ (約15 mL) との攪拌混合物に注いだ。いくらかのセライトをこの混合物に添加した後に、これをセライトパッドで濾過した。そのフィルターケーキを酢酸エチルで洗浄した (2回)。その濾液および洗浄液を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン-酢酸エチルを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (40 gのカラム) により精製して、化合物6を得た: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 5.55 (s, 1 H), 4.51 (s, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 4.15 (q, J = 7.7 Hz, 3 H), 3.77 (d, J = 14.6 Hz, 1 H), 3.53 (td, J = 11.8, 2.4 Hz, 1 H), 3.22 (t, J = 10.3 Hz, 1 H), 2.63 (ddd, J = 14.5, 12.1, 6.5 Hz, 1 H), 1.26 (s, 9 H), 1.06 - 0.89 (m, 2 H), 0.03 (s, 10 H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H-C₂H₄]⁺ calculated for C₁₃H₂₇N₂O₄SSi: 335.15; found: 334.83。

40

【0220】

50

工程 4

アセトン - ドライアイス浴中で撹拌している、化合物 6 (7 2 5 m g , 2 . 0 0 0 m m o l) の T H F (7 . 2 m L) 中の溶液に、アリルマグネシウムブロミド (エーテル中 1 M , 6 m L) を約 3 分間かけて添加した。この浴を 5 0 分間かけて - 3 5 °C まで温め、次いでこの反応混合物を飽和 N H ₄ C l でクエンチした。いくらかの水を添加して、形成した固体を溶解させた後に、この混合物を酢酸エチル (約 2 5 m L × 2) で抽出し、そしてその抽出物を水で洗浄した (2 回) 。合わせた抽出物を乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン - 酢酸エチルを使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (8 0 g のカラム) により精製して、化合物 7 を得た : ¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 5 . 9 2 (d t , J = 1 6 . 7 , 8 . 6 H z , 1 H) , 5 . 2 6 - 5 . 0 7 (m , 3 H) , 4 . 1 7 (t , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 4 . 0 5 - 3 . 9 6 (m , 1 H) , 3 . 9 3 (d d , J = 1 1 . 7 , 2 . 4 H z , 1 H) , 3 . 8 1 - 3 . 6 4 (m , 2 H) , 3 . 5 9 (d d , J = 1 1 . 7 , 4 . 2 H z , 1 H) , 2 . 6 8 (d d , J = 1 4 . 4 , 6 . 8 H z , 1 H) , 2 . 4 9 - 2 . 3 8 (m , 1 H) , 1 . 8 1 (d d d , J = 1 4 . 5 , 9 . 3 , 5 . 2 H z , 1 H) , 1 . 6 7 (d , J = 1 5 . 0 H z , 1 H) , 1 . 2 5 (s , 9 H) , 0 . 9 9 (t , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 0 . 0 4 (d , J = 0 . 8 H z , 9 H) 。 L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d f o r C ₁₈ H ₃₇ N ₂ O ₄ S S i : 4 0 5 . 2 2 ; f o u n d : 4 0 4 . 8 2 。

【 0 2 2 1 】

工程 5

化合物 7 (4 6 3 m g , 1 . 1 4 4 m m o l) およびテトラブチルアンモニウムフルオリド水和物 (6 4 0 m g , 2 . 2 9 0 m m o l) のアセトニトリル (5 m L) 中の混合物を 5 0 °C で 8 時間撹拌した。さらなるテトラブチルアンモニウムフルオリド水和物 (6 4 0 m g , 2 . 2 9 0 m m o l) を添加した後に、この混合物を 5 0 °C で 8 時間撹拌した。この反応混合物を 2 N の H C l で酸性にし、次いで約 1 m L の飽和 N a H C O ₃ を添加して、この溶液を中和した。得られた混合物を濃縮してシロップにし、そして減圧中で乾燥させた。得られた残渣を次の反応に使用した : L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d f o r C ₁₂ H ₂₅ N ₂ O ₂ S : 2 6 1 . 1 6 ; f o u n d : 2 6 0 . 9 1 。

【 0 2 2 2 】

上記粗製残渣に、ピロン 8 (2 7 8 m g , 1 . 1 4 8 m m o l) 、 N a H C O ₃ (1 9 4 m g , 2 . 3 0 9 m m o l) 、水 (2 m L) 、およびメタノール (2 m L) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間撹拌した。この反応混合物を濃縮して大部分の溶媒を除去し、そしてその残渣をジクロロメタン (約 5 0 m L) で磨砕した後に、得られた混合物を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、そして濃縮した。

【 0 2 2 3 】

ジクロロメタン (6 m L) 中の粗製濃縮残渣にジオキサン中 4 N の H C l (6 m L) を添加し、そして得られた混合物を室温で 1 時間撹拌した。この混合物を濃縮し、そして減圧中で約 1 0 分間乾燥させた : L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d f o r C ₁₈ H ₂₅ N ₂ O ₇ : 3 8 1 . 1 7 ; f o u n d : 3 8 1 . 0 6 。

【 0 2 2 4 】

上記残渣および D B U (0 . 9 m L , 6 . 0 1 8 m m o l) のメタノール (1 0 m L) 中の混合物を 5 0 °C の浴で 1 5 分間撹拌した。この溶液を濃縮した後に、その残渣を、酢酸エチル - 酢酸エチル中 2 0 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (4 0 g のカラム) により精製して、化合物 9 を得た : ¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 8 . 1 7 (s , 1 H) , 8 .

0.8 (s, 1H), 5.69 (dddd, J = 16.8, 10.1, 8.2, 6.5 Hz, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 17.0, 1.7 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.95 (dd, J = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 - 3.92 (m, 1H), 3.73 (ddt, J = 18.3, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 14.0, 6.5 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 14.0, 8.3 Hz, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculate d for C₁₇H₂₁N₂O₆: 349.14; found: 349.09。

【0225】

工程 6

化合物 9 (326 mg, 0.936 mmol) と 60% の NaH (149 mg, 3.725 mmol) との混合物を氷浴に入れ、そして DMF (4 mL) をこの混合物に添加した。5 分間攪拌した後に、臭化アリル (10, 0.2 mL, 2.311 mmol) を添加し、そして得られた混合物を室温で 1.25 時間攪拌した: LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₂₅N₂O₆: 389.17; found: 389.13。

【0226】

この反応混合物に 1 N の NaOH (1.9 mL) を添加し、そしてこの混合物を 0 で 20 分間攪拌した。この反応混合物をジオキサン中 4 N の HCl (約 1.5 mL) で酸性にし、そしてこの酸性化した混合物を、真空ポンプおよび 55 の浴を備えるロータバップを使用して濃縮して、全ての溶媒を除去した。残留混合物をトルエンと共エバポレートして、粗製の酸を得た: LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₂₃N₂O₆: 375.16; found: 375.13。

【0227】

上記粗製の酸、3-クロロ-2,4-ジフルオロベンジルアミン HCl 塩 (11, 222 mg, 1.037 mmol)、および (ジメチルアミノ)-N,N-ジメチル(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メタンイミニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU, 715 mg, 1.881 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の混合物を室温で攪拌し、このときに、DIPEA (1.75 mL, 10.05 mmol) を添加した。この混合物を室温で 30 分間攪拌した。この反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、飽和 NH₄Cl (2 回)、飽和 NaHCO₃ (2 回)、およびブライン (1 回) で洗浄した。その水性画分を酢酸エチルで抽出 (1 回) した後に、2 つの有機画分を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、酢酸エチル-酢酸エチル中 20% のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (40 g のカラム) により精製して、化合物 12 を得た: ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.08 (td, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.10 - 5.92 (m, 1H), 5.67 - 5.47 (m, 1H), 5.35 (dd, J = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.24 (dt, J = 10.3, 1.3 Hz, 1H), 5.03 - 4.92 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.61 (dd, J = 11.0, 5.0 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 15.5, 6.5 Hz, 1H), 4.08 (tt, J = 11.1, 7.1 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 11.4, 5.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.57 (dt, J = 1

4.7, 12.0 Hz, 2H), 2.49 (dd, J = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.36 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) -117.21 (ddt, J = 9.1, 6.0, 2.9 Hz, 1F), -119.79 (d, J = 8.8 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₆H₂₇ClF₂N₃O₅: 534.16; found: 534.17。

【0228】

工程 7

化合物 12 (63 mg, 0.118 mmol) のジクロロメタン (12 mL) 中の溶液を、Ar ガスを吹き込みながら、氷浴内で撹拌した。30 分後、Grubbs 触媒第 1 世代 (3.5 mg, 4.654 μmol) を添加し、そしてこの Ar の吹き込みを 15 分間続けた。次いで、この反応混合物を 47 で還流させた。2 時間後、さらなる Grubbs 触媒第 1 世代 (3 mg, 3.99 μmol) を添加し、そしてこの混合物を還流させた。さらに 2.75 時間後、さらなる Grubbs 触媒第 1 世代 (5 mg, 6.649 μmol) を添加した。45 分間還流させた後に、この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣を、ヘキサン - 酢酸エチル - 酢酸エチル中 20% のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (24 g のカラム) により精製して、化合物 13 を得た:¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.43 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 1H), 6.92 (td, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 5.20 - 5.04 (m, 1H), 4.73 - 4.56 (m, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.03 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.92 (td, J = 14.0, 12.9, 4.7 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.47 (dt, J = 19.2, 3.7 Hz, 1H), 2.57 - 2.40 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.68 (ddd, J = 16.0, 12.4, 4.4 Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) -114.68 - -115.04 (m, 1F), -117.28 (d, J = 7.9 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₃ClF₂N₃O₅: 506.13; found: 506.16。

【0229】

工程 8

化合物 13 (11.4 mg, 0.023 mmol) の MeCN (1 mL) 中の溶液に、MgBr₂ (10.7 mg, 0.058 mmol) を室温で添加し、そして得られた混合物を 50 で 30 分間撹拌した。この反応混合物を 0 で撹拌し、そして 1 N の HCl (約 6 滴) を添加して、この混合物を溶液にした。得られた溶液を水で希釈し、その後、その生成物をジクロロメタンで抽出した (3 回)。合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン - ジクロロメタン中 20% のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (12 g のカラム) により精製して、化合物 14 を得た:¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 12.60 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.92 (td, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 5.85 - 5.61 (m, 2H), 5.19 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 2

10

20

30

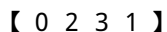
40

50

【 0 2 3 0 】

10

【化 7 1】



20

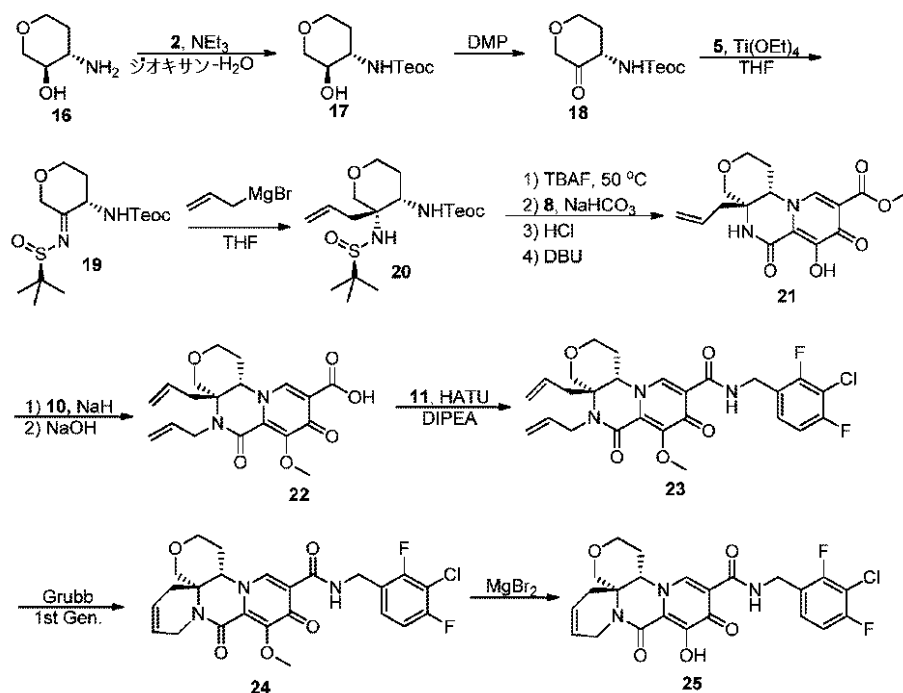
【 0 2 3 2 】

30

【 0 2 3 3 】

化合物 25 の調製

【化 7 2】



10

20

【 0 2 3 4 】

工程 1

化合物 16 (4.00 g, 26.04 mmol) およびトリエチルアミン (5.44 mL, 39.06 mmol) の、水 (35 mL) および 1,4-ジオキサン (35 mL) 中の溶液を室温で攪拌し、このときに、化合物 2 (7.428 g, 28.64 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。16 時間後、この反応混合物を水 (約 125 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (約 125 mL \times 2) で抽出した。その抽出物を水 (125 mL \times 1) で洗浄し、合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン-酢酸エチルを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (カートリッジと一緒に使用する 120 g のカラム) により精製して、化合物 17 を得た: ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 4.68 (s, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 4.01 (ddd, J = 11.4, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 3.56 (ddd, J = 12.3, 9.7, 5.4 Hz, 1H), 3.48 (td, J = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 3.41 (td, J = 11.9, 2.3 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 11.4, 9.5 Hz, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.55 (dtd, J = 13.2, 11.6, 4.8 Hz, 1H), 1.06 - 0.91 (m, 2H), 0.04 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_2\text{H}_4]^+$ calculated for $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{Si}$: 234.12; found: 233.95。

30

40

【 0 2 3 5 】

工程 2

化合物 17 (6.430 g, 24.6 mmol) のジクロロメタン (125 mL) 中の溶液を 0 で攪拌し (いくつかの反応物質が沈殿した)、このときに、Desse-Martin ペルヨージナン (12.52 g, 29.52 mmol) を一度に添加した。15 分後、この混合物を室温で 7 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して沈殿物を除去し、そしてその固体をジクロロメタンで洗浄した。その濾液および洗浄液の層を濃縮し、そして

50

ヘキサン - 酢酸エチルを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (120 g のカラム) により精製して、化合物 18 を得た: ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 5.48 (s, 1H), 4.49 (dt, $J = 12.8, 6.6$ Hz, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 3H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.90 (td, $J = 11.7, 3.2$ Hz, 1H), 2.84 - 2.61 (m, 1H), 1.89 (dddd, $J = 13.1, 12.1, 10.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.06 - 0.93 (m, 2H), 0.04 (s, 9H)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H-C₂H₄]⁺ calculated for C₉H₁₈NO₄Si: 232.10; found: 231.83。

10

【0236】

工程 3

化合物 18 (1.500 g, 5.789 mmol) および (R) - tert - ブチルスルフィンアミド ((R) - tert - butylsulfonamide) (5,841.11 mg, 6.94 mmol) の THF (10 mL) 中の溶液に、チタンテトラエトキシド (2.452 mL, 11.7 mmol) を室温で添加した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を、酢酸エチル (約 20 mL) と水性飽和 NaHCO₃ (約 15 mL) との撹拌混合物に注いだ。いくつかのセライトをこの混合物に添加した後に、これをセライトパッドで濾過し、そしてこのパッドを酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液および洗浄液の層を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その残渣を、酢酸エチル - 酢酸エチル中 20% のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (40 g のカラム) により精製して、化合物 19 を得た: ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 5.41 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.26 - 4.07 (m, 3H), 3.97 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 1.84 (qd, $J = 12.0, 5.4$ Hz, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.25 (s, 9H), 0.99 (td, $J = 8.9, 8.3, 4.7$ Hz, 2H), 0.04 (s, 9H)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H-C₂H₄]⁺ calculated for C₁₃H₂₇N₂O₄SSi: 335.15; found: 334.86。

20

30

【0237】

工程 4

化合物 19 (1125 mg, 3.103 mmol) の THF (12 mL) 中の溶液を -78 の浴内で撹拌し、このときに、アリルマグネシウムブロミド (エーテル中 1M, 9.31 mL) を 4 分間かけて添加した。40 分後、この浴の温度が -60 になったので、この反応混合物をこの浴から外し、そして室温で 30 分間撹拌した。この反応混合物をいくつかの水を含む飽和 NH₄Cl で希釈し、そして酢酸エチル (約 25 mL × 2) で抽出した。その抽出物を水で洗浄 (2 回) した後に、合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン - 酢酸エチルを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (80 g のカラム) により精製して、化合物 20 を得た: ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 6.78 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.85 - 5.65 (m, 1H), 5.17 - 5.01 (m, 2H), 4.17 (dddd, $J = 17.5, 10.3, 6.6$ Hz, 2H), 3.98 (dd, $J = 11.7, 5.0$ Hz, 1H), 3.84 (dddd, $J = 12.2, 10.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 3.55 - 3.39 (m, 1H), 3.37 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.4

40

50

5 - 2.27 (m, 1H), 1.83 (tt, J = 12.7, 6.5 Hz, 1H), 1.76 - 1.53 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.01 (dt, J = 10.2, 6.4 Hz, 2H), 0.03 (s, 10H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₆H₃₃N₂O₄SSi: 377.19; found: 376.98。

【0238】

工程 5

化合物 20 (939 mg, 2.321 mmol) およびテトラブチルアンモニウムフルオリド水和物 (2594.2 mg, 9.282 mmol) 中の混合物に、アセトニトリル (10 mL) を添加し、そしてこの反応物を 50 で一晩撹拌した。この反応混合物を 2 N の HCl で酸性にし、そして約 1 mL の飽和 NaHCO₃ で中和した。得られた溶液を濃縮し、そして減圧下で乾燥させた。

【0239】

上記粗製残渣に、化合物 8 (562 mg, 2.321 mmol)、NaHCO₃ (389.89 mg, 4.641 mmol)、水 (5 mL)、およびメタノール (8 mL) を添加した。得られた混合物を室温で 1 時間撹拌した。この反応混合物を濃縮して、大部分の溶媒を除去した。その残渣をジクロロメタン (約 50 mL) に溶解させ、そして乾燥 (MgSO₄) させた後に、その不溶性物質を濾別し、そしてその濾液を濃縮した。その残渣をジクロロメタン (12 mL) に溶解させ、そしてジオキサン中 4 N の HCl (12 mL) で室温で処理した。2 時間後、この反応混合物を濃縮して溶媒を除去し、そしてその残渣を、酢酸エチル - 酢酸エチル中 20 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (80 g のカラム) により部分的に精製した。部分的に精製した生成物を、分取 HPLC (アセトニトリル / 0.1 % の TFA 改質剤を含む H₂O) によってさらに精製し、そして生成物を含む画分をプールし、そして凍結乾燥させて、化合物 21 を得た: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.76 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.13 (s, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 2.35 (dd, J = 14.2, 6.6 Hz, 1H), 2.30 - 2.05 (m, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₇H₂₁N₂O₆: 349.14; found: 349.13。

【0240】

工程 6

化合物 21 (376 mg, 1.079 mmol) と 60 % の NaH (173 mg, 4.317 mmol) との混合物を 0 で冷却し、このときに、DMF (5 mL) をこの混合物に添加した。5 分後、臭化アリル (0.231 mL, 2.666 mmol) を添加した。10 分後、2 N の NaOH (0.6 mL) を添加し、そして 0 で 10 分間撹拌した。次いで、この反応混合物を 2 N の HCl (約 2.5 mL) で酸性にし、そしてこの酸性化した反応混合物を濃縮して、溶媒を除去した。その残渣を水に溶解させ、そして分取 HPLC (アセトニトリル / 0.1 % の TFA 改質剤を含む H₂O) により精製した。生成物を含む画分をプールし、そして凍結乾燥させて、化合物 22 を得た: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.33 (s, 1H), 5.93 (dq, J = 14.7, 5.2, 4.5 Hz, 1H), 5.61 - 5.45 (m, 1H), 5.36 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 16.2, 8.2 Hz

, 2 H), 4.36 (d, J = 13.5 Hz, 1 H), 4.13 (s, 5 H), 3.99 (dd, J = 15.8, 8.8 Hz, 1 H), 3.65 - 3.49 (m, 1 H), 3.42 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 2.37 (dd, J = 14.5, 6.7 Hz, 1 H), 2.29 - 2.04 (m, 2 H), 1.96 (d, J = 13.5 Hz, 1 H)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₂₃N₂O₆: 375.16; found: 375.15。

【0241】

工程 7

化合物 22 (141 mg, 0.377 mmol)、化合物 11 (89 mg, 0.414 mmol)、および HATU (286.38 mg, 0.753 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の混合物を室温で攪拌し、このときに、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.7 mL, 4.011 mmol) を添加した。30 分後、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和 NH₄Cl (2 回)、飽和 NaHCO₃ (2 回)、およびブライン (1 回) で洗浄した。その水性画分を酢酸エチルで抽出 (1 回) した後に、その有機画分を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン - 酢酸エチル - 酢酸エチル中 20 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (24 g のカラム) により精製して、化合物 23 を得た：¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 10.51 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.21 (td, J = 8.3, 5.9 Hz, 1 H), 6.86 (td, J = 8.5, 1.8 Hz, 1 H), 5.87 (dddd, J = 17.3, 10.1, 8.7, 4.3 Hz, 1 H), 5.45 (dddd, J = 17.1, 10.1, 8.3, 7.0 Hz, 1 H), 5.32 - 5.21 (m, 1 H), 5.17 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 5.06 - 4.98 (m, 1 H), 4.86 (dd, J = 16.8, 1.5 Hz, 1 H), 4.82 - 4.74 (m, 1 H), 4.57 (dd, J = 6.1, 2.2 Hz, 2 H), 4.26 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 4.19 (dd, J = 12.0, 4.7 Hz, 1 H), 4.00 (s, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.93 (dd, J = 15.8, 8.8 Hz, 1 H), 3.48 (td, J = 12.2, 2.4 Hz, 1 H), 3.34 (d, J = 13.7 Hz, 1 H), 2.27 (dd, J = 14.4, 7.1 Hz, 1 H), 2.15 (dd, J = 14.4, 8.2 Hz, 1 H), 2.11 - 1.98 (m, 1 H), 1.93 - 1.82 (m, 1 H)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₆H₂₇ClF₂N₃O₅: 534.16; found: 534.19。

【0242】

工程 8

化合物 23 (142 mg, 0.266 mmol) のジクロロメタン (26 mL) 中の溶液を氷浴内で、Ar ガスを吹き込みながら攪拌した。20 分後、Grubbs 触媒第 1 世代 (20 mg, 26.59 μmol) を添加し、そしてこの Ar の吹き込みを 15 分間続けた。次いで、この反応混合物を 50 で還流させた。2 時間後、この反応混合物を濃縮し、そしてヘキサン - 酢酸エチル - 酢酸エチル中 20 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (24 g のカラム) により精製して、化合物 24 を得た：¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 10.43 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 7.35 - 7.21 (m, 1 H), 6.92 (td, J = 8.5, 1.8 Hz, 1 H), 5.72 (d, J = 3.2 Hz, 2 H), 5.20

- 5.04 (m, 1H), 4.73 - 4.56 (m, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 4.03 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.92 (td, J = 14.0, 12.9, 4.7 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.47 (dt, J = 19.2, 3.7 Hz, 1H), 2.57 - 2.40 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.68 (ddd, J = 16.0, 12.4, 4.4 Hz, 1H)。¹⁹F NMR (377 MHz, クロロホルム-d) - 114.68 - - 115.04 (m, 1F), - 117.28 (d, J = 7.9 Hz, 1F)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₃ClF₂N₃O₅: 506.13; found: 506.16。

【0243】

工程 9

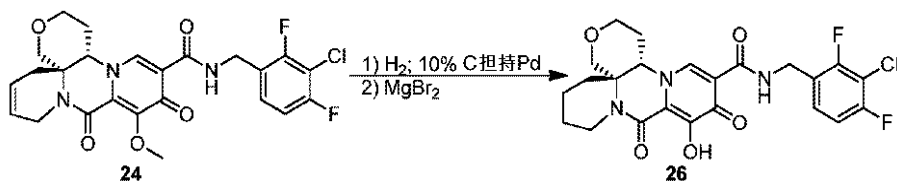
化合物 24 (15 mg, 0.03 mmol) の MeCN (1.4 mL) 中の溶液に、臭化マグネシウム (14.19 mg, 0.077 mmol) を室温で添加し、そして得られた混合物を 50 で攪拌した。30 分後、この反応混合物を 0 で攪拌し、そして 1 N の HCl を添加して、この混合物を溶液にし、そして水で希釈し、その後、CH₂Cl₂ で抽出した (3 回)。合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン - ジクロロメタン中 20 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (12 g のカラム) により精製した。このサンプルをジオキサンに溶解させ、そして凍結乾燥させて、化合物 25 を得た: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 12.85 (s, 1H), 10.48 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 1H), 6.91 (td, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 17.4, 5.7 Hz, 3H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.87 (ddd, J = 16.9, 11.7, 6.9 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.03 (td, J = 13.4, 3.1 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.92 (ddd, J = 19.2, 9.3, 4.7 Hz, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 4H), 1.58 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) - 115.18 (q, J = 6.5, 5.4 Hz, 1F), - 117.36 (dd, J = 8.0, 3.3 Hz, 1F)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₁ClF₂N₃O₅: 492.11; found: 492.15。

【0244】

実施例 4

化合物 26 の調製

【化 73】



【0245】

工程 1

化合物 24 (105 mg, 0.208 mmol) のエタノール (5 mL) 中の溶液に、

10

20

30

40

50

10 %の炭素担持パラジウム (18.2 mg) を添加し、そして得られた混合物を、水素雰囲気下で撹拌した。2 時間後、この反応混合物をセライトパッドで濾過し、そしてエタノールで洗浄した。その濾液を濃縮し、そして減圧中で乾燥させた。その残渣をアセトニトリル (10 mL) に溶解させ、そして臭化マグネシウム (98.96 mg, 0.573 mmol) をこの溶液に室温で添加した。得られた混合物を 50 °C で 30 分間撹拌した。この反応混合物を 0 °C で撹拌し、そして 1 N の HCl を添加して、この混合物を溶液にした。得られた溶液を水でさらに希釈し、その後、その生成物をジクロロメタンで抽出した (3 回)。合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン - ジクロロメタン中 20 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (12 g のカラム) により精製して、化合物 26 を得た:

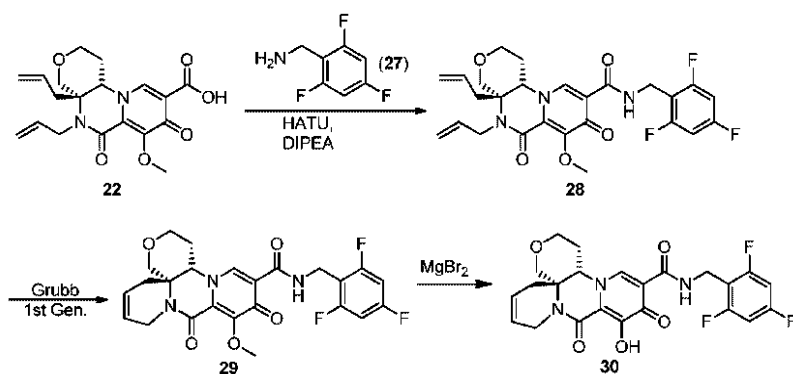
¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 12.85 (s, 1H), 10.48 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.40 - 7.14 (m, 1H), 6.91 (td, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 17.4, 5.7 Hz, 3H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.87 (ddd, J = 16.9, 11.7, 6.9 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.03 (td, J = 13.4, 3.1 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 1.92 (ddd, J = 19.2, 9.3, 4.7 Hz, 1H), 1.83 - 1.67 (m, 4H), 1.58 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) -115.18 (q, J = 6.5, 5.4 Hz, 1F), -117.36 (dd, J = 8.0, 3.3 Hz, 1F)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₃ClF₂N₃O₅: 494.13; found: 494.17。

【0246】

実施例 5

化合物 30 の調製

【化 74】



【0247】

工程 1

22 (144 mg, 0.385 mmol)、2,4,6-トリフルオロベンジルアミン (27, 68.17 mg, 0.423 mmol)、および HATU (292.47 mg, 0.769 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中の混合物を室温で撹拌し、このときに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.713 mL, 4.096 mmol) を添加した。30 分後、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和 NH₄Cl (2 回)、飽和 NaHCO₃ (2 回)、およびブライン (1 回) で洗浄した。その水性画分を酢酸エチルで抽出 (1 回) した後に、その有機画分を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン - 酢酸エチル - 酢酸エチル中 20 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (24 g のカラム) により精

製して、化合物 28 を得た：¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)
 10.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.66 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 2H), 5.93 (dddd, J = 17.3, 10.2, 8.8, 4.2 Hz, 1H), 5.50 (dddd, J = 16.9, 10.1, 8.4, 6.8 Hz, 1H), 5.39 - 5.27 (m, 1H), 5.24 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 9.9, 1.4 Hz, 1H), 4.97 - 4.84 (m, 2H), 4.66 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.11 (dt, J = 14.9, 7.4 Hz, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.98 (dd, J = 15.8, 8.8 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 12.3, 2.4 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.33 (dd, J = 14.4, 6.9 Hz, 1H), 2.19 (dd, J = 14.4, 8.5 Hz, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₆H₂₇F₃N₃O₅: 518.19; found: 518.20。

工程 2

【0248】

化合物 28 (164 mg, 0.317 mmol) のジクロロメタン (32 mL, 約 10 mM) 中の溶液を氷浴内で、Ar ガスを吹き込みながら撹拌した。30 分後、Grubbs 触媒第 1 世代 (23.83 mg, 31.69 μmol) を添加し、そしてこの Ar の吹き込みを 15 分間続けた。次いで、この反応混合物を 50 の浴で還流させた。1 時間後、この反応混合物を濃縮し、そしてヘキサン - 酢酸エチル - 酢酸エチル中 20 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (24 g のカラム) により精製して、化合物 29 を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.32 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.80 - 6.54 (m, 2H), 5.71 (dddd, J = 41.1, 10.1, 4.6, 2.2 Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.11 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 5.7, 3.3 Hz, 2H), 4.48 (dd, J = 13.4, 1.3 Hz, 1H), 4.24 - 4.04 (m, 3H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.66 - 3.52 (m, 1H), 3.16 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.51 - 2.34 (m, 1H), 2.25 (qd, J = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.93 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₃F₃N₃O₅: 490.16; found: 490.18。

工程 3

【0249】

化合物 29 (18 mg, 0.037 mmol) のアセトニトリル (1.4 mL) 中の溶液に、臭化マグネシウム (17.6 mg, 0.096 mmol) を室温で添加し、そして得られた混合物を 50 の浴で撹拌した。30 分後、この反応混合物を 0 で撹拌し、そして 1 N の HCl を添加して、この混合物を溶液にした。得られた溶液を水でさらに希釈し、その後、その生成物をジクロロメタンで抽出した (3 回)。合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン - ジクロロメタン中 20 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (12 g のカラム) により精製した。このサンプルをジオキサンに溶解させ、そして凍結乾燥させて、化合物 30 を得た：¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)

12.64 (s, 1H), 10.36 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.74 - 6.52 (m, 2H), 5.87 - 5.61 (m, 2H), 5.25 - 5.02 (m, 1H), 4.66 (dd, J = 5.8, 2.8 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.09 (ddt, J = 16.4, 11.1, 4.9 Hz, 2H), 3.81 - 3.50 (m, 2H), 3.21 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.50 (ddd, J = 17.6, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 2.19 (qd, J = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₁F₃N₃O₅: 476.14; found: 476.16。

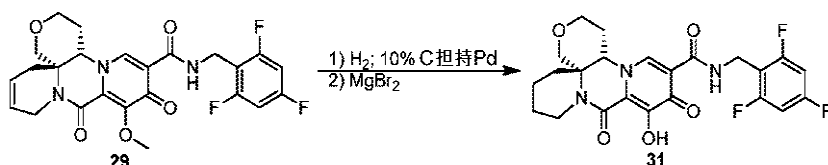
10

【0250】

実施例 6

化合物 31 の調製

【化 75】



20

【0251】

工程 1

化合物 29 (111 mg, 0.227 mmol) のエタノール (5 mL) 中の溶液に、10%の炭素担持パラジウム (19.88 mg) を室温で添加し、そして得られた混合物を、水素雰囲気下で撹拌した。2.5 時間後、この反応混合物をセライトパッドで濾過し、そしてエタノールで洗浄した。その濾液を濃縮した後に、その残渣にアセトニトリル (10 mL) および臭化マグネシウム (108.12 mg, 0.587 mmol) を室温で添加し、そして得られた混合物を 50 °C の浴で撹拌した。30 分後、この反応混合物を 0 °C で撹拌し、そして 1 N の HCl を添加して、この混合物を溶液にした。得られた溶液を

水でさらに希釈し、その後、その生成物をジクロロメタンで抽出した (3 回)。合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン - ジクロロメタン中 20% のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (24 g のカラム) により精製して、化合物 31 を得た: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.58 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 8.6, 7.6 Hz, 2H), 4.88 - 4.49 (m, 4H), 4.21 - 3.90 (m, 2H), 3.62 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 39.5, 13.4 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.87 - 1.47 (m, 5H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₃F₃N₃O₅: 478.16; found: 478.22。

30

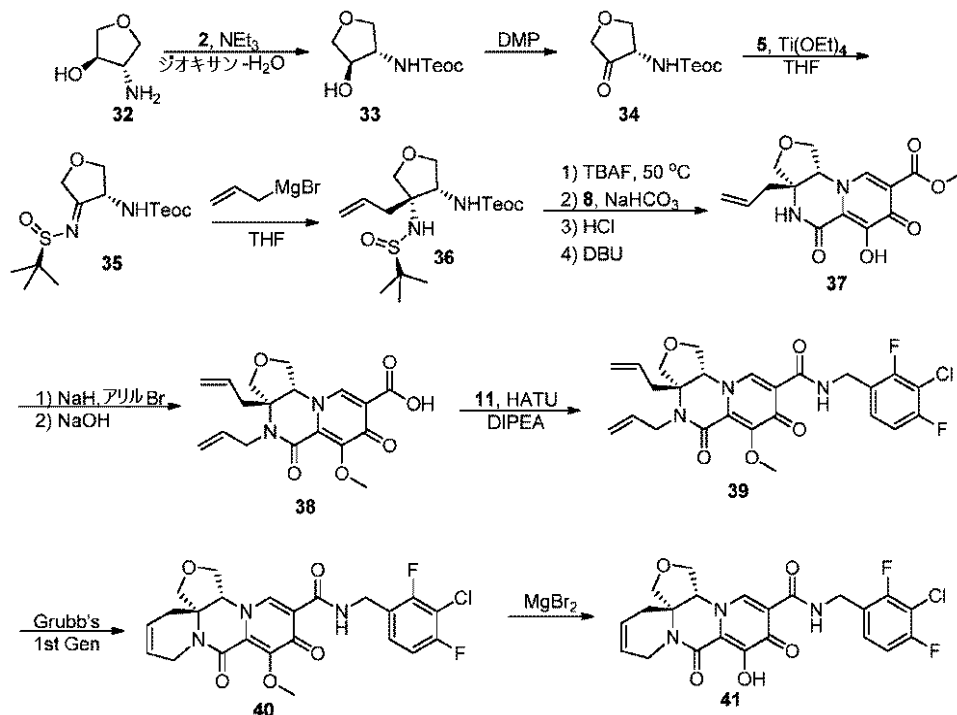
40

【0252】

実施例 7

化合物 41 の調製

【化 7 6】



10

20

【 0 2 5 3】

工程 1

【 0 2 5 4】

化合物 32 (2.000 g, 19.39 mmol) およびトリエチルアミン (4.055 mL, 29.09 mmol) の、水 (15 mL) および 1,4-ジオキサン (15 mL) 中の溶液を室温で攪拌し、このときに、化合物 2 (5.533 g, 21.33 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。16 時間後、この反応混合物を水 (約 125 mL) で希釈し、そして酢酸エチル (約 125 mL \times 2) で抽出した。その抽出物を水 (125 mL \times 1) で洗浄し、合わせ、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン - 酢酸エチルを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (120 g のカラム) により精製して、化合物 33 を得た: ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 4.86 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.30 (dt, $J = 5.1, 2.5$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 12.3, 4.9$ Hz, 2H), 4.07 - 4.03 (m, 2H), 3.99 (tt, $J = 5.3, 2.2$ Hz, 1H), 3.67 (ddd, $J = 20.4, 9.7, 2.9$ Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.05 - 0.91 (m, 2H), 0.04 (s, 9H)。

30

【 0 2 5 5】

工程 2

化合物 33 (4.191 g, 16.94 mmol) のジクロロメタン (80 mL) 中の溶液を 0 で攪拌し (いくつかの反応物質が沈殿した)、このときに、Desse-Martin ペルヨージナン (8.623 g, 20.33 mmol) を一度に添加した。15 分後、この混合物 (ほぼ溶液) を室温で攪拌した。7.5 時間後、この反応混合物を濾過して沈殿物を除去し、そしてその固体をジクロロメタンで洗浄した。その濾液および洗浄液の層を濃縮し、そして酢酸エチル - 酢酸エチル中 20% のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (120 g のカラム) により精製して、ケトン 34 を得た: ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 5.07 (s, 1H), 4.67 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 4H), 3.93 (d, $J = 17.5$ Hz,

40

50

1 H), 3.80 (t, J = 9.7 Hz, 1 H), 1.07 - 0.91 (m, 2 H), 0.04 (s, 9 H)。

【0256】

工程3

化合物34 (1.812 g, 7.385 mmol) および化合物5 (1.074 g, 8.863 mmol) のTHF (15 mL) 中の溶液に、チタンテトラエトキシド (3.132 mL, 14.94 mmol) を室温で添加した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を酢酸エチル (約20 mL) と飽和NaHCO₃ (約15 mL) との撹拌混合物に注いだ。いくつかのセライトをこの混合物に添加した後に、これをセライトパッドで濾過し、そしてこのセライトパッドを酢酸エチルで洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を乾燥 (MgSO₄) および濃縮した後に、その残渣を、ジクロロメタン - 酢酸エチルを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (80 gのカラム) により精製して、化合物35を得た: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 5.07 (s, 1 H), 5.01 (d, J = 18.2 Hz, 1 H), 4.54 (s, 1 H), 4.46 (d, J = 18.1 Hz, 1 H), 4.22 - 4.14 (m, 2 H), 3.44 - 3.29 (m, 1 H), 1.30 - 1.23 (m, 9 H), 1.06 - 0.94 (m, 2 H), 0.04 (s, 9 H)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H-C₂H₄]⁺ calculated for C₁₂H₂₅N₂O₄SSi: 321.13; found: 320.82。

【0257】

工程4

化合物35 (1.604 g, 4.602 mmol) のTHF (15 mL) 中の溶液をアセトン - ドライアイス浴内で撹拌し、このときに、アリルマグネシウムブロミド (エーテル中1 M, 13.81 mL) を約4分間かけて添加した。40分後、この浴の温度が約-55 になったので、この反応混合物をこの浴から外した。30分後、飽和NH₄Clをこの反応混合物に、いくつかの水と一緒に添加した。この混合物を酢酸エチル (約25 mL x 2) で抽出し、そしてその抽出物を水で洗浄した (2回)。合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン - 酢酸エチルを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (80 gのカラム) により精製して、化合物36を得た: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 6.36 (s, 1 H), 5.92 - 5.68 (m, 1 H), 5.26 - 5.11 (m, 2 H), 4.31 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.22 - 4.12 (m, 3 H), 3.85 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 3.82 - 3.74 (m, 2 H), 3.53 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 2.70 (dd, J = 14.8, 7.2 Hz, 1 H), 2.56 - 2.38 (m, 1 H), 1.49 - 1.33 (m, 1 H), 1.25 (s, 9 H), 0.03 (s, 9 H)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H-C₂H₄]⁺ calculated for C₁₆H₃₁N₂O₄SSi: 363.18; found: 362.95。

【0258】

工程5

化合物36 (906 mg, 2.319 mmol) およびテトラブチルアンモニウムフルオリド水和物 (2592.9 mg, 9.278 mmol) 中の混合物に、アセトニトリル (10 mL) を添加し、そして50 で一晩撹拌した。この反応混合物を2 NのHClで酸性にし、そして約1 mLの飽和NaHCO₃で中和した。得られた溶液を濃縮し、そして減圧中で乾燥させた。この粗製残渣、化合物8 (540 mg, 2.231 mmol)、およびNaHCO₃ (389.7 mg, 4.639 mmol) の、水 (5 mL) およびMeOH (8 mL) 中の混合物を室温で1時間撹拌した。この反応混合物を濃縮して、大部分の溶媒を除去した。その残渣をジクロロメタン (約50 mL) に溶解させて乾燥 (Mg

SO₄)させた後に、その不溶性物質を濾別し、およびその濾液を濃縮した。その残渣をジクロロメタン(12 mL)に溶解させ、そしてジオキサン中4 NのHCl(12 mL)で室温で2時間処理した。この反応混合物を濃縮した後に、その残渣をメタノール(20 mL)に溶解させ、そしてDBU(1.734 mL, 11.6 mmol)をこの溶液に添加した。得られた混合物を50 で15分間撹拌した後に、この反応混合物を濃縮し、そして溶媒をトルエンと共エバポレートした。その残渣を、酢酸エチル-酢酸エチル中のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(80 gのカラム)により精製して、化合物37を得た：¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.09 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.28 - 5.15 (m, 2H), 4.56 - 4.32 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.06 - 3.95 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 2.48 (dd, J = 15.3, 7.4 Hz, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₆H₁₉N₂O₆: 335.12; found: 335.06。

【0259】

工程6

化合物37(488 mg, 1.46 mmol)と60%のNaH(58.38 mg, 1.46 mmol)との混合物を0 の浴に入れ、DMF(5 mL)をこの混合物に添加した。5分後、臭化アリル(0.126 mL, 1.46 mmol)を添加した。45分後、2 NのNaOH(2.6 mL)を添加し、そして0 で2時間撹拌した。次いで、この反応混合物を2 NのHCl(約4 mL)で酸性にし、そしてこの酸性化した反応混合物を濃縮して、溶媒を除去した。その残渣を水に溶解させ、そしてHPLCにより精製して、化合物38を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₈H₂₁N₂O₆: 361.14; found: 361.11。

【0260】

工程7

化合物38(223 mg, 0.619 mmol)、化合物11(145.7 mg, 0.681 mmol)、およびHATU(470.55 mg, 1.238 mmol)のジクロロメタン(8 mL)中の混合物を室温で撹拌し、このときに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.148 mL, 6.59 mmol)を添加した。30分後、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和NH₄Cl(2回)、飽和NaHCO₃(2回)、およびブライン(1回)で洗浄した。その水性画分を酢酸エチルで抽出(1回)した後に、その有機画分を合わせ、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン-酢酸エチル-酢酸エチル中20%のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(24 gのカラム)により精製して、化合物39を得た：¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.36 (s, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 1H), 6.94 (td, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.11 - 5.85 (m, 1H), 5.48 (dt, J = 17.1, 8.6 Hz, 1H), 5.41 - 5.22 (m, 2H), 5.20 - 4.99 (m, 2H), 4.65 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.56 - 4.32 (m, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.04 - 3.76 (m, 3H), 2.81 (s, 1H), 2.57 (dd, J = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 14.4, 7.5 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₅H₂₅ClF₂N₃O₅: 520.15; found: 520.11。

【0261】

工程8

化合物39(220 mg, 0.423 mmol)のジクロロメタン(42 mL)中の溶

液を 0 の浴内で、Ar ガスを吹き込みながら撹拌した。20 分後、Grubbs 触媒第 1 世代 (31.82 mg, 42.31 μ mol) を添加し、そしてこの Ar の吹き込みを 15 分間続けた。次いで、この反応混合物を 50 で還流させた。2 時間後、この反応混合物を濃縮し、そしてヘキサン - 酢酸エチル - 酢酸エチル中 20 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (24 g のカラム) により精製して、化合物 40 を得た: ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d)

10.40 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 6.93 (td, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 23.9, 8.4 Hz, 2H), 5.01 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.39 (dd, J = 22.2, 9.6 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.92 - 3.74 (m, 3H), 2.67 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 17.3 Hz, 1H)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₁ClF₂N₃O₅: 492.11; found: 492.15。

【0262】

工程 9

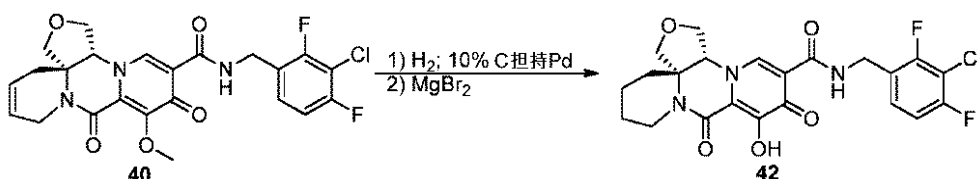
化合物 40 (16 mg, 0.033 mmol) のアセトニトリル (1.4 mL) 中の溶液に、臭化マグネシウム (15.57 mg, 0.085 mmol) を室温で添加し、そして得られた混合物を 50 で撹拌した。30 分後、この反応混合物を 0 で撹拌し、そして 1 N の HCl を添加して、この混合物を溶液にした。得られた溶液を水でさらに希釈し、その後、ジクロロメタンで抽出した (3 回)。合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン - ジクロロメタン中 20 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (12 g のカラム) により精製して、化合物 41 を得た: ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) 12.72 (s, 1H), 10.43 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 1H), 6.91 (td, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 5.88 (ddt, J = 9.8, 5.9, 1.9 Hz, 1H), 5.84 - 5.76 (m, 1H), 5.12 (dq, J = 20.4, 3.1, 2.6 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 10.9, 7.0 Hz, 3H), 4.40 - 4.34 (m, 2H), 3.86 - 3.74 (m, 3H), 2.75 (dd, J = 16.9, 4.0 Hz, 1H), 2.22 (ddd, J = 17.5, 6.2, 2.1 Hz, 1H)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₁₉ClF₂N₃O₅: 478.10; found: 478.12。

【0263】

実施例 8

化合物 42 の調製

【化 77】



【0264】

工程 1

化合物 40 (171 mg, 0.348 mmol) のエタノール (8 mL) 中の溶液に、10 % の炭素担持パラジウム (30.48 mg) を添加し、そして得られた混合物を、水

素雰囲気下で撹拌した。2.5時間後、この反応混合物をセライトパッドで濾過し、そしてエタノールで洗浄した。その濾液を濃縮した後に、その残渣をアセトニトリル(15 mL)に溶解させ、そして臭化マグネシウム(166.42 mg, 0.904 mmol)を室温で添加し、その後、得られた混合物を50 の浴で30分間撹拌した。この反応混合物を0 で撹拌した後に、1 NのHClを添加して、この混合物を溶液にした。得られた溶液を水でさらに希釈し、その後、その生成物をジクロロメタンで抽出した(3回)。合わせた抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中20%のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(24 gのカラム)により精製して、化合物42を得た：¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 12.97 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.27 (s, 3H), 7.00 - 6.85 (m, 1H), 4.83 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.03 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.96 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 35.7 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₅: 480.11; found: 480.15。

10

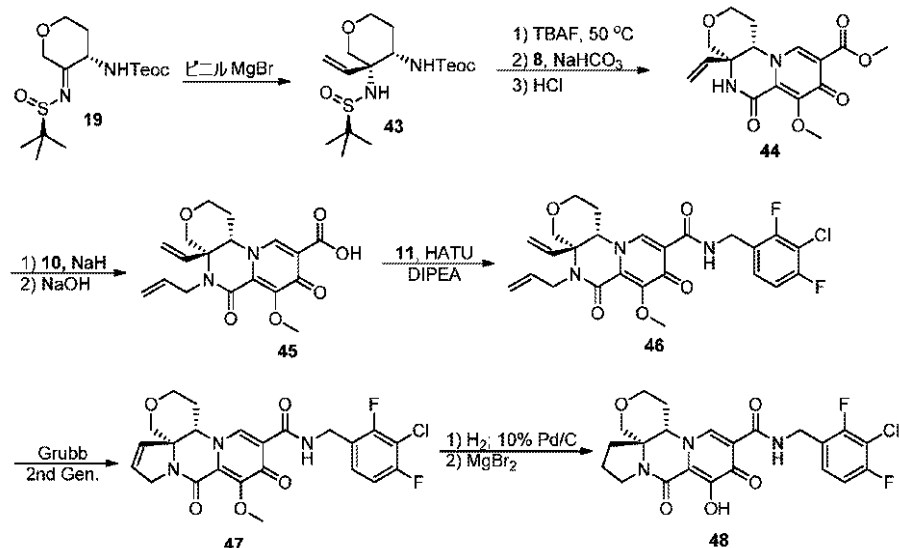
【0265】

20

実施例9

化合物48の調製

【化78】



30

【0266】

工程1

40

化合物19(1192 mg, 3.288 mmol)のTHF(15 mL)中の溶液を-78 の浴内で撹拌し、このときに、ビニルマグネシウムブロミド(THF中1 M, 13.5 mL)を約2分間かけて添加した。この反応混合物を1.25時間かけて-10 までゆっくりと温め、そして飽和NH₄Clをこの反応混合物に、いくらかの水と一緒に添加した。この混合物を酢酸エチルで抽出し(2回)、そしてその抽出物を水で洗浄した(1回)。合わせた抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン-酢酸エチルを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(120 gのカラム)により精製して、化合物43を得た：¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 6.00 - 5.88 (m, 1H), 5.61 - 5.49 (m, 2H), 4.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H)

50

), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 3H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.82 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 1.66 (t, J = 12.9, 5.7 Hz, 2H), 1.20 (s, 9H), 1.04 - 0.88 (m, 2H), 0.04 (s, 9H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₇H₃₅N₂O₄SSi: 391.21; found: 390.88。

【0267】

工程2

化合物43 (791 mg, 2.025 mmol) とテトラブチルアンモニウムフルオリド水和物 (2282 mg, 8.165 mmol) との混合物に、アセトニトリル (10 mL) を添加し、そして50 で17時間撹拌した。この反応混合物を2 NのHClで酸性にし、そして約1 mLの飽和NaHCO₃で中和した。得られた溶液を濃縮し、そして減圧中で乾燥させた。この残渣、化合物8 (490.42 mg, 2.025 mmol)、およびNaHCO₃ (340.23 mg, 4.050 mmol) の、水 (2 mL) およびMeOH (8 mL) 中の混合物を室温で1時間撹拌した。この反応混合物を濃縮して、大部分の溶媒を除去した。その残渣をジクロロメタン (12 mL) に溶解させた後に、ジオキサン中4 NのHCl (12 mL) で室温で2時間処理した。この反応混合物を濃縮した後に、その残渣をメタノール (20 mL) に溶解させ、そしてDBU (1.591 mL, 10.64 mmol) をこの溶液に添加した。得られた混合物を50 で15分間撹拌した後に、この反応混合物を濃縮し、そして溶媒をトルエンと共エバポレートした。その残渣を、酢酸エチル - 酢酸エチル中のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (80 gのカラム) により精製して、化合物44を得た: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.10 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.11 (dd, J = 17.2, 10.7 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.41 (dt, J = 12.1, 3.1 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 12.2, 4.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.91 (s, 4H), 3.74 (td, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 2.33 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.17 (qd, J = 12.2, 5.1 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₆H₁₈N₂O₆: 335.12; found: 335.09。

【0268】

工程3

化合物44 (360 mg, 1.077 mmol) と60%のNaH (172.27 mg, 4.307 mmol) との混合物を0 で冷却し、このときに、DMF (5 mL) をこの混合物に添加した。5分後、化合物10 (0.051 mL, 0.589 mmol) を添加した。20分後、2 NのNaOH (0.6 mL) を添加し、そして0 で10分間撹拌した。次いで、この反応混合物を2 NのHCl (約2.5 mL) で酸性にし、そしてこの酸性化した反応混合物を濃縮して、溶媒を除去した。その残渣を水に溶解させ、そして分取HPLC (アセトニトリル/0.1%のTFA改質剤を含むH₂O) により精製した。生成物を含む画分をプールし、そして凍結乾燥させて、化合物45を得た: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.31 (s, 1H), 6.00 (dd, J = 17.3, 10.7 Hz, 1H), 5.90 (ddd, J = 15.1, 11.6, 6.1, 3.4 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 5.32 - 5.18 (m, 2H), 5.10 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.34 (m, 3H), 4.18 (d, J = 11.1 Hz, 1H),

4.06 (s, 3H), 3.76 - 3.62 (m, 3H), 2.52 - 2.36 (m, 1H), 2.16 (dd, J = 12.2, 5.1 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₈H₂₀N₂O₆: 361.14; found: 361.14。

【0269】

工程4

化合物45 (360.36 mg, 0.658 mmol)、化合物11 (154.85 mg, 0.723 mmol)、およびHATU (500.09 mg, 1.315 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 中の混合物を室温で攪拌し、このときに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.220 mL, 7.004 mmol) を添加した。30分後、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和NH₄Cl (2回)、飽和NaHCO₃ (2回)、およびブライン (1回) で洗浄した。その水性画分を酢酸エチルで抽出 (1回) した後に、その有機画分を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン-酢酸エチル-酢酸エチル中20%のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (24 gのカラム) により精製して、化合物46を得た：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 7.29 (td, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 17.2, 10.7 Hz, 1H), 5.87 (dddd, J = 16.8, 10.6, 6.2, 4.6 Hz, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 2H), 5.21 - 5.09 (m, 1H), 5.04 - 4.89 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 11.8, 4.4 Hz, 1H), 4.56 (qd, J = 15.1, 6.0 Hz, 2H), 4.33 - 4.13 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.70 - 3.51 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.40 (dd, J = 12.1, 4.4 Hz, 1H), 2.09 (tt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₅H₂₄ClF₂N₃O₅: 520.14; found: 520.18。

【0270】

工程5

化合物46 (29 mg, 0.056 mmol) のジクロロメタン (6 mL) 中の溶液を氷浴内でArガスを吹き込みながら攪拌した。30分後、Grubbs触媒第2世代 (4.735 mg, 0.006 mmol) を添加し、そしてこのArの吹き込みを15分間続けた。次いで、この反応混合物を80℃で還流させた。24時間後、この反応混合物を濃縮し、そしてヘキサン-酢酸エチル-酢酸エチル中20%のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (12 gのカラム) により精製して、化合物47を得た：¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.59 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.93 (td, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 6.42 - 6.21 (m, 2H), 4.79 - 4.55 (m, 3H), 4.40 (ddd, J = 21.5, 12.0, 4.6 Hz, 2H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.87 (dd, J = 10.8, 1.1 Hz, 1H), 3.72 (td, J = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.62 - 2.35 (m, 2H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₀ClF₂N₃O₅: 492.11; found: 492.09。

【 0 2 7 1 】

工程 6

化合物 4 7 (3 . 8 m g) のエタノール (1 m L) 中の溶液に、 1 0 % の炭素担持パラジウム (1 . 6 m g) を室温で添加し、そして得られた混合物を、水素雰囲気下で撹拌した。 4 0 分後、この混合物をセライトで濾過し、そしてこのセライトパッドをエタノールで洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を濃縮し、そしてその残渣を次の反応に使用した。

【 0 2 7 2 】

アセトニトリル (1 m L) 中の上記残渣に臭化マグネシウム (4 . 7 m g , 0 . 0 2 6 m m o l) を室温で添加し、そして得られた混合物を 5 0 で撹拌した。 3 0 分後、この反応混合物を 0 で撹拌し、そして 1 N の H C l を添加して、この混合物を溶液にし、そして水で希釈し、その後、 C H ₂ C l ₂ で抽出した (3 回) 。合わせた抽出物を乾燥させ (M g S O ₄) 、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン - ジクロロメタン中 2 0 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (1 2 g のカラム) により精製した。このサンプルをジオキサンに溶解させ、そして凍結乾燥させて、化合物 4 8 を得た： ¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d)

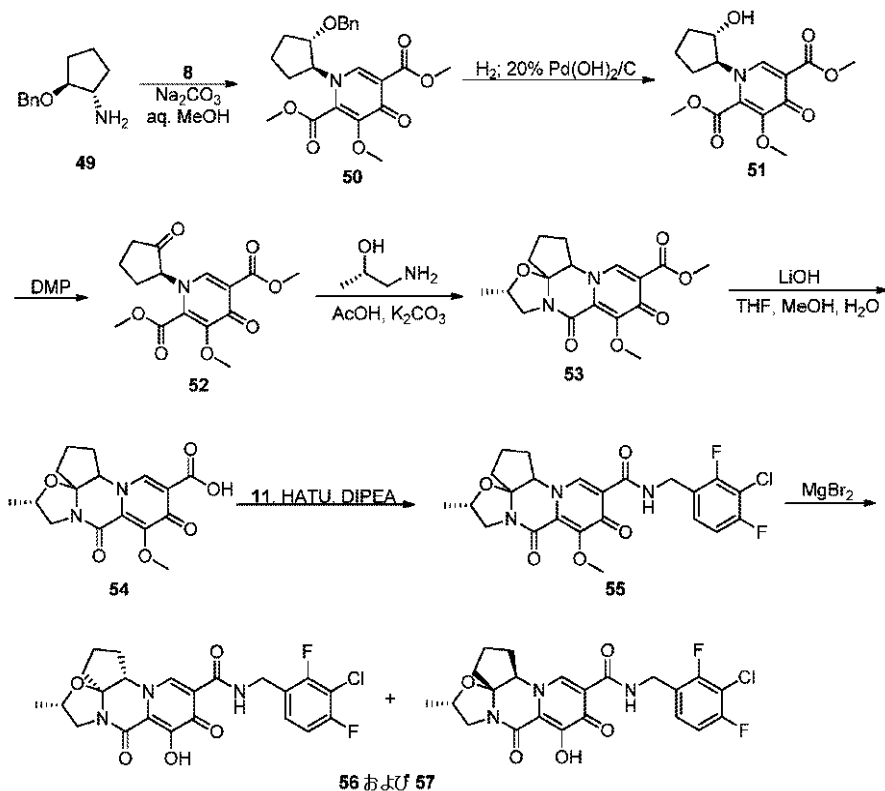
1 2 . 8 5 (s , 1 H) , 1 0 . 4 8 (t , J = 6 . 1 H z , 1 H) , 8 . 3 9 (s , 1 H) , 7 . 4 0 - 7 . 1 4 (m , 1 H) , 6 . 9 1 (t d , J = 8 . 5 , 1 . 8 H z , 1 H) , 4 . 6 4 (d d , J = 1 7 . 4 , 5 . 7 H z , 3 H) , 4 . 0 8 - 3 . 9 8 (m , 1 H) , 3 . 8 7 (d d d , J = 1 6 . 9 , 1 1 . 7 , 6 . 9 H z , 2 H) , 3 . 6 5 (t , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 3 . 6 1 - 3 . 5 2 (m , 1 H) , 3 . 0 3 (t d , J = 1 3 . 4 , 3 . 1 H z , 1 H) , 2 . 7 0 (d , J = 1 5 . 7 H z , 1 H) , 1 . 9 2 (d d d , J = 1 9 . 2 , 9 . 3 , 4 . 7 H z , 1 H) , 1 . 8 3 - 1 . 6 7 (m , 4 H) , 1 . 5 8 (m , 2 H) 。 ¹⁹ F N M R (3 7 6 M H z , クロロホルム - d) - 1 1 5 . 1 8 (q , J = 6 . 5 , 5 . 4 H z , 1 F) , - 1 1 7 . 3 6 (d d , J = 8 . 0 , 3 . 3 H z , 1 F) 。 L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d f o r C ₂₃ H ₂₁ C l F ₂ N ₃ O ₅ : 4 9 2 . 1 1 ; f o u n d : 4 9 2 . 1 5 。

【 0 2 7 3 】

実施例 1 0

化合物 5 6 および 5 7 の調製

【化 7 9】



【 0 2 7 4 】

工程 1

化合物 8 (6 . 4 g , 2 6 . 4 m m o l)、化合物 4 9 (4 . 9 g , 2 5 . 7 m m o l)、および重炭酸ナトリウム (8 . 6 4 g , 1 0 3 m m o l) の、MeOH : 水の 7 : 2 の混合物 (9 0 m L) 中の混合物を室温で 2 4 時間撹拌した。この溶液を濃縮した後に、その残渣をメタノール (8 0 m L) に溶解させ、そして 5 0 でさらに 2 時間撹拌した。この溶液を濃縮した後に、その残渣を水と酢酸エチルとの間で分配した。分離した水相を酢酸エチルに抽出し (3 回)、そして全ての有機画分を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮して、粗製化合物 5 0 を得、これを粗製物質として次の工程に持ち越した : LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H]⁺ calculated for C₂₂H₂₆NO₇ : 416.17 ; found : 416.2。

【 0 2 7 5 】

工程 2

粗製化合物 5 0 および 2 0 % の炭素担持水酸化パラジウム (4 . 3 7 g , 3 . 1 1 m m o l) をエタノール (1 0 0 m L) に懸濁させ、そして 4 0 で水素雰囲気下で 2 時間撹拌した。この懸濁物をエタノールすすぎ液を用いてセライトパッドで濾過した後に、その濾液を濃縮して化合物 5 1 を得、これを粗製物質として次の工程に持ち越した : ¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) 8 . 3 0 (s , 1 H) , 5 . 3 1 (d , J = 5 . 4 H z , 1 H) , 4 . 3 5 - 4 . 1 9 (m , 1 H) , 3 . 9 3 (s , 3 H) , 3 . 8 1 (q , J = 8 . 1 H z , 1 H) , 3 . 7 5 (s , 3 H) , 3 . 7 4 (s , 3 H) , 2 . 1 6 - 2 . 0 3 (m , 1 H) , 1 . 9 9 - 1 . 8 5 (m , 1 H) , 1 . 8 4 - 1 . 6 3 (m , 3 H) , 1 . 5 6 - 1 . 4 4 (m , 1 H)。

【 0 2 7 6 】

工程 3

粗製化合物 5 1 のジクロロメタン (1 0 0 m L) 中の溶液を Dess - Martin ペルヨージナン (5 . 7 5 g , 1 3 . 6 m m o l) で室温で 1 時間処理した。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ (5 0 m L) およびいくらかの固体の Na₂SO₃ でクエンチした

10

20

30

40

50

後に、分離した水性画分をジクロロメタンに抽出し（１回）、そして合わせた有機画分を乾燥させ（ MgSO_4 ）、そして濃縮した。得られた残渣を、ジクロロメタン - ジクロロメタン中１０％のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物５２を得た： LCMS-ESI^+ （ m/z ）： $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_7$: 324.11; found : 324.1。

【０２７７】

工程４

化合物５２（７４０ｍｇ，２．３ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１３．５ｍＬ）中の溶液に、酢酸（１．５ｍＬ，２６．２ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．２７ｇ，９．２ｍｍｏｌ）、および（Ｓ）－１－アミノプロパン－２－オール（０．７５ｍＬ，９．６ｍｍｏｌ）を添加し、そしてこの混合物を７０℃で４時間撹拌した。この反応混合物をシリカゲルと一緒に濃縮した後に、得られた吸着混合物を、ジクロロメタン - ジクロロメタン中６％のメタノールを溶出液として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り精製して、化合物５３をジアステレオマーの混合物として得た。

【０２７８】

工程５

化合物５３（２４２ｍｇ，０．６９ｍｍｏｌ）の、 $\text{THF}:\text{MeOH}$ の２：１の混合物（５ｍＬ）中の溶液を２．０Ｍの水酸化リチウム（０．７ｍＬ，１．４ｍｍｏｌ）で処理した。３時間後、この反応混合物を０．５Ｍの HCl で酸性にし、そしてその生成物を酢酸エチルで抽出した（３回）。合わせた抽出物を乾燥させ（ MgSO_4 ）、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン - ジクロロメタン中４％のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物５４をジアステレオマーの混合物として得た。

【０２７９】

工程６～７

化合物５４（４０ｍｇ，０．１２ｍｍｏｌ）、 HATU （５８ｍｇ，０．１５ｍｍｏｌ）、および化合物１１（４０ｍｇ，０．１８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２ｍＬ）中の溶液に、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン（０．１１ｍＬ，０．６２ｍｍｏｌ）を添加した。１．５時間後、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、５％の水性 NaHCO_3 で洗浄し（２回）、乾燥させ（ MgSO_4 ）、そして減圧下で濃縮して、化合物５５を得、これを粗製のまま持ち越した。

【０２８０】

化合物５５のアセトニトリル（２ｍＬ）中の溶液に、臭化マグネシウム（４８ｍｇ，０．２６ｍｍｏｌ）を添加し、そして得られた混合物を５０℃で２時間撹拌した。この混合物を冷却し、そして０．５Ｍの HCl の添加により溶解させた後に、その生成物をジクロロメタンにより抽出し（３回）、そして合わせた抽出物を乾燥させ（ MgSO_4 ）、そして濃縮した。その残渣を分取 HPLC （アセトニトリル／０．１％の TFA 改質剤を含む H_2O ）により精製して、化合物５６および化合物５７を異なるジアステレオマーとして得た。

【０２８１】

化合物５６（先に溶出するジアステレオマー）： $^1\text{H NMR}$ （４００ MHz，クロロホルム- d ） １０．４９（s，１H）， ８．５７（s，１H）， ７．３３ - ７．２３（m，１H）， ６．９２（td， $J = 8.5, 1.6$ Hz，１H）， ４．６６（d， $J = 5.6$ Hz，２H）， ４．５１（dt， $J = 12.7, 6.4$ Hz，１H）， ４．１５（d， $J = 4.8$ Hz，１H）， ３．８７（dd， $J = 11.5, 6.8$ Hz，１H）， ３．５１（dd， $J = 11.4, 8.1$ Hz，１H）， ２．６７ - ２．４６（m，２H）， ２．１８（ddd， $J = 13.1, 8.8, 3.7$ Hz，１H）， ２．０６ - １．６３（m，

10

20

30

40

50

3 H), 1.44 (d, J = 6.1 Hz, 3 H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₅: 480.10; found: 480.2。

【0282】

化合物57 (後に溶出するジアステレオマー): ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.52 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.33-7.22 (m, 1H), 6.93 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.47 (dd, J = 11.5, 5.5 Hz, 1H), 4.25 (dt, J = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.72-2.41 (m, 2H), 2.16 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.08-1.91 (m, 1H), 1.91-1.72 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₅: 480.10; found: 480.2。

10

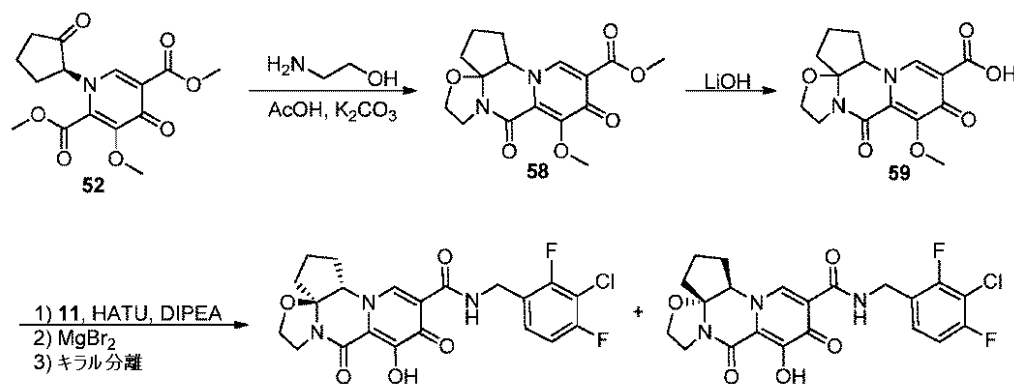
【0283】

実施例11

化合物60および61の調製

【化80】

20



60および61

30

【0284】

工程1

化合物52 (1.33 g, 4.12 mmol)、酢酸 (3 mL, 52.40 mmol)、炭酸カリウム (2.31 g, 16.5 mmol)、および2-アミノエタノール (0.99 mL, 16.5 mmol) のアセトニトリル (27 mL) 中の混合物を60の浴中で2.5時間撹拌した。この反応混合物を冷却し、メタノールで処理し、そしてシリカゲルと一緒に濃縮した。得られた吸着混合物を、酢酸エチル-エタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物58をラセミ混合物として得た: LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₅H₁₈NO₇: 335.12; found: 335.1。

40

【0285】

工程2

THF (4 mL) およびメタノール (2 mL) 中の化合物58 (0.415 g, 1.24 mmol) を2Mの水酸化リチウム (1.24 mL) で処理し、そして室温で20分間撹拌した。この反応混合物を0.5MのHCl (5~10 mL) で酸性にし、そして水で希釈した後に、その生成物を酢酸エチルで抽出し (2回)、そして合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮して、化合物59を得た: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.62 (s, 1H), 4.52 (d, J

50

= 5.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.02 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.57 (dddd, J = 11.1, 6.7, 5.0 Hz, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H), 1.82 - 1.56 (m, 3H)。

【0286】

工程3

化合物59 (0.085 g, 0.27 mmol)、化合物11 (0.098 g, 0.552 mmol)、およびHATU (0.111 g, 0.29 mmol)のアセトニトリル (3 mL)中の溶液をN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.094 mL, 0.53 mmol)で処理した。この反応混合物を2時間攪拌し、そしてさらなる混合物11 (0.050 g, 0.28 mmol)およびHATU (0.050 g, 0.13 mmol)を添加した。10分後、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、0.5 MのHCl (1回)および5%の水性NaHCO₃ (1回)で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮して粗製アミドを得、これを次の工程に持ち越した: LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₂₀F₃N₂O₇: 457.12; found: 457.1。

【0287】

この粗製アミド (0.127 g, 0.265 mmol)をアセトニトリルに懸濁させ、そして臭化マグネシウム (0.146 g, 0.795 mmol)で処理した。この混合物を50の浴に入れ、そして10分間攪拌した。冷却後、この反応混合物を0.5 MのHClで酸性にし、そしてその生成物を酢酸エチルで抽出した。その有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、そしてジクロロメタン-エタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、ラセミ生成物を得た。この物質を、Chiral Pak AD-Hカラムを使用するHPLC (溶出液: メタノール-アセトニトリル)によりそのエナンチオマーに分離して、所望の2つのエナンチオマー60および61を得た。

【0288】

化合物60 (先に溶出するエナンチオマー): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.34 (s, 1H), 10.41 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.7, 6.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.21 (m, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 2H), 4.42 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.22 - 4.07 (m, 2H), 3.98 - 3.87 (m, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₅: 466.10; found: 466.2。

【0289】

61についての化合物 (後に溶出するエナンチオマー): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.34 (s, 1H), 10.41 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.40 (td, J = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.24 - 4.07 (m, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₅: 46

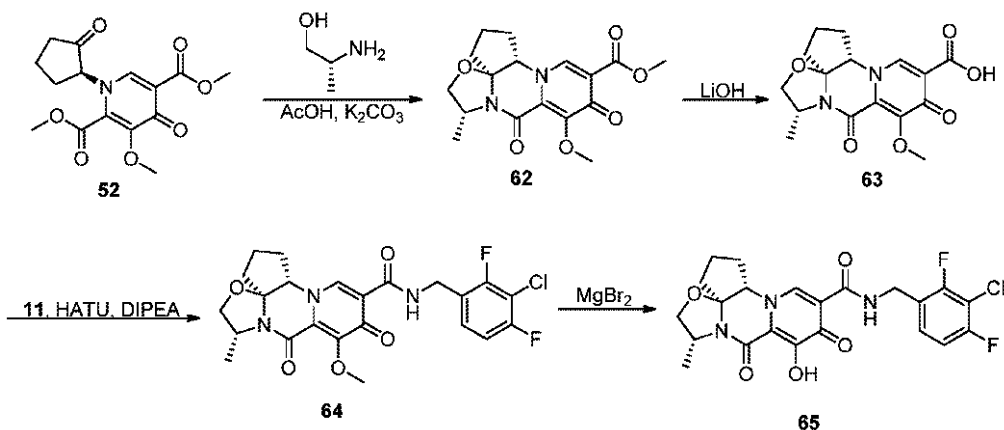
6.10; found: 466.2.

【0290】

実施例12

化合物65の調製

【化81】



10

【0291】

工程1

化合物52 (430 mg, 1.3 mmol)、酢酸 (1 mL, 17.47 mmol)、炭酸カリウム (0.78 g, 5.6 mmol)、および (R)-2-アミノプロパン-1-オール (0.43 mL, 5.5 mmol) のアセトニトリル (9 mL) 中の混合物を70℃で5時間撹拌した。この反応混合物をメタノールで希釈し、そして次いでシリカゲルと一緒に濃縮した。得られた吸着混合物を、酢酸エチル-ジクロロメタン中15%のエタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物62を単一のジアステレオマーとして得た。

20

【0292】

工程2

化合物62 (161 mg, 0.43 mmol) の、THF:MeOHの2:1の混合物 (3 mL) 中の混合物を2.0 Mの水酸化リチウム (0.5 mL) で処理し、そして室温で1時間撹拌した。この反応混合物を0.5 MのHClで酸性にし、そして水で希釈した後に、その生成物を酢酸エチルで抽出し (3回)、そして合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中10%のエタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物63を得た。

30

【0293】

工程3

化合物63 (32 mg, 0.1 mmol)、HATU (54 mg, 0.14 mmol)、および化合物11 (32 mg, 0.15 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.1 mL, 0.56 mmol) を添加した。この反応混合物を1.5時間撹拌し、酢酸エチルで希釈し、5%の水性NaHCO₃で洗浄し (2回)、乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮して化合物64を得、これを粗製のまま持ち越した。

40

【0294】

工程4

上記化合物64のアセトニトリル (2 mL) 中の溶液に、臭化マグネシウム (41 mg, 0.22 mmol) を添加し、そして得られた混合物を50℃で30分間撹拌した。この混合物を冷却した後に、これを0.5 MのHClで酸性にし、ジクロロメタンに抽出し (3回)、乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。得られた残渣を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中10%のエタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムク

50

ロマトグラフィーにより精製して、化合物 65 を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.50 - 10.37 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 6.91 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.47 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.9, 7.3 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.52 - 2.39 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.69 (m, 3H), 1.46 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₅: 480.10; found: 480.2。

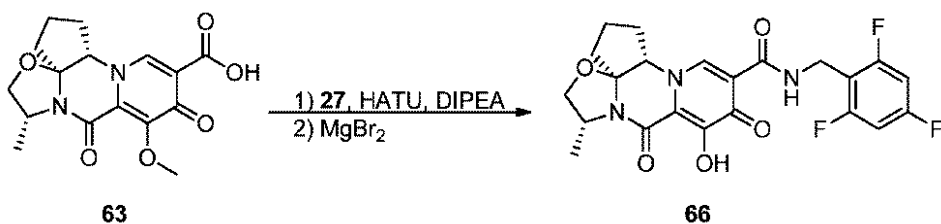
10

【0295】

実施例 13

化合物 66 の調製

【化 82】



20

【0296】

工程 1

化合物 63 (32 mg, 0.1 mmol)、HATU (46 mg, 0.12 mmol)、および化合物 27 (0.02 mL, 0.17 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.07 mL, 0.39 mmol) を添加した。この反応混合物を 1.5 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、5% の水性 NaHCO₃ で洗浄し (2 回)、乾燥させ (MgSO₄)、そして減圧下で濃縮して粗製アミドを得、これを粗製のまま持ち越した。

30

【0297】

上記粗製アミドのアセトニトリル (2 mL) 中の溶液に、臭化マグネシウム (39 mg, 0.21 mmol) を添加し、そして得られた混合物を 50 °C で 30 分間攪拌した。この混合物を冷却し、そして 0.5 M の HCl で酸性にした後に、その生成物をジクロロメタンで抽出し (3 回)、そして合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中 10% のエタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 66 を得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.35 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.69 - 6.58 (m, 2H), 4.69 - 4.58 (m, 2H), 4.46 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.50 - 2.37 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.00 - 1.68 (m, 3H), 1.45 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₁F₃N₃O₅: 464.14; found: 464.3。

40

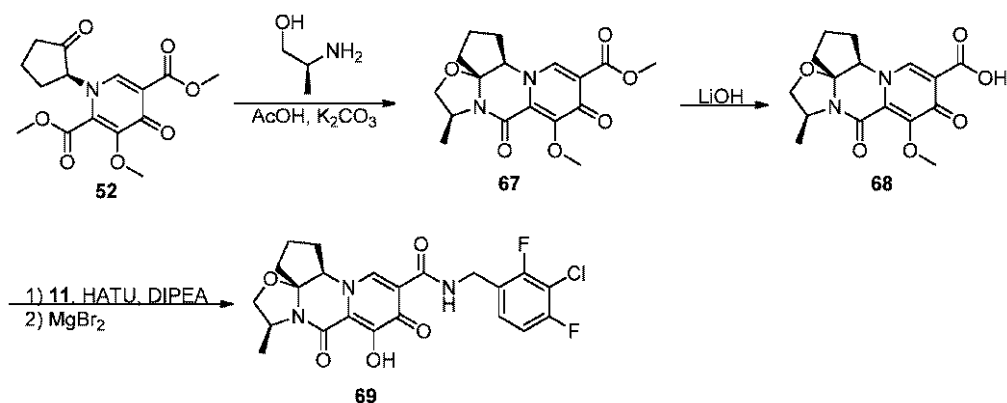
【0298】

実施例 14

50

化合物 69 の調製

【化 83】



10

【0299】

工程 1

化合物 52 (481 mg, 1.5 mmol)、酢酸 (1 mL, 17.5 mmol)、炭酸カリウム (0.82 g, 5.9 mmol)、および (S)-2-アミノプロパン-1-オール (0.5 mL, 6.4 mmol) のアセトニトリル (9 mL) 中の混合物を 70 で 6 時間攪拌し、次いでメタノールで希釈し、その後、シリカゲルと一緒に濃縮した。得られた吸着混合物を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中 15% のエタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 67 を単一のジアステレオマーとして得た。

20

【0300】

工程 2

化合物 67 (142 mg, 0.41 mmol) の、THF:MeOH の 2:1 の混合物 (3 mL) 中の混合物に、2.0 M の水酸化リチウム (0.5 mL, 1.0 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を 0.5 M の HCl で酸性にした後に、その生成物を酢酸エチルで抽出し (3 回)、そして合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中 10% のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 68 を得た。

30

【0301】

工程 3

化合物 68 (25 mg, 0.07 mmol)、HATU (40 mg, 0.11 mmol)、および化合物 11 (20 mg, 0.09 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL, 0.34 mmol) を添加した。この反応混合物を 1.5 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、5% の水性 NaHCO₃ で洗浄し (2 回)、乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮して粗製アミドを得、これを粗製のまま持ち越した。

【0302】

上記粗製アミドのアセトニトリル (2 mL) 中の溶液に、臭化マグネシウム (32 mg, 0.17 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 50 で 30 分間攪拌した。この混合物を 0.5 M の HCl で酸性にした後に、その生成物をジクロロメタンに抽出し (3 回)、そして合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中 10% のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 69 を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.43 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.27 (q, J = 7.0, 5.9 Hz, 1H), 6.91 (tt, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.51 - 4

40

50

. 29 (m, 2H), 4.06 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 1H), 2.71 - 2.39 (m, 2H), 2.23 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.68 (m, 3H), 1.47 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₅: 480.10; found: 480.3。

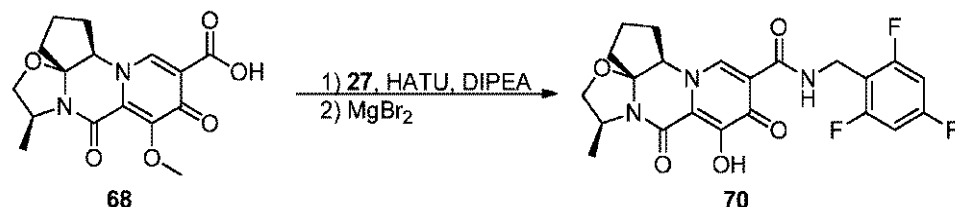
【0303】

実施例15

化合物70の調製

10

【化84】



【0304】

工程1

化合物68 (25 mg, 0.07 mmol)、HATU (38 mg, 0.1 mmol)、および化合物27 (0.03 mL, 0.25 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 中の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL, 0.34 mmol) を添加した。この反応混合物を1.5時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、5%の水性NaHCO₃で洗浄し(2回)、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮して粗製アミドを得、これを粗製のまま持ち越した。

20

【0305】

上記粗製アミドのアセトニトリル (2 mL) 中の溶液に、臭化マグネシウム (36 mg, 0.2 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を50℃で30分間攪拌した。この混合物を0.5MのHClで酸性にした後に、その生成物をジクロロメタンに抽出し(3回)、そして合わせた抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中10%のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物70を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.34 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 4.72 - 4.59 (m, 2H), 4.47 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.9, 7.2 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 9.0, 6.6 Hz, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.52 - 2.39 (m, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.67 (m, 3H), 1.47 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₁F₃N₃O₅: 464.14; found: 464.2。

30

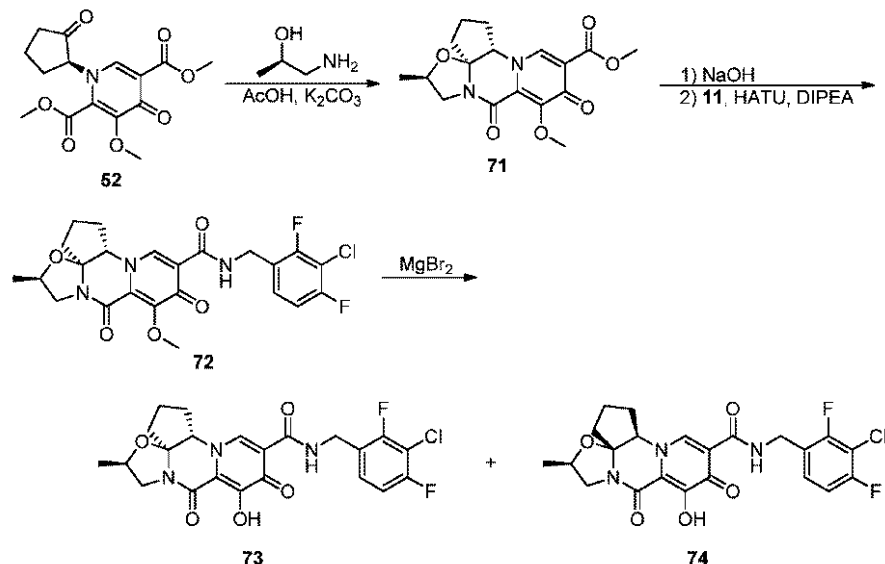
40

【0306】

実施例16

化合物73および74の調製

【化 8 5】



10

【 0 3 0 7 】

工程 1

アセトニトリル (20 mL) 中の化合物 52 (950 mg, 2.94 mmol) に、酢酸 (1.5 mL, 26.20 mmol)、炭酸カリウム (1.624 g, 11.75 mmol)、および (R)-1-アミノプロパン-2-オール (0.92 mL, 11.75 mmol) を添加した。70 で 16 時間撹拌した後に、この混合物を MeOH により溶解させ、そしてシリカゲルと一緒に濃縮した。得られた吸着混合物を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中 20% のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、71 を 2 つのジアステレオマーの混合物として得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₇H₂₁N₂O₆: 349.14; found: 349.12。

20

【 0 3 0 8 】

工程 2

71 (423 mg, 1.214 mmol) の、THF (20 mL)、MeOH (2 mL)、および 1 N の NaOH (5 mL) 中の溶液を室温で 1 時間撹拌した。この混合物を 3 N の HCl で酸性にした後に、これを濃縮乾固させ、そしてその残渣を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中 10% のエタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、酸を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₆H₁₉N₂O₆: 335.12; found: 335.11。

30

【 0 3 0 9 】

上記粗製酸 (94 mg, 0.281 mmol)、化合物 11 (120 mg, 0.562 mmol)、および HATU (160 mg, 0.422 mmol) の DMF (3 mL) 中の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.3 mL, 1.7 mmol) を室温で添加した。0.5 時間後、この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、3% の LiCl、飽和 NH₄Cl および 0.5 N の HCl で洗浄した。その有機画分を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中 20% のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2 つの異性体の混合物 72 を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₃ClF₂N₃O₅: 494.13; found: 494.15。

40

【 0 3 1 0 】

工程 3

化合物 72 (138 mg, 0.281 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 中の溶液

50

に、臭化マグネシウム (1 5 5 m g , 0 . 8 4 3 m m o l) を添加し、そしてこの混合物を 5 0 で 3 0 分間撹拌した。この混合物を冷却し、そして 1 0 % の H C l で酸性にした後に、その生成物を酢酸エチルで抽出した (2 回) 。合わせた有機抽出物を乾燥させ (M g S O ₄) 、濃縮し、そして分取 H P L C (アセトニトリル / 0 . 1 % の T F A 改質剤を含む H ₂ O) により精製して、化合物 7 3 および 7 4 を得た。

【 0 3 1 1 】

化合物 7 3 (先に溶出するジアステレオマー) : 3 5 m g (2 6 %) 、 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 1 0 . 5 2 (t , J = 6 . 1 H z , 1 H) , 8 . 5 8 (s , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 2 3 (m , 1 H) , 6 . 9 3 (t d , J = 8 . 5 , 1 . 8 H z , 1 H) , 4 . 6 7 (d , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 4 . 5 2 (d t , J = 8 . 0 , 6 . 3 H z , 1 H) , 4 . 1 5 (d , J = 4 . 9 H z , 1 H) , 3 . 8 7 (d d , J = 1 1 . 5 , 6 . 8 H z , 1 H) , 3 . 5 2 (d d , J = 1 1 . 4 , 8 . 1 H z , 1 H) , 2 . 6 8 - 2 . 4 0 (m , 2 H) , 2 . 1 9 (d d d , J = 1 4 . 8 , 8 . 6 , 3 . 9 H z , 1 H) , 2 . 0 7 - 1 . 7 7 (m , 2 H) , 1 . 6 9 (d d d , J = 1 3 . 9 , 1 0 . 5 , 7 . 5 H z , 1 H) , 1 . 4 4 (d , J = 6 . 1 H z , 3 H) 。 ¹⁹ F N M R (3 7 7 M H z , クロロホルム - d) - 7 6 . 4 2 , - 1 1 4 . 8 7 (p , J = 4 . 1 H z) , - 1 1 7 . 2 4 (d d , J = 8 . 3 , 3 . 3 H z) 。 L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d f o r C ₂₂ H ₂₁ C l F ₂ N ₃ O ₅ : 4 8 0 . 1 1 ; f o u n d : 4 8 0 . 1 6 。

【 0 3 1 2 】

化合物 7 4 (後に溶出するジアステレオマー) : 9 m g (7 %) 、 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 1 0 . 4 8 (t , J = 5 . 9 H z , 1 H) , 8 . 5 6 (s , 1 H) , 7 . 4 3 - 7 . 1 5 (m , 1 H) , 6 . 9 2 (t d , J = 8 . 7 , 1 . 6 H z , 1 H) , 4 . 6 6 (d , J = 4 . 5 H z , 2 H) , 4 . 4 8 (d d , J = 1 1 . 5 , 5 . 5 H z , 1 H) , 4 . 2 4 (d t , J = 9 . 4 , 5 . 8 H z , 1 H) , 4 . 0 2 (d , J = 4 . 5 H z , 1 H) , 3 . 1 7 (d d , J = 1 1 . 5 , 9 . 5 H z , 1 H) , 2 . 6 7 - 2 . 4 0 (m , 2 H) , 2 . 2 5 - 2 . 0 9 (m , 1 H) , 2 . 0 0 (s , 2 H) , 1 . 9 2 - 1 . 7 3 (m , 2 H) , 1 . 4 5 (d , J = 6 . 0 H z , 3 H) 。 ¹⁹ F N M R (3 7 7 M H z , クロロホルム - d) - 7 6 . 4 6 , - 1 1 5 . 0 0 (d q , J = 8 . 4 , 3 . 8 H z) , - 1 1 7 . 3 2 (d , J = 7 . 6 H z) 。 L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d f o r C ₂₂ H ₂₁ C l F ₂ N ₃ O ₅ : 4 8 0 . 1 1 ; f o u n d : 4 8 0 . 1 1 。

【 0 3 1 3 】

実施例 1 7

化合物 7 7 の調製

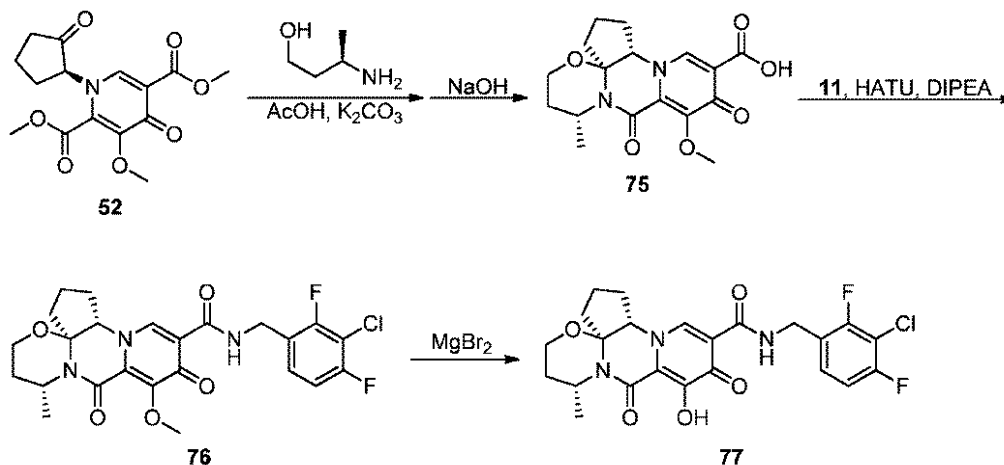
10

20

30

40

【化 8 6】



10

【 0 3 1 4 】

工程 1

化合物 52 (460 mg, 1.42 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 中の溶液に、酢酸 (1.0 mL, 17.47 mmol)、炭酸カリウム (0.8 g, 5.7 mmol)、および (R)-3-アミノブタン-1-オール (0.39 mL, 4.27 mmol) を添加した。この混合物を 70 °C まで 24 時間撹拌した後に、これを濃縮し、そしてその残渣を次の反応に使用した。

20

【 0 3 1 5 】

上記残渣の、THF (2 mL)、メタノール (2 mL)、および 1 N の NaOH (5 mL) 中の溶液を室温で 1 時間撹拌した。得られた混合物を 3 N の HCl で酸性にし、そして濃縮乾固させた。その残渣を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中 20 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 75 を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₇H₂₁N₂O₆: 349.14; found: 349.13。

【 0 3 1 6 】

工程 2

化合物 75 (62 mg, 0.178 mmol)、化合物 11 (95 mg, 0.445 mmol)、および HATU (135 mg, 0.356 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 中の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.186 mL, 1.07 mmol) を室温で添加した。0.5 時間後、この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、3 % の LiCl、飽和 NH₄Cl、および 0.5 N の HCl で洗浄した。その有機画分を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中 20 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 76 を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₅ClF₂N₃O₅: 508.15; found: 508.17。

30

40

【 0 3 1 7 】

工程 3

化合物 76 (60 mg, 0.118 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 中の溶液に、臭化マグネシウム (65 mg, 0.354 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 50 °C で 30 分間撹拌した。この混合物を冷却し、そして 10 % の HCl で酸性にした後に、その生成物を酢酸エチルで抽出した (2 回)。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、そして分取 HPLC (アセトニトリル / 0.1 % の TFA 改質剤を含む H₂O) により精製して、化合物 77 を得た: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.45 (s, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.71

50

(s, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.14 (q, J = 7.3 Hz, 0H), 3.17 - 2.87 (m, 5H), 2.30 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.26 (d, J = 4.3 Hz, 1H)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₃ClF₂N₃O₅: 494.13; found: 494.18。

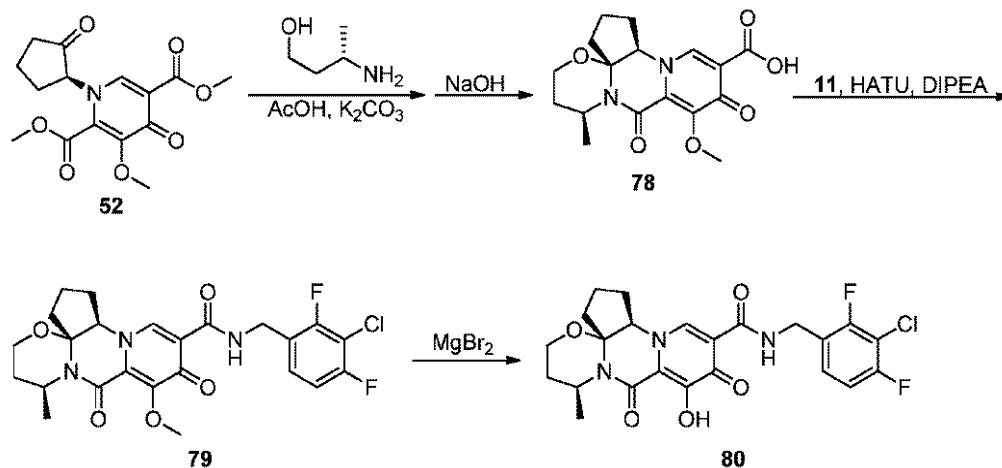
【0318】

実施例18

化合物80の調製

【化87】

10



20

【0319】

工程1

アセトニトリル(20 mL)中の化合物52(460 mg, 1.42 mmol)に、酢酸(1.0 mL, 17.47 mmol)、炭酸カリウム(0.8 g, 5.7 mmol)、(S)-3-アミノブタン-1-オール(0.39 mL, 4.27 mmol)を添加した。70 で24時間撹拌した後に、これを濃縮し、そしてその残渣を次の反応に使用した。

30

【0320】

上記残渣の、THF(20 mL)、MeOH(2 mL)、および1 NのNaOH(5 mL)中の溶液を室温で1時間撹拌した。得られた混合物を3 NのHClで酸性にし、そして濃縮乾固させた。その残渣を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中20%のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物78を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₇H₂₁N₂O₆: 349.14; found: 349.15。

【0321】

工程2

化合物78(63 mg, 0.18 mmol)、化合物11(95 mg, 0.445 mmol)、およびHATU(135 mg, 0.356 mmol)のジクロロメタン(3 mL)中の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.186 mL, 1.07 mmol)を室温で添加した。0.5時間後、この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、3%のLiCl、飽和NH₄Cl、および0.5 NのHClで洗浄した。その有機画分を乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中20%のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物79を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₅ClF₂N₃O₅: 508.15; found: 508.18。

40

【0322】

50

工程 3

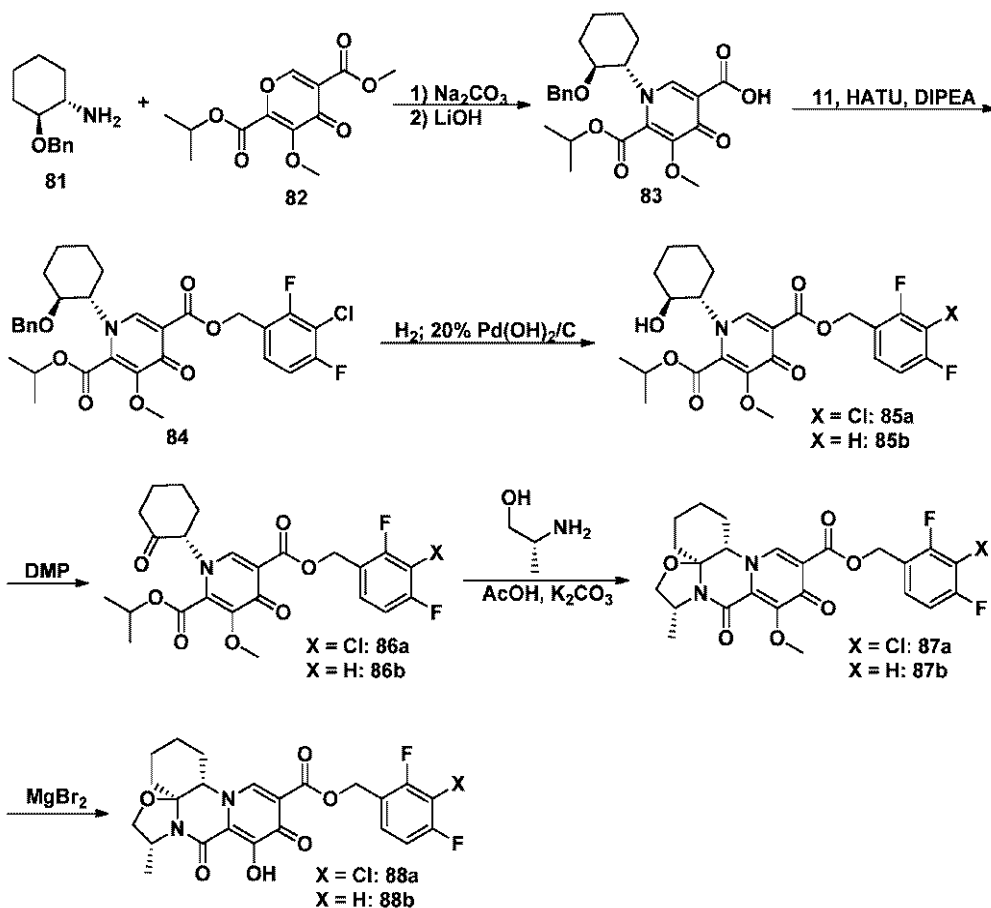
化合物 76 (78 mg, 0.154 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 中の溶液に、臭化マグネシウム (85 mg, 0.461 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 50 で 30 分間撹拌した。この混合物を冷却し、そして 10% の HCl で酸性にした後に、その生成物を酢酸エチルで抽出した (2 回)。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、そして分取 HPLC (アセトニトリル / 0.1% の TFA 改質剤を含む H₂O) により精製して、化合物 80 を得た: ¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) 8.26 (s, 1H), 7.39 (td, J = 8.4, 6.1 Hz, 1H), 7.09 (td, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.68 - 3.38 (m, 2H), 3.21 - 2.58 (m, 5H), 1.96 (p, J = 2.5 Hz, 12H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.29 (s, 1H)。¹⁹F NMR (377 MHz, アセトニトリル-d₃) -117.55 (d, J = 7.3 Hz), -119.63 (d, J = 8.1 Hz)。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₃ClF₂N₃O₅: 494.13; found: 494.19。

【0323】

実施例 19

化合物 (88a および 88b) の調製

【化 88】



【0324】

工程 1

メタノール (30 mL) および水 (10 mL) 中の (1R, 2R) - 2 - (ベンジルオキシ)シクロヘキサンアミン (81, 760 mg, 3.70 mmol)、ピロン 82 (1.00 g, 3.7 mmol)、および重炭酸ナトリウム (1.24 g, 15 mmol) を

室温で16時間撹拌した。この混合物をエバポレートして、大部分のメタノールを除去し、水で希釈し、そしてその生成物を酢酸エチルで抽出した。その有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣をそのまま次の反応に使用した。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H] calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_7$: 457.52; found: 458.16。

【0325】

上記残渣の、THF (20 mL)、MeOH (2 mL)、および1 MのLiOH (3.28 mL) 中の溶液を室温で1.5時間撹拌した。得られた混合物を3 NのHClで酸性にし、そして濃縮乾固させた。その残渣を分取HPLC (アセトニトリル/0.1%のTFA改質剤を含む H_2O) により精製して、化合物83を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_7$: 443.49; found: 444.16。

【0326】

工程2

化合物83 (406 mg, 0.92 mmol)、化合物11 (587.84 mg, 2.75 mmol)、およびHATU (696 mg, 1.83 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 中の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.96 mL, 5.49 mmol) を室温で添加した。0.5時間後、この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、3%のLiCl、飽和 NH_4Cl および0.5 NのHClで洗浄した。その有機画分を乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中20%のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物84を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_6$: 603.05; found: 603.19。

【0327】

工程3

化合物84 (34 mg, 0.056 mmol) および20%の炭素担持水酸化パラジウム (15 mg) のエタノール (4 mL) 中の混合物を、水素雰囲気下で室温で0.5時間撹拌した。この混合物をセライトパッドで濾過した後に、その濾液を濃縮乾固させ、次いでジクロロメタンと共エバポレートして (2回)、化合物85aと85bとの混合物を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_6$: 513.16 and $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$: 479.20; found: 513.13 and 479.16。

【0328】

工程4

85aと85bとの粗製混合物の、ジクロロメタン (5 mL) 中の溶液に、Desse-Martinペルヨージナン (92.6 mg, 0.218 mmol) を添加した。この混合物を室温で20分間撹拌した。この反応混合物を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /飽和 NaHCO_3 の混合物 (7:1) で希釈し、そして10分間撹拌した後に、その生成物をジクロロメタンで抽出した。その有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した後に、その残渣を、ヘキサン-酢酸エチルを使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、ケトン86aと87bとの混合物を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_6$: 511.14, and $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$: 477.18; found: 511.12 and 477.16。

【0329】

工程5

アセトニトリル (20 mL) 中の上記ケトン86aと86bとの混合物 (46 mg) に、酢酸 (0.1 mL, 1.75 mmol)、炭酸カリウム (50 mg, 0.36 mmol)、および(R)-2-アミノプロパン-1-オール (27 mg, 0.36 mmol) を

添加した。この反応混合物を 70 で 27 時間攪拌し、そして濃縮した後に、その残渣をメタノールに溶解させ、そしてシリカゲルと一緒に濃縮した。得られた吸着混合物を、ジクロロメタン - ジクロロメタン中 20 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物 87a と 87b との混合物を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₄ClF₂N₃O₅ and C₂₄H₂₅F₂N₃O₅: 508.15 and 474.18; found: 508.17 and 474.27。

【0330】

工程 6

上記混合物化合物 87a および 87b (30 mg) のアセトニトリル (5 mL) 中の溶液に、臭化マグネシウム (33 mg, 0.177 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 50 で 30 分間攪拌した。この混合物を冷却し、そして 10 % の HCl で酸性にした後に、その生成物を酢酸エチルで抽出した (2 回)。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、そして分取 HPLC (アセトニトリル / 0.1 % の TFA 改質剤を含む H₂O) により精製して、化合物 88a および 88b を得た。

【0331】

化合物 88a: 5 mg (17 %), ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.50 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 6.95 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 47.2 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.08 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 14.1, 9.8 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 0H), 2.48 (d, J = 19.6 Hz, 3H), 1.80 (d, J = 43.0 Hz, 4H), 1.33 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.31 - 1.22 (m, 1H)。¹⁹F NMR (377 MHz, クロロホルム-d) -76.43, -114.57, -117.38。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₃ClF₂N₃O₅: 494.13; found: 494.19。

【0332】

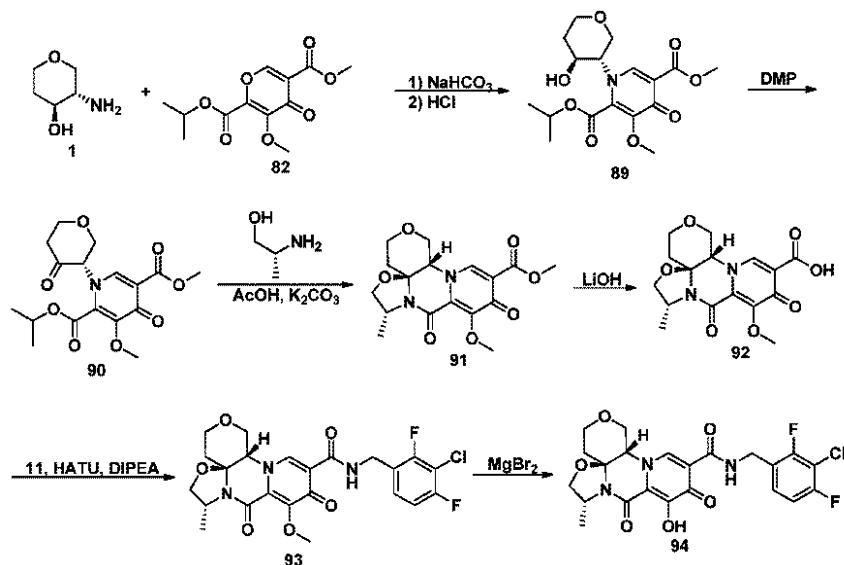
化合物 88b: 5 mg (17 %), ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.54 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.68 (m, 2H), 4.78 - 4.26 (m, 4H), 4.12 - 3.96 (m, 1H), 3.81 - 3.58 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 1.80 (d, J = 39.1 Hz, 5H), 1.32 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 16.1 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, クロロホルム-d) -76.45, -111.84, -114.77。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₄F₂N₃O₅: 460.17; found: 460.22。

【0333】

実施例 20

化合物 94 の調製

【化 8 9】



10

【 0 3 3 4】

工程 1

化合物 1 (4 3 m g , 0 . 3 6 7 m m o l)、化合物 8 2 (9 7 m g , 0 . 3 5 9 m m o l)、および重炭酸ナトリウム (6 5 m g , 0 . 7 7 4 m m o l) 中の混合物に、水 (0 . 5 m L) およびメタノール (1 m L) を添加した。得られた混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、そしてジクロロメタンで抽出した (3 回)。その有機画分を水で洗浄し (1 回)、合わせ、そして乾燥させて (M g S O 4)、粗製化合物 8 9 の溶液 (約 4 0 m L) を得た。この溶液を次の反応に使用した。LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H 2 O + H] ⁺ c a l c u l a t e d C 1 7 H 2 4 N O 8 : 3 7 0 . 1 5 ; f o u n d : 3 7 0 . 0 7。

20

【 0 3 3 5】

工程 2

上記粗製化合物 8 9 のジクロロメタン中の溶液を 0 の浴で攪拌し、このときに、Dess - Martin ペルヨージナン (1 8 0 m g , 0 . 4 2 4 m m o l) を添加した。0 で 5 分後、この混合物を室温で攪拌した。1 . 2 5 時間後、さらなる Dess - Martin ペルヨージナン (1 8 5 m g , 0 . 4 3 6 m m o l) を室温で添加した。さらに室温で 1 . 7 5 時間後、さらなる Dess - Martin ペルヨージナン (3 6 0 m g , 0 . 8 4 9 m m o l) を室温で添加した。1 . 5 時間後、さらなる Dess - Martin ペルヨージナン (3 6 0 m g , 0 . 8 4 9 m m o l) を室温で添加した。1 . 5 時間後、この反応混合物をセライトパッドで濾過し、そしてその濾液を濃縮した。その残渣を、ヘキサン - 酢酸エチル - 酢酸エチル中 2 0 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (1 2 g のカラム) により精製し、そして生成物を含む画分をプールし、そして濃縮した。その残渣を分取 HPLC (アセトニトリル / 0 . 1 % の TFA 改質剤を含む H 2 O) によりさらに精製して、化合物 9 0 を得た。¹ H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 7 . 9 7 (s , 1 H) , 5 . 4 0 (s , 1 H) , 5 . 2 8 (p , J = 6 . 3 H z , 1 H) , 4 . 6 9 (d d , J = 1 0 . 5 , 6 . 8 H z , 1 H) , 4 . 6 1 - 4 . 4 7 (m , 1 H) , 4 . 4 3 - 4 . 2 8 (m , 1 H) , 4 . 0 0 (d , J = 1 0 . 6 H z , 1 H) , 3 . 9 6 (s , 3 H) , 3 . 8 8 (s , 3 H) , 2 . 8 1 (d d d , J = 1 5 . 2 , 1 2 . 2 , 7 . 4 H z , 1 H) , 2 . 6 6 (d d d , J = 1 5 . 1 , 2 . 9 , 1 . 4 H z , 1 H) , 1 . 3 8 (d d , J = 1 0 . 8 , 6 . 3 H z , 6 H)。LCMS - ESI⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d C 1 7 H 2 2 N O 8 : 3 6 8 . 1 3 ; f o u n d : 3 6 8 . 0 3。

30

40

50

【 0 3 3 6 】

工程 3

化合物 9 0 (1 5 m g , 0 . 0 4 1 m m o l)、(-) - (R) - 2 - アミノプロパノール (1 7 m g , 0 . 2 2 6 m m o l)、および炭酸カリウム (2 6 m g , 0 . 1 8 8 m m o l) のアセトニトリル (1 m L) 中の混合物を室温で攪拌し、このときに、酢酸 (0 . 1 m L , 0 . 1 7 5 m m o l) を添加した。このフラスコをきつく閉め、そして 6 0 で 2 時間、および 7 0 の浴で 1 9 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣を D M F に溶解させ、濾過し、そしてその濾液を分取 H P L C (アセトニトリル / 0 . 1 % の T F A 改質剤を含む H ₂ O) により精製して、化合物 9 1 を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 8 . 4 8 (s , 1 H) , 4 . 6 6 (d , J = 1 4 . 5 H z , 1 H) , 4 . 5 4 (h , J = 6 . 7 H z , 1 H) , 4 . 3 6 (d d , J = 9 . 0 , 7 . 0 H z , 1 H) , 4 . 1 9 (d d , J = 1 4 . 5 , 1 . 6 H z , 1 H) , 4 . 0 6 (s , 3 H) , 3 . 8 9 (s , 4 H) , 3 . 8 1 (d d , J = 9 . 0 , 6 . 9 H z , 1 H) , 3 . 7 9 - 3 . 7 0 (m , 2 H) , 1 . 9 4 - 1 . 6 6 (m , 2 H) , 1 . 4 3 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) 。 L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d C ₁₇ H ₂₁ N ₂ O ₇ : 3 6 5 . 1 3 ; f o u n d : 3 6 5 . 1 1 .

10

【 0 3 3 7 】

工程 4

化合物 9 1 (8 m g , 0 . 0 2 2 m m o l) の、メタノール (1 m L) および T H F (1 m L) 中の混合物に、1 N の L i O H (0 . 1 m L) を室温で添加し、そして得られた混合物を室温で 1 6 . 5 時間攪拌した。得られた溶液を濃縮してメタノールおよび T H F を除去し、そしてその残渣を水に溶解させ、1 N の H C l で酸性にし、そして D M F でさらに希釈した。この溶液を分取 H P L C (アセトニトリル / 0 . 1 % の T F A 改質剤を含む H ₂ O) により精製し、そして酸を含む画分を濃縮乾固させ、トルエンと共エバポレートし (2 回)、そして減圧中で約 3 0 分間乾燥させて、化合物 9 2 を得た。L C M S - E S I ⁺ (m / z) : [M + H] ⁺ c a l c u l a t e d C ₁₆ H ₁₉ N ₂ O ₇ : 3 5 1 . 1 2 ; f o u n d : 3 5 1 . 0 8 .

20

【 0 3 3 8 】

工程 5

化合物 9 2 (7 m g , 0 . 0 2 0 m m o l)、化合物 1 1 (1 2 m g , 0 . 0 5 6 m m o l)、および H A T U (2 7 m g , 0 . 0 7 1 m m o l) のジクロロメタン (2 m L) 中の溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 0 7 m L , 0 . 4 0 2 m m o l) を室温で添加した。3 0 分後、この混合物を酢酸エチル (約 1 5 m L) で希釈し、飽和 N H ₄ C l (2 回)、飽和 N a H C O ₃ (2 回)、およびブライン (1 回) で洗浄した。その水性画分を酢酸エチルで抽出 (1 回) した後に、その有機画分を合わせ、乾燥させ (M g S O ₄)、そして濃縮した。その残渣を、ヘキサン - 酢酸エチル - 酢酸エチル中 2 0 % のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (1 2 g のカラム) により精製して、化合物 9 3 を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , クロロホルム - d) 1 0 . 4 2 (s , 1 H) , 8 . 7 4 (s , 1 H) , 7 . 3 1 (t d , J = 8 . 3 , 6 . 1 H z , 1 H) , 6 . 9 3 (t d , J = 8 . 5 , 1 . 8 H z , 1 H) , 4 . 7 6 - 4 . 6 8 (m , 1 H) , 4 . 6 3 (t d , J = 1 5 . 5 , 1 4 . 4 , 6 . 1 H z , 2 H) , 4 . 5 4 (q , J = 6 . 6 H z , 1 H) , 4 . 3 5 (d d , J = 9 . 0 , 7 . 0 H z , 1 H) , 4 . 2 0 - 4 . 1 3 (m , 1 H) , 4 . 0 8 (s , 3 H) , 3 . 9 1 - 3 . 8 4 (m , 1 H) , 3 . 8 1 (d d , J = 9 . 0 , 6 . 9 H z , 1 H) , 3 . 7 5 (d d , J = 1 1 . 4 , 3 . 6 H z , 1 H) , 3 . 7 0 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 1 . 8 4 - 1 . 7 0 (m , 2 H) , 1 . 4 5 (d ,

30

40

50

$J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz , クロロホルム- d) -114.98 (s , 1F), -117.38 (s , 1F)。 LCMS-ESI $^{+}$ (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^{+}$ calculated $\text{C}_{23}\text{H}_2_3\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_6$: 510.12 ; found: 510.11 。

【0339】

工程 6

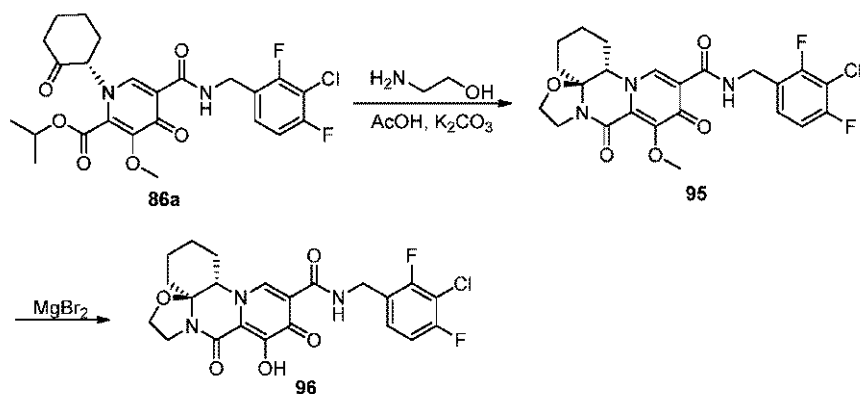
化合物 93 (4.7 mg , 0.009 mmol) の MeCN (1 mL) 中の溶液に、 MgBr_2 (7.8 mg , 0.042 mmol) を室温で添加し、そして得られた混合物を 50°C の浴で撹拌した。30分後、この反応混合物を 0°C で撹拌し、そして 1 N の HCl を添加して、この混合物を溶液にし、そして水で希釈し、その後、その生成物をジクロロメタンで抽出した (3回)。合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮した後に、その残渣を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中 20% のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (12 g のカラム) により精製して、化合物 94 を得た。 ^1H NMR (400 MHz , クロロホルム- d) 11.62 (s , 1H), 10.37 (s , 1H), 8.71 (s , 1H), $7.35 - 7.27$ (m , 1H), 6.92 (td , $J = 8.5, 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.76 (d , $J = 14.4 \text{ Hz}$, 1H), $4.70 - 4.61$ (m , 2H), 4.51 (p , $J = 6.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.44 (dd , $J = 8.9, 7.3 \text{ Hz}$, 1H), $4.19 - 4.11$ (m , 1H), $3.97 - 3.90$ (m , 1H), 3.87 (dd , $J = 8.8, 6.5 \text{ Hz}$, 1H), $6.89 - 6.87$ (m , 0H), 3.76 (td , $J = 11.9, 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 3.71 (d , $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 1.88 (td , $J = 13.1, 12.2, 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 1.80 (d , $J = 14.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.51 (d , $J = 6.3 \text{ Hz}$, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz , クロロホルム- d) -115.17 (d , $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1F), -117.41 (d , $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1F)。 LCMS-ESI $^{+}$ (m/z): $[\text{M} + \text{H}]^{+}$ calculated $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_6$: 496.11 ; found: 496.08 。

【0340】

実施例 21

化合物 96 の調製

【化 90】



【0341】

工程 1

アセトニトリル (10 mL) 中の化合物 86a (95 mg , 0.186 mmol , 少量の 86b を含んだ) に、酢酸 (0.5 mL , 8.73 mmol)、炭酸カリウム (114 mg , 0.825 mmol)、および 2-アミノエタノール (62 mg , 1.02 mmol)

1) を添加した。70 で24時間攪拌した後に、この混合物をメタノールにより溶解させ、そしてシリカゲルと一緒に濃縮した。得られた吸着混合物を、ジクロロメタン-ジクロロメタン中20%のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、ラセミ化合物95を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₃ClF₂N₃O₅: 494.13; found: 494.21。

【0342】

工程2

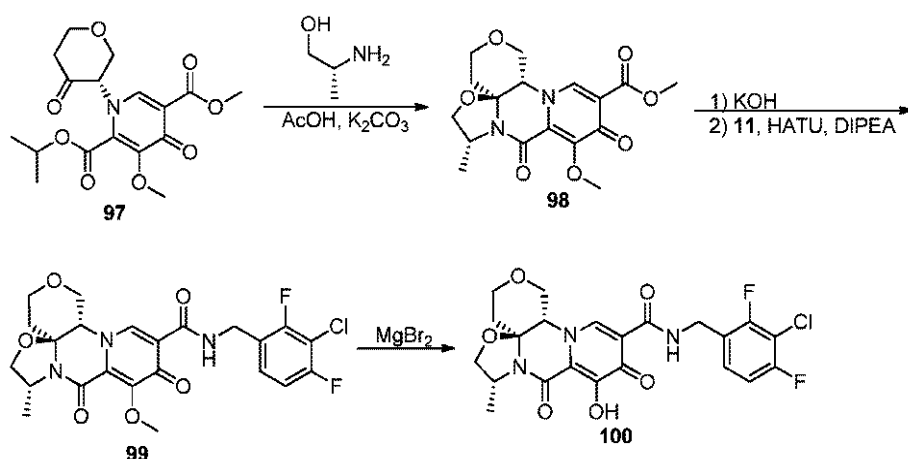
化合物95 (59 mg, 0.119 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 中の溶液に、臭化マグネシウム (66 mg, 0.358 mmol) を添加し、そしてこの混合物を50 で30分間攪拌した。この混合物を冷却し、そして10%のHClで酸性にした後に、その生成物を酢酸エチルで抽出した (2回)。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、そして分取HPLC (アセトニトリル/0.1%のTFA改質剤を含むH₂O) により精製して、ラセミ化合物96を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 1H), 4.66 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.20 - 3.88 (m, 2H), 2.91 - 2.50 (m, 2H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.62 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.25, 0.95 - 0.63 (m, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, クロロホルム-d) -76.43, -114.27, -117.28。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₅: 480.11; found: 480.17。

【0343】

実施例22

化合物100の調製

【化91】



【0344】

工程1

アセトニトリル (3 mL) 中の化合物97 (0.05 g, 0.14 mmol) (これを、化合物90と同じ手順により調製した) に、酢酸 (0.3 mL, 5.24 mmol)、炭酸カリウム (0.08 g, 0.58 mmol)、および (R)-2-アミノプロパン-1-オール (0.04 g, 0.54 mmol) を添加した。70 で17時間攪拌した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、そして濾過した。この粗製溶液を分取HPLC (アセトニトリル/0.1%のTFA改質剤を含むH₂O) により精製して、化合物98を

得た。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₁₇H₂₁N₂O₇: 365.13; found: 365。

【0345】

工程2

化合物98 (5 mg, 0.014 mmol) の、THF (0.5 mL)、メタノール (0.5 mL)、および1 NのKOH (0.1 mL) 中の混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を1 NのHClで酸性にした後に、これを濃縮乾固させ、そしてトルエンと共エバポレートした (3回)。得られた粗製酸をそのまま次の工程に使用した。

【0346】

上記粗製酸、化合物11 (6 mg, 0.028 mmol)、およびHATU (10 mg, 0.028 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.009 g, 0.07 mmol) を室温で添加した。2時間後、この反応混合物を濃縮し、そしてその粗製残渣を分取HPLC (アセトニトリル/0.1%のTFA改質剤を含むH₂O) により精製して、化合物99を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₃ClF₂N₃O₆: 510.12; found: 510。

【0347】

工程3

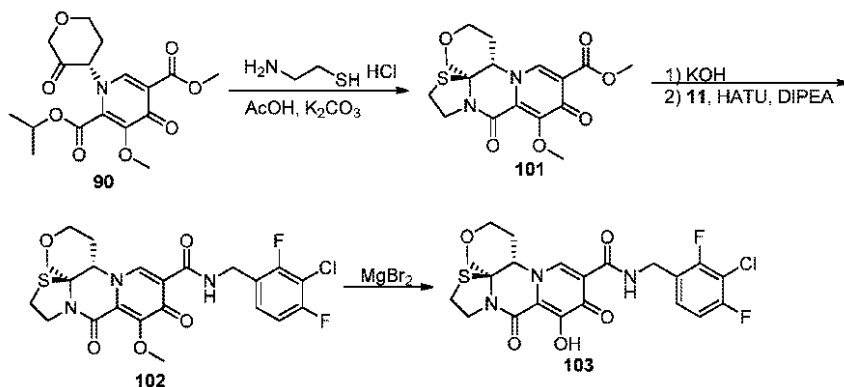
化合物99 (3 mg, 0.006 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 中の溶液に、臭化マグネシウム (0.01 g, 0.054 mmol) を添加し、そしてこの混合物を50℃で30分間攪拌した。この混合物を0℃まで冷却し、そして1 NのHClで酸性にした後に、得られた溶液を分取HPLC (アセトニトリル/0.1%のTFA改質剤を含むH₂O) により精製して、化合物100を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.38 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.45 - 7.19 (m, 1H), 6.94 (td, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 4.81 - 4.60 (m, 1H), 4.61 - 4.39 (m, 1H), 4.29 - 4.05 (m, 2H), 4.05 - 3.83 (m, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.37 (m, 1H), 3.29 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 1H), 2.70 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, クロロホルム-d) -113.81 - -116.52 (m, 1F), -117.29 (m, 1F)。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₂₁ClF₂N₃O₆: 496.11; found: 496。

【0348】

実施例23

化合物103の調製

【化 9 2】



10

【0349】

工程 1

アセトニトリル (3 mL) 中の化合物 90 (0.05 g, 0.14 mmol) に、2-アミノエタンチオール HCl 塩 (0.06 g, 0.54 mmol)、炭酸カリウム (0.08 g, 0.58 mmol) および酢酸 (0.3 mL, 5.24 mmol) を添加した。70 で 17 時間撹拌した後に、この混合物を室温まで冷却し、そして濾過した。その濾液を分取 HPLC (アセトニトリル / 0.1% の TFA 改質剤を含む H_2O) により精製して、ラセミ化合物 101 を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 367.10; found: 367。

20

【0350】

工程 2

化合物 101 (0.01 g, 0.028 mmol) の、THF (0.5 mL)、メタノール (0.5 mL)、および 1 N の KOH (0.1 mL) 中の混合物を室温で 1 時間撹拌した。得られた混合物を 3 N の HCl で酸性にした後に、これを濃縮乾固させ、そしてトルエンと共にバポレートした (3 回)。得られた粗製酸をそのまま次の工程に使用した。

【0351】

上記粗製酸、化合物 11 (0.01 g, 0.056 mmol)、および HATU (0.02 g, 0.056 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 中の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.02 g, 0.15 mmol) を室温で添加した。2 時間後、この反応混合物を濃縮し、そしてその粗製残渣を分取 HPLC (アセトニトリル / 0.1% の TFA 改質剤を含む H_2O) により精製して、ラセミ化合物 102 を得た。LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 512.09; found: 512。

30

【0352】

工程 3

化合物 102 (0.005 g, 0.01 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 中の溶液に、臭化マグネシウム (0.01 g, 0.054 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 50 で 30 分間撹拌した。この混合物を 0 まで冷却し、そして 1 N の HCl で酸性にした後に、得られた溶液を分取 HPLC (アセトニトリル / 0.1% の TFA 改質剤を含む H_2O) により精製して、ラセミ化合物 103 を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 10.57 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.12 - 6.92 (m, 1H), 4.77 (ddd, J = 12.5, 6.3, 4.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.14 - 3.93 (m, 1H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.66 - 3.43 (m, 2H), 3.33 - 3.00 (m, 2H), 2.83 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.56 (d,

40

50

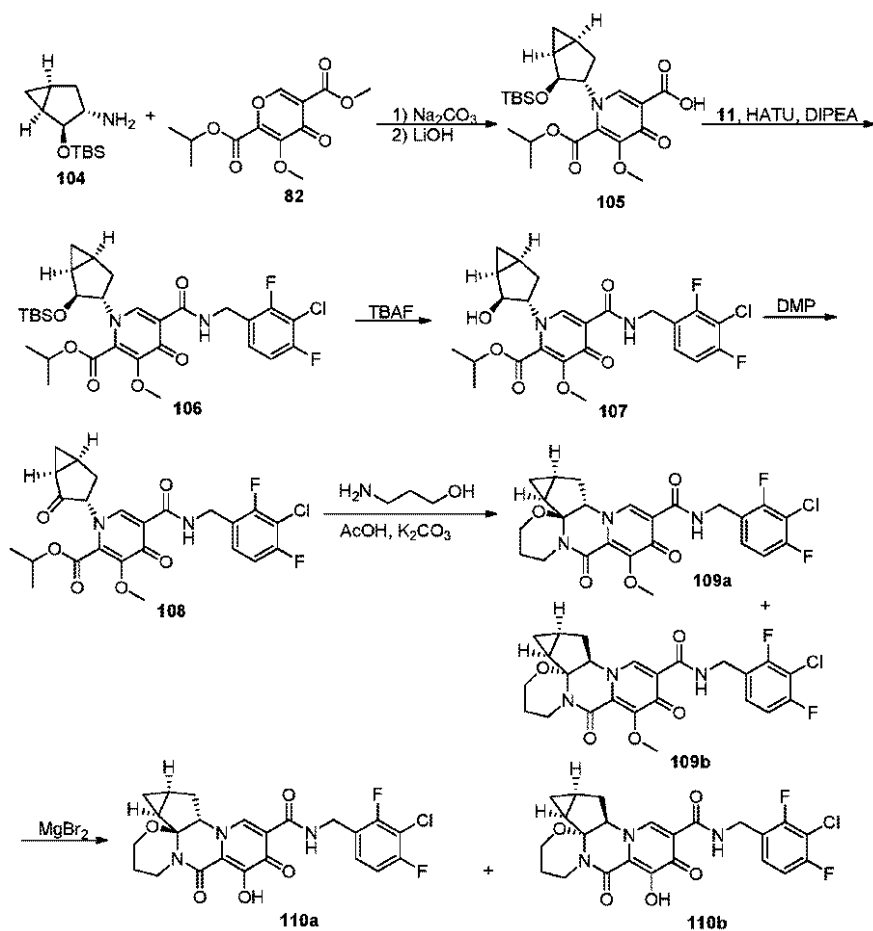
$J = 14.3 \text{ Hz}$, 1H), 2.01 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376 MHz , クロロホルム- d) -114.36 (m, 1F), -117.06 (m, 1F)。 LCMS-ESI $^{+}$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 498.07 ; found: 498 。

【0353】

実施例24

化合物110aおよび110bの調製

【化93】



110 110aと110bとの4:1の混合物

【0354】

工程1

(1S, 2S, 3S, 5S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-アミン(104, 795.27 mg , 3.5 mmol)、ピロン82(0.9 g , 3.33 mmol)、および重炭酸ナトリウム(1.12 g , 13.3 mmol)の、メタノール(80 mL)および水(20 mL)中の混合物を室温で16時間撹拌した。この混合物をエバポレートして、大部分のメタノールを除去した後に、得られた水性残渣を水で希釈し、そしてその生成物をEtOAcで抽出した。その有機抽出物を乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮して、粗製付加体を得、これを次の反応にそのまま使用した。 LCMS-ESI $^{+}$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NO}_7\text{Si}$: 480.24 ; found: 480.19 。

【0355】

THF(20 mL)およびメタノール(5 mL)中の上記付加体(1.40 g , 2.92 mmol)に、1MのLiOH(3 mL)を添加し、そしてこの混合物を室温で1.5

10

20

30

40

50

時間攪拌した。この混合物を3NのHClで酸性にし、そして濃縮乾固させた。その残渣を、ヘキサン - 酢酸エチルを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物105を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₃₆NO₇Si: 466.23; found: 466.19。

【0356】

工程2

化合物105 (515mg, 1.106mmol)、化合物11 (473mg, 2.21mmol)、およびHATU (841mg, 2.21mmol) のジクロロメタン (13mL) 中の混合物に、N,N - ジイソプロピルエチルアミン (1.12mL, 6.63mmol) を添加した。0.5時間後、この混合物をジクロロメタンで希釈し、3%のLiCl、飽和NH₄Clおよび0.5NのHClで洗浄した。その有機画分を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その残渣を、ジクロロメタン - ジクロロメタン中20%のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物106を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₃₀H₄₀ClF₂N₂O₆Si: 625.23; found: 625.21。

【0357】

工程3

化合物106 (452mg, 0.72mmol) のTHF (20mL) 中の溶液に、THF中1Mのテトラブチルアンモニウムフルオリド水和物の (0.8mL, 0.80mmol) を室温で窒素雰囲気下で添加した。20分後、この混合物を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、そして10%のHClでpH<3まで酸性にし、その後、その生成物を酢酸エチルで抽出した。この抽出物を乾燥させ (Mg₂SO₄)、そして濃縮した後に、その残渣を、ヘキサン - 酢酸エチルを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、化合物107を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₆ClF₂N₂O₆: 511.14; found: 511.13。

【0358】

工程4

化合物107 (100mg, 0.196mmol) のジクロロメタン (5mL) 中の溶液に、Dess - Martinペルヨージナン (332.06mg, 0.78mmol) を添加した。この混合物を室温で20分間攪拌した後に、飽和Na₂S₂O₃ / 飽和NaHCO₃ の混合物 (7:1) をこの混合物に添加し、これを10分間攪拌した。その生成物をジクロロメタンで抽出し、そしてその抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮して、粗製化合物108を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₄ClF₂N₂O₆: 509.13; found: 509.12。

【0359】

工程5

上記粗製物108のアセトニトリル (10mL) 中の溶液に、3 - アミノプロパン - 1 - オール (0.06mL, 0.78mmol)、酢酸 (0.5mL, 8.73mmol)、および炭酸カリウム (108mg, 0.784mmol) を添加した。70℃で24時間攪拌した後に、この反応混合物をメタノールで希釈し、そしてシリカゲルと一緒に濃縮した。得られた吸着混合物を、ジクロロメタン - ジクロロメタン中20%のメタノールを溶出液として使用するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、109 (2つのジアステレオマー109aおよび109bの混合物) を得た。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₃ClF₂N₃O₅: 506.13; found: 506.18。

【0360】

工程 6

109 (10 mg, 0.020 mmol) のアセトニトリル (5 mL) 中の溶液に、臭化マグネシウム (11 mg, 0.060 mmol) を添加した。この反応混合物を 50 で 30 分間攪拌し、10% の HCl で酸性にし、そして酢酸エチルで抽出した (2 ×)。合わせた有機画分を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した後に、その残渣を分取 HPLC (アセトニトリル / 0.1% の TFA 改質剤を含む H₂O) により精製して、110 (110 a と 110 b との 4 : 1 の混合物) を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.22 (s, 1H), 7.39 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.58 - 3.56 (m, 4H), 3.23 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.14 - 2.93 (m, 1H), 2.45 (d, J = 25.2 Hz, 1H), 2.34 - 1.87 (m, 3H), 1.46 - 1.13 (m, 3H), 0.82 (dd, J = 55.8, 6.7 Hz, 1H), 0.61 (q, J = 3.9 Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) -77.72 (d, J = 256.2 Hz), -116.59 - -117.81 (m), -119.77。LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ calculated for C₂₃H₂₁ClF₂N₃O₅: 492.11; found: 492.14。

【0361】

実施例 25

MT4 細胞における抗ウイルスアッセイ

MT4 細胞を利用する抗ウイルスアッセイのために、0.4 μL の、DMSO 中 3 倍連続希釈した 189 倍試験濃度の化合物を、384 ウェルアッセイプレート (10 の濃度) の各ウェル中の 40 μL の細胞成長培地 (RPMI 1640、10% FBS、1% ペニシリン / ストレプトマイシン、1% L-グルタミン、1% HEPES) に、四連で添加した。

【0362】

1 mL アリコートの 2 × 10⁶ MT4 細胞に、25 μL (MT4) の、細胞成長培地 (モック感染) または HIV-IIIB 濃縮 ABI ストックの新鮮な 1 : 250 希釈物 (MT4 細胞について 0.004 m.o.i.) のいずれかを、37 で、それぞれ 1 および 3 時間にわたって予め感染させる。感染および非感染細胞を細胞成長培地中で希釈し、35 μL の 2000 (MT4 について) 細胞を、アッセイプレートの各ウェルに添加する。

【0363】

次いで、アッセイプレートを、37 のインキュベーター内でインキュベートした。5 日間のインキュベーション後、25 μL の 2 倍濃縮 CellTiter-Glo (商標) 試薬 (カタログ番号 G7573、Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) を、アッセイプレートの各ウェルに添加した。室温で 2 ~ 3 分間にわたってインキュベートすることにより、細胞溶解を行い、次いで、エンビジョンリーダー (PerkinElmer) を使用して化学発光を読み取った。

【0364】

本開示の化合物は、以下の表 1 において示される通り、このアッセイにおいて抗ウイルス活性を実証する。したがって、本明細書において開示されている実施形態の化合物は、HIV ウイルスの増殖を処置する、AIDS を処置する、または AIDS もしくは ARC 症状の発症を遅延させるために有用となり得る。

【表 1 - 1】

表 1

化合物	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)
110	3.754	20221
48	4.128	9061.4
103	1.195	10805
41	2.378	9190.8
42	3.491	7479.2
100	1.82	7525.4
96	4.427	1368.8
94	1.879	3991.7
88b	2.096	7274.5
88a	2.07	4604.6
80	11.805	17489
31	1.941	33585

【表 1 - 2】

30	2.59	33138
77	7.016	7271.4
26	2.629	22089
25	2.415	22106
57	3.198	3901.7
56	2.703	5761.4
15	4.639	7522
14	4.622	8015
74	3.167	5767.8
73	3.825	3319.9
69	8.022	15635
70	4.701	16413
65	4.127	5530.8
66	2.532	6915.9
61	3.753	8807.2
60	2.53	4936.4

【0365】

表 1 中のデータは、各化合物について各アッセイの経時的な平均を表す。ある特定の化合物について、プロジェクトの全期間にわたって多重アッセイを行った。

【0366】

本明細書において言及した米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物はすべて、本発明の記述と矛盾しない程度まで、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0367】

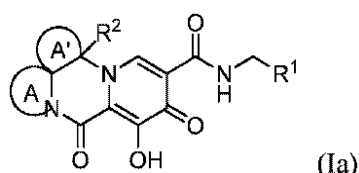
前述から、例証を目的として、具体的な実施形態を本明細書において記述してきたが、本開示の趣旨および領域から逸脱することなく、種々の修正が為され得ることが分かるであろう。したがって、本開示は、添付の特許請求の範囲による場合を除いて、限定されない。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式(Ia)

【化94】



の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式(Ia)において：

Aは、飽和または部分不飽和であり、そして1個～5個のR³基で任意選択で置換されている、4員～7員の単環式ヘテロシクリルであり；

各R³は独立して、C₁～4アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している2個のR³は、スピロまたは縮合したC₃～6のシクロアルキルまたは4員～6員のヘテロシクリル環を形成し；

A'は、C₃～7の単環式シクロアルキルおよび4員～7員の単環式ヘテロシクリルからなる群より選択され；ここでC₃～7の単環式シクロアルキルおよび4員～7員の単環式ヘテロシクリルの各々は1個～5個のR⁴基で任意選択で置換されており；

各R⁴は独立して、C₁～4アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している2個のR⁴は、スピロまたは縮合したC₃～6のシクロアルキルまたは4員～6員のヘテロシクリル環を形成し；

R¹は、1個～5個のR⁵基で任意選択で置換されたフェニルであり；

各R⁵は独立して、ハロゲンおよびC₁～3アルキルからなる群より選択され；そして

R²は、H、C₁～3ハロアルキルおよびC₁～4アルキルからなる群より選択される

化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目2)

Aは、飽和または部分不飽和であり、そして1個～5個のR³基で任意選択で置換されている、5員または6員の単環式ヘテロシクリルである、項目1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目3)

Aは、オキサゾリジニル、ピペリジニル、3,4-不飽和ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ-1,3-オキサジニルおよびチアゾリジニルからなる群より選択され；これらの各々は、1個～5個のR³基で任意選択で置換されている、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目4)

Aは、オキサゾリジニル、ピペリジニル、3,4-不飽和ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ-1,3-オキサジニルおよびチアゾリジニルからなる群より選択され；これらの各々は、1個または2個のR³基で任意選択で置換されており；ここでR³は、C₁～4アルキルであるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している2個のR³は、スピロまたは縮合したC₃～6のシクロアルキルまたは4員～6員のヘテロシクリル環を形成する、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容さ

10

20

30

40

50

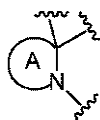
れる塩。

(項目5)

Aは、オキサゾリジニル、ピペリジニル、3,4-不飽和ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロ-1,3-オキサジニルおよびチアゾリジニルからなる群より選択され；これらの各々は、メチルで任意選択で置換されている、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目6)

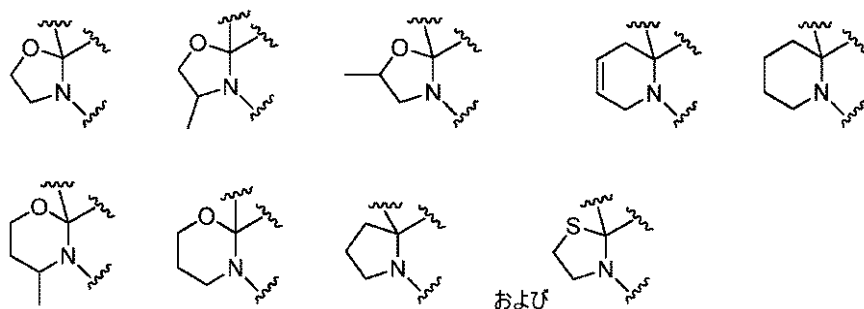
【化95】



10

は：

【化96】

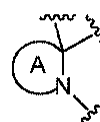


20

からなる群より選択される、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目7)

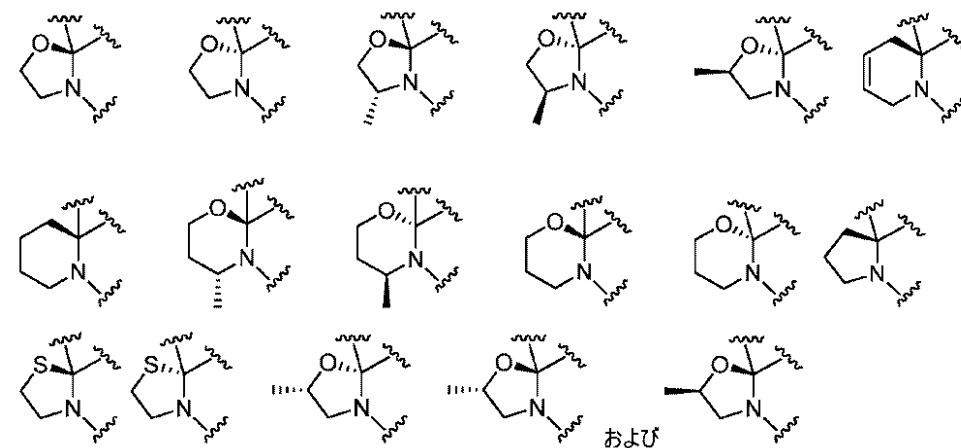
【化97】



30

は：

【化98】



40

からなる群より選択される、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目8)

A'は、C₅-6の単環式シクロアルキルおよび5員~6員の単環式ヘテロシクリルか

50

らなる群より選択され；ここで $C_5 - 6$ の単環式シクロアルキルおよび 5 員 ~ 6 員の単環式ヘテロシクリルの各々は、1 個 ~ 5 個の R^4 基で任意選択で置換されている、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 9)

A' は、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、シクロヘキシルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され；これらの各々は、1 個 ~ 5 個の R^4 基で任意選択で置換されている、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 10)

A' は、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、シクロヘキシルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され；これらの各々は、1 個または 2 個の R^4 基で任意選択で置換されており、ここで各 R^4 は独立して、 $C_1 - 4$ アルキル、ハロゲンおよびオキソからなる群より選択されるか；あるいは同じかまたは隣接する炭素原子に結合している 2 個の R^2 は、スピロまたは縮合した $C_3 - 6$ のシクロアルキルまたは 4 員 ~ 6 員のヘテロシクリル環を形成する、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 11)

A' は、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、シクロヘキシルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され；これらの各々は、 $C_3 - 6$ のシクロアルキル環と必要に応じて縮合している、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 12)

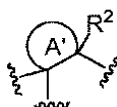
A' は、シクロペンチル、テトラヒドロフラニル、シクロヘキシルおよびテトラヒドロピラニルからなる群より選択され；これらの各々は、シクロプロピル基と必要に応じて縮合している、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 13)

R^2 は H である、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

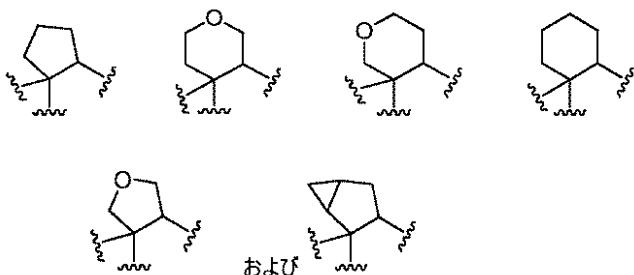
(項目 14)

【化 99】



は：

【化 100】



からなる群より選択される、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 15)

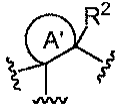
10

20

30

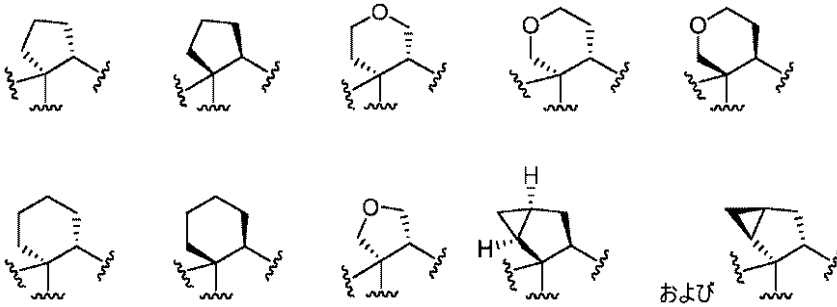
40

【化 1 0 1】



は：

【化 1 0 2】

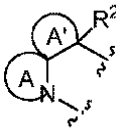


10

からなる群より選択される、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

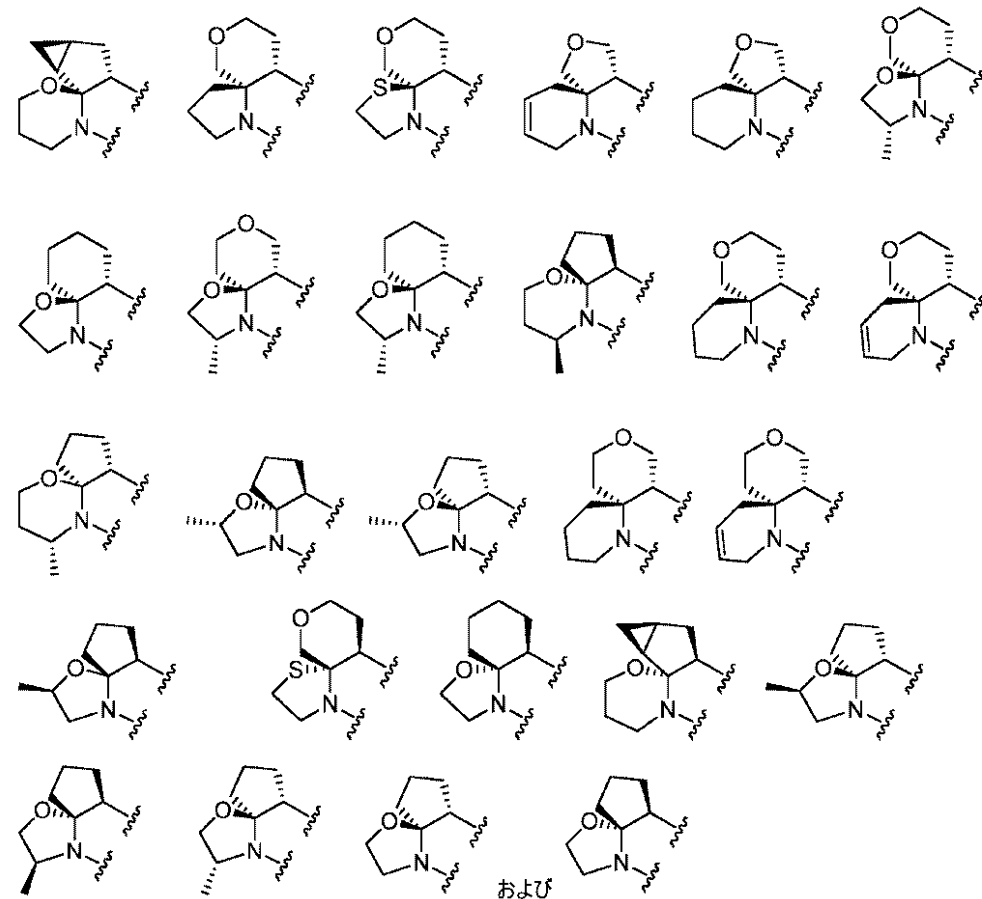
(項目 1 6)

【化 1 0 3】



は：

【化 1 0 4】



30

40

50

からなる群より選択される、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 17)

R^1 は、2 個または 3 個の R^5 基で置換されたフェニルであり、ここで各 R^5 は独立して、ハロゲンおよび C_{1-3} アルキルからなる群より選択される、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 18)

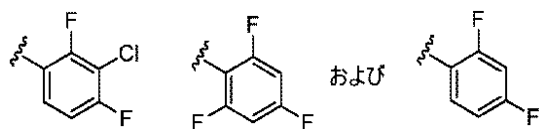
R^1 は、2 個または 3 個の R^5 基で置換されたフェニルであり、ここで各 R^5 は独立して、フルオロおよびクロロからなる群より選択される、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

(項目 19)

R^1 は：

【化 105】

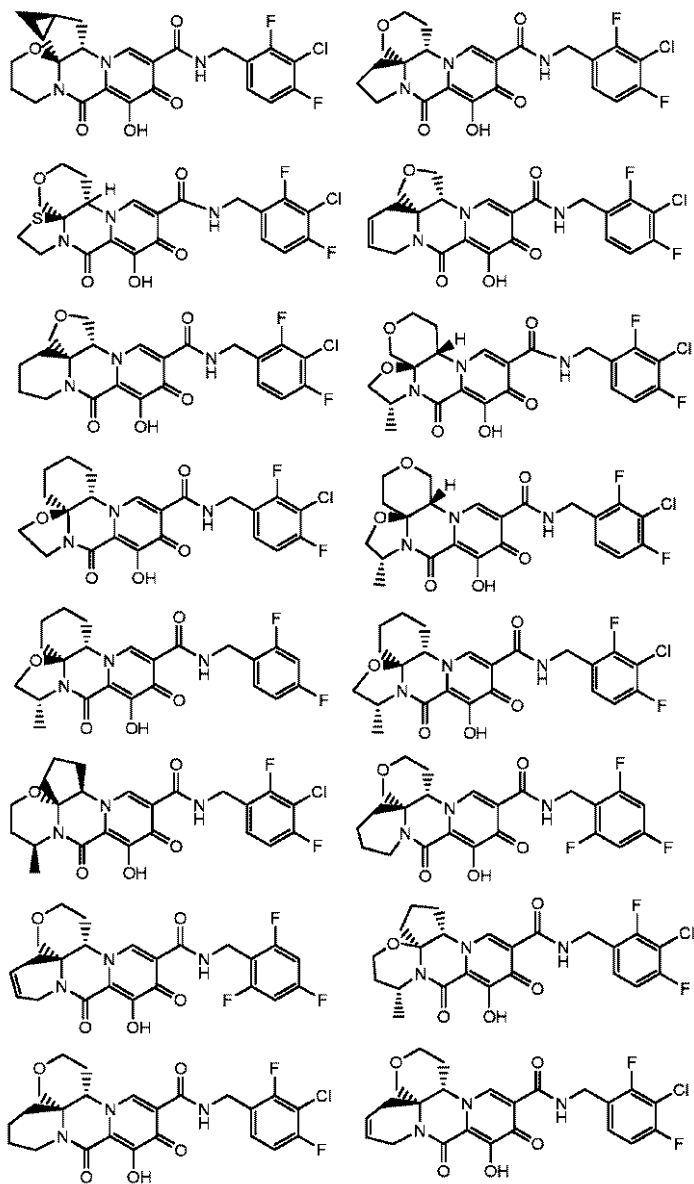


からなる群より選択される、前出の項目のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 20)

20

【化 106】

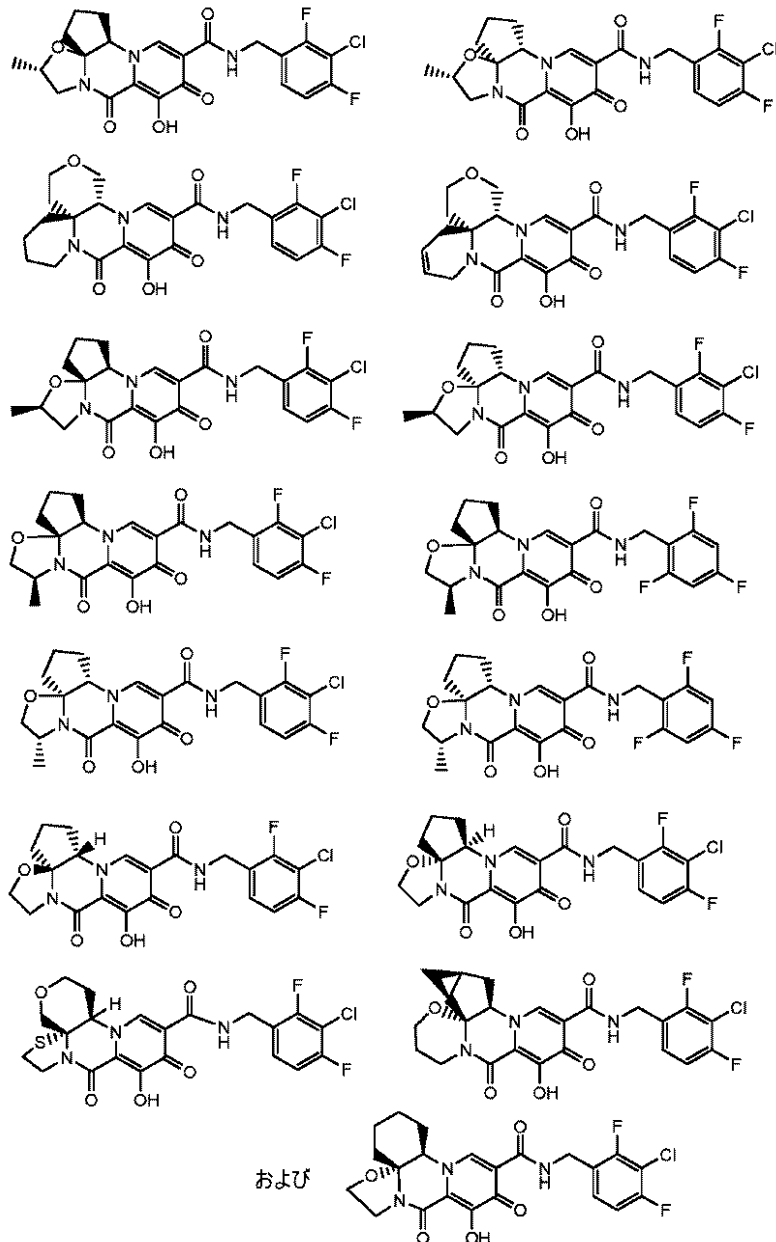


10

20

30

【化 1 0 7】



からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2 1)

項目 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される添加剤を含有する、医薬組成物。

(項目 2 2)

1 つまたは複数の追加の治療剤をさらに含有する、項目 2 1 に記載の医薬組成物。

(項目 2 3)

前記 1 つまたは複数の追加の治療剤が抗 HIV 剤である、項目 2 2 に記載の医薬組成物。

(項目 2 4)

前記 1 つまたは複数の追加の治療剤は、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼの HIV 非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼの HIV ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、およびこれらの組合せからなる群より選択される、項目 2 2 または 2 3 に記載の医薬組成物。

(項目 2 5)

アバカビルサルフェート、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマレート、テノホ

10

20

30

40

50

ビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートからなる群より選択される第1の追加の治療剤、ならびにエムトリシタピンおよびラミブジンからなる群より選択される第2の追加の治療剤をさらに含有する、項目21～24のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(項目26)

HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトに、治療有効量の項目1～20のいずれか1項に記載の化合物、または項目21～25のいずれか1項に記載の医薬組成物を投与することによる、該ヒトにおけるHIV感染を処置する方法。

(項目27)

前記ヒトに、治療有効量の1つまたは複数の追加の治療剤を投与する工程をさらに包含する、項目26に記載の方法。

(項目28)

前記1つまたは複数の追加の治療剤が抗HIV剤である、項目27に記載の方法。

(項目29)

前記1つまたは複数の追加の治療剤は、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIV非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、およびこれらの組合せからなる群より選択される、項目27または28に記載の方法。

(項目30)

アバカビルサルフェート、テノホビル、テノホビルジソプロキシルフマレート、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマレートからなる群より選択される第1の追加の治療剤、ならびにエムトリシタピンおよびラミブジンからなる群より選択される第2の追加の治療剤をさらに含有する、項目26～29のいずれか1項に記載の方法。

(項目31)

HIV感染を有するかまたは有する危険があるヒトにおいて該感染を処置するための、項目1～20のいずれか1項に記載の化合物、または項目21～25のいずれか1項に記載の医薬組成物の使用。

(項目32)

医学的療法において使用するための、項目1～20のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは項目21～25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

(項目33)

HIV感染の予防的または治療的処置において使用するための、項目1～20のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、あるいは項目21～25のいずれか1項に記載の医薬組成物。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
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 1 1
A 6 1 K 45/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/513 (2006.01)		A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/52 (2006.01)		A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/5383 (2006.01)		A 6 1 K 31/52	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)		A 6 1 K 31/5383	
		A 6 1 K 31/675	

- (72)発明者 カイ, ゼンホン 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
- (72)発明者 ジン, ハオルン
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 レザーウィズ, スコット イー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 3 3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 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

審査官 安藤 倫世

- (56)参考文献 特表2008-540343(JP,A)
国際公開第2014/100323(WO,A1)
国際公開第2015/006731(WO,A1)
国際公開第2015/006733(WO,A1)
国際公開第2015/039348(WO,A1)
国際公開第2014/200880(WO,A1)
特表2017-538713(JP,A)
国際公開第2014/099586(WO,A1)
国際公開第2014/104279(WO,A1)
JOHNS, B. A. ET AL, Carbamoyl Pyridone HIV-1 Integrase Inhibitors 3. A Diastereomeric Approach to Chiral Nonracemic Tricyclic Ring Systems and the Discovery of Dolutegravir (S/GSK1349572) and (S/GSK1265744), Journal of Medicinal Chemistry, 2013年, 56(14), 5901-5916

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB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)