

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6974331号
(P6974331)

(45) 発行日 令和3年12月1日 (2021. 12. 1)

(24) 登録日 令和3年11月8日 (2021. 11. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 2 1

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 5 0

C O 7 D 498/04 (2006. 01)

C O 7 D 498/04 1 1 6

A 6 1 K 31/55 (2006. 01)

A 6 1 K 31/55

A 6 1 K 31/553 (2006. 01)

A 6 1 K 31/553

請求項の数 58 (全 460 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-541178 (P2018-541178)
 (86) (22) 出願日 平成29年2月3日 (2017. 2. 3)
 (65) 公表番号 特表2019-508407 (P2019-508407A)
 (43) 公表日 平成31年3月28日 (2019. 3. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/016509
 (87) 国際公開番号 W02017/136727
 (87) 国際公開日 平成29年8月10日 (2017. 8. 10)
 審査請求日 令和2年1月31日 (2020. 1. 31)
 (31) 優先権主張番号 62/292, 202
 (32) 優先日 平成28年2月5日 (2016. 2. 5)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/341, 019
 (32) 優先日 平成28年5月24日 (2016. 5. 24)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 518086619
 デナリ セラピューティクス インコーポ
 レイテッド
 Denali Therapeutics
 Inc.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80, サウス サンフランシスコ, オ
 イスター ポイント ブールバード 16
 1
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸

最終頁に続く

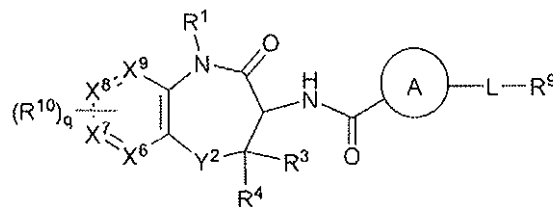
(54) 【発明の名称】 化合物、組成物及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I :

【化 1】



II

10

式中

q は、0、1、または2であり；

X⁶、X⁷およびX⁸は、それぞれ、NまたはCHであり；X⁹は、Nであり；R¹は、H、またはハロ、ヒドロキシ、重水素もしくはシアノによって任意選択的に置換されているC₁－C₆アルキルであり；Y²は、－O－または－C(R⁶)₂－であり；各R⁶は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されているC₁－C₆アルキルであり、または2つのR⁶が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₁－C

20

$_6$ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

Aは、任意選択的に置換されているヘテロアリール環、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されているアリールであり；

10

Lは、 $-C(R^8)_2-$ であり、または、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ もしくは $-NR^7-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロアリール、任意選択的に置換されているシクロアルキルまたは任意選択的に置換されているヘテロシクリル、であり；及び

20

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

但し、以下のうち少なくとも1つが生じることを条件とする：

(1) R^3 及び R^4 の少なくとも1つが、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

30

(2) Lは、非存在もしくは $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8 は、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルもしくはハロであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(3) Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり；一方の R^6 が、水素、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、他方の R^6 が、ハロもしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(4) Y^2 は、 $-O-$ であり；Aは、ハロまたはシアノによって置換されており；あるいはAは、チアゾリルまたは3-もしくは4-員環である；または

40

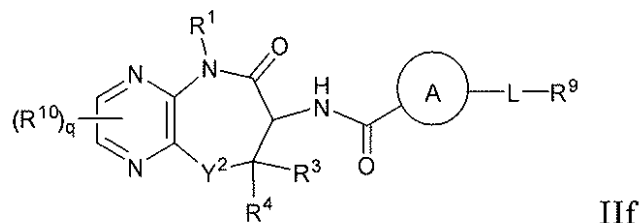
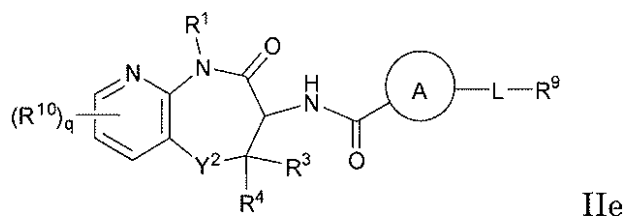
(5) R^1 は、ハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_2-C_6 アルキルである；

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項2】

化合物が、式 (I I e) または (I I f)：

【化 2】



式中

q は、0、1、または2であり；

R^1 は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

Y^2 は、 $-O-$ 、または $-C(R^6)_2-$ であり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、 $-C(R^8)_2-$ であり、または、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ もしくは $-NR^7-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロアリール、任意選択的に置換されているシクロアルキルまたは任意選択的に置換されているヘテロシクリルであり；及び

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

の化合物である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項3】

化合物が、式 (IIIf-1) または (IIe-1)：

10

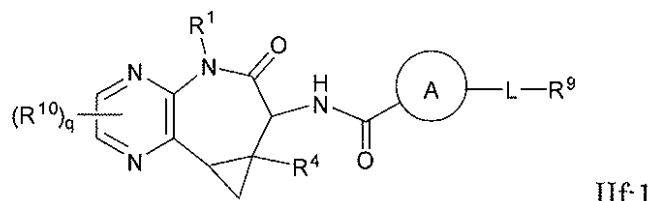
20

30

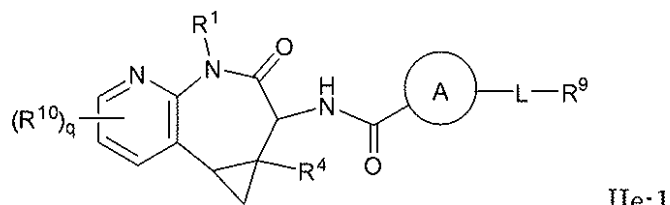
40

50

【化 3】



IIIf-1



IIe-1

式中

q は、0、1、または2であり；

R¹は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されているC₁－C₆アルキルであり；

R⁴は、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されているC₁－C₆アルキルであり；

Aは、任意選択的に置換されているヘテロアリール環、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているシクロアルキルまたは任意選択的に置換されているヘテロシクリルであり；

Lは、－C(R⁸)₂－であり、または、非存在、－O－、－S－、－S(O)－、－S(O)₂－もしくは－NR⁷－であり；

R⁷は、H、または任意選択的に置換されているC₁－C₆アルキルであり；

各R⁸は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されているC₁－C₆アルキルであり、または2つのR⁸が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R⁹は、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロアリール、任意選択的に置換されているシクロアルキルまたは任意選択的に置換されているヘテロシクリルであり；及び

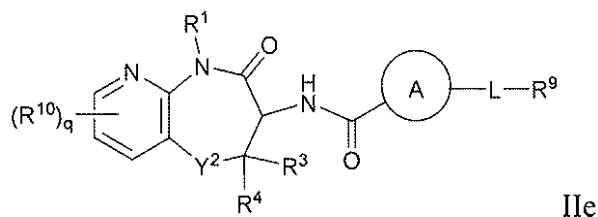
各R¹⁰は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

の化合物である、請求項2に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項4】

化合物が、式(IIe)：

【化 4】



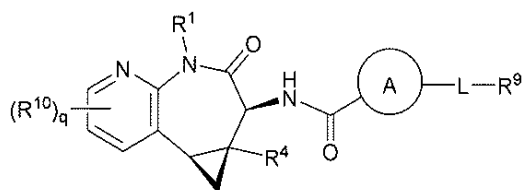
IIe

の化合物である、請求項2に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

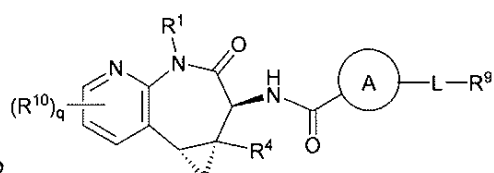
【請求項 5】

化合物が、式 (I I e-2)、(I I e-3)、(I I e-4)、(I I e-5) または (I I e-6) :

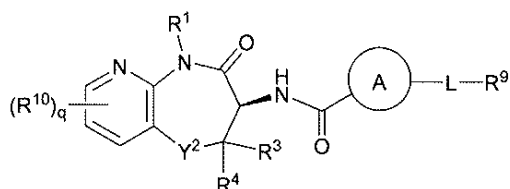
【化 5】



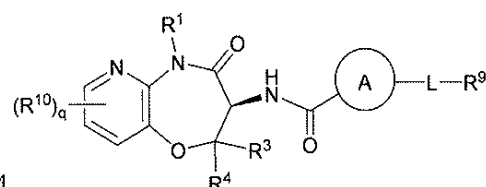
I I e-2



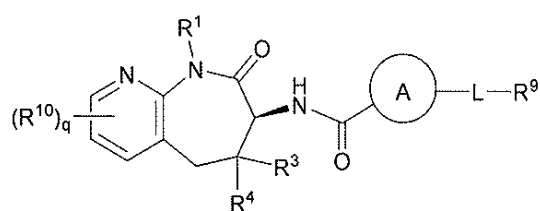
I I e-3



I I e-4



I I e-5



I I e-6

の化合物である、請求項 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項 6】

化合物が、式 (I I e-2) または (I I e-4) の化合物である、請求項 5 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項 7】

化合物が、式 (I I f) の化合物である、請求項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項 8】

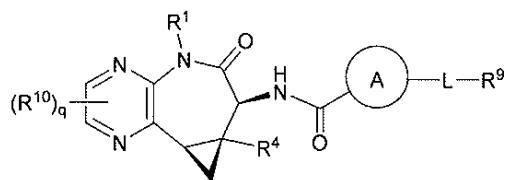
化合物が、式 (I I f-2)、(I I f-3)、(I I f-4)、(I I f-5) または (I I f-6) :

10

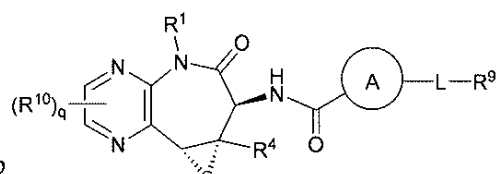
20

30

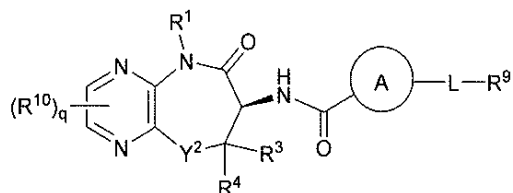
【化 6】



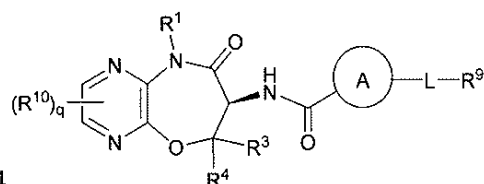
IIf-2



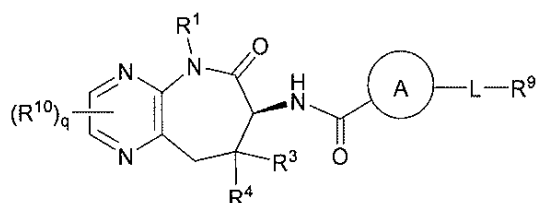
IIf-3



IIf-4



IIf-5



IIf-6

の化合物である、請求項 7 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

20

【請求項 9】

A 環は、任意選択的に置換されているヘテロアリール環である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

A 環は、任意選択的に置換されている 5 員環のヘテロアリール環である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

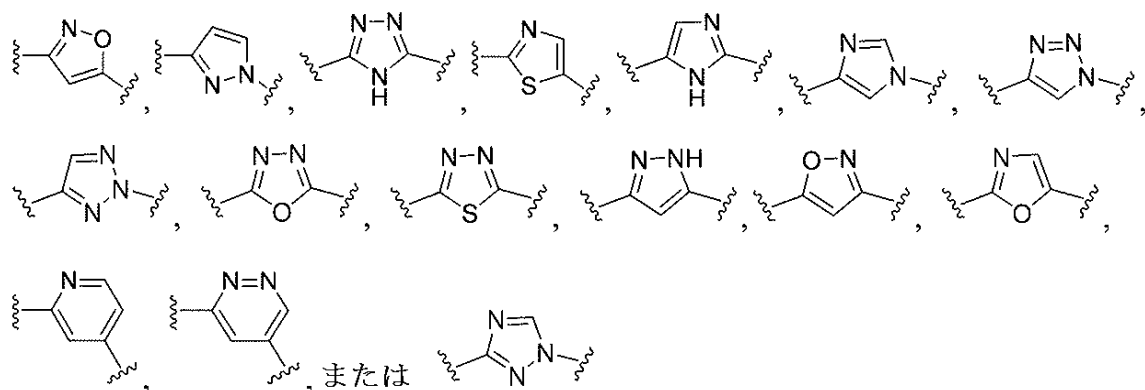
A 環は、フェニルである、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

A 環は：

30

【化 7】



40

式中、各環は、ハロ、シアノもしくは $C_1 - C_6$ アルキルによって任意選択的に置換されている、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

A は、フェニル、フェニルベンゾ [d] チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [1, 2-b] ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、イミダゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、シクロ

50

ブチル、シクロプロピル、またはアゼチジニルである、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

A は、ピラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリルまたはトリアゾリルである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

A は、オキサジアゾリルである、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 16】

A は、トリアゾリルである、請求項 13 に記載の化合物。

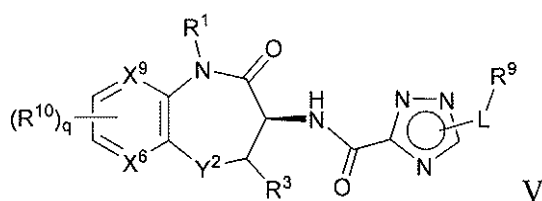
【請求項 17】

L は、 $-C(R^8)_2-$ である、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

式 V：

【化 8】



式中

q は、0、1、または 2 であり；

X^6 は、N または CR^{14} であり；

X^9 は N であり；

R^1 は、H または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

Y^2 は、 $-O-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

R^3 は、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

L は、 $-C(R^8)_2-$ であり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

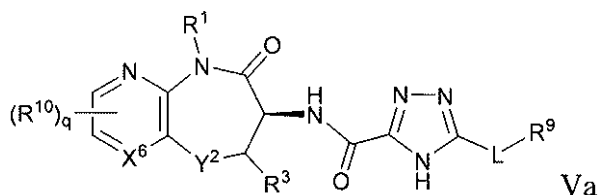
各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキル、任意選択的に置換されているヘテロアリール、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルコキシ、または $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルであり；及び

各 R^{14} は、独立して、H、シアノ、ハロ、任意選択的にハロで置換されている C_1-C_3 アルキル、または任意選択的にハロで置換されている C_1-C_3 アルコキシである；
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項 19】

式 V の化合物は、式 V a :

【化 9】



で表される、請求項 18 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。 10

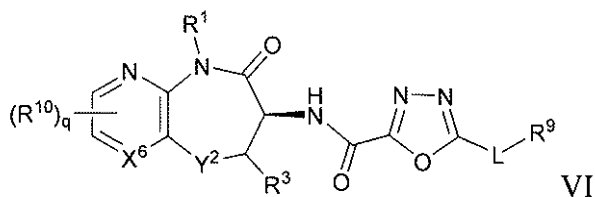
【請求項 20】

R¹⁴ は、H、シアノ、ハロ、または 1～3 個のフルオロもしくはオキソで任意選択的に置換されているメチルである、請求項 18 または 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

式 VI :

【化 10】



式中

q は、0、1、または 2 であり；

X⁶ は、N または C R¹⁴ であり；

R¹ は、H または任意選択的に置換されている C₁–C₆ アルキルであり；

Y² は、–O– または –C (R⁶)₂– であり；

各 R⁶ は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C₁–C₆ アルキルであり； 30

R³ は、H、ハロ、任意選択的に置換されている C₁–C₆ アルキルであり、または R³ 及び R⁶ が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

L は、–C (R⁸)₂– であり；

各 R⁸ は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C₁–C₆ アルキルであり、または 2 つの R⁸ は、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R⁹ は、任意選択的に置換されているアリールであり； 40

各 R¹⁰ は、独立して、ハロ、任意選択的に置換されている C₁–C₆ アルキル、任意選択的に置換されているヘテロアリール、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているシクロアルキル、または任意選択的に置換されている C₁–C₆ アルコキシであり；及び

R¹⁴ は、水素、シアノ、ハロ、ハロもしくはオキソによって任意選択的に置換されている C₁–C₃ アルキル、またはハロもしくはオキソによって任意選択的に置換されている C₁–C₃ アルコキシである；

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項 22】

50

X^6 は CR^{14} である、請求項19～21のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項23】

X^6 はNである、請求項19～21のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項24】

R^{14} は水素である、請求項21～23のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項25】

R^1 は C_1-C_6 アルキルである、請求項1～24のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項26】

R^1 はメチルである、請求項25に記載の化合物。

【請求項27】

Y^2 はOである、請求項1～2及び4～26のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項28】

R^3 は、水素またはフルオロである、請求項1～2及び4～26のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項29】

R^3 は水素である、請求項28に記載の化合物。

【請求項30】

R^3 及び R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルを形成している、請求項1～2及び4～26のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項31】

R^3 及び R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロプロピル環を形成している、請求項30に記載の化合物。

【請求項32】

R^4 は、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルである、請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項33】

R^4 はメチルである、請求項32に記載の化合物。

【請求項34】

R^4 はHである、請求項32に記載の化合物。

【請求項35】

Lは、 $-C(R^8)_2-$ であり；各 R^8 は、独立して、Hであり、または2つの R^8 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルを形成する、請求項1～34のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項36】

Lは、 $-C(R^8)_2-$ であり、および、2つの R^8 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル環を形成する、請求項35に記載の化合物。

【請求項37】

Lは、 $-C(R^8)_2-$ であり、および、2つの R^8 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成する、請求項36に記載の化合物。

【請求項38】

Lは CH^2 である、請求項1～37のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項39】

R^9 は、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロアリール、または任意選択的に置換されているシクロアルキルである、請求項1～38のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項40】

R^9 は、フェニル、ジヒドロインデニル、ピリジル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3-シアノ-4-フルオロフェニル、ま

10

20

30

40

50

たは5-フルオロピリジン-3-イルである、請求項3 9に記載の化合物。

【請求項4 1】

R⁹は、任意選択的に置換されているアリールである、請求項3 9に記載の化合物。

【請求項4 2】

R⁹は、ハロ、シアノ、またはハロによって任意選択的に置換されているC₁-C₆アルキルの1つまたはそれ以上によって任意選択的に置換されているフェニルである、請求項4 1に記載の化合物。

【請求項4 3】

R⁹は、1つから2つのハロによって任意選択的に置換されているフェニルである、請求項4 2に記載の化合物。

10

【請求項4 4】

R⁹は、任意選択的に置換されているピリジル、フェニル、または2, 3-ジヒドロ-1H-インデニルである、請求項1 ~ 3 9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項4 5】

各R¹⁰は、独立して、ハロである、請求項1 ~ 4 4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項4 6】

各R¹⁰は、独立して、フルオロである、請求項4 5に記載の化合物。

【請求項4 7】

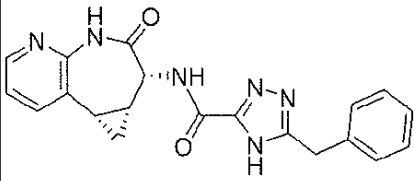
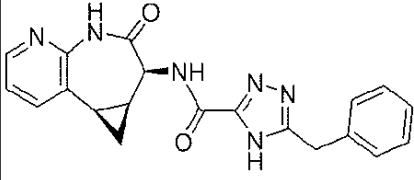
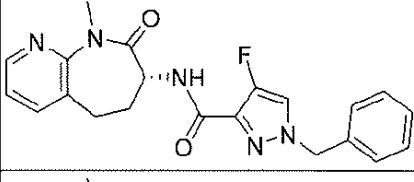
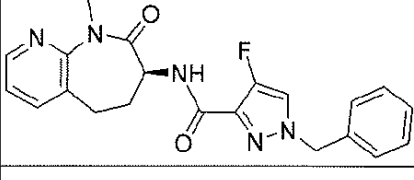
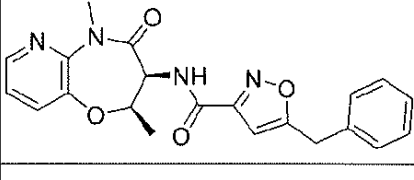
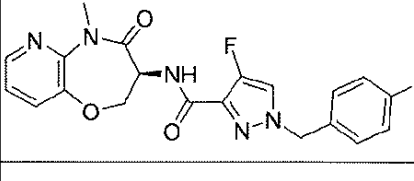
qは2である、請求項1 ~ 4 6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項4 8】

以下の：

20

【表 1】

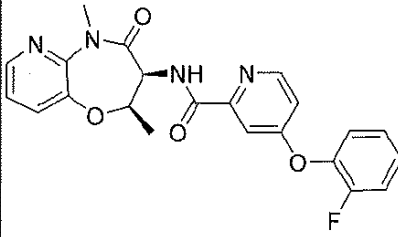
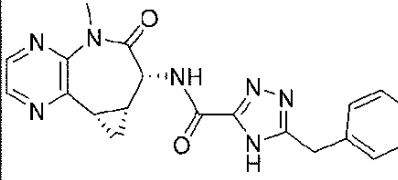
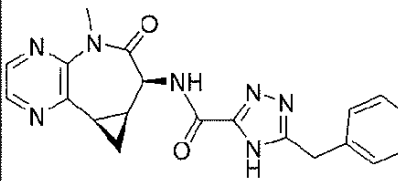
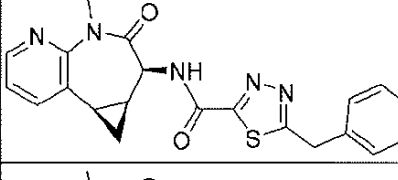
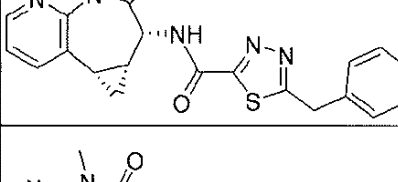
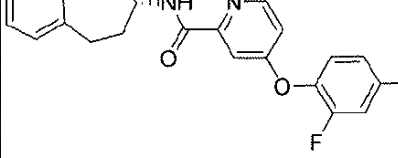
番号	構造	番号	構造
		110A	
		110B	
		111A	
		111B	
		112	
		115	

10

20

30

【表 2】

番号	構造	番号	構造
		117	
		119A	
		119B	
		120A	
		120B	
		121A	

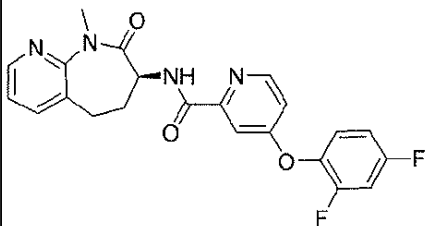
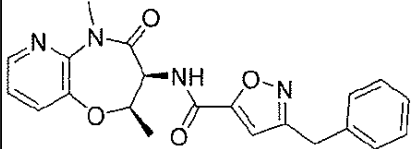
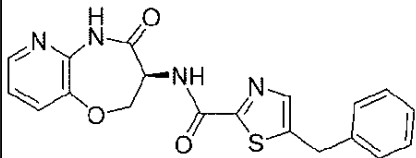
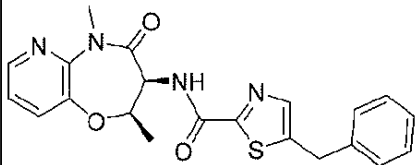
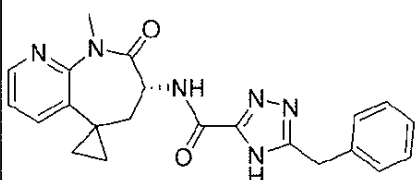
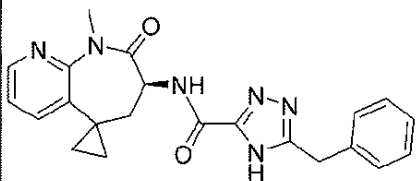
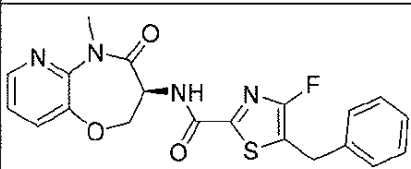
10

20

30

40

【表 3】

番号	構造	番号	構造
		121B	
		122	
		123	
		124	
		125A	
		125B	
		126	

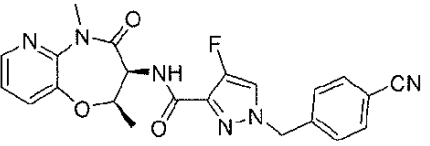
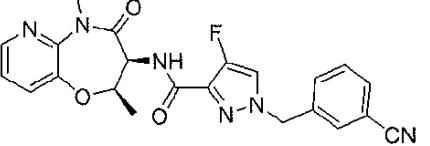
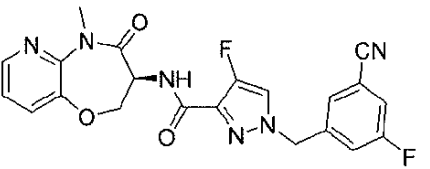
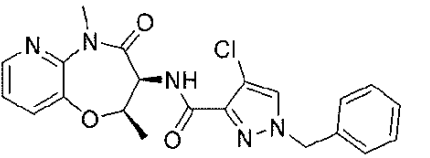
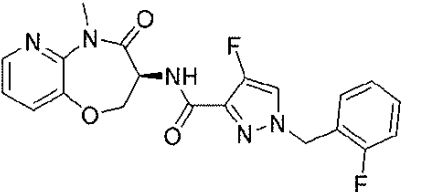
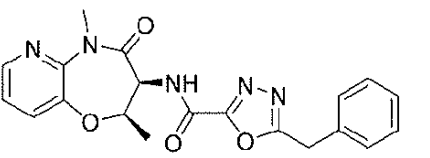
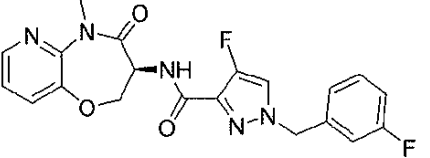
10

20

30

40

【表 4】

番号	構造	番号	構造
		127	
		128	
		130	
		132	
		133	
		134	
		135	

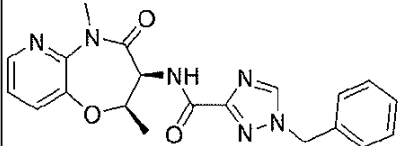
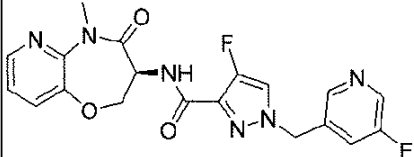
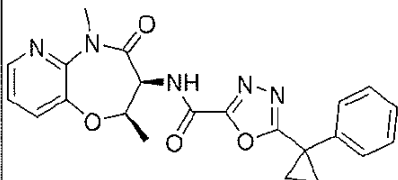
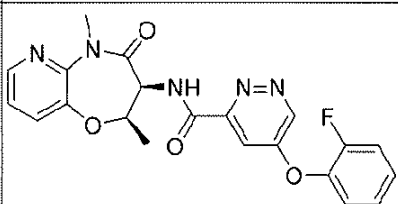
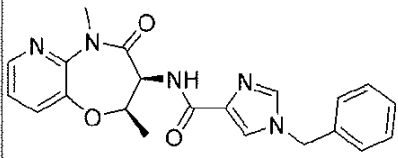
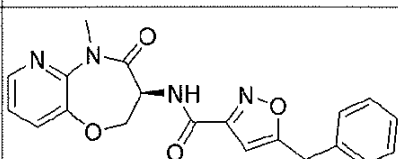
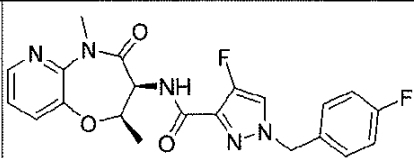
10

20

30

40

【表 5】

番号	構造	番号	構造
		136	
		137	
		138	
		139	
		140	
		142	
		143	

10

20

30

40

【表 6】

番号	構造	番号	構造
		144	
		145A	
		145B	
		146	
42		147	
		148A	
		148B	
		149	

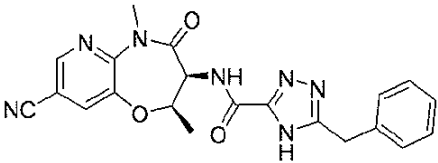
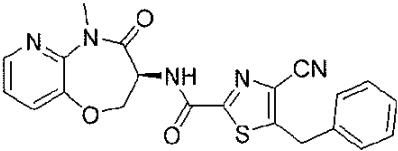
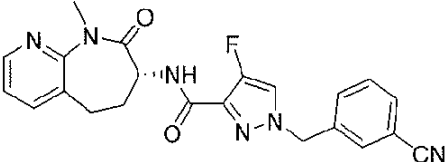
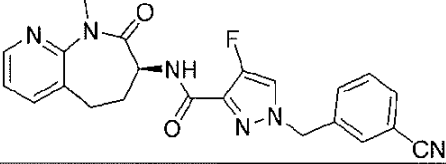
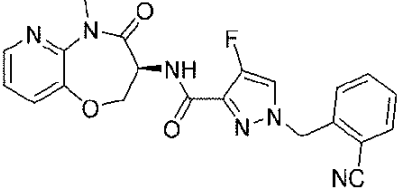
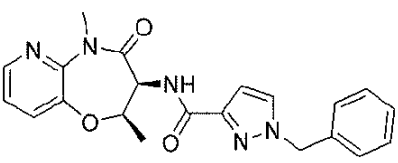
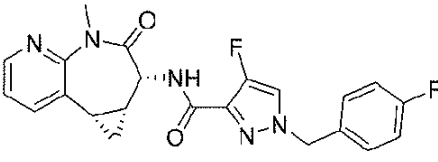
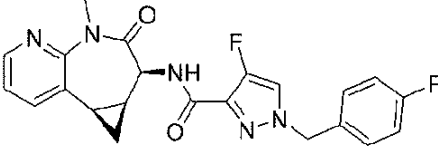
10

20

30

40

【表 7】

番号	構造	番号	構造
		150	
		151	
		152A	
		152B	
		153	
		155	
		156A	
		156B	

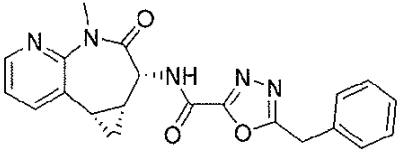
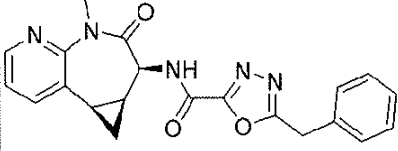
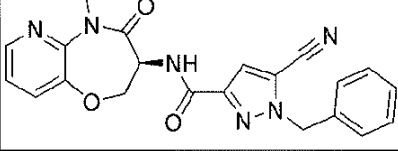
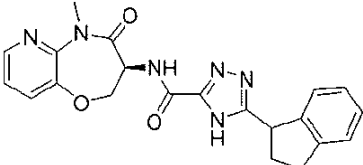
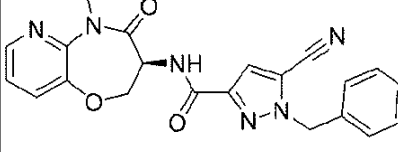
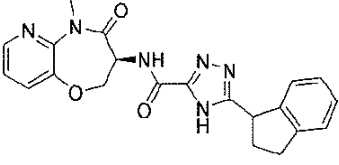
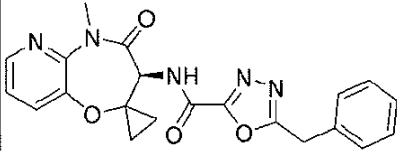
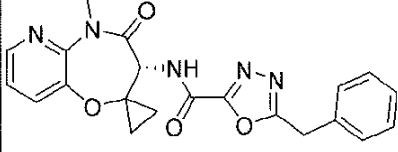
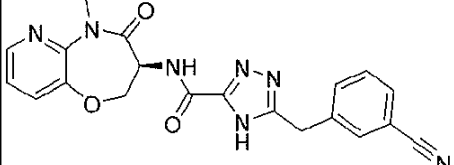
10

20

30

40

【表 8】

番号	構造	番号	構造
		157A	
		157B	
		158	
54A	 ジアステレオマー 1	159	
54B	 ジアステレオマー 2	160A	
		160B	
		161	

10

20

30

40

【表 9】

番号	構造	番号	構造
57		162	
		165	
		166	
		167	
		168	
62		169	
63			

10

20

30

40

【表 10】

番号	構造	番号	構造
		171	
66		172	
		173	
		174	
		175	
		177A	

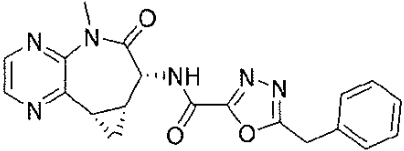
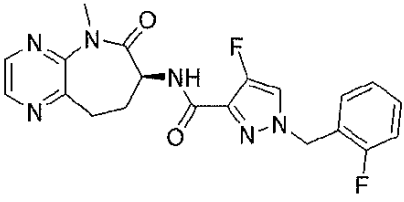
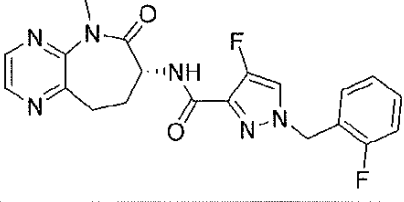
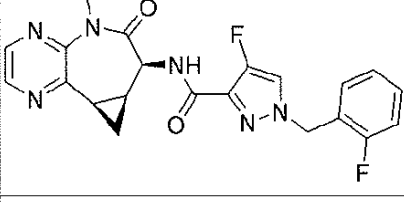
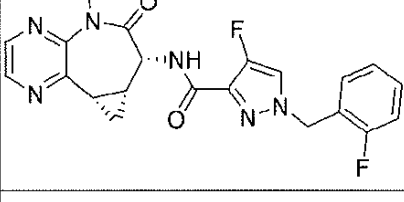
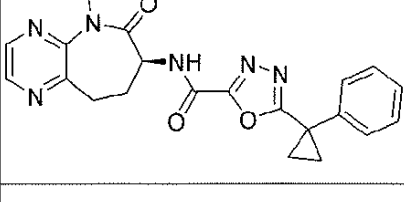
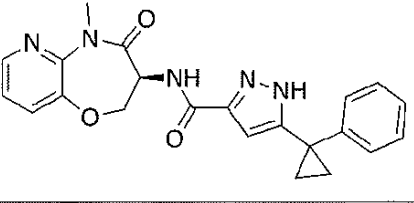
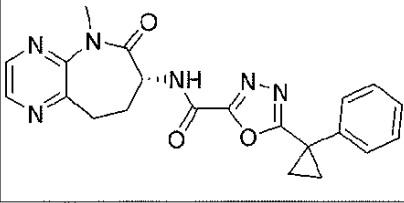
10

20

30

40

【表 1 1】

番号	構造	番号	構造
		177B	
		178A	
		178B	
		179A	
		179B	
		180A	
73		180B	

10

20

30

40

【表 1 2】

番号	構造	番号	構造
74			
75A			
75B		182A	
76		182B	
77			
		184	
80A			

10

20

30

40

【表 1 3】

番号	構造	番号	構造
80B		186	
81A		187	
81B		188	
82A		189	
82B		190	
		191	
		192	
85		194	

10

20

30

40

【表 1 4】

番号	構造	番号	構造
86		195	
		196	
		197	
		198	
		199	
		201	
91		202	
92		203	

【表 1 5】

番号	構造	番号	構造
93		204	
94			
95			
96		207	
97		208	
98A		209	
98B			

10

20

30

40

【表 16】

番号	構造	番号	構造
99			
100A			
100B		213	
		215	
102A			
第 1 溶出異性体			
102B		217	
第 2 溶出異性体			

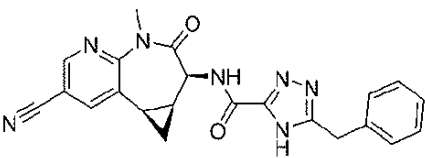
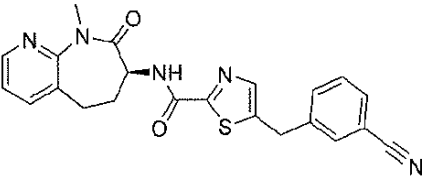
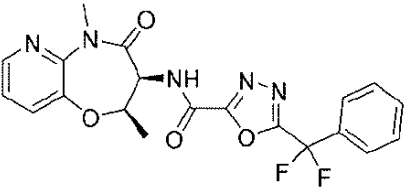
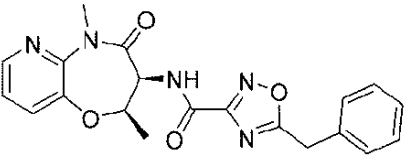
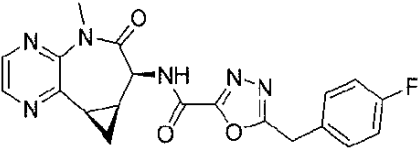
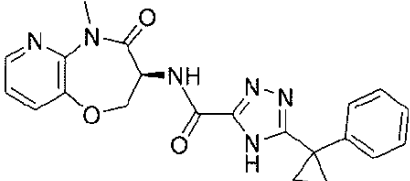
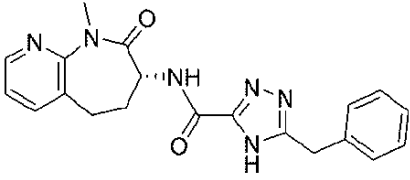
10

20

30

40

【表 17】

番号	構造	番号	構造
		218	
		219	
		221	
		222	
		223	
106			
107A			

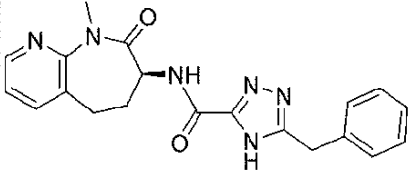
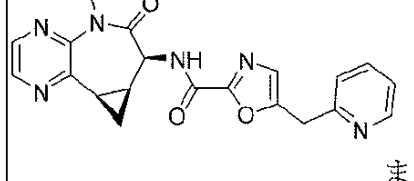
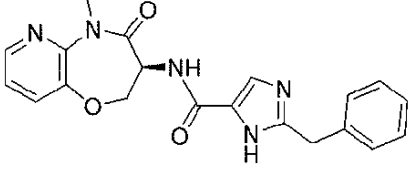
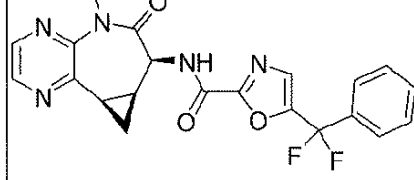
10

20

30

40

【表 18】

番号	構造	番号	構造
107B		226	 または
108		227	 または

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可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

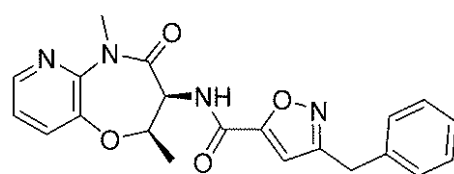
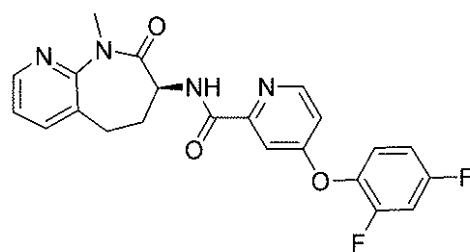
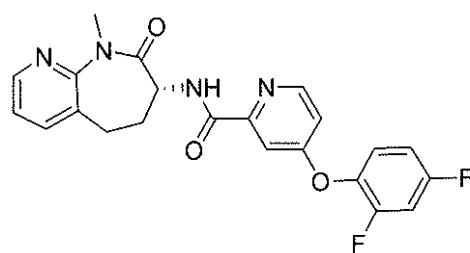
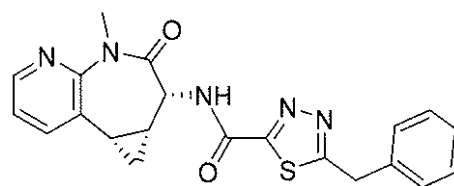
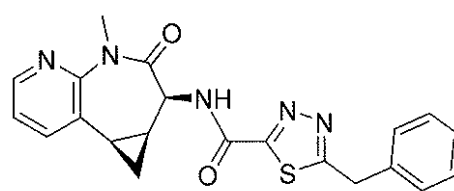
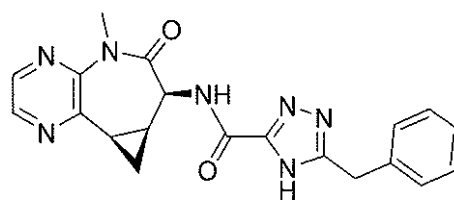
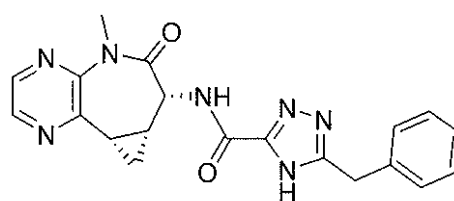
【請求項 49】

以下の：

10

20

【化 1 1】



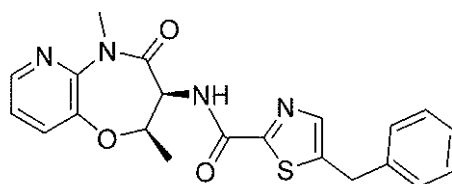
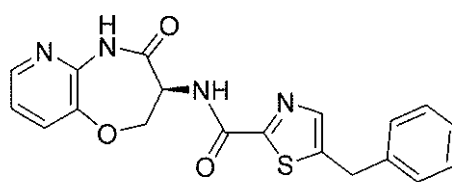
10

20

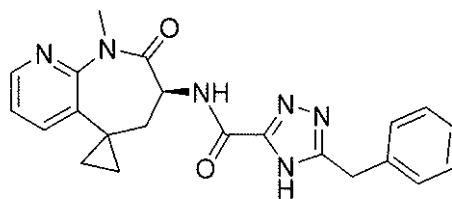
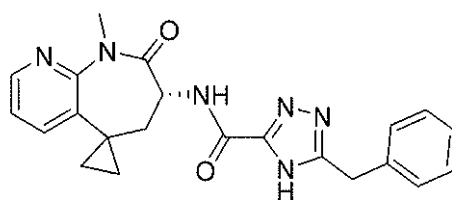
30

40

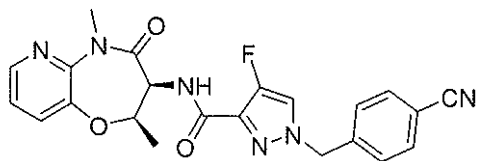
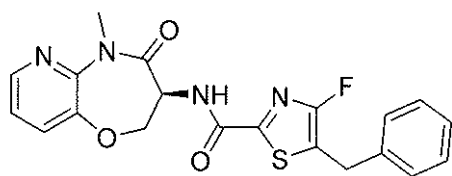
【化 1 2】



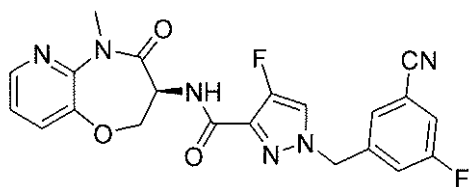
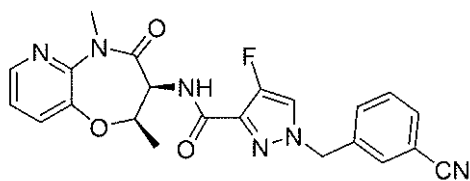
10



20

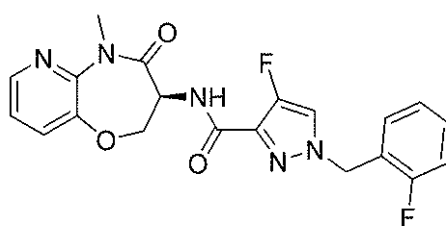
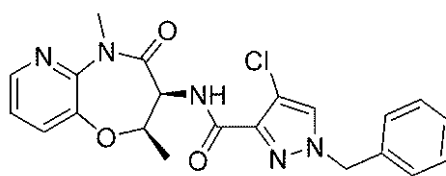


30

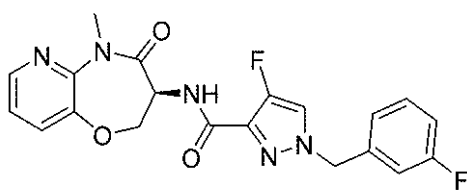
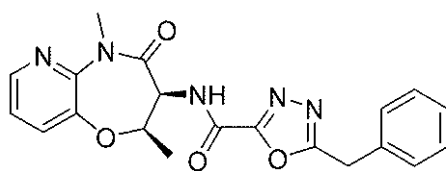


40

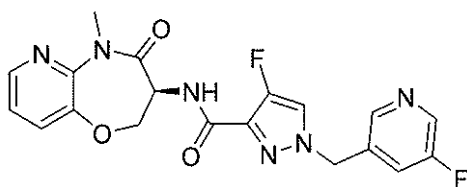
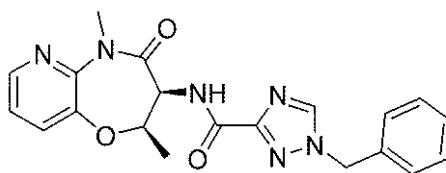
【化 1 3】



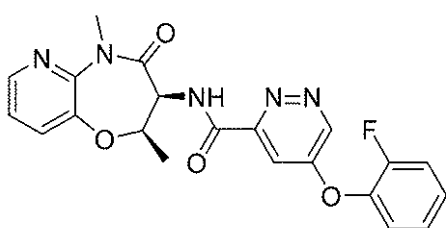
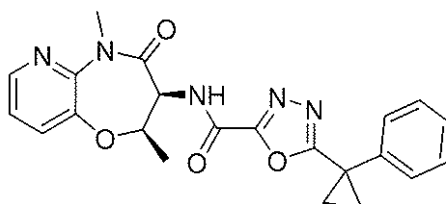
10



20

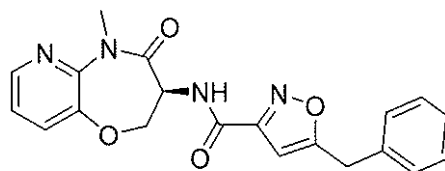
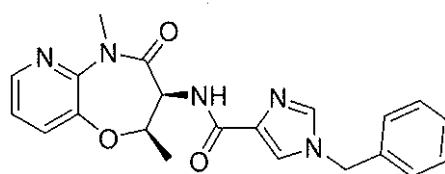


30

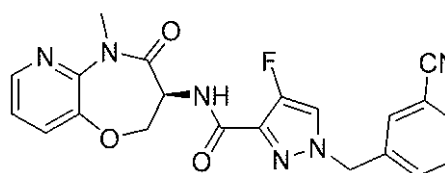
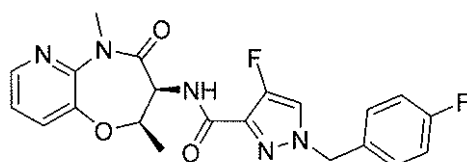


40

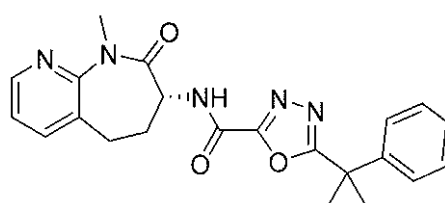
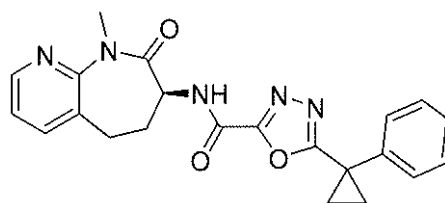
【化 1 4】



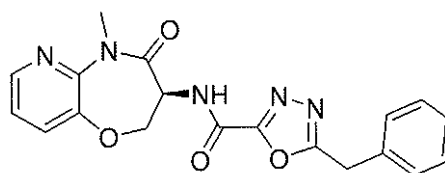
10



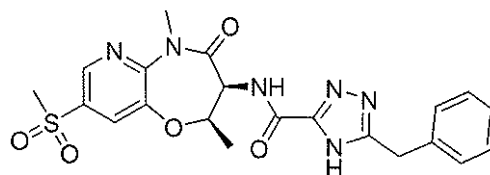
20



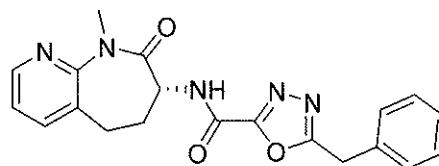
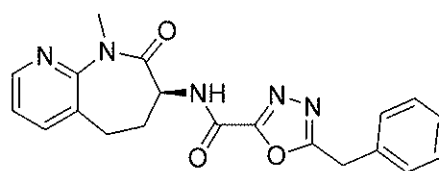
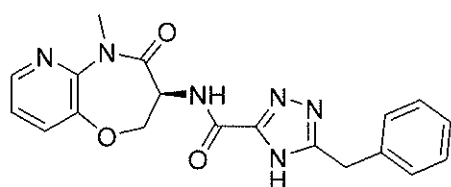
30



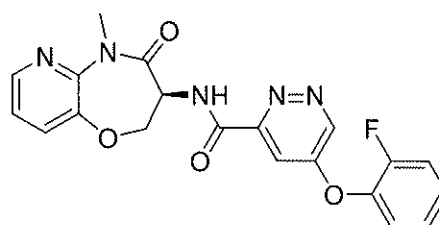
40



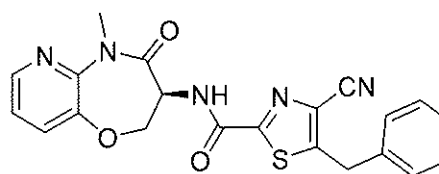
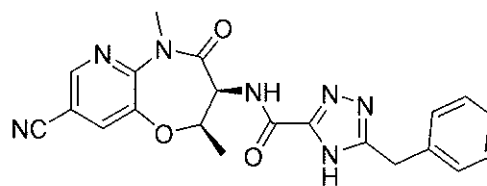
【化 1 5】



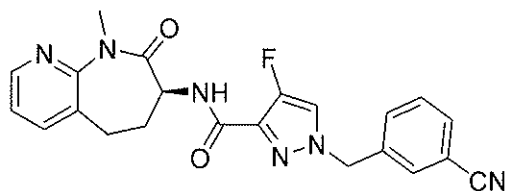
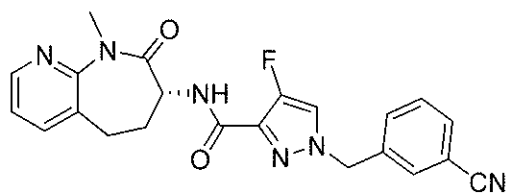
10



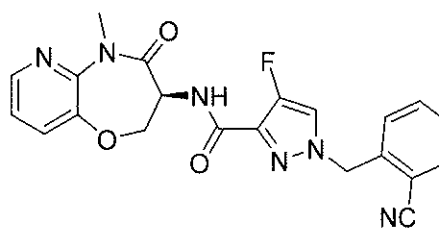
20



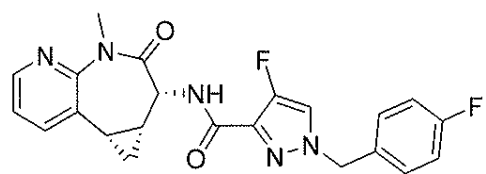
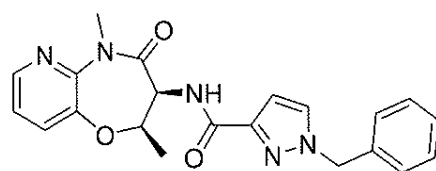
30



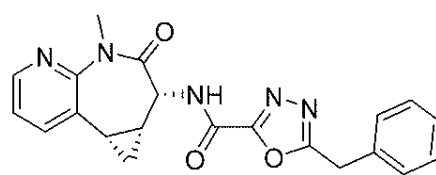
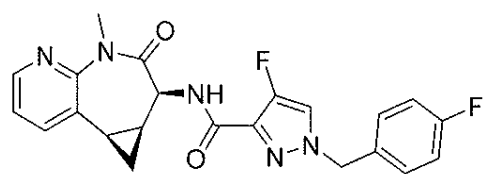
40



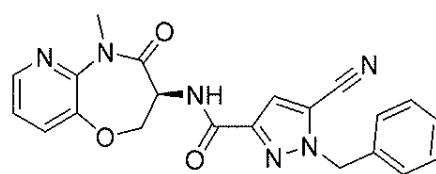
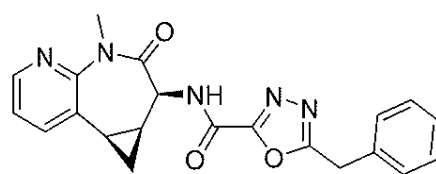
【化 1 6】



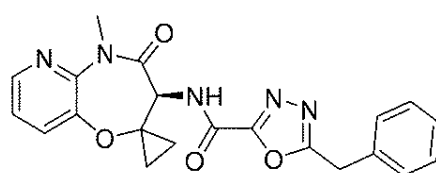
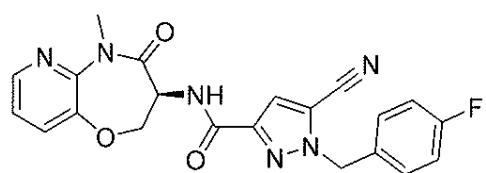
10



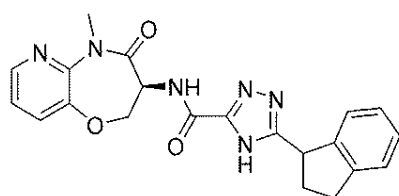
20



30

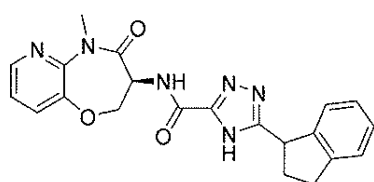


40

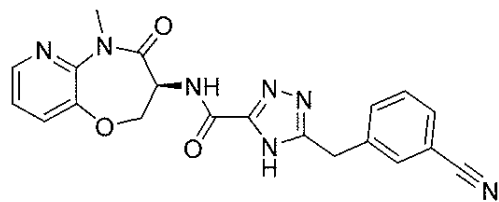
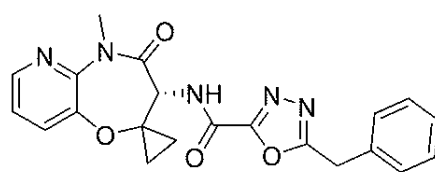


ジアステレオマー 1

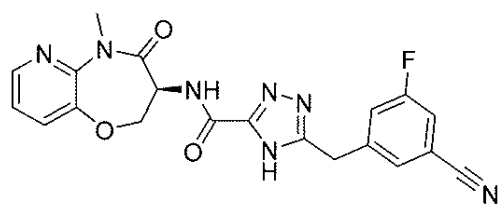
【化 1 7】



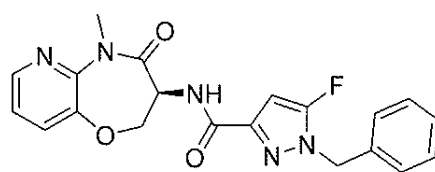
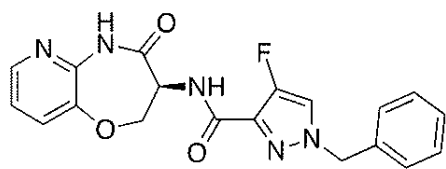
ジアステレオマー 2



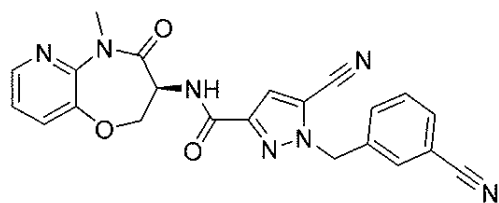
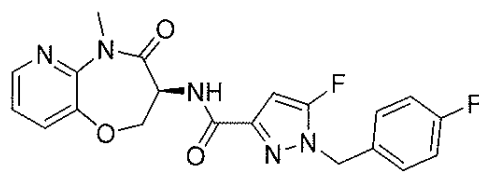
10



20

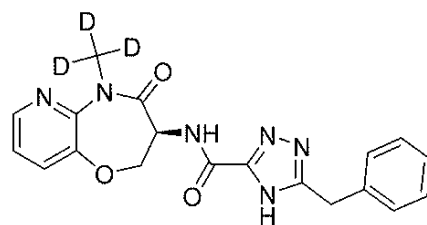
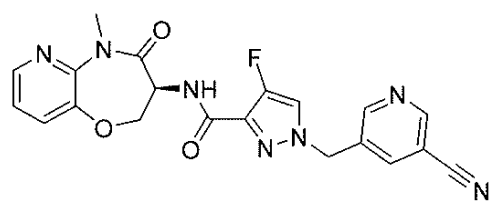


30

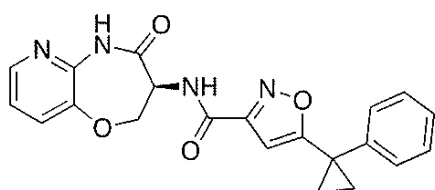


40

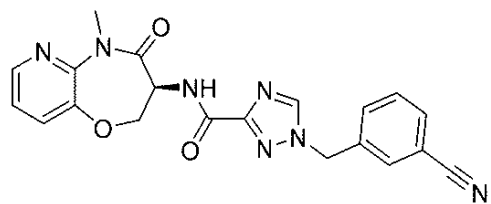
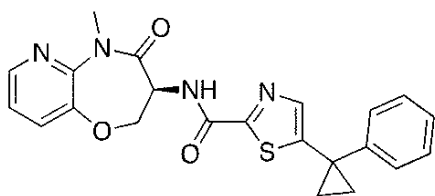
【化 1 8】



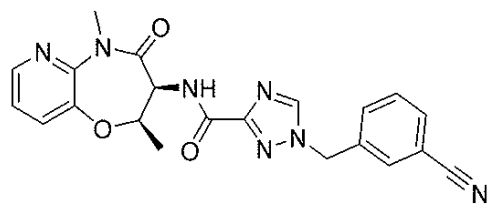
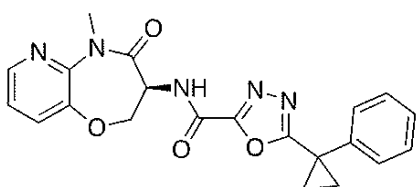
10



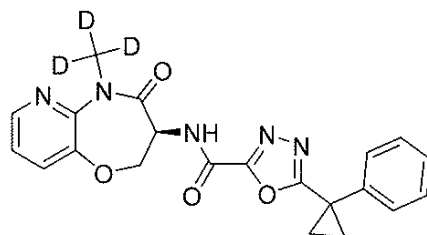
20



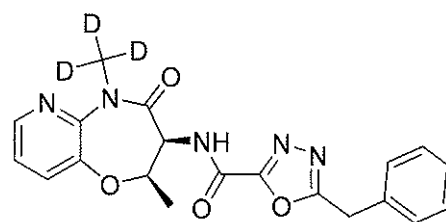
30



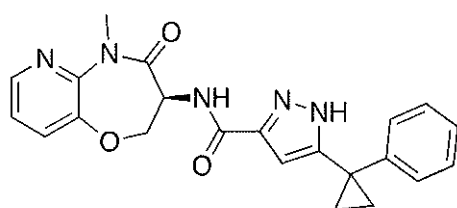
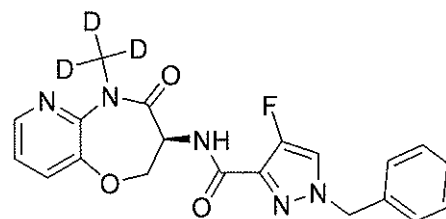
40



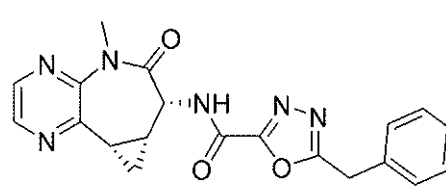
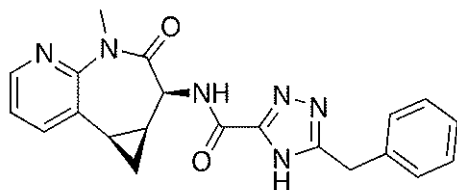
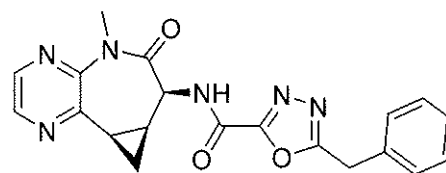
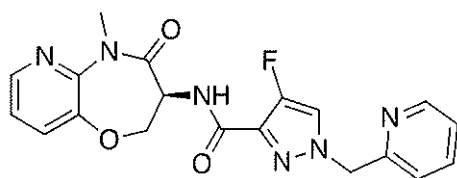
【化 1 9】



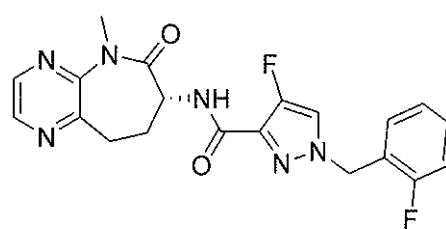
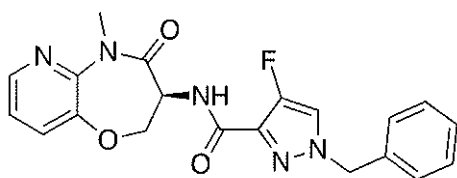
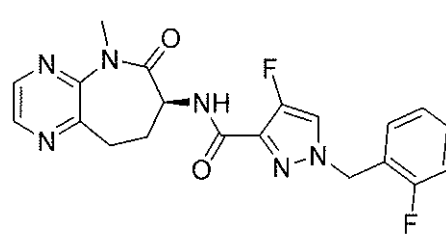
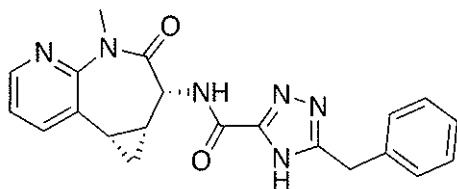
10



20

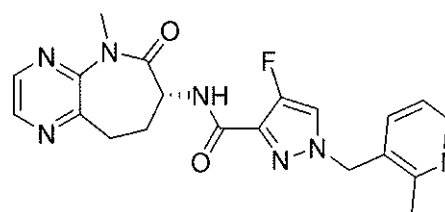
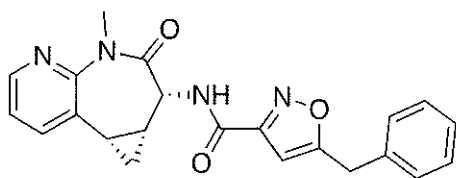
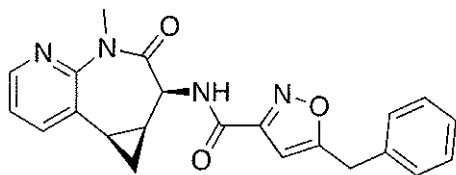
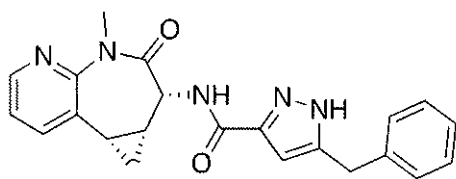
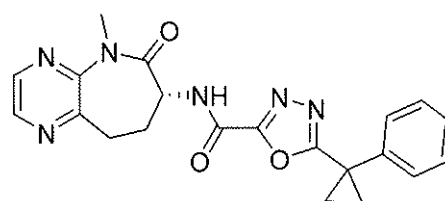
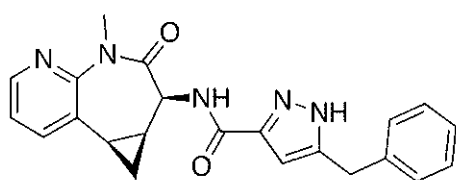
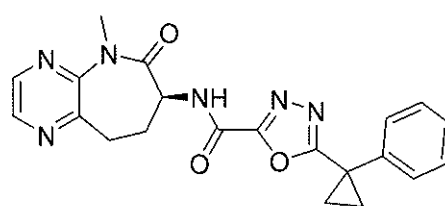
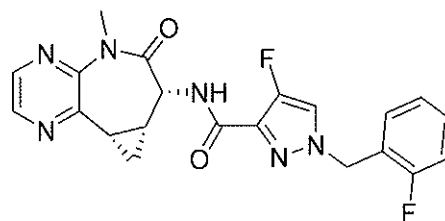
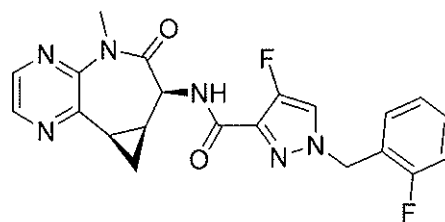
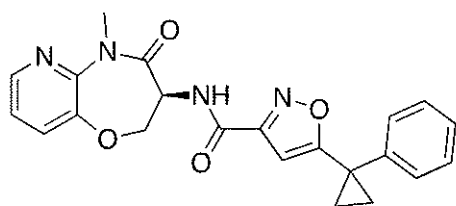


30



40

【化 20】



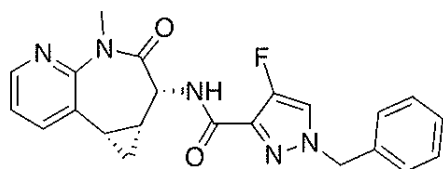
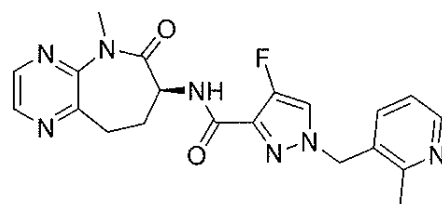
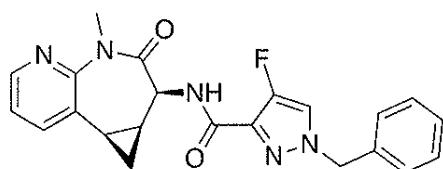
10

20

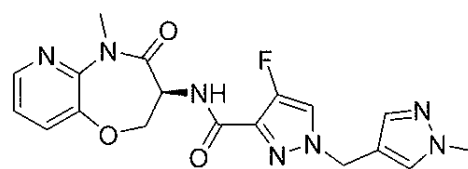
30

40

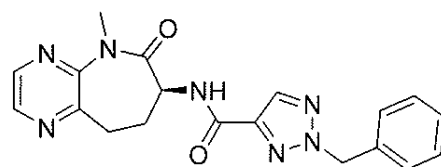
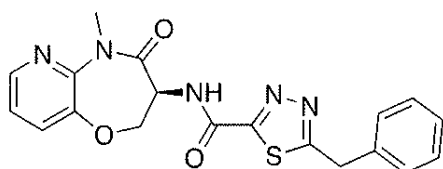
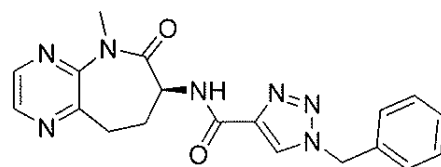
【化 2 1】



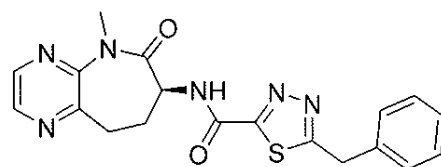
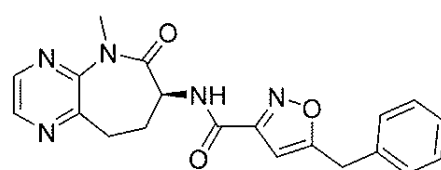
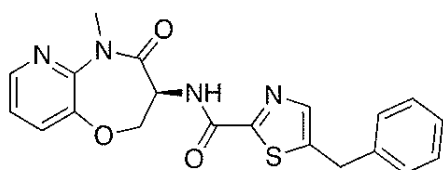
10



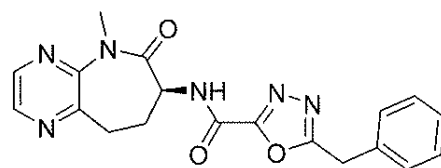
20



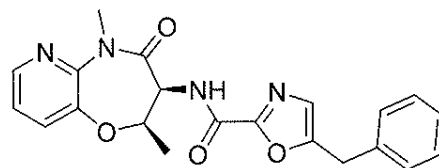
30



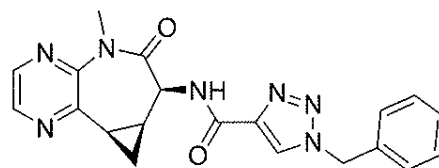
40



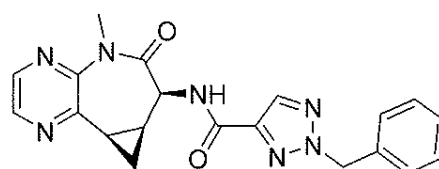
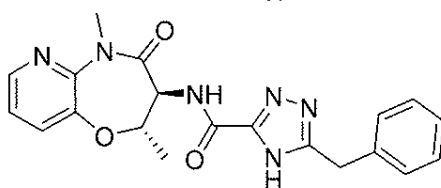
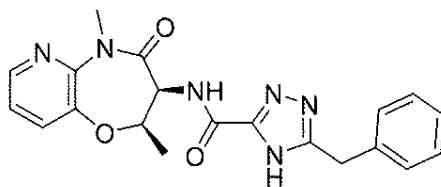
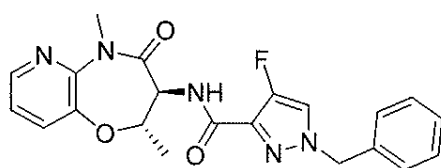
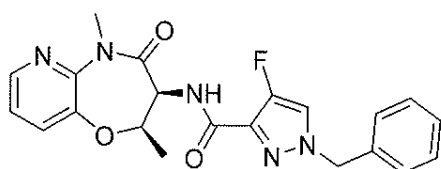
【化 2 2】



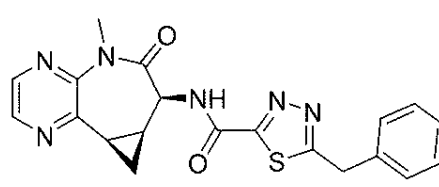
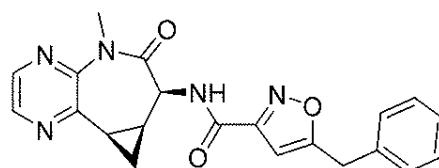
10



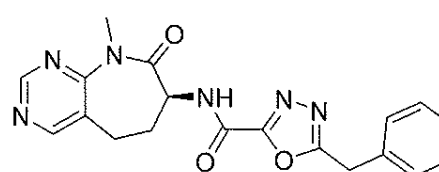
20



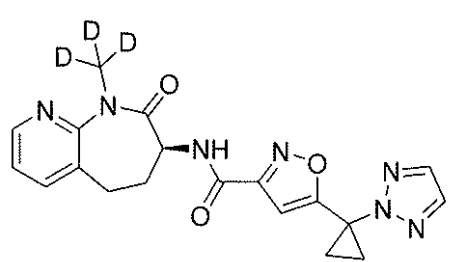
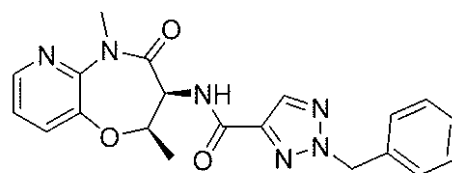
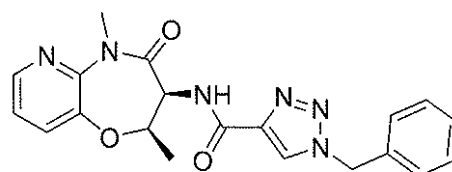
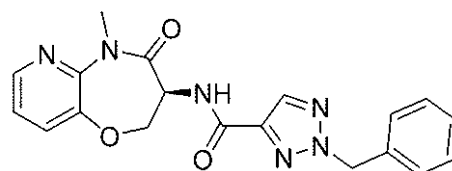
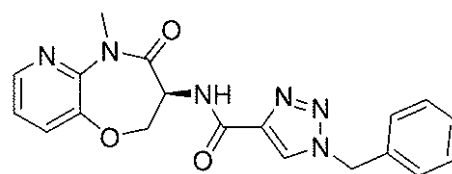
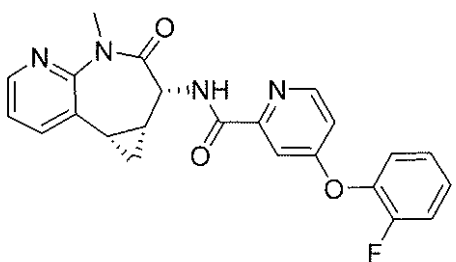
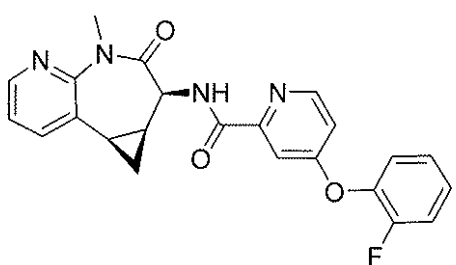
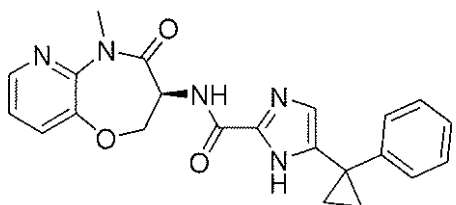
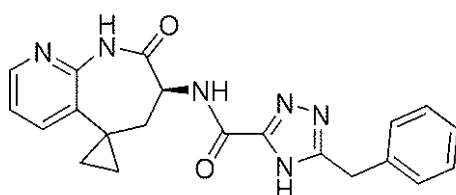
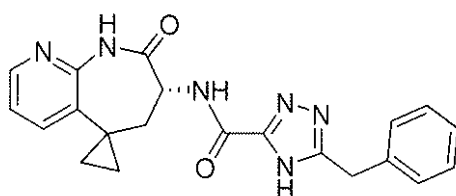
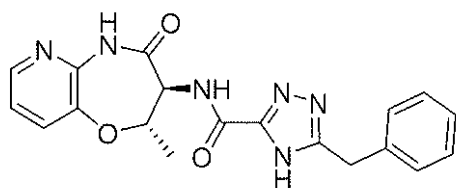
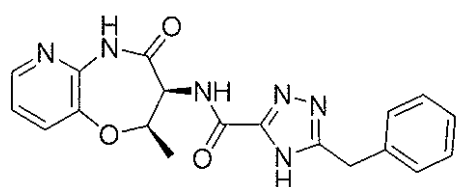
30



40



【化 2 3】



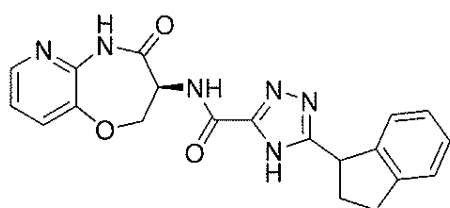
10

20

30

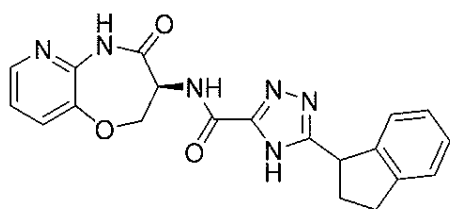
40

【化 2 4】

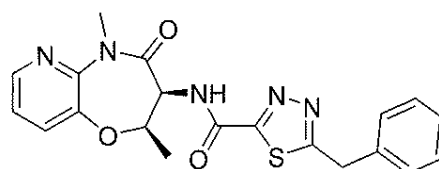
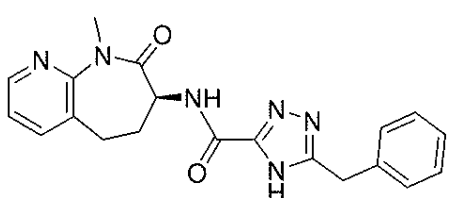
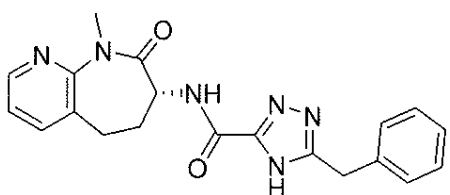
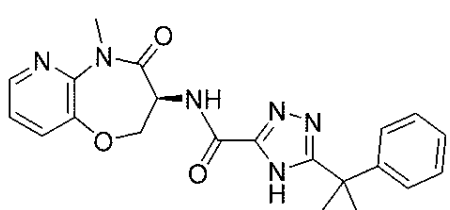
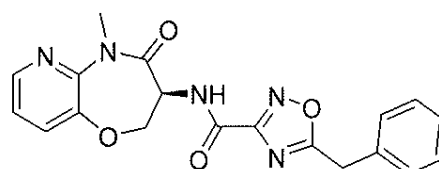
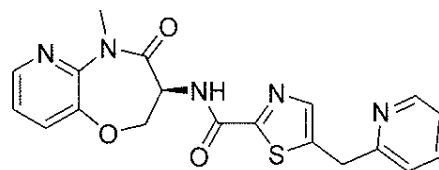
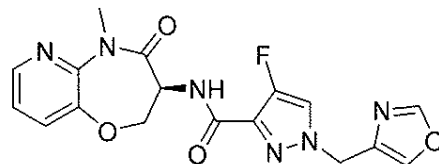
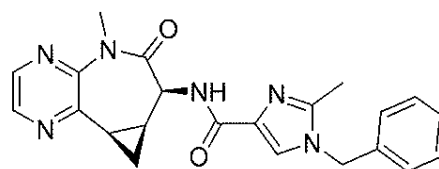


第1 溶出異性体

10



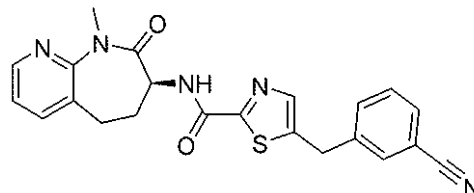
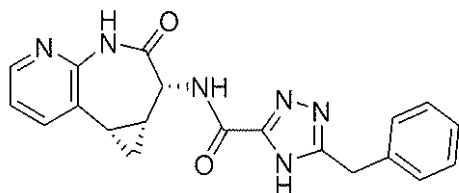
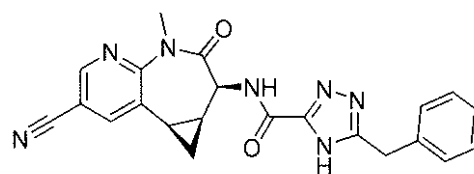
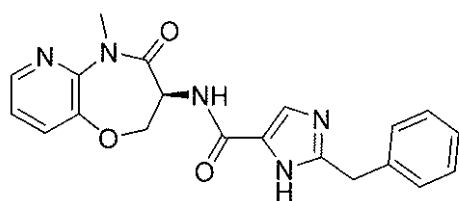
第2 溶出異性体



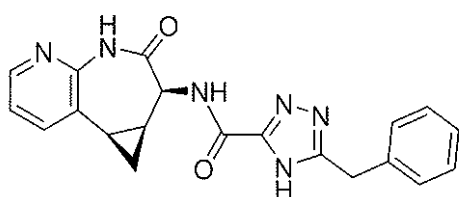
30

40

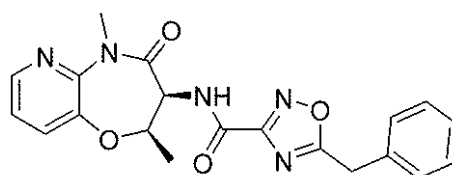
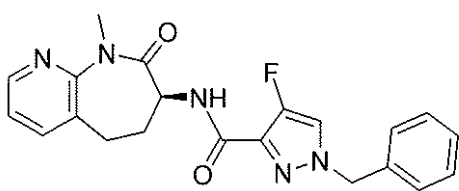
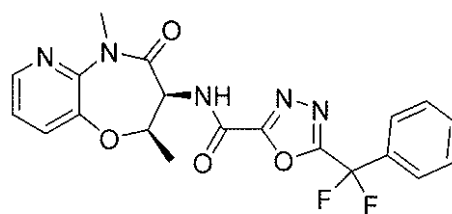
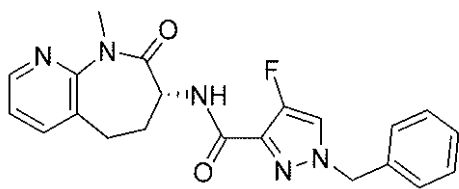
【化 2 5】



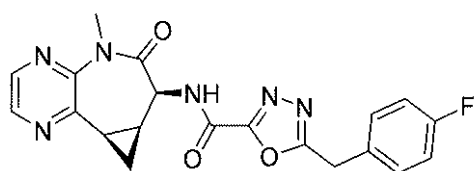
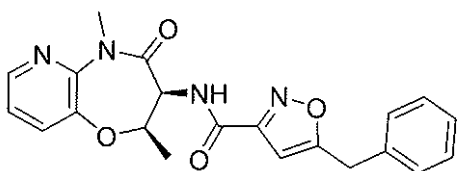
10



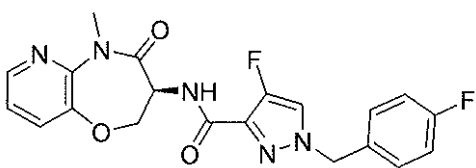
20



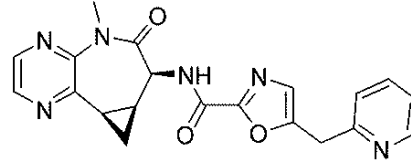
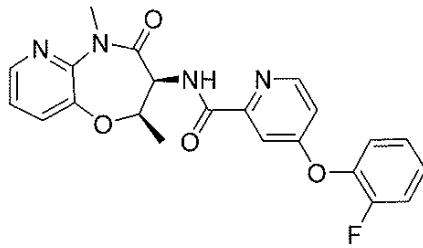
30



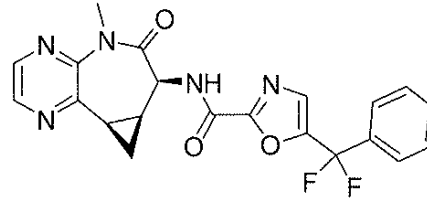
40



【化 2 6】



または



10

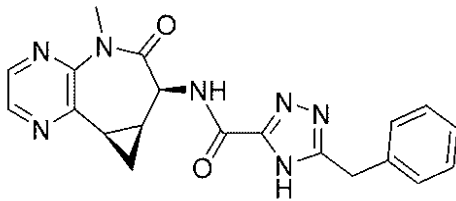
である化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物。

【請求項 5 0】

化合物は、

【化 2 7】

20



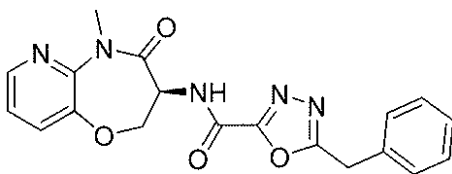
である、請求項 4 9 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5 1】

化合物は、

【化 2 8】

30



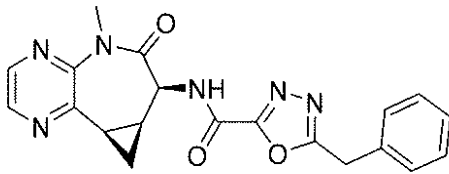
である、請求項 5 0 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5 2】

化合物は、

40

【化 2 9】



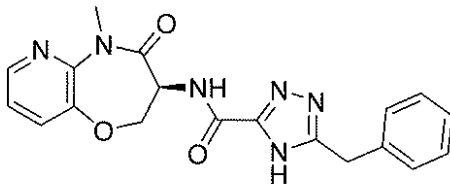
である、請求項 4 9 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 5 3】

化合物は、

【化 3 0】



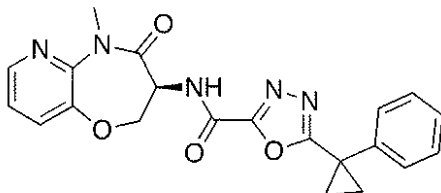
20

である、請求項 4 9 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5 4】

化合物は、

【化 3 1】



30

である、請求項 4 9 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは立体異性体の混合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5 5】

請求項 1 ～ 5 4 に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物、及び賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 5 6】

受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 介在疾患または障害の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ～ 5 4 に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物、または請求項 5 5 に記載の医薬組成物の使用。

40

【請求項 5 7】

疾患または障害は、炎症性疾患または障害、壊死細胞疾患、神経変性疾患、中枢神経系（CNS）疾患、眼疾患、悪性腫瘍、免疫介在疾患、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性結腸炎、網膜剥離、網膜色素変性症、黄斑変性、膵炎、アトピー性皮膚炎、脊椎関節炎、痛風、S o J I A、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、全身性皮膚硬化症、抗リン脂質症候群、血管炎、変形性関節症、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性肝胆汁性疾患、原発性硬化性胆管炎、腎炎、セリアック病、自己免疫 I T P、移植片拒絶反応、固形臓

50

器の虚血再灌流傷害、敗血症、全身性炎症反応症候群、脳血管障害、心筋梗塞、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、ぜんそく、多発性硬化症、1型糖尿病、ヴェグナー肉芽腫症、肺サルコイドーシス、ベーチェット病、インターロイキン-1変換酵素関連発熱症候群、慢性閉塞性肺疾患、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群、歯周炎、外傷、虚血、脳卒中、心筋梗塞、感染症、リソソーム蓄積疾患、ゴーシェ病、クラッペ病、ニーマンピック病、筋萎縮性側索硬化症（ALS／ルー・ゲーリッグ病）、HIV関連認知症、網膜変性疾患、緑内障、加齢黄斑変性、乾癬、乾癬性関節炎または炎症性腸疾患、脳損傷、脊髄損傷、認知症、ハンチントン病、糖尿病性神経障害、ポリグルタミン（polyQ）疾患、ファール病、メンケス病、ウィルソン病、脳虚血、フリードライヒ運動失調症、関節リウマチ、レビー小体病、またはプリオン病である、請求項56に記載の使用。

10

【請求項58】

疾患または障害は、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症（ALS／ルー・ゲーリッグ病）、アルツハイマー病、関節リウマチ、または乾癬である、請求項57に記載の使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

関連出願の相互参照

この出願は、米国特許法第119（e）条の下、2016年2月5日に提出された米国仮特許出願第62／292,202号、2016年5月24日に提出された同第62／341,019号、2016年7月18日に提出された同第62／363,775号、2016年9月8日に提出された同第62／385,217号、及び2016年11月3日に提出された同第62／417,219号の優先権を主張する。これらの出願の全内容が、参照によりこの出願に組み込まれる。

20

【0002】

分野

本開示は、キナーゼの阻害剤、その治療的使用方法、及びその製造に概して関する。

【背景技術】**【0003】**

炎症は、病原体の侵入及び組織損傷などの有害な刺激に反応する防御機構であり得るが、慢性炎症は、神経変性、関節リウマチ、自己免疫疾患及び炎症性疾患、ならびにがんなどの多くのヒトの疾患における重要な基礎的因子である。同様に、感染または損傷した細胞を排除するのに有用である壊死及びアポトーシスなどの細胞死経路の活性化もまた、急性及び慢性神経変性疾患を含めたヒトの疾患に重要な基礎的機序である。

30

【0004】

受容体相互作用タンパク質キナーゼ1は、炎症、アポトーシス及びネクロトーシスの極めて重要な調節因子である。受容体相互作用タンパク質キナーゼ1は、活性化B細胞（NF-κB）の核因子カッパ軽鎖エンハンサーによって介在される炎症反応を調節するのに重要な役割を果たす。ごく最近の研究では、そのキナーゼ活性が、伝統的には受動的かつ無秩序であると考えられていた壊死による細胞死の形態のネクロトーシスを制御すること、また、特有の形態を特徴とすることが示されている。さらに、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1は、アポトーシスを調節する際に活性を示すプロアポトーシス複合体の部分である。

40

【0005】

受容体相互作用タンパク質キナーゼ1は、ユビキチン化、脱ユビキチン化及びリン酸化を含めた複合的かつ複雑な調節機序に供される。これらの調節事象は、細胞が生存してアポトーシスまたはネクロトーシスを通しての炎症反応または死を活性化するか否かを総合的に決定する。受容体相互作用タンパク質キナーゼ1シグナリングの異常調節は、過剰な炎症または細胞死をもたらす可能性があり、また、対照的に、研究では、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1の阻害が、炎症または細胞死を伴う疾患に有効な療法であり得るこ

50

とが示されている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

受容体相互作用タンパク質キナーゼ1の阻害剤として有用である化合物を本明細書において提供する。本開示はまた、医薬組成物を含めた組成物、上記化合物を含むキット、ならびに上記化合物を使用（または投与）及び作製する方法も提供する。本開示は、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1によって介在される疾患、障害または状態を処置する方法における使用のための化合物またはその組成物をさらに提供する。また、本開示は、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1によって介在される（またはこれによって少なくとも部分的に介在される）疾患、障害または状態の処置のための薬剤の製造における上記化合物またはその組成物の使用を提供する。

10

【発明を実施するための形態】

【0007】

ある特定の実施形態において、式Iの化合物を提供する。ある特定の実施形態において、式I I cの化合物を提供する。ある特定の実施形態において、式I I eの化合物を提供する。ある特定の実施形態において、式I I fの化合物を提供する。ある特定の実施形態において、式Vの化合物を提供する。ある特定の実施形態において、式V aの化合物を提供する。ある特定の実施形態において、式V Iの化合物を提供する。ある特定の実施形態において、表1におけるような化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する。ある特定の実施形態において、表2におけるような化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する。ある特定の実施形態において、表3におけるような化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する。ある特定の実施形態において、表4におけるような化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する。

20

【0008】

本明細書において記載されている任意の式の化合物を含めた化合物と、賦形剤とを含む医薬組成物を本明細書において提供する。

30

【0009】

医薬における使用のための化合物及び組成物を本明細書において提供する。ある特定の実施形態において、上記化合物及び組成物は、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1介在疾患または障害の処置における使用のためのものである。

【0010】

受容体相互作用タンパク質キナーゼ1介在疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に開示されている化合物または医薬組成物を、これを必要とする対象に投与することを含む、上記方法を本明細書において提供する。

【0011】

ある特定の実施形態において、疾患または障害は、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性結腸炎、乾癬、網膜剥離、網膜色素変性症、黄斑変性、膵炎、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、脊椎関節炎、痛風、S o J I A、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、全身性皮膚硬化症、抗リン脂質症候群、血管炎、変形性関節症、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性肝胆汁性疾患、原発性硬化性胆管炎、腎炎、セリアック病、自己免疫I T P、移植片拒絶反応、固形臓器の虚血再灌流傷害、敗血症、全身性炎症反応症候群、脳血管障害、心筋梗塞、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、アレルギー性疾患、ぜんそく、アトピー性皮膚炎、多発性硬化症、I型糖尿病、ヴェグナー肉芽腫症、肺サルコイドーシス、ベーチェット病、インターロイキン-1変換酵素関連発熱症候群、慢性閉塞性肺疾患、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群、または歯周炎である。ある特定の実施形態において、疾患または障害は

40

50

、外傷、虚血、脳卒中、心筋梗塞、感染症、リソソーム蓄積症、ゴーシェ病、クラッペ病、ニーマンピック病、敗血症、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS／ルー・ゲーリック病）、ハンチントン病、HIV関連認知症、網膜変性疾患、緑内障、加齢黄斑変性、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎または炎症性腸疾患である。ある特定の実施形態において、疾患または障害は、アルツハイマー病、ALS、フリードライヒ運動失調症、ハンチントン病、レビー小体病、パーキンソン病、または脊髄性筋萎縮症である。ある特定の実施形態において、疾患または障害は、脳損傷、脊髄損傷、認知症、脳卒中、アルツハイマー病、ALS、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、糖尿病性神経障害、ポリグルタミン（poly Q）疾患、脳卒中、ファール病、メンケス病、ウィルソン病、脳虚血、またはプリオン病である。

10

【0012】

1. 定義

以下の詳細な説明は、本技術の例示的な実施形態を記載する。しかし、かかる詳細な説明は、本開示の範囲に対する限定として意図されないが、代わりに、例示的な実施形態の詳細な説明として提供されることが認識されるべきである。

【0013】

本明細書において使用されているとき、以下の語、句、及び記号は、これらが使用されている文脈が別途示している場合を除いて、以下に記載されている意味を有することが概して意図される。

【0014】

20

2つの文字または記号間がないダッシュ記号（「—」）は、置換基についての結合点を示すのに使用される。例えば、 $-C(O)NH_2$ は、当該炭素原子を通して結合されている。化学基の前または終わりにあるダッシュ記号は、便宜上のものであり；化学基は、その通常の意味を失うことなく、1つ以上のダッシュ記号によってまたはこれによらないで表示されていてよい。構造において線を通して引かれている波線は、基の結合点を示す。化学的または構造的に必要なとされない限り、方向性または立体化学は、化学基が記されているまたは命名されている順序によって示唆または暗示されるものではない。

【0015】

接頭辞「 C_{u-v} 」は、以下の基が $u \sim v$ 個の炭素原子を有することを示す。例えば、「 C_{1-6} アルキル」は、アルキル基が1～6個の炭素原子を有することを示す。

30

【0016】

値またはパラメータの「約」への言及は、本明細書において、当該値またはパラメータ自体を対象とする実施形態を含む（かつ記載する）。ある特定の実施形態において、用語「約」は、示されている量の $\pm 10\%$ を含む。ある特定の実施形態において、用語「約」は、示されている量の $\pm 5\%$ を含む。ある特定の実施形態において、用語「約」は、示されている量の $\pm 1\%$ を含む。また、用語「約X」には、「X」の記載が含まれる。また、単数形「a（1つの）」及び「the（その）」は、文脈が別途明確に指示しない限り、複数形の言及を含む。そのため、例えば、「化合物」への言及は、複数のかかる化合物を含み、「アッセイ」への言及は、当業者に公知の1つ以上のアッセイ及びその等価物への言及を含む。

40

【0017】

「アルキル」は、非分岐状または分岐状の飽和炭化水素鎖を指す。本明細書において使用されているとき、アルキルは、1～20個の炭素原子を有し（すなわち、 C_{1-20} アルキル）、1～8個の炭素原子を有し（すなわち、 C_{1-8} アルキル）、1～6個の炭素原子を有し（すなわち、 C_{1-6} アルキル）、または1～4個の炭素原子を有する（すなわち、 C_{1-4} アルキル）。ある特定の実施形態において、アルキルは、1～12個の炭素原子を有する（すなわち、 C_{1-12} アルキル）。アルキル基の例として、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、及び3-メチルペンチルが挙げられる。具体的な炭素数を有するア

50

ルキル残基が化学名によって命名されているまたは分子式によって同定されているとき、当該炭素数を有する全ての位置異性体が包含されてよい；そのため、例えば、「ブチル」として、*n*-ブチル（すなわち $-(CH_2)_3CH_3$ ）、*sec*-ブチル（すなわち $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、イソブチル（すなわち $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）及び *tert*-ブチル（すなわち $-C(CH_3)_3$ ）が挙げられ；「プロピル」として、*n*-プロピル（すなわち $-(CH_2)_2CH_3$ ）及びイソプロピル（すなわち $-CH(CH_3)_2$ ）が挙げられる。

【0018】

「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含有し、かつ2～20個の炭素原子を有するアルキル基（すなわち、 C_{2-20} アルケニル）、2～8個の炭素原子を有するアルキル基（すなわち、 C_{2-8} アルケニル）、2～6個の炭素原子を有するアルキル基（すなわち、 C_{2-6} アルケニル）、または2～4個の炭素原子を有するアルキル基（すなわち、 C_{2-4} アルケニル）を指す。アルケニル基の例として、エテニル、プロペニル、ブタジエニル（1, 2-ブタジエニル及び1, 3-ブタジエニルを含む）が挙げられる。

10

【0019】

「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含有し、かつ2～20個の炭素原子を有するアルキル基（すなわち、 C_{2-20} アルキニル）、2～8個の炭素原子を有するアルキル基（すなわち、 C_{2-8} アルキニル）、2～6個の炭素原子を有するアルキル基（すなわち、 C_{2-6} アルキニル）、または2～4個の炭素原子を有するアルキル基（すなわち、 C_{2-4} アルキニル）を指す。用語「アルキニル」はまた、1の三重結合と1の二重結合とを有するこれらの基も含む。

20

【0020】

「アルコキシ」は、基「アルキル-O-」を指す。アルコキシ基の例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシ、及び1, 2-ジメチルブトキシが挙げられる。

【0021】

「アルキルチオ」は、基「アルキル-S-」を指す。

【0022】

「アシル」は、基 $-C(O)R$ を指し、ここで、*R* は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、またはヘテロアリールであり；これらは、それぞれ、本明細書において定義されているように、任意選択的に置換されていてよい。アシルの例として、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、及びベンゾイルが挙げられる。

30

【0023】

「アミド」は、基 $-C(O)NR^YR^Z$ を指す「C-アミド」基及び基 $-NR^YC(O)R^Z$ を指す「N-アミド」基の両方を指し、ここで、 R^Y 及び R^Z は、水素、アルキル、アリール、ハロアルキル、またはヘテロアリールからなる群から独立して選択され；これらは、それぞれ、任意選択的に置換されていてよい。

40

【0024】

「アミノ」は、基 $-NR^YR^Z$ を指し、ここで、 R^Y 及び R^Z は、水素、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、またはヘテロアリールからなる群から独立して選択され；これらは、それぞれ、任意選択的に置換されていてよい。

【0025】

「アミジノ」は、 $-C(NH)(NH_2)$ を指す。ある特定の実施形態において、「アミジノ」は、 $-C(NR)(NR_2)$ を指し、ここで、各 *R* は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキルまたはヘテロアリールであり；これらは、それぞれ、本明細書において定義されているように、任意選択的に置換されていてよい。

50

【0026】

「アリール」は、単一環（例えば単環式）、または縮合系を含む複数環（例えば二環式もしくは三環式）を有する芳香族炭素環式基を指す。本明細書において使用されているとき、アリールは、6～20個の環炭素原子を有し（すなわち、 C_{6-20} アリール）、6～12個の炭素環原子を有し（すなわち、 C_{6-12} アリール）、または6～10個の炭素環原子を有する（すなわち、 C_{6-10} アリール）。ある特定の実施形態において、アリールは、6～18個の炭素環原子を有する（すなわち、 C_{6-18} アリール）。アリール基の例として、フェニル、ナフチル、フルオレニル、及びアントリルが挙げられる。アリールは、しかし、以下に定義されているヘテロアリールを何ら包含せず、またはこれらと何ら重複しない。1つ以上のアリール基がヘテロアリールと縮合しているとき、得られる環系はヘテロアリールである。1つ以上のアリール基がヘテロシクリルと縮合しているとき、得られる環系はヘテロシクリルである。

10

【0027】

「アジド」は、 $-N_3$ を指す。

【0028】

「アリールアルキル」または「アラルキル」は、基「アリール-アルキル」を指す。

【0029】

「カルバモイル」は、基 $-O-C(O)NR^YR^Z$ を指す「O-カルバモイル」基及び基 $-NR^YC(O)OR^Z$ を指す「N-カルバモイル」基の両方を指し、ここで、 R^Y 及び R^Z は、水素、アルキル、アリール、ハロアルキル、またはヘテロアリールからなる群から独立して選択され；これらは、それぞれ、任意選択的に置換されていてよい。

20

【0030】

「カルボキシ」は、 $-C(O)OH$ を指す。

【0031】

「カルボキシエステル」または「エステル」は、 $-OC(O)R$ 及び $-C(O)OR$ の両方を指し、ここで、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、またはヘテロアリールであり；これらは、それぞれ、本明細書において定義されているように、任意選択的に置換されていてよい。

【0032】

「シアノ」または「カルボニトリル」は、基 $-CN$ を指す。

30

【0033】

「シクロアルキル」は、縮合、架橋、及びスピロ環系を含む単一環または複数環を有する飽和または部分不飽和環式アルキル基を指す。用語「シクロアルキル」は、シクロアルケニル基を含む（すなわち環式基が少なくとも1つの二重結合を有している）。本明細書において使用されているとき、シクロアルキルは、3～20個の環炭素原子を有し（すなわち、 C_{3-20} シクロアルキル）、3～12個の環炭素原子を有し（すなわち、 C_{3-12} シクロアルキル）、3～10個の環炭素原子を有し（すなわち、 C_{3-10} シクロアルキル）、3～8個の環炭素原子を有し（すなわち、 C_{3-8} シクロアルキル）、または3～6個の環炭素原子を有する（すなわち、 C_{3-6} シクロアルキル）。ある特定の実施形態において、シクロアルキルは、3～15個の環炭素原子を有する（すなわち、 C_{3-15} シクロアルキル）。シクロアルキル基の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられる。さらに、シクロアルキルという用語は、分子の残部への結合に関わらず、アリール環に縮合され得る任意の非芳香族環を包含することが意図される。

40

【0034】

ある特定の実施形態において、シクロアルキルはまた、同じ炭素原子上に置換のための2つの位置が存在するとき、「スピロシクロアルキル」も含む。単環式ラジカルとして、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、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。多環式ラジカルとして、例えば、アダマンチル、

50

ノルボルニル、デカリニル、7, 7-ジメチルービスクロ [2, 2, 1] ヘプタニルなどが挙げられる。

【0035】

「グアニジノ」は、 $-\text{NHC}(\text{NH})(\text{NH}_2)$ を指す。ある特定の実施形態において、「グアニジノ」は、 $-\text{NRC}(\text{NR})(\text{NR}_2)$ を指し、ここで、各 R は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキルまたはヘテロアリールであり；これらは、それぞれ、本明細書において定義されているように、任意選択的に置換されていてよい。

【0036】

「シクロアルキルアルキル」は、基「シクロアルキル-アルキル」を指す。

10

【0037】

「ヒドラジノ」は、 $-\text{NHNH}_2$ を指す。

【0038】

「イミノ」は、基 $-\text{C}(\text{NR})\text{R}$ を指し、ここで、各 R は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、またはヘテロアリールであり；これらは、それぞれ、本明細書において定義されているように、任意選択的に置換されていてよい。

【0039】

「イミド」は、基 $-\text{C}(\text{O})\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ を指し、ここで、各 R は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、またはヘテロアリールであり；これらは、それぞれ、本明細書において定義されているように、任意選択的に置換されていてよい。

20

【0040】

「ハロゲン」または「ハロ」として、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードが挙げられる。

【0041】

「ハロアルキル」は、上記で定義されている非分岐状または分岐状のアルキル基を指し、ここで、1つ以上の水素原子が、ハロゲンによって置き換えられている。例えば、残基が、1を超えるハロゲンによって置換されているとき、該残基は、結合しているハロゲン部位の数に相当する接頭辞を使用することによって称され得る。ジハロアルキル及びトリハロアルキルは、必ずしもではないが同じハロゲンであってよい、2つ（「ジ」）または3つ（「トリ」）のハロ基によって置換されているアルキルを指す。ハロアルキルの例として、ジフルオロメチル ($-\text{CHF}_2$) 及びトリフルオロメチル ($-\text{CF}_3$) が挙げられる。ある特定の実施形態において、ハロアルキルの例として、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1, 2-ジブロモエチルなどが挙げられる。

30

【0042】

「ハロアルコキシ」は、上記で定義されているアルコキシ基を指し、ここで、1つ以上の水素原子がハロゲンによって置き換えられている。

40

【0043】

「ヒドロキシアルキル」は、上記で定義されているアルキル基を指し、ここで、1つ以上の水素原子がヒドロキシ基によって置き換えられている。

【0044】

「ヘテロアルキル」は、炭素原子（及び任意の結合している水素原子）の1つ以上が、それぞれ独立して、同じまたは異なるヘテロ原子基によって置き換えられているアルキル基を指す。用語「ヘテロアルキル」は、炭素及びヘテロ原子を有する非分岐状または分岐状の飽和鎖を含む。例として、1, 2または3個の炭素原子が、同じまたは異なるヘテロ原子基によって独立して置き換えられていてよい。ヘテロ原子基として、限定されないが、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ などが挙げられ、ここで、

50

Rは、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、これらは、それぞれ、任意選択的に置換されていてよい。ヘテロアルキル基の例として、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-NRCH_3$ 、及び $-CH_2NRCH_3$ が挙げられ、ここで、Rは、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロアリールであり、これらは、それぞれ、任意選択的に置換されていてよい。ある特定の実施形態において、ヘテロアルキル基の例として、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、及び $-CH_2NRCH_3$ が挙げられ、ここで、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、またはヘテロアリールであり；これらは、それぞれ、本明細書において定義されているように、任意選択的に置換されていてよい。本明細書において使用されているとき、ヘテロアルキルとして、1～10個の炭素原子、1～8個の炭素原子、または1～4個の炭素原子；及び1～3個のヘテロ原子、1～2個のヘテロ原子、または1個のヘテロ原子を含む。ある特定の実施形態において、用語「ヘテロアルキル」は、分子の残部への結合点が炭素原子を通してであることを必要とする。

【0045】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子を含む、単一環、複数環、または複数の縮合環を有する芳香族基を指す。本明細書において使用されているとき、ヘテロアリールは、1～20個の環炭素原子（すなわち、 C_{1-20} ヘテロアリール）、3～12個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-12} ヘテロアリール）、または3～8個の炭素環原子（すなわち、 C_{3-8} ヘテロアリール）と；窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子、1～4個のヘテロ原子、1～3個の環ヘテロ原子、1～2個の環ヘテロ原子、または1個の環ヘテロ原子とを含む。ある特定の実施形態において、用語「ヘテロアリール」は、5～14員の環系を指す。ある特定の実施形態において、ヘテロアリールは、1～13個の環炭素原子を含む（すなわち、 C_{3-12} ヘテロアリール）。ある特定の実施形態において、ヘテロアリールは、1～6個のヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基の例として、ピリミジニル、プリニル、ピリジニル、ピリダジニル、ベンゾチアゾリル、及びピラゾリルが挙げられる。縮合ヘテロアリール環の例として、限定されないが、ベンゾ[d]チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾ[d]イミダゾリル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、及びイミダゾ[1, 5-a]ピリジニルが挙げられ、ここで、ヘテロアリールは、縮合系のいずれの環を介して結合されていてよい。ある特定の実施形態において、ヘテロアリール基の例として、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1, 4]ジオキセピニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4, 6]イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル及びチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられる。少なくとも1つのヘテロ原子を含有する

10

20

30

40

50

、単一または複数の縮合環を有する、任意の芳香族環が、分子の残部への結合に関わらずヘテロアリールであるとされる（すなわち、縮合環のいずれか1つを通してのものである）。ヘテロアリールは、上記で定義されているアリールを何ら包含せず、またはこれらと何ら重複しない。

【0046】

「ヘテロアリールアルキル」は、基「ヘテロアリールーアルキルー」を指す。

【0047】

「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1つ以上の環ヘテロ原子を有する、飽和または不飽和の環式アルキル基を指す。用語「ヘテロシクリル」は、ヘテロシクロアルケニル基（すなわちヘテロシクリル基は少なくとも1つの二重結合を有している）、架橋ヘテロシクリル基、縮合ヘテロシクリル基、及びスピローヘテロシクリル基を含む。ヘテロシクリルは、単一環であっても複数環であってもよく、複数環は、縮合であっても、架橋であっても、スピロであってもよい。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリルは、1つ以上のオキソ（C=O）またはN-オキシド（N-O-）部位を含んでいてよい。少なくとも1つのヘテロ原子を含有する任意の非芳香族環が、結合に関わらず、ヘテロシクリルとされる（すなわち、炭素原子またはヘテロ原子を通して結合され得る）。さらに、ヘテロシクリルという用語は、少なくとも1つのヘテロ原子を含有する任意の非芳香族環を包含することが意図され、この環は、分子の残部への結合に関わらず、アリールまたはヘテロアリール環に縮合していてよい。本明細書において使用されているとき、ヘテロシクリルは、2～20個の環炭素原子を有し（すなわち、C₂₋₂₀ヘテロシクリル）、2～12個の環炭素原子を有し（すなわち、C₂₋₁₂ヘテロシクリル）、2～10個の環炭素原子を有し（すなわち、C₂₋₁₀ヘテロシクリル）、2～8個の環炭素原子を有し（すなわち、C₂₋₈ヘテロシクリル）、3～12個の環炭素原子を有し（すなわち、C₃₋₁₂ヘテロシクリル）、3～8個の環炭素原子を有し（すなわち、C₃₋₈ヘテロシクリル）、または3～6個の環炭素原子を有し（すなわち、C₃₋₆ヘテロシクリル）；窒素、硫黄または酸素から独立して選択される1～5個の環ヘテロ原子、1～4個の環ヘテロ原子、1～3個の環ヘテロ原子、1～2個の環ヘテロ原子、または1個の環ヘテロ原子を有する。ヘテロシクリル基の例として、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキセタニル、ジオキサニル、アゼチジニル、及びモルホリニルが挙げられる。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリル基の例として、ジオキサニル、チエニル〔1, 3〕ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、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、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、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-オキソチオモルホリニル及び1, 1-ジオキソチオモルホリニルが挙げられる。本明細書においても使用されている、用語「スピローヘテロシクリル」は、3～10員のヘテロシクリルが1つ以上のさらなる環を有している環系を指し、ここで、1つ以上のさらなる環は、3～10員のシクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクリルであり、1つ以上のさらなる環の単一原子は、3～10員のヘテロシクリルの原子でもある。スピローヘテロシクリル環の例として、二環式及び三環式環系、例えば、2-オキサ-7-アザスピロ〔3. 5〕ノナニル、2-オキサ-6-アザスピロ〔3. 4〕オクタニル、及び6-オキサ-1-アザスピロ〔3. 3〕ヘプタニルが挙げられる。縮合ヘテロシクリル環の例として、限定されないが、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジニル、インドリニル、及びイソインドリニルが挙げられ、ここで、ヘテロシクリルは、縮合系のいずれの環を介して結合していてもよい。

【0048】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、基-OHを指す。

【0049】

「オキソ」は、基(=O)または(O)を指す。

【0050】

「ニトロ」は、基-NO₂を指す。

【0051】

「ヘテロシクリルアルキル」は、基「ヘテロシクリル-アルキル-」を指す。

【0052】

「オキシム」は、基-CR(=NOH)を指し、ここで、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキルまたはヘテロアリールであり；これらは、それぞれ、本明細書において定義されているように、任意選択的に置換されていてよい。

10

【0053】

「スルホニル」は、基-S(O)₂Rを指し、ここで、Rは、アルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールである。スルホニルの例は、メチルスルホニル、エチルスルホニル、フェニルスルホニル、及びトルエンスルホニルである。

【0054】

「スルフィニル」は、基-S(O)Rを指し、ここで、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキルまたはヘテロアリールであり；これらは、それぞれ、本明細書において定義されているように、任意選択的に置換されていてよい。スルフィニルの例は、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、フェニルスルフィニル及びトルエンスルフィニルである。

20

【0055】

「スルホンアミド」は、基-SO₂NRR及び-NRSO₂Rを指し、ここで、各Rは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキルまたはヘテロアリールであり；これらは、それぞれ、本明細書において定義されているように、任意選択的に置換されていてよい。

【0056】

「アルキルスルホニル」は、基-S(O)₂Rを指し、ここで、Rは、アルキルである。

30

【0057】

「アルキルスルフィニル」は、基-S(O)Rを指し、ここで、Rは、アルキルである。

【0058】

「チオシアネート」は、基-SCNを指す。

【0059】

「チオール」は、基-SHを指す。

【0060】

「チオキソ」または「チオン」は、基(=S)または(S)を指す。

【0061】

上記で定義されている用語のいずれかのある特定の実施形態において、R^y及びR^zは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキルまたはヘテロアリールであり；これらは、それぞれ、本明細書において定義されているように、任意選択的に置換されていてよい。

40

【0062】

上記で定義されている用語のいずれかのある特定の実施形態において、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキルまたはヘテロアリールであり；これらは、それぞれ、本明細書において定義されているように、任意選択的に置換されていてよい。ある特定の一般的に使用されている代替の化学名が使用されてよい。例えば、二価基、例えば、二価「アルキル」基、二価「ア

50

リール」基などは、それぞれ、「アルキレン」基または「アルキレニル」基、「アリーレン」基または「アリーレニル」基と称されてもよい。また、別途明確に示されていない限り、基の組み合わせが、1つの部位、例えばアリーールアルキルと本明細書において称されているとき、最後に言及されている基が原子を含有し、この原子によって、当該部位が分子の残りに結合されている。

【0063】

用語「任意選択的な」または「任意選択的に」は、続いて記載されている事象または状況が生じても生じなくてもよいこと、ならびに、当該記載が、上記事象または状況が生じる例、及び生じない例を含んでいることを意味している。また、用語「任意選択的に置換されている」は、表記されている原子または基におけるいずれか1つ以上の水素原子が、水素以外の部位によって置き換えられていても、置き換えられていなくてもよいことを指す。

10

【0064】

用語「置換されている」は、表記されている原子または基におけるいずれか1つ以上の水素原子が、水素以外の1つ以上の置換基によって置き換えられていることを意味し、但し、表記されている原子の正常な価数を超えないことを条件とする。1つ以上の置換基として、限定されないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アミノ、アミド、アミジノ、アリーール、アジド、カルバモイル、カルボキシ、カルボキシエステル、シアノ、グアニジノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ヒドラジノ、イミノ、オキソ、ニトロ、アルキルスルフィニル、スルホン酸、アルキルスルホニル、チオシアネート、チオール、チオン、またはこれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0065】

ある特定の実施形態において、本明細書において使用されている用語「置換されている」は、上記基（すなわち、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アリーール、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、及び／またはヘテロアルキル）のいずれかにおいて、少なくとも1つの水素原子が、非水素原子、例えば、限定されないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アミド、アミノ、アミジノ、アリーール、アラールキル、アジド、カルバモイル、カルボキシ、カルボキシエステル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、グアナジノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヒドラジン、ヒドラゾン、イミノ、イミド、ヒドロキシ、オキソ、オキシム、ニトロ、スルホニル、スルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオシアネート、スルフィン酸、スルホン酸、スルホンアミド、チオール、チオキソ、N-オキシド、または $-Si(R^{100})_3$ ：ここで、各 R^{100} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーールまたはヘテロシクリルである；への結合によって置き換えられている、上記基のいずれかを意味する。

30

【0066】

ある特定の実施形態において、本明細書において使用されている用語「置換されている」は、上記基（すなわち、アルキル、アルキレン、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリーール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリーール、ヒドロキシアルキル及び／またはアルコキシアルキル）のいずれかにおいて、少なくとも1つの水素原子が、非水素原子、例えば、限定されないが：アルキル基、ハロアルキル基、ハロゲン原子、例えば、F、Cl、Br、及びI；アルケニル、ハロアルケニル基、アルキニル基、ハロアルキニル基、アリーール、ヘテロアリーール、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基などの環式基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、及びエステル基などの基における酸素原子；チオール基、チオアルキル基、チオハロアルキル基、スルホン基、スルホニル基、及びスルホキシド基などの基における硫黄原子；アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキル

40

50

アミン、アリアルアミン、アルキルアリアルアミン、ジアリアルアミン、N-オキシド、イミド、及びエナミンなどの基における窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリアルシリル基、アルキルジアリアルシリル基、及びトリアリアルシリル基などの基におけるケイ素原子；ならびに種々の他の基における他のヘテロ原子；への結合によって置き換えられている、上記基のいずれかを意味する。「置換されている」はまた、1つ以上の水素原子が、ヘテロ原子、例えば、オキソ、カルボニル、ホルミル、カルボキシ、カーボネート、及びエステル基における酸素；ならびにイミン、オキシム、ヒドラゾン、及びニトリルなどの基における窒素への高次結合（例えば、二重または三重結合）によって置き換えられている、上記基のいずれかも意味する。

【0067】

ある特定の実施形態において、「置換されている」は、1つ以上の水素原子が、独立して、重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、アジド、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシリル、アリアル、ヘテロアリアル、 $-NR^gR^h$ 、 $-NR^gC(=O)R^h$ 、 $-NR^gC(=O)NR^gR^h$ 、 $-NR^gC(=O)OR^h$ 、 $-NR^gS(=O)_{1-2}R^h$ 、 $-C(=O)R^g$ 、 $-C(=O)OR^g$ 、 $-OC(=O)OR^g$ 、 $-OC(=O)R^g$ 、 $-C(=O)NR^gR^h$ 、 $-OC(=O)NR^gR^h$ 、 $-OR^g$ 、 $-SR^g$ 、 $-S(=O)R^g$ 、 $-S(=O)_2R^g$ 、 $-OS(=O)_{1-2}R^g$ 、 $-S(=O)_{1-2}OR^g$ 、 $-NR^gS(=O)_{1-2}NR^gR^h$ 、 $=NSO_2R^g$ 、 $=NOR^g$ 、 $-S(=O)_{1-2}NR^gR^h$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ または $-OCF_3$ によって置き換えられている、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシリル、アリアルまたはヘテロアリアル基のいずれかを含む。ある特定の実施形態において、「置換されている」は、1つ以上の水素原子が、 $-C(=O)R^g$ 、 $-C(=O)OR^g$ 、 $-C(=O)NR^gR^h$ 、 $-CH_2SO_2R^g$ 、 $-CH_2SO_2NR^gR^h$ によって置き換えられている、上記基のいずれかも意味する。ある特定の実施形態において、「置換されている」は、1つ以上の水素原子が、 $-NR^gS(O)_{1-2}NR^gR^h$ 、 $-CH_2S(O)R^g$ 、 $-CH_2S(O)NR^gR^h$ 、 $-OC(=O)OR^g$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ または $-OCF_3$ によって置き換えられている、上記基のいずれかをさらに含む。ある特定の実施形態において、「置換されている」は、1つ以上の水素原子が、アミノ、シアノ、ヒドロキシ、イミノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリアル、アラールキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシリル、N-ヘテロシリル、ヘテロシリルアルキル、ヘテロアリアル、及び/またはヘテロアリアルアルキル基への結合によって置き換えられている、上記基のいずれかをさらに含む。上記において、 R^g 及び R^h 及び R^i は、同じまたは異なり、独立して、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、チオアルキル、アリアル、アラールキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシリル、ヘテロシリルアルキル、ヘテロアリアル、及び/もしくはヘテロアリアルアルキルであり、または R^g 及び R^h 及び R^i のうち2つが、これらが結合している原子と一緒に、オキソ、ハロ、またはオキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシもしくはアルコキシによって任意選択的に置換されているアルキルによって任意選択的に置換されているヘテロシリル環を形成している。実施形態において、上記アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、チオアルキル、アリアル、アラールキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシリル、ヘテロシリルアルキル、ヘテロアリアル、及び/またはヘテロアリアルアルキルは、それぞれ、独立して、1つ以上のオキソ、アルキル、ハロ、アミノ、ヒドロキシまたはアルコキシによって任意選択的に置換されている。また、上記置換基はまた、それぞれ、上記置換基の1つ以上によって任意選択的に置換されていてもよい。

【0068】

さらなる置換基が際限なく付加された置換基（例えば、自身が置換アリアル基によって置換されている、置換ヘテロアルキル基によってさらに置換されている等の置換アルキルを有する置換アリアル）を定義することにより到達するポリマーまたは同様の不定構造は

10

20

30

40

50

、本明細書において包含されることは意図されない。別途記述されない限り、本明細書に記載されている化合物における一連の置換の最大数は3である。例えば、2つの他の置換アリール基を有する、一連の置換の置換アリール基は、（（置換アリール）置換アリール）置換アリールに限定される。同様に、上記定義は、許容されない置換パターン（例えば、5つのフッ素によって置換されているメチル、または2つの隣接する酸素環原子を有するヘテロアリール基）を含むことは意図されない。かかる許容されない置換パターンは、当業者に周知されている。化学基を修飾するのに使用されるとき、用語「置換されている」は、本明細書に定義されている他の化学基を記載することができる。別途特定されない限り、基が、任意選択的に置換されていると記載されているとき、当該基の任意の置換基は、それ自体が非置換である。例えば、ある特定の実施形態において、用語「置換アルキル」は、ヒドロキシ、ハロ、アルコキシ、アシル、オキソ、アミノ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールを含む1つ以上の置換基を有するアルキル基を指す。他の実施形態において、当該1つ以上の置換基は、それぞれが置換されている、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールによってさらに置換されていてよい。他の実施形態において、上記置換基は、それぞれが非置換である、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールによってさらに置換されていてよい。

10

【0069】

本明細書において付与されているあらゆる化合物または式が、化合物の非標識形態及び同位体標識も表すことが意図される。同位体標識化合物は、1つ以上の原子が、選択された原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられていることを除いて、本明細書において付与されている式によって表示される構造を有する。本開示の化合物に組み込まれ得る同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体、例えば、限定されないが、 ^2H （重水素、D）、 ^3H （三重水素）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及び ^{125}I が挙げられる。本開示の種々の同位体標識化合物、例えば放射性同位体、例えば、 ^3H 、 ^{13}C 及び ^{14}C が組み込まれているこれらの化合物。かかる同位体標識化合物は、代謝研究、反応速度論研究、検出もしくは画像化技術、例えば、薬物もしくは基質組織分布アッセイを含めた陽電子放出断層撮影（PET）もしくは単光子放出コンピュータ断層撮影（SPECT）、または患者の放射線処置において有用であり得る。

20

30

【0070】

本開示はまた、炭素原子に結合している1～n個の水素が重水素によって置き換えられている、式Iの化合物の「重水素化アナログ」も含み、ここで、nは、分子における水素の数である。かかる化合物は、増加した代謝抵抗性を示し、そのため、哺乳動物、特にヒトに投与されるとき、式Iの任意の化合物の半減期を増加させるのに有用である。例えば、Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,” Trends Pharmacol. Sci. 5 (12): 524–527 (1984)を参照されたい。かかる化合物は、当該分野において周知の手段によって、例えば1つ以上の水素が重水素によって置き換えられている出発物質を用いることによって合成される。

40

【0071】

本開示の、重水素標識または置換された治療化合物は、分布、代謝及び排泄（ADME）に関して、改善されたDMPK（薬物代謝動態）特性を有し得る。より重い同位体、例えば、重水素による置換は、より高い代謝的安定性から得られるある一定の治療的利益、例えばin vivo半減期の増加、必要用量の低減及び／または治療指数の改善を付与し得る。 ^{18}F 、 ^3H 、 ^{11}C 標識化合物は、PETもしくはSPECTまたは他の画像研究に有用であり得る。本開示の同位体標識化合物及びそのプロドラッグは、非同位体標識試薬の代わりに容易に入手可能な同位体標識試薬を代用することによって、スキームにおいて開示されている、または以下に記載されている例及び調製における手順を実施する

50

ことによって概して調製され得る。この文脈における重水素は、式 I の化合物における置換基とみなされることが理解される。

【0072】

かかるより重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体富化因子によって定義され得る。この開示の化合物において、特定の同位体として具体的に指定されていない任意の原子は、当該原子の任意の安定な同位体を表すことが意図されている。別途記述されていない限り、ある位置が「H」または「水素」として具体的に指定されているとき、当該位置は、水素を、その天然の豊富な同位体組成で有していることが理解される。したがって、この開示の化合物において、重水素 (D) として具体的に指定されている任意の原子は、重水素を表すことが意図されている。

10

【0073】

多くの場合において、この開示の化合物は、アミノ及び／もしくはカルボキシ基またはこれに類似する基の存在によって、酸及び／または塩基塩を形成することが可能である。

【0074】

本明細書に記載されている化合物の薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、互変異性型、立体異性体、及びプロドラッグも提供する。「薬学的に許容可能な」または「生理学的に許容可能な」は、獣医またはヒト製薬学の用途に好適である医薬組成物を調製するのに有用である、化合物、塩、組成物、剤形、及び他の材料を指す。

【0075】

所与の化合物の用語「薬学的に許容可能な塩」は、所与の化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、かつ、生物学的にまたは他の場合に望ましくないということのない塩を指す。「薬学的に許容可能な塩」または「生理学的に許容可能な塩」として、例えば、無機酸との塩及び有機酸との塩が挙げられる。また、本明細書に記載されている化合物が酸付加塩として得られるとき、遊離塩基は、酸塩の溶液を塩基性化することによって得られ得る。対照的に、生成物が遊離塩基であるとき、付加塩、特に薬学的に許容可能な付加塩は、塩基化合物から酸付加塩を調製するための従来の手順に従って、好適な有機溶媒に遊離塩基を溶解し、溶液を酸で処理することによって精製され得る。当業者は、非毒性の薬学的に許容可能な付加塩を調製するのに使用され得る種々の合成方法を認識するであろう。薬学的に許容可能な酸付加塩は、無機及び有機酸から調製されてよい。無機酸から誘導される塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが含まれる。有機酸から誘導される塩には、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエン-スルホン酸、サリチル酸などが含まれる。同様に、薬学的に許容可能な塩基付加塩は、無機及び有機塩基から調製され得る。無機塩基から誘導される塩には、単に例として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム及びマグネシウム塩が含まれる。有機塩基から誘導される塩として、限定されないが、第1級、第2級及び第3級アミン、例えば、アルキルアミン (すなわち、 NH_2 (アルキル))、ジアルキルアミン (すなわち、 HN (アルキル)₂)、トリアルキルアミン (すなわち、 N (アルキル)₃)、置換アルキルアミン (すなわち、 NH_2 (置換アルキル))、ジ (置換アルキル) アミン (すなわち、 HN (置換アルキル)₂)、トリ (置換アルキル) アミン (すなわち、 N (置換アルキル)₃)、アルケニルアミン (すなわち、 NH_2 (アルケニル))、ジアルケニルアミン (すなわち、 HN (アルケニル)₂)、トリアルケニルアミン (すなわち、 N (アルケニル)₃)、置換アルケニルアミン (すなわち、 NH_2 (置換アルケニル))、ジ (置換アルケニル) アミン (すなわち、 HN (置換アルケニル)₂)、トリ (置換アルケニル) アミン (すなわち、 N (置換アルケニル)₃)、モノ-、ジ-もしくはトリ-シクロアルキルアミン (すなわち、 NH_2 (シクロアルキル)、 HN (シクロアルキル)₂、 N (シクロアルキル)₃)、モノ-、ジ-もしくはトリ-アリールアミン (すなわち、 NH_2 (アリール)、 HN (アリール)₂、 N (アリール)₃)、または混合アミンの塩などが挙げられる。好適なアミンの具体例として、単に例として、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチル

20

30

40

50

アミン、トリ（イソプロピル）アミン、トリ（*n*-プロピル）アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、*N*-エチルピペリジンなどが挙げられる。

【0076】

用語「水和物」は、式 I の化合物及び水を合わせることによって形成される複合体を指す。

【0077】

「溶媒和物」は、1つ以上の溶媒分子及び本発明の化合物の会合体または複合体を指す。溶媒和物を形成する溶媒の例として、限定されないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンが

10

【0078】

化合物のいくつかは、互変異性体として存在する。互変異性体は、互いに平衡にある。例えば、アミド含有化合物は、イミド酸互変異性体と平衡で存在している。どの互変異性体が示されているかに関わらず、また、互変異性体間の平衡の性質に関わらず、化合物は、アミド及びイミド酸の両方の互変異性体を含むことが当業者に理解される。そのため、アミド含有化合物は、イミド酸互変異性体を含むことが理解される。同様に、イミド酸含有化合物は、アミド互変異性体を含むことが理解される。

【0079】

本明細書に開示されている化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、不斉中心を含み、そのため、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、絶対立体化学の観点で、定義され得る、エナンチオマー、ジアステレオマー及び他の立体異性型を生じ得る。本開示は、全てのかかる可能な異性体、ならびにラセミ及び光学的に純粋な形態を含むことが意図されている。光学活性な(+)及び(－)、(R)－及び(S)－、または(D)－及び(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、クロマトグラフィ及び分別晶析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、あるいは、例えば、キラル高速液体クロマトグラフィ(HPLC)を使用したラセミ化合物（または塩もしくは誘導体のラセミ化合物）の分割を含む。本明細書に記載されている化合物が、オレフィン性二重結合、または幾何学的非対称の他の中心を含有するとき、別途特定されない限り、化合物は、E及びZの両方の幾何異性体を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性型が含まれることも意図される。

20

30

【0080】

「立体異性体」は、原子が空間に配置されている状態のみが異なる異性体であり、エナンチオマー及びジアステレオマーを含む。ある特定の実施形態において、「立体異性体」は、同じ結合によって結合されている同じ原子から構成されているが、互換可能でない異なる三次元構造を有している化合物を指す。本開示は、種々の立体異性体及びその混合物を企図しており、分子が互いに重ね合わせることができない鏡像である2つの立体異性体を指す、「エナンチオマー」を含む。

40

【0081】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体対である。エナンチオマー対の1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。

【0082】

「ジアステレオマー」は、少なくとも2つの不斉原子を有するが、互いに鏡像ではない立体異性体である。

【0083】

絶対立体化学は、Cahn-Ingold-Prelog R-Sシステムに従って特定される。化合物が純粋なエナンチオマーであるとき、各キラル炭素における立体化学は、RまたはSのいずれかによって特定され得る。その絶対配置が不明である分割された化

50

合物は、ナトリウムD線の波長において偏光面を回転させる方向（右旋性または左旋性）に応じて（＋）または（－）と指定される。

【0084】

「プロドラッグ」は、かかるプロドラッグが哺乳動物対象に投与されたとき、式Iまたは本明細書に記載されているいずれか他の式による活性親薬物をin vivoで放出する任意の化合物を意味する。式Iまたは本明細書に記載されているいずれか他の式の化合物のプロドラッグは、式Iまたは本明細書に記載されているいずれか他の式の化合物に存在する官能基を修飾することにおいて、修飾物がin vivoで開裂して親化合物を放出し得るように修飾することによって調製される。プロドラッグは、上記化合物に存在する官能基を修飾することにおいて、修飾物が常套のマニピュレーションまたはin vivoのいずれかで開裂して親化合物となるように修飾することによって調製されてよい。プロドラッグは、式Iまたは本明細書に記載されているいずれか他の式の化合物におけるヒドロキシ、アミノ、カルボキシまたはスルフヒドリル基が、in vivoで開裂してそれぞれ遊離ヒドロキシ、アミノ、またはスルフヒドリル基を再生し得る任意の基に結合されている、式Iまたは本明細書に記載されているいずれか他の式の化合物を含む。プロドラッグの例として、限定されないが、式Iまたは本明細書に記載されているいずれか他の式の化合物におけるヒドロキシ官能基のエステル（例えば、アセテート、ホルメート及びベンゾエート誘導体）、アミド、グアニジン、カルバメート（例えば、N, N-ジメチルアミノカルボニル）などが挙げられる。プロドラッグの調製、選択及び使用は、T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series; "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; 及び Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987において考察されており、これらは、それぞれ、全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0085】

本明細書において使用されているとき、「薬学的に許容可能な担体」または「薬学的に許容可能な賦形剤」または「賦形剤」は、任意及び全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などを含む。薬学的に活性な物質のためのかかる媒体及び剤の使用は、当該分野において周知である。任意の従来の媒体または剤は、活性成分と非相溶性である場合を除き、治療組成物におけるその使用が企図される。補足の活性成分もまた、組成物に組み込まれ得る。

【表A-1】

2. 略称及び頭字語のリスト

略称	意味	略称	意味
aq.	水性	d	二重線
BOC	tert-ブチルオキシカルボニル	DAD	ダイオードアレイ検出器
br	幅広	DAST	三フッ化ジエチルアミノ硫酸

10

20

30

40

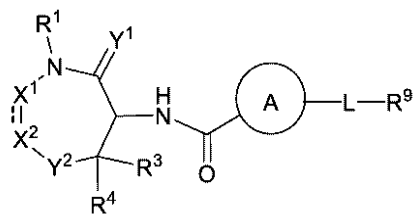
【表 A - 2】

略称	意味	略称	意味	
dd	二重線の二重線	MeOH	メタノール	
ddd	二重線の二重線の二重線	m	多重線(J と共に使用されているとき)	
dddd	二重線の二重線の二重線の二重線	m/z	質量対電荷比	
dt	三重線の二重線	[M+H] ⁺	質量ピークプラス水素	
DIPEA/	ジイソプロピルエチルアミ	min	分(複数可)	10
DIEA	ン	MS	質量分析	
DMF	ジメチルホルムアミド	N	規定	
DMSO	ジメチルスルホキシド	NCS	N-クロロスクシンイミド	
ee/e. e	エナンチオマー過剰率	NMR	核磁気共鳴	
.		o/n	一晚	
ES	エレクトロスプレー	PDA	フォトダイオードアレイ検出器	20
ESI	エレクトロスプレーイオン源	quin	五重線	
Et	エチル	rt	室温	
EtOH	エタノール	s	一重線(J と共に使用されているとき)	
EtOAc	酢酸エチル	s	秒(複数可)	
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	sat.	飽和	
HBTU	N,N,N',N'-テトラメチル-0-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート	t	三重線	30
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	THF	テトラヒドロフラン	
HPLC	高速液体クロマトグラフィ	TFA	トリフルオロ酢酸	
hrs/h	時間	TIC	合計イオン電流	
Hz	ヘルツ	TLC	薄層クロマトグラフィ	
J	カップリング定数(MHz)	TMEDA	N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン	
LCMS/L	液体クロマトグラフィ-質量	TMIS	ヨードトリメチルシラン	40
C-MS	分析	v/v	体積/体積	
M	モル	δ	化学シフト(ppm)	
MeCN	アセトニトリル			

3. 化合物

受容体相互作用タンパク質キナーゼ1の阻害剤として有用である化合物を本明細書において提供する。ある特定の実施形態において、式I：

【化1】



I

10

式中

Y¹は、OまたはNR²であり；

X¹及びX²は、それぞれ独立して、窒素または炭素であり、かつ、

X¹及びX²が、一緒になって、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリール、もしくは任意選択的に置換されているヘテロアリールを形成しており、また、R¹は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されているC₁－C₆アルキルであり、あるいは、Y¹がNR²であるとき、R²及びR¹は、これらが結合している窒素原子と一緒に、任意選択的に置換されているヘテロシクリルもしくは任意選択的に置換されているヘテロアリール環を形成しているか、あるいは

20

X¹及びR¹が、これらが結合している原子と一緒に、任意選択的に置換されているヘテロシクリルもしくは任意選択的に置換されているヘテロアリール環を形成しており、また、X²は、－CH₂－である；のいずれかであり

Y²は、－O－、－S－、－S(O)－、－S(O)₂－、－S(O)(NH)－、－NR⁵－または－C(R⁶)₂－であり；

R⁵は、H、または任意選択的に置換されているC₁－C₆アルキルであり；

Y²は、－O－、－S－、－S(O)－、－S(O)₂－、－S(O)(NH)－、－NR⁵－または－C(R⁶)₂－であり；

R⁵は、H、または任意選択的に置換されているC₁－C₆アルキルであり；

30

各R⁶は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されているC₁－C₆アルキルであり、または2つのR⁶が、これらが結合している炭素原子と一緒に、C₁－C₆アルケン－1－イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R³及びR⁴は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されているC₁－C₆アルキルであり、またはR³及びR⁴が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、またはR³及びR⁶が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

40

Aは、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

Lは、非存在、－O－、－S－、－S(O)－、－S(O)₂－、－NR⁷－または－C(R⁸)₂－であり；

R⁷は、H、または任意選択的に置換されているC₁－C₆アルキルであり；

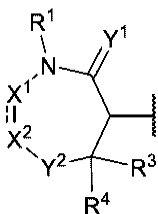
各R⁸は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されているC₁－C₆アルキルであり、または2つのR⁸が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

50

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

但し、部位

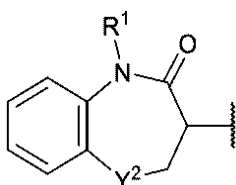
【化 2】



10

が

【化 3】



20

であること、かつ芳香族環が、任意選択的に置換されていて、そして以下のうち少なくとも1つが生じることを条件とする：

(1) L が、非存在もしくは $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8 が、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルもしくはハロであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(2) Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり、少なくとも1つの R^6 が、水素以外である；

(3) Y^2 は、 $-O-$ であり、かつ、 A は、ハロもしくはシアノによって置換されており、または、 A は、チアゾリルであるか、3-もしくは4-員環である；

(4) Y^2 は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり； A は、イソオキサゾール及びフェニル以外であり、または Y^2 は、 $-S(O)(NH)-$ である；

30

(5) Y^2 は、 $-NR^5-$ であり、かつ、 A は、イソオキサゾール、ピラゾール及びトリアゾール以外である；

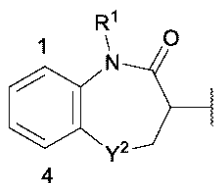
(6) カルボニル部位及び L は、環 A における1, 3-以外で置換されている；または

(7) R^9 は、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクリル、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり、ここで、少なくとも1つの置換基がシアノである；

(8) R^1 は、ハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_2-C_6 アルキルである；または

(9) X^1 及び X^2 が、部位

【化 4】

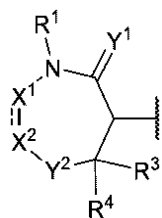


40

におけるように任意選択的に置換されているフェニル環を形成しているとき、少なくとも1つの置換基が、1または4位にあり、(a) 1位においてはフルオロ、クロロもしくはメチル以外であり、かつ／または (b) 4位ではフルオロもしくはメチル以外であり；さらに、部位

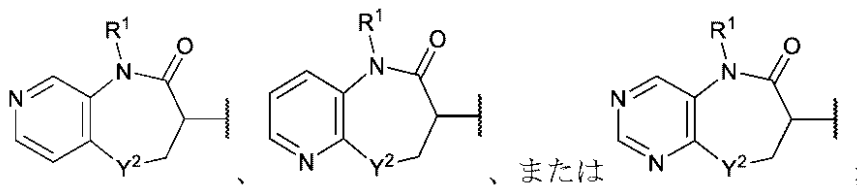
50

【化 5】



が

【化 6】



10

ここで、窒素含有芳香族環は、任意選択的に置換されている；ことを条件とし；

また、さらに、化合物が：5-（ジフルオロ（フェニル）メチル）-N-（4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル）イソオキサゾール-3-カルボキサミド；5-（ジフルオロ（フェニル）メチル）-N-（5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル）イソオキサゾール-3-カルボキサミド；2-（4-ブロモベンジル）-N-（5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル）チアゾール-4-カルボキサミド；2-ベンジル-N-（5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル）チアゾール-4-カルボキサミド；4-（1, 4-ジヒドロ-2-オキソ-3（2H）-キナゾリニル）-N-〔2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-（1-メチルエチル）-2-オキソ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル〕-1-ピペリジニカルボキサミド；4-（2-アミノ-7-クロロ-4-キノリニル）-N-〔（3S）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル〕-1-ピペラジニカルボキサミド；または4-（2-アミノ（a i n o）-7-クロロ-4-キノリニル）-N-〔（3S）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル〕-1-ピペラジニカルボキサミドでないことを条件とする；

20

30

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する。

【0087】

ある特定の実施形態において、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する：

式中

Y^1 は、O または NR^2 であり；

40

X^1 及び X^2 は、それぞれ独立して、窒素または炭素であり、かつ、

X^1 及び X^2 が、一緒になって、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリール、もしくは任意選択的に置換されているヘテロアリールを形成しており、また、 R^1 は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、あるいは、 Y^1 が NR^2 であるとき、 R^2 及び R^1 は、これらが結合している窒素原子と一緒に、任意選択的に置換されているヘテロシクリルもしくは任意選択的に置換されているヘテロアリール環を形成しているか、あるいは

X^1 及び R^1 が、これらが結合している原子と一緒に、任意選択的に置換されているヘテロシクリルもしくは任意選択的に置換されているヘテロアリール環を形成して

50

おり、また、 X^2 は、 $-CH_2-$ である；のいずれかであり

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

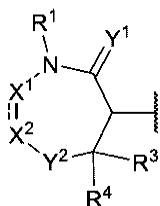
R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

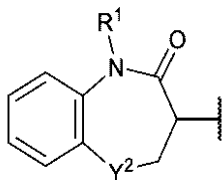
但し、部位

【化7】



が

【化8】



であること、かつ芳香族環が、任意選択的に置換されていて、そして以下のうち少なくとも1つが生じることを条件とする；

(1) L が、非存在もしくは $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8 が、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルもしくはハロであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(2) Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり、少なくとも1つの R^6 が、水素以外である；

(3) Y^2 は、 $-O-$ であり、かつ、Aは、ハロもしくはシアノによって置換されており、または、Aは、チアゾリルであるか、3-もしくは4-員環である；

(4) Y^2 は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり；Aは、イソオキサゾール及びフェニル以外であり、または Y^2 は、 $-S(O)(NH)-$ である；

(5) Y^2 は、 $-NR^5-$ であり、かつ、Aは、イソオキサゾール、ピラゾール及びトリアゾール以外である；または

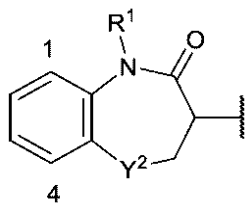
(6) カルボニル部位及びLは、環Aにおける1，3-以外で置換されている；

(7) R^1 は、ハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_2-C_6 アルキルである；または

(8) X^1 及び X^2 が、部位

10

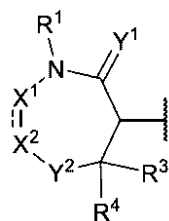
【化9】



におけるように任意選択的に置換されているフェニル環を形成しているとき、少なくとも1つの置換基が、1または4位にあり、(a) 1位においてはフルオロ、クロロもしくはメチル以外であり、かつ／または(b) 4位ではフルオロもしくはメチル以外であり；さらに、部位

20

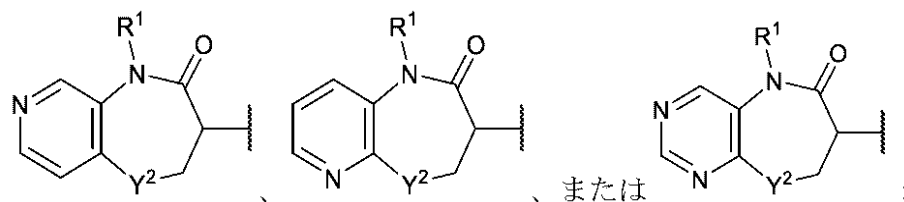
【化10】



が

【化11】

30



ここで、窒素含有芳香族環は、任意選択的に置換されている；ことを条件とし；

また、さらに、化合物が：5-(ジフルオロ(フェニル)メチル)-N-(4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド；5-(ジフルオロ(フェニル)メチル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド；2-(4-ブロモベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；2-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；4-(1, 4-ジヒドロ-2-オキソ-3(2H)-キナゾリニル)-N-[2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル]-1-ピペリジincarボキサミド；4-(2-アミノ-7-クロロ-4-キノリニル)-N-[(3S)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル]-1

40

50

ーピペラジンカルボキサミド；または4-（2-アミノ-7-クロロ-4-キノリニル）
 -N-〔（3S）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1H-1
 -ベンズアゼピン-3-イル〕-1-ピペラジンカルボキサミドでないことを条件とする
 。

【0088】

ある特定の実施形態において、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つが、ハロ、もしくは任意
 選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結
 合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしく
 は任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が
 、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロア
 ルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している。

10

【0089】

ある特定の実施形態において、Lは、非存在もしくは $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8
 は、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルもしくはハロであり、または2つの
 R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシ
 クロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している。

【0090】

ある特定の実施形態において、 Y^1 は、 NR^2 である。

【0091】

ある特定の実施形態において、 X^1 及び X^2 は、それぞれ独立して、窒素または炭素で
 あり、一緒にあって、5員の任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に
 置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリール、または任意選択
 的に置換されているヘテロアリールを形成している。

20

【0092】

ある特定の実施形態において、 X^1 及び R^1 は、これらが結合している原子と一緒にな
 って、5または6員の任意選択的に置換されているヘテロシクリルまたは任意選択的に置
 換されているヘテロアリール環を形成しており； X^2 は、 $-CH_2-$ である。

【0093】

ある特定の実施形態において、 Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり；一方の R^6 が、水素
 、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、他方の R^6 が
 、ハロもしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；または2つの R^6
 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ アルケン-1-イル、
 任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロ
 シクリル環を形成している。

30

【0094】

ある特定の実施形態において、 Y^2 は、 $-O-$ であり、Aは、ハロまたはシアノによっ
 て置換されており；あるいはAは、チアゾリルまたは3-もしくは4-員環である。

【0095】

ある特定の実施形態において、 Y^2 は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、もしくは $-S(O)_2-$
 であり；Aは、イソオキサゾール及びフェニル以外であり、または Y^2 は、 $-S(O)$
 $N(H)-$ である。

40

【0096】

ある特定の実施形態において、 Y^2 は、 $-NR^5-$ であり； X^1 及び X^2 は、一緒にな
 って、任意選択的に置換されているフェニルを形成しており、Aは、イソオキサゾール、
 ピラゾール及びトリアゾール以外であり； X^1 及び X^2 は、一緒にあって、任意選択的に
 置換されているピリジルを形成しており、Aは、トリアゾール以外であり；または X^1 及
 び X^2 は、任意選択的に置換されているピリミジルであり、Aは、ピラゾール及びトリア
 ザール以外である。

【0097】

ある特定の実施形態において、カルボニル部位及びLは、環Aにおいて1, 3位以外で

50

置換されている。

【0098】

ある特定の実施形態において、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する；

式中

Y^1 は、O または NR^2 であり；

X^1 及び X^2 は、それぞれ独立して、窒素または炭素であり、かつ、

X^1 及び X^2 は、一緒になって、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリール、もしくは任意選択的に置換されているヘテロアリールを形成しており、また、 R^1 は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、あるいは、 Y^1 が NR^2 であるとき、 R^2 及び R^1 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているヘテロシクリルもしくは任意選択的に置換されているヘテロアリール環を形成しているか、あるいは

X^1 及び R^1 が、これらが結合している原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているヘテロシクリルもしくは任意選択的に置換されているヘテロアリール環を形成しており、また、 X^2 は、 $-CH_2-$ である；のいずれかであり

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または 2 つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

但し、以下のうち少なくとも 1 つが生じることを条件とする：

(1) R^3 及び R^4 の少なくとも 1 つが、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(2) Lは、非存在もしくは $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8 は、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルもしくはハロであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(3) Y^1 は、 NR^2 である；

(4) X^1 及び X^2 は、それぞれ独立して、窒素または炭素であり、一緒になって、5員の任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリール、または任意選択的に置換されているヘテロアリールを形成している；

(5) X^1 及び R^1 は、これらが結合している原子と一緒にあって、5または6員の任意選択的に置換されているヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環を形成しており； X^2 は、 $-CH_2-$ である；

(6) Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり；一方の R^6 が、水素、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、他方の R^6 が、ハロもしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(7) Y^2 は、 $-O-$ であり；Aは、ハロまたはシアノによって置換されており；あるいはAは、チアゾリルまたは3-もしくは4-員環である；

(8) Y^2 は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、もしくは $-S(O)_2-$ であり；Aは、イソオキサゾール及びフェニル以外であり、または Y^2 は、 $-S(O)N(H)-$ である；

(9) Y^2 は、 $-NR^5-$ であり； X^1 及び X^2 は、一緒になって、任意選択的に置換されているフェニルを形成しており、Aは、イソオキサゾール、ピラゾール及びトリアゾール以外であり； X^1 及び X^2 は、一緒になって、任意選択的に置換されているピリジルを形成しており、Aは、トリアゾール以外であり；または X^1 及び X^2 は、任意選択的に置換されているピリミジルであり、Aは、ピラゾール及びトリアゾール以外である；

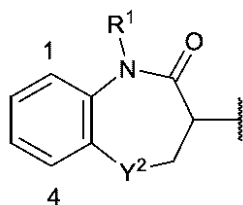
(10) カルボニル部位及びLは、環Aにおいて1, 3位以外で置換されている；

(11) Y^2 は、 $-O-$ であり； X^1 及び X^2 は、一緒になって、任意選択的に置換されているピリジルを形成しており、Aは、イソオキサゾール以外である；

(12) R^1 は、ハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_2-C_6 アルキルであり；または

(13) X^1 及び X^2 が、部位

【化12】



におけるように任意選択的に置換されているフェニル環を形成しているとき、少なくとも1つの置換基が、1または4位にあり、(a) 1位においてはフルオロ、クロロもしくはメチル以外であり、かつ／または(b) 4位ではフルオロもしくはメチル以外であり；

また、さらに、化合物が：5-(ジフルオロ(フェニル)メチル)-N-(4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド；5-(ジフルオロ(フェニル)メチル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド；2-(4-ブromoベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；2-ベンジル-N-(5

10

20

30

40

50

ーメチルー4ーオキソー2, 3, 4, 5ーテトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピンー3ーイル) チアゾールー4ーカルボキサミド; 4ー(1, 4ージヒドロー2ーオキソー3 (2H)ーキナゾリニル)ーNー[2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー1ー(1ーメチルエチル)ー2ーオキソー1Hー1ーベンズアゼピンー3ーイル]ー1ーピペリジンカルボキサミド; 4ー(2ーアミノー7ークロロー4ーキノリニル)ーNー[(3S)ー2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー2ーオキソー1Hー1ーベンズアゼピンー3ーイル]ー1ーピペラジンカルボキサミド; または4ー(2ーアミノー7ークロロー4ーキノリニル)ーNー[(3S)ー2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー1ーメチルー2ーオキソー1Hー1ーベンズアゼピンー3ーイル]ー1ーピペラジンカルボキサミドでないことを条件とする。

10

【0099】

ある特定の実施形態において、化合物は、5ー(ジフルオロフェニルメチル)ーNー[(3S)ー2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー5ーメチルー4ーオキソー1, 5ーベンゾオキサゼピンー3ーイル]ー3ーイソオキサゾールカルボキサミドまたは5ー(ジフルオロフェニルメチル)ーNー[(3S)ー2, 3, 4, 5ーテトラヒドロー4ーオキソー1, 5ーベンゾオキサゼピンー3ーイル]ー3ーイソオキサゾールカルボキサミドではない。

【0100】

受容体相互作用タンパク質キナーゼ1の阻害剤として有用である化合物も本明細書において提供する。ある特定の実施形態において、式Iの化合物：

20

式 中

R^1 は、Hまたは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

(a) X^1 及び X^2 は、それぞれ独立して、窒素もしくは炭素であり、一緒になって、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリール、もしくは任意選択的に置換されているヘテロアリールを形成しており；または

(b) X^1 及び R^1 は、これらが結合している原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているヘテロシクリルもしくは任意選択的に置換されているヘテロアリール環を形成しており； X^2 は、 $-CH_2-$ であり；

Y^1 は、Oまたは NR^2 であり、ここで、 R^2 及び R^1 は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているヘテロシクリルもしくは任意選択的に置換されているヘテロアリール環を形成しており；

30

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ アルケンー1ーイル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

40

Aは、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル環または任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

Lは、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであ

50

り、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

但し、以下のうち少なくとも1つが生じることを条件とする：

(1) R^3 及び R^4 の少なくとも1つが、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(2) L は、非存在または $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8 は、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルまたはハロである、但し、化合物が5-(ジフルオロ(フェニル)メチル)-N-(4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミドではないこと、もしくは5-(ジフルオロ(フェニル)メチル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミドではないことを条件とし、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(3) Y^1 は、 NR^2 である；

(4) X^1 及び X^2 は、それぞれ独立して、窒素または炭素であり、一緒にあって、5員の任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリール、または任意選択的に置換されているヘテロアリールを形成している；

(5) X^1 及び R^1 は、これらが結合している原子と一緒にあって、5または6員の任意選択的に置換されているヘテロシクリルまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環を形成しており； X^2 は、 $-CH_2-$ である；

(6) Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり；一方の R^6 が、水素、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、他方の R^6 が、ハロもしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(7) Y^2 は、 $-O-$ であり； A は、ハロまたはシアノによって置換されており；あるいは A は、チアゾリルまたは3-もしくは4-員環である；但し、化合物は、2-(4-ブロモベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミドまたは2-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミドでないことを条件とする；

(8) Y^2 は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、もしくは $-S(O)_2-$ であり； A は、1, 3-イソオキサゾール以外であり、または Y^2 は、 $-S(O)N(H)-$ である；

(9) Y^2 は、 $-NR^5-$ であり； X^1 及び X^2 は、一緒にあって、任意選択的に置換されているフェニルを形成しており、 A は、イソオキサゾール、ピラゾール及びトリアゾール以外であり； X^1 及び X^2 は、一緒にあって、任意選択的に置換されているピリジルを形成しており、 A は、トリアゾール以外であり；もしくは X^1 及び X^2 は、任意選択的に置換されているピリミジルであり、 A は、ピラゾール及びトリアゾール以外である；ま

10

20

30

40

50

たは

(10) カルボニル部位及びLは、環Aにおいて1, 3位以外で置換されている；
またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する。

【0101】

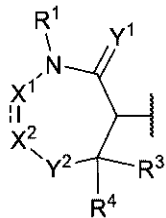
ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。ある特定の実施形態において、 R^1 は、メチルである。

【0102】

ある特定の実施形態において、部位：

【化13】

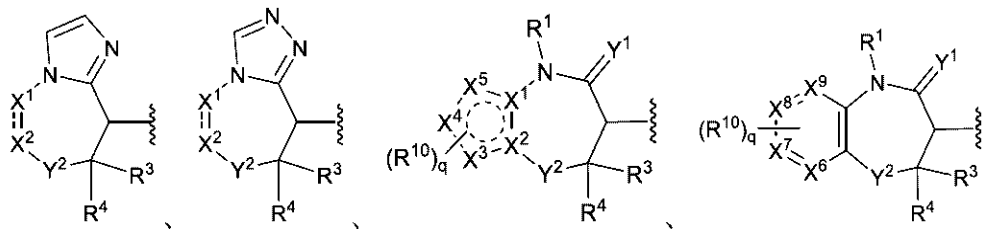
10



は、

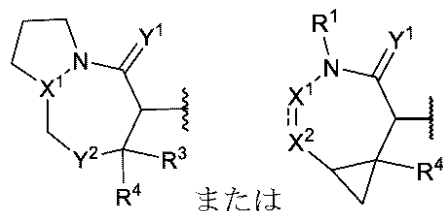
【化14】

20



【化15】

30



または

であり、

式中

X^3 、 X^4 及び X^5 は、それぞれ、S、O、N、NH、またはCHであり；

X^6 、 X^7 、 X^8 及び X^9 は、それぞれ、NまたはCHであり；

qは、0、1または2であり；

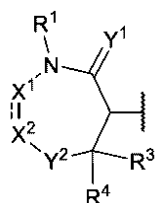
各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルまたは $-S(O)_2 - C_1 - C_6$ アルキルである。

40

【0103】

ある特定の実施形態において、部位：

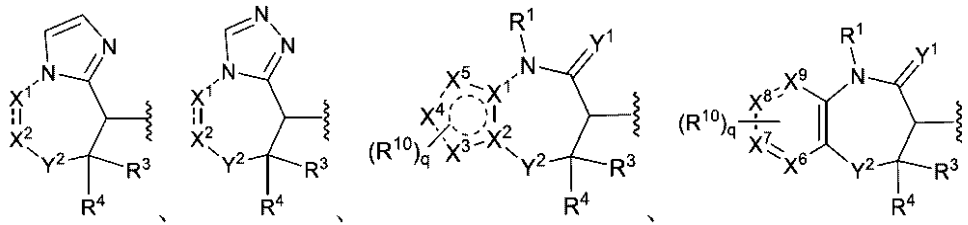
【化16】



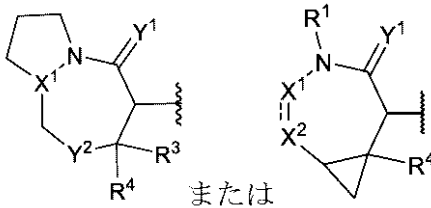
は、

50

【化 1 7】



【化 1 8】



または

であり、

式中

X^3 、 X^4 及び X^5 は、それぞれ、S、O、N、NH、またはCHであり；

X^6 、 X^7 、 X^8 及び X^9 は、それぞれ、NまたはCHであり；

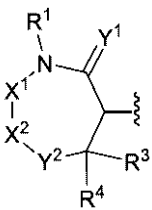
q は、0、1または2であり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである。

【0104】

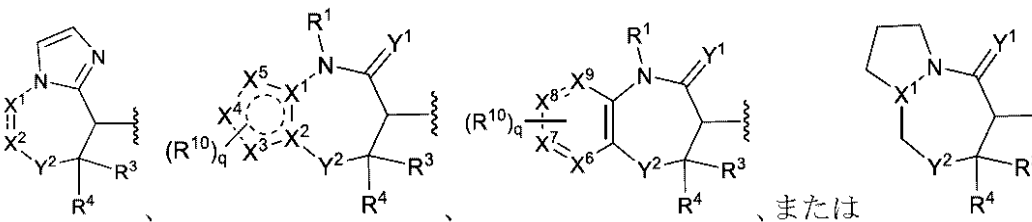
ある特定の実施形態において、部位：

【化 1 9】



は、

【化 2 0】



、または

であり、

式中

X^3 、 X^4 及び X^5 は、それぞれ、S、O、N、NH、またはCHであり；

X^6 、 X^7 、 X^8 及び X^9 は、それぞれ、NまたはCHであり；

q は、0、1または2であり；

各 R^{10} は、独立して、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである。

【0105】

ある特定の実施形態において、部位：

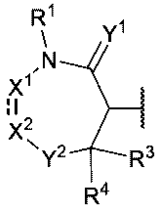
10

20

30

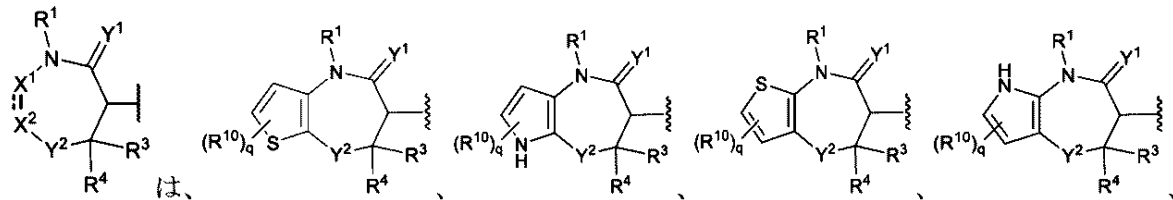
40

【化 2 1】

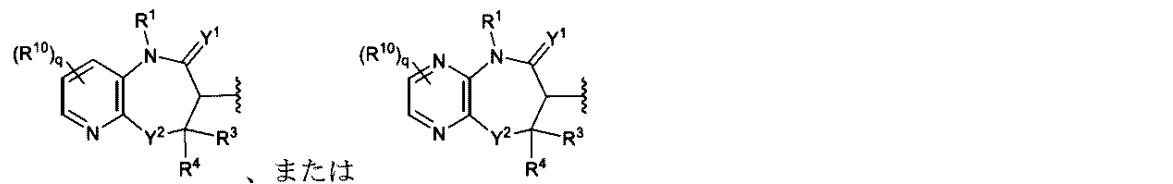
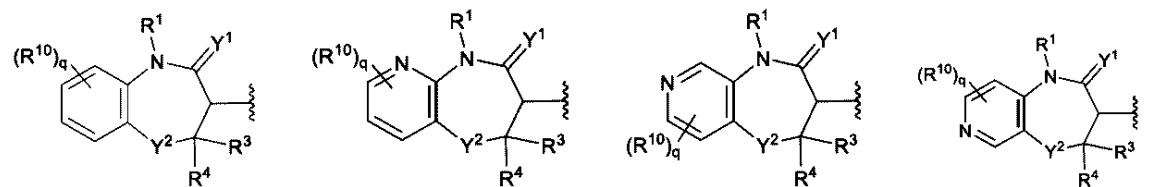
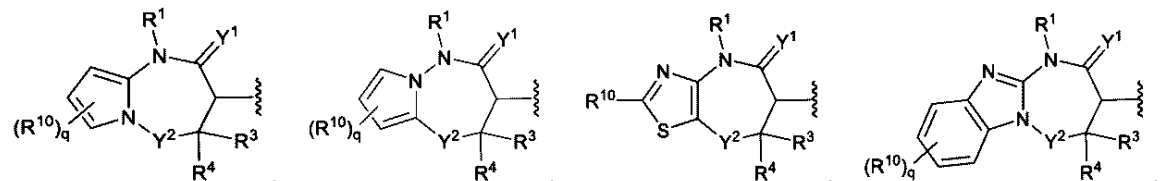


は、

【化 2 2】



は、



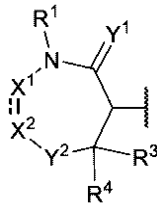
、または

である。

【0106】

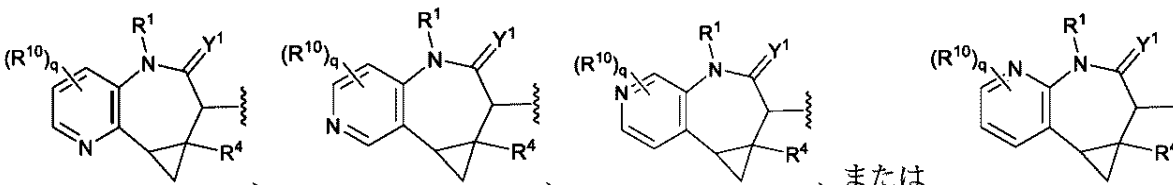
ある特定の実施形態において、部位

【化 2 3】



は、

【化 2 4】



、または

である。

【0107】

10

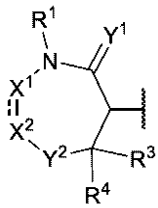
20

30

40

50

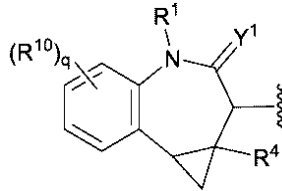
ある特定の実施形態において、部位
【化 2 5】



は、

【化 2 6】

10

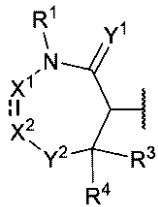


である。

【0 1 0 8】

ある特定の実施形態において、部位
【化 2 7】

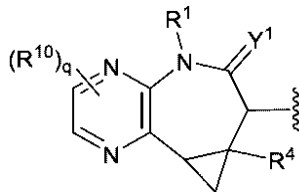
20



は、

【化 2 8】

30



である。

【0 1 0 9】

ある特定の実施形態において、Y¹ は、Oである。

【0 1 1 0】

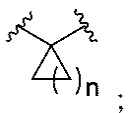
ある特定の実施形態において、R¹ は、メチルである。ある特定の実施形態において、R¹ は、エチルである。

40

【0 1 1 1】

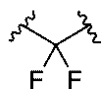
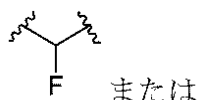
ある特定の実施形態において、Y² は

【化 2 9】



ここで、nは1、2、3もしくは4である；

【化 3 0】



である。

【0 1 1 2】

ある特定の実施形態において、 Y^2 は $-O-$ であり；A は、ハロもしくはシアノによって置換されており；あるいはA は、チアゾリルまたは3-もしくは4-員シクロアルキルまたは3-もしくは4-員ヘテロシクロアルキル環である。

10

【0 1 1 3】

ある特定の実施形態において、 R^3 及び R^4 の両方がフルオロであり、または R^3 もしくは R^4 のいずれかがフルオロであり、他方が水素であり、または R^3 及び R^4 が、シクロプロピルを形成しており、または R^3 が R^6 と結合してシクロプロピルを形成している。ある特定の実施形態において、 R^3 または R^4 がメチルである。

【0 1 1 4】

ある特定の実施形態において、A は、フェニル、フェニルベンゾ [d] チアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [1, 2-b] ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、イミダゾリル、チアジアゾリル、シクロブチル、シクロプロピル、またはアゼチジニルである。

20

【0 1 1 5】

ある特定の実施形態において、A は、オキサゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [1, 2-b] ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、イミダゾリル、チアジアゾリル、シクロブチル、シクロプロピル、またはアゼチジニルである。

【0 1 1 6】

ある特定の実施形態において、A は、フェニルである。

【0 1 1 7】

ある特定の実施形態において、L は、非存在、 $-S(O)_2-$ または $-C(R^8)_2-$ である。

30

【0 1 1 8】

ある特定の実施形態において、2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルまたは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している。

【0 1 1 9】

ある特定の実施形態において、 R^9 は、フェニルまたは2, 3-ジヒドロ-1H-インデニルである。ある特定の実施形態において、 R^9 は、フェニルである。ある特定の実施形態において、 R^9 は、2-F-フェニルである。ある特定の実施形態において、 R^9 は、ピリジルである。ある特定の実施形態において、 R^9 は、任意選択的に置換されているピリジル、フェニルまたは2, 3-ジヒドロ-1H-インデニルである。

40

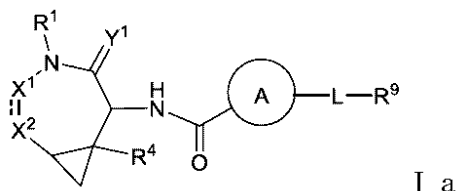
【0 1 2 0】

ある特定の実施形態において、q は、0 である。ある特定の実施形態において、q は、1 である。ある特定の実施形態において、 R^{10} は、メチルである。

【0 1 2 1】

一態様において、式 Ia :

【化 3 1】



式中

Y^1 は、O または NR^2 であり；

X^1 及び X^2 は、それぞれ独立して、窒素または炭素であり、かつ、

X^1 及び X^2 は、一緒になって、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリール、もしくは任意選択的に置換されているヘテロアリールを形成しており、また、 R^1 は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、あるいは、 Y^1 が NR^2 であるとき、 R^2 及び R^1 は、これらが結合している窒素原子と一緒に、任意選択的に置換されているヘテロシクリルもしくは任意選択的に置換されているヘテロアリール環を形成しているか、あるいは

X^1 及び R^1 が、これらが結合している原子と一緒に、任意選択的に置換されているヘテロシクリルもしくは任意選択的に置換されているヘテロアリール環を形成しており、また、 X^2 は、 $-CH_2-$ である；のいずれかであり

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または 2 つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

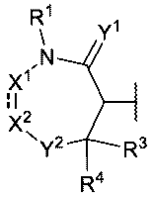
R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールである；

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する。

【0122】

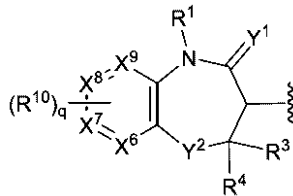
ある特定の実施形態において、部位

【化 3 2】



は

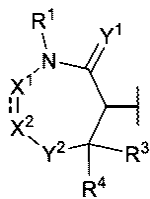
【化 3 3】



10

である。ある特定の実施形態において、部位

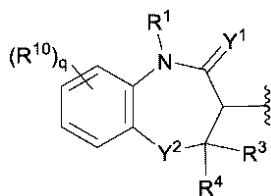
【化 3 4】



20

が

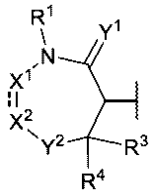
【化 3 5】



30

であるとき、 q は 0 であり、または R^{10} はハロもしくはアルキルであり、 L は非存在であり、そして環 A が 3-、4-もしくは 5-員の単環式環である。ある特定の実施形態において、部位

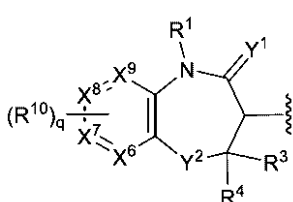
【化 3 6】



40

が

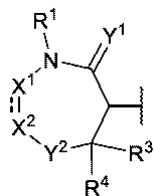
【化 3 7】



であるとき、また、部位

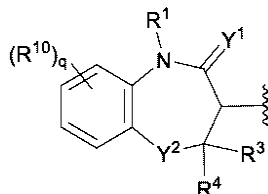
50

【化 3 8】



が

【化 3 9】



10

であるとき、 q は 0 であり、または R^{10} はハロもしくはアルキルであり、 L は非存在であり、そして環 A が 3 -、4 -もしくは 5 -員の単環式環である。

【0 1 2 3】

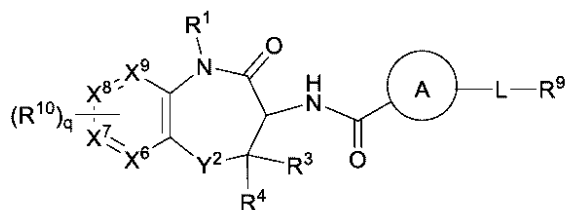
ある特定の実施形態において、本明細書に開示されている任意の式において、 R^9 は、少なくとも 1 つのシアノによって置換されている。

20

【0 1 2 4】

ある特定の実施形態において、化合物が、式 I I :

【化 4 0】



I I

式中

30

q は、0、1、または 2 であり；

X^6 、 X^7 、 X^8 及び X^9 は、それぞれ、N または CH であり；

R^1 は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または 2 つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_1 - C_6$ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

40

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

50

Lは、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

但し、以下のうち少なくとも1つが生じることを条件とする；

(1) R^3 及び R^4 の少なくとも1つが、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(2) Lは、非存在もしくは $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8 は、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルもしくはハロであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(3) Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり；一方の R^6 が、水素、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、他方の R^6 が、ハロもしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(4) Y^2 は、 $-O-$ であり；Aは、ハロまたはシアノによって置換されており；あるいはAは、チアゾリルまたは3-もしくは4-員環である；

(5) Y^2 は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、もしくは $-S(O)_2-$ であり；Aは、イソオキサゾール以外であり、または Y^2 は、 $-S(O)N(H)-$ である；

(6) Y^2 は、 $-NR^5-$ であり； X^6 、 X^7 、 X^8 及び X^9 は、一緒になって、任意選択的に置換されているフェニルを形成しており、Aは、イソオキサゾール、ピラゾール及びトリアゾール以外であり； X^6 、 X^7 、 X^8 及び X^9 は、一緒になって、任意選択的に置換されているピリジンを形成しており、Aは、トリアゾール以外であり；または X^6 、 X^7 、 X^8 及び X^9 は、任意選択的に置換されているピリミジンであり、Aは、ピラゾール及びトリアゾール以外である；または

(7) Y^2 は、 $-O-$ であり； X^1 及び X^2 は、一緒になって、任意選択的に置換されているピリジンを形成しており、Aは、イソオキサゾール以外である；

(8) R^1 は、ハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_2-C_6 アルキルである；または

(9) X^1 及び X^2 が、部位

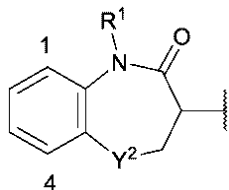
10

20

30

40

【化 4 1】



におけるように任意選択的に置換されているフェニル環を形成しているとき、少なくとも1つの置換基が、1または4位にあり、(a) 1位においてはフルオロ、クロロもしくはメチル以外であり、かつ/または (b) 4位ではフルオロもしくはメチル以外であり；

また、さらに、化合物が：5-(ジフルオロ(フェニル)メチル)-N-(4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) イソオキサゾール-3-カルボキサミド；5-(ジフルオロ(フェニル)メチル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) イソオキサゾール-3-カルボキサミド；2-(4-ブロモベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) チアゾール-4-カルボキサミド；2-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) チアゾール-4-カルボキサミド；4-(1, 4-ジヒドロ-2-オキソ-3 (2H)-キナゾリニル)-N-[2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル]-1-ピペリジんカルボキサミド；4-(2-アミノ-7-クロロ-4-キノリニル)-N-[(3S)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル]-1-ピペラジんカルボキサミド；または4-(2-アミノ-7-クロロ-4-キノリニル)-N-[(3S)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル]-1-ピペラジんカルボキサミドでないことを条件とする；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0125】

ある特定の実施形態において、化合物が、式 I I：

式中

q は、0、1、または2であり；

X⁶、X⁷、X⁸ 及び X⁹ は、それぞれ、N または CH であり；

R¹ は、H または任意選択的に置換されている C₁-C₆ アルキルであり；

Y² は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)(NH)-、-NR⁵- または -C(R⁶)₂- であり；

R⁵ は、H、または任意選択的に置換されている C₁-C₆ アルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C₁-C₆ アルキルであり、または2つの R⁶ が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₁-C₆ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R³ 及び R⁴ は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C₁-C₆ アルキルであり、R³ 及び R⁴ が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R³ 及び R⁶ が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル環または任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

Lは、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

但し、以下のうち少なくとも1つが生じることを条件とする；

(1) R^3 及び R^4 の少なくとも1つが、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(2) Lは、非存在または $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8 は、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルまたはハロである、但し、化合物が5-(ジフルオロ(フェニル)メチル)-N-(4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミドではないこと、もしくは5-(ジフルオロ(フェニル)メチル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミドではないことを条件とし、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(3) Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり；一方の R^6 が、水素、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、他方の R^6 が、ハロもしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(4) Y^2 は、 $-O-$ であり；Aは、ハロまたはシアノによって置換されており；あるいはAは、チアゾリルまたは3-もしくは4-員環である；但し、化合物は、2-(4-ブロモベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミドまたは2-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミドではないことを条件とする；

(5) Y^2 は、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、もしくは $-S(O)_2-$ であり；Aは、1, 3-イソオキサゾール以外であり、または Y^2 は、 $-S(O)N(H)-$ である；

(6) Y^2 は、 $-NR^5-$ であり； X^6 、 X^7 、 X^8 及び X^9 は、一緒になって、任意選択的に置換されているフェニルを形成しており、Aは、イソオキサゾール、ピラゾール及びトリアゾール以外であり； X^6 、 X^7 、 X^8 及び X^9 は、一緒になって、任意選択的に置換されているピリジルを形成しており、Aは、トリアゾール以外であり；または X^6 、 X^7 、 X^8 及び X^9 は、任意選択的に置換されているピリミジルであり、Aは、ピラゾール及びトリアゾール以外である；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

10

20

30

40

50

【0126】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I のものであり、L は、非存在または $-C(R^8)_2-$ であり、2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルまたは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している。

【0127】

式 I I (またはそのサブ式) の実施形態のいずれかにおいて、 R^1 は、H または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルである。式 I I (またはそのサブ式) の実施形態のいずれかにおいて、 R^1 は、H または C_1-C_6 アルキルである。

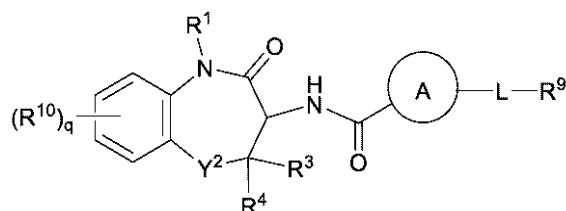
【0128】

式 I I (またはそのサブ式) の実施形態のいずれかにおいて、q は、0、1 または 2 であり、存在するとき、各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルまたは $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルである。式 I I (またはそのサブ式) の実施形態のいずれかにおいて、q は、0、1 または 2 であり、存在するとき、各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである。式 I I (またはそのサブ式) の実施形態のいずれかにおいて、各 R^{10} は、独立して、ハロである。ある特定の実施形態において、各 R^{10} は、独立して、フルオロである。式 I I (またはそのサブ式) の実施形態のいずれかにおいて、q は 0 である。式 I I (またはそのサブ式) の実施形態のいずれかにおいて、q は 1 である。式 I I (またはそのサブ式) の実施形態のいずれかにおいて、q は 2 である。

【0129】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I a :

【化 4 2】



I I a

式中

q は、0、1 または 2 であり；

R^1 は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または 2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または-

$C(R^8)_2$ —であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

10

但し、以下のうち少なくとも1つが生じることを条件とする：

(1) R^3 及び R^4 の少なくとも1つが、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(2) L は、非存在または $-C(R^8)_2-$ であり、2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルまたは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

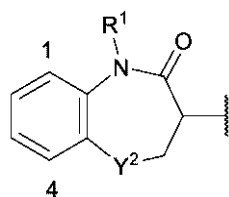
20

(3) Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり；2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(4) R^1 は、ハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている $C_2 - C_6$ アルキルである；または

(5) X^1 及び X^2 が、部位

【化43】



30

におけるように任意選択的に置換されているフェニル環を形成しているとき、少なくとも1つの置換基が、1または4位にあり、(a) 1位においてはフルオロ、クロロもしくはメチル以外であり、かつ／または(b) 4位ではフルオロもしくはメチル以外であり；

また、さらに、化合物が：5-(ジフルオロ(フェニル)メチル)-N-(4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド；5-(ジフルオロ(フェニル)メチル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド；2-(4-ブromoベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；2-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)チアゾール-4-カルボキサミド；4-(1, 4-ジヒドロ-2-オキソ-3(2H)-キナゾリニル)-N-[2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2-オキソ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル]-1-ピペリジニカルボキサミド；4-(2-アミノ-7-クロロ-4-キノリニル)-N-[(3S)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル]-1-ピペラジニカルボキサミド；または4-(2-アミノ-7-クロロ-4-キノリニル)

40

50

—N—[(3S)—2, 3, 4, 5—テトラヒドロ—1—メチル—2—オキソ—1H—1—ベンズアゼピン—3—イル]—1—ピペラジンカルボキサミドでないことを条件とする；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0130】

ある特定の実施形態において、式 I I a：

式中

R^1 は、H または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

Y^2 は、—O—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—、—S(O)(NH)—、—NR⁵—または—C(R⁶)₂—であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ アルケン—1—イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル環または任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、—O—、—S—、—S(O)—、—S(O)₂—、—NR⁷—または—C(R⁸)₂—であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールである；

但し、以下のうち少なくとも1つが生じることを条件とする：

(1) R^3 及び R^4 の少なくとも1つが、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(2) L は、非存在もしくは—C(R⁸)₂—であり、2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；または

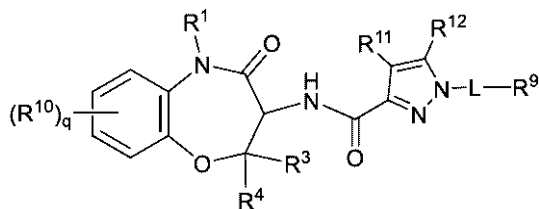
(3) Y^2 は、—C(R⁶)₂—であり；2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ アルケン—1—イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0131】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I a—1：

【化 4 4】



I I a - 1

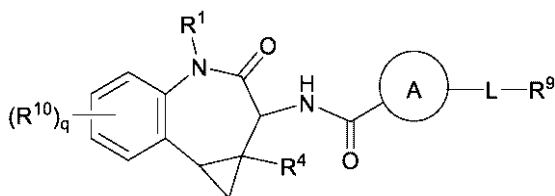
式中、 R^{11} または R^{12} の一方がハロであり、他方が C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} シクロアルキルであり、残りの可変部は、全体にわたって定義されている通りである；

10

【0132】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I Ia - 2：

【化 4 5】



I I a - 2

式中

20

q は、0、1 または 2 であり；

R^1 は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

R^4 は、H、ハロ、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

30

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

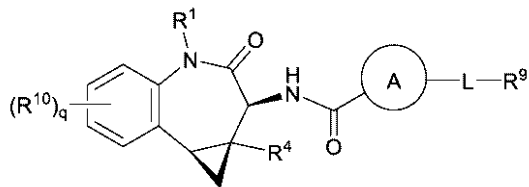
のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

40

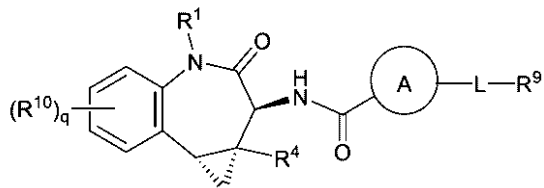
【0133】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I Ia - 2 a のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I Ia - 2 b のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I Ia - 3 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I Ia - 4 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I Ia - 5 のものである。

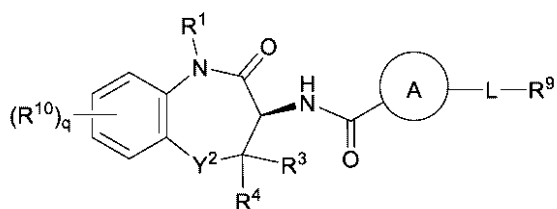
【化 4 6】



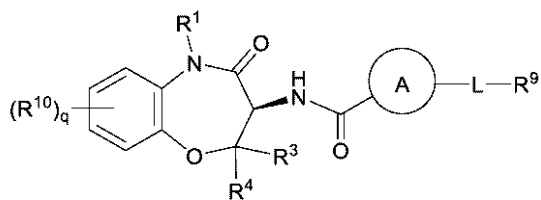
II a-2 a



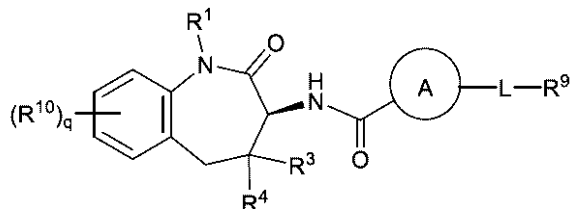
II a-2 b



II a-3



II a-4

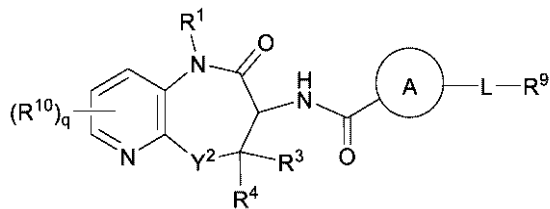


II a-5

【0134】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 II b :

【化 4 7】



II b

式中

q は、0、1 または 2 であり；

R¹ は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；

Y² は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)(NH)-、-NR⁵-または-C(R⁶)₂-であり；

R⁵ は、H、または任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり、または 2 つの R⁶ が、これらが結合している炭素原子と一緒に、C₁ - C₆ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

10

20

30

40

50

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

但し、以下のうち少なくとも 1 つが生じることを条件とする：

(1) R^3 及び R^4 の少なくとも 1 つが、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(2) L は、非存在または $-C(R^8)_2-$ であり、2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルまたは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(3) Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり；2 つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；または

(4) 化合物は、5-(フェニルメチル)-N-[(3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-メチル-2-オキソピリド[2, 3-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル]-3-イソオキサゾールカルボキサミド；N-[(3S)-8-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-3-イル]-3-(フェニルメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボキサミド；5-(フェニルメチル)-N-[(3S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-メチル-2-オキソピリド[2, 3-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル]-3-イソオキサゾールカルボキサミド；または N-[(3S)-8-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-メチル-2-オキソ-1H-ピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-3-イル]-3-(フェニルメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボキサミドではない；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0135】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I b：

式中

10

20

30

40

50

R^1 は、H または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または 2 つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル環または任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールである；

但し、以下のうち少なくとも 1 つが生じることを条件とする：

(1) R^3 及び R^4 の少なくとも 1 つが、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(2) L は、非存在もしくは $-C(R^8)_2-$ であり、2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；または

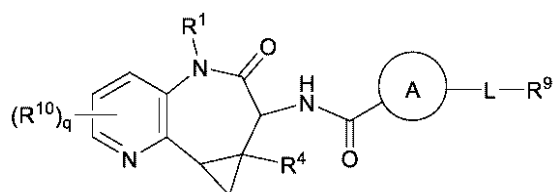
(3) Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり；2 つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0136】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I b-1：

【化 48】



I I b-1

10

20

30

40

50

式中

q は、0、1 または 2 であり；

R^1 は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^4 は、H、ハロ、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

10

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

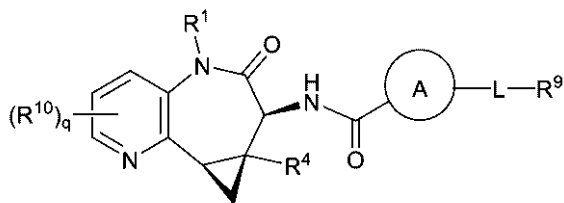
のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

20

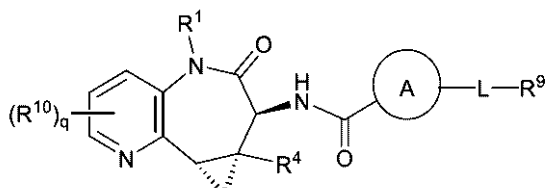
【0137】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I b-2 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I b-3 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I b-4 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I b-5 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I b-6 のものである。

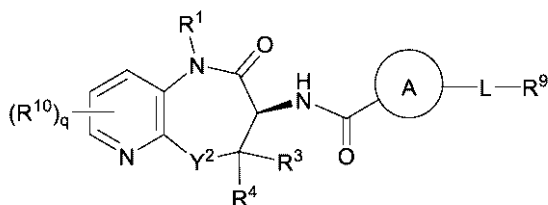
【化 4 9】



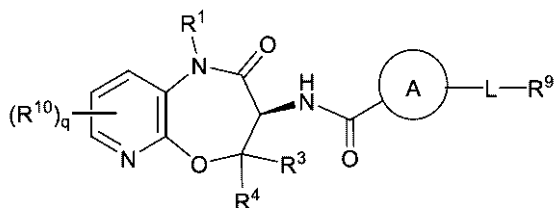
II b-2



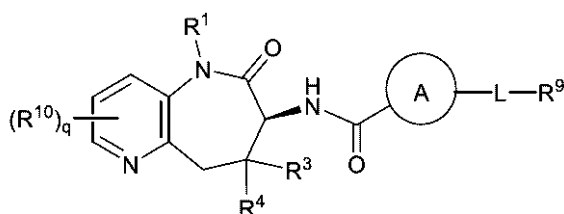
II b-3



II b-4



II b-5

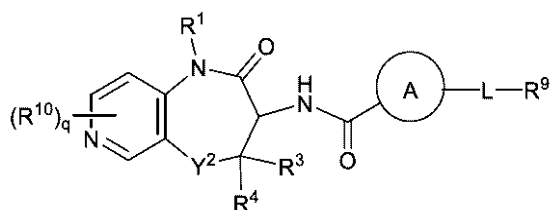


II b-6

【0138】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 II c :

【化 5 0】



II c

式中

q は、0、1 または 2 であり；

R¹ は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；Y² は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)(NH)-、-NR⁵-または-C(R⁶)₂-であり；R⁵ は、H、または任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；各 R⁶ は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり、または 2 つの R⁶ が、これらが結合している炭素原子と一緒に、C₁ - C₆ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選

10

20

30

40

50

択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル環、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

10

L は、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

20

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0139】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I c：

式中

R^1 は、H または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

30

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または 2 つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

40

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル環または任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

50

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールである；

但し、以下のうち少なくとも1つが生じることを条件とする：

(1) R^3 及び R^4 の少なくとも1つが、ハロもしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

10

(2) L は、非存在もしくは $-C(R^8)_2-$ であり、2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；または

(3) Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり；2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0140】

ある特定の実施形態において、式 I I c の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する；
式中

20

q は、0、1 または 2 であり；

R^1 は、H または $C_1 - C_6$ アルキルであり；

Y^2 は、 $-O-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

30

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、 $-O-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

40

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

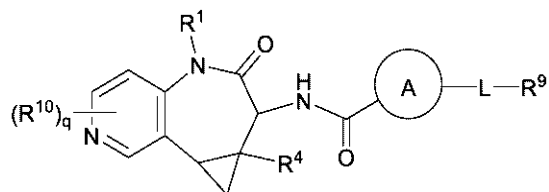
各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルまたは $-S(O)_2 - C_1 - C_6$ アルキルである。

【0141】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I c - 1：

50

【化 5 1】



I I c - 1

式中

q は、0、1 または 2 であり；

R¹ は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり； 10

R⁴ は、H、ハロ、または任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR⁷-または-C(R⁸)₂-であり；

R⁷ は、H、または任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり、または 2 つの R⁸ が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成しており； 20

R⁹ は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

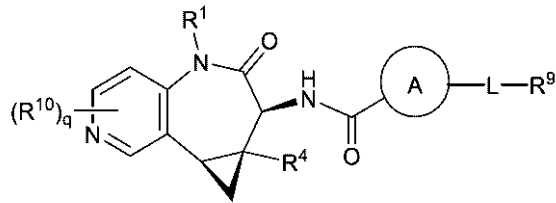
各 R¹⁰ は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

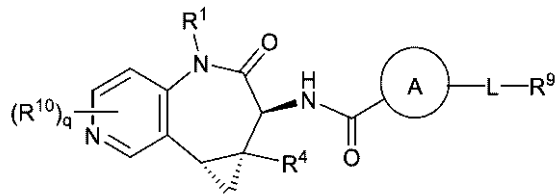
【0142】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I c - 2 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I c - 3 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I c - 4 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I c - 5 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I c - 6 のものである。 30

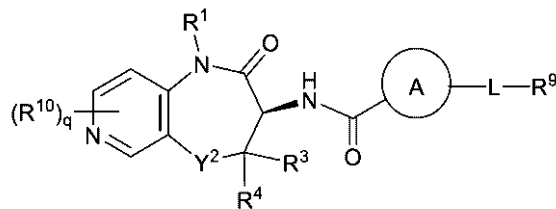
【化 5 2】



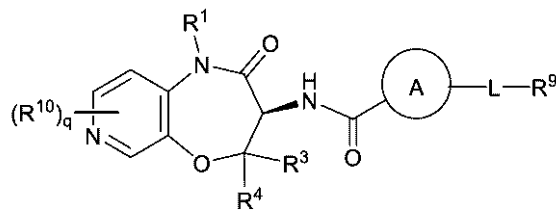
I I c - 2



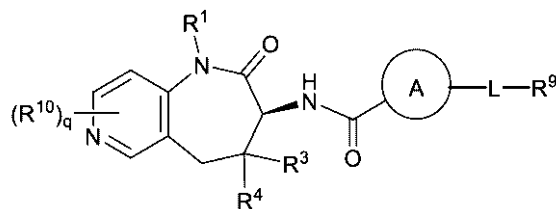
I I c - 3



I I c - 4



I I c - 5

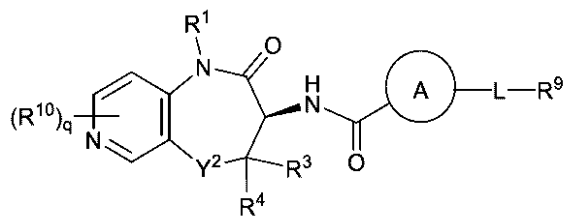


I I c - 6

【 0 1 4 3】

ある特定の実施形態において、式 I I c - 4 :

【化 5 3】



I I c - 4

式中

q は、0、1 または 2 であり；

R¹ は、H または C₁ - C₆ アルキルであり；Y² は、-O- または -C(R⁶)₂- であり；

各 R⁶ は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり、または 2 つの R⁶ が、これらが結合している炭素原子と一緒に、C₁ - C₆ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R³ 及び R⁴ は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C₁ - C

10

20

30

40

50

$_6$ アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、 $-O-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

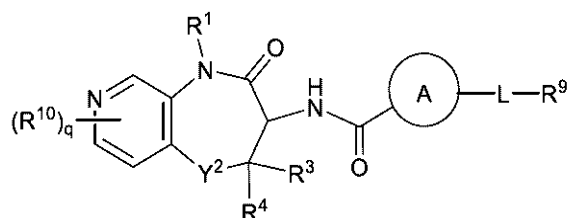
各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルまたは $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルである；

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する。

【0144】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I d：

【化 5 4】



I I d

式中

q は、0、1 または 2 であり；

R^1 は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または 2 つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

Lは、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

但し、以下のうち少なくとも1つが生じることを条件とする：

(1) R^3 及び R^4 の少なくとも1つが、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(2) Lは、非存在または $-C(R^8)_2-$ であり、2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルまたは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(3) Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり；2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；または

(4) 化合物は、5-(フェニルメチル)-N-[(3S)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-オキソピリド[4, 3-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル]-3-イソオキサゾールカルボキサミド；または

5-(フェニルメチル)-N-[(3S)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-4-オキソピリド[4, 3-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル]-3-イソオキサゾールカルボキサミド；ではない；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0145】

ある特定の実施形態において、化合物は、式IId：

式中

R^1 は、Hまたは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

Aは、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル環または任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

Lは、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールである；

但し、以下のうち少なくとも1つが生じることを条件とする：

(1) R^3 及び R^4 の少なくとも1つが、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(2) Lは、非存在もしくは $-C(R^8)_2-$ であり、2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；または

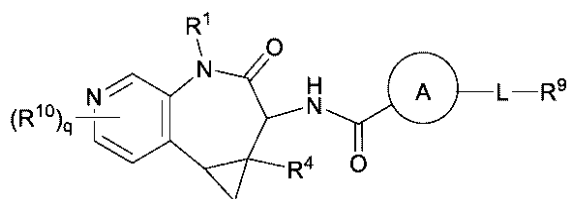
(3) Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり；2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0146】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I d-1：

【化55】



I I d-1

式中

qは、0、1または2であり；

R^1 は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

R^4 は、H、ハロ、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

Aは、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

Lは、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

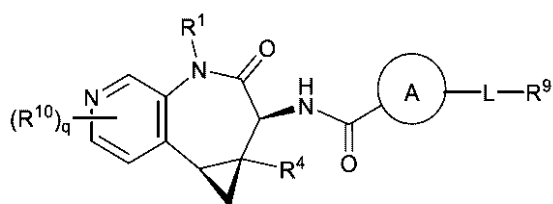
のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0147】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I d - 2 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I d - 3 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I d - 4 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I d - 5 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I d - 6 のものである。

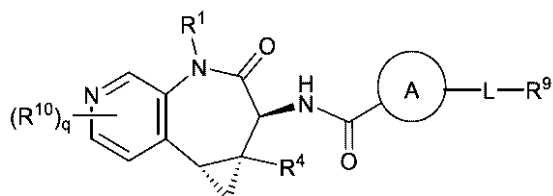
10

【化56】

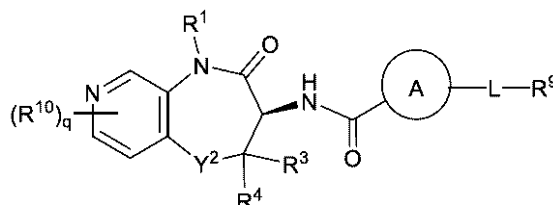


I I d - 2

20



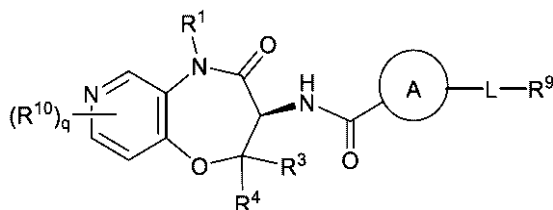
I I d - 3



I I d - 4

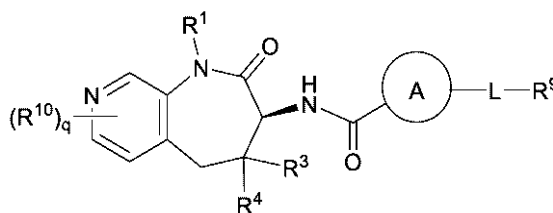
30

【化57】



I I d - 5

40

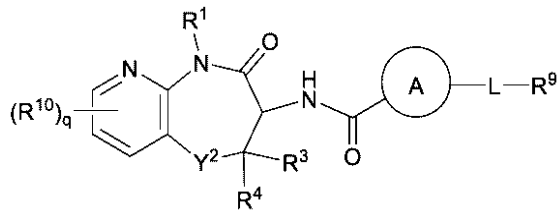


I I d - 6

【0148】

ある特定の実施形態において、式 I I e :

【化 5 8】



I I e

式中

q は、0、1 または 2 であり；

R¹ は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；

Y² は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)(NH)-、-NR⁵-または -C(R⁶)₂-であり；

R⁵ は、H、または任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；

各 R⁶ は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり、または 2 つの R⁶ が、これらが結合している炭素原子と一緒に、C₁ - C₆ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R³ 及び R⁴ は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり、または R³ 及び R⁴ が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R³ 及び R⁶ が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR⁷-または -C(R⁸)₂-であり；

R⁷ は、H、または任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり、または 2 つの R⁸ が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R⁹ は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R¹⁰ は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルまたは -S(O)₂-C₁ - C₆ アルキルである；

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する。

【0149】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I e のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である；

式中

q は、0、1 または 2 であり；

R¹ は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；

Y² は、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)(NH)-、-

NR^5 —または $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

Aは、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

Lは、非存在、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^7$ —または $-\text{C}(\text{R}^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである。

【0150】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I e：

式中

R^1 は、Hまたは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

Y^2 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NH})-$ 、 $-\text{NR}^5$ —または $-\text{C}(\text{R}^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

Aは、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル環または任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

Lは、非存在、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^7$ —または $-\text{C}(\text{R}^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであ

10

20

30

40

50

り、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールである；但し、以下のうち少なくとも1つが生じることを条件とする；

(1) R^3 及び R^4 の少なくとも1つが、ハロもしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(2) L は、非存在もしくは $-C(R^8)_2-$ であり、2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；または

(3) Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり；2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0151】

ある特定の実施形態において、式 I I e の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する；
式中

q は、0、1または2であり；

R^1 は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり；

Y^2 は、 $-O-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、 $-O-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

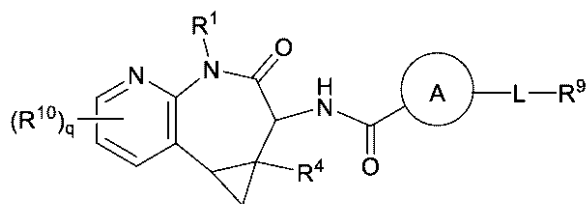
R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルまたは $-S(O)_2 - C_1 - C_6$ アルキルである。

【0152】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I e - 1 :

【化59】



I I e - 1

式中

q は、0、1 または 2 であり；

R¹ は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；

R⁴ は、H、ハロ、または任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR⁷-または-C(R⁸)₂-であり；

R⁷ は、H、または任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり、または 2 つの R⁸ が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成しており；

R⁹ は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R¹⁰ は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0153】

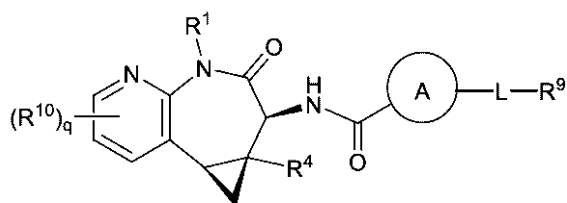
ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I e - 2 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I e - 3 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I e - 4 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I e - 5 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I e - 6 のものである。

10

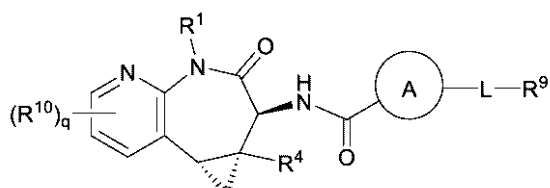
20

30

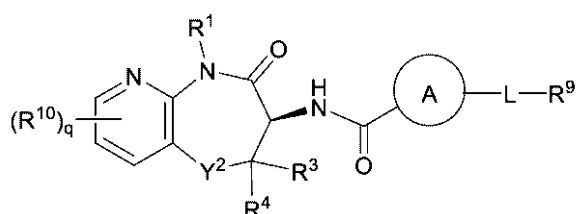
【化 6 0】



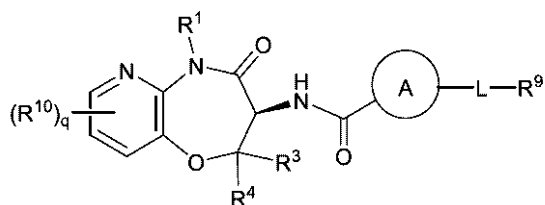
I I e - 2



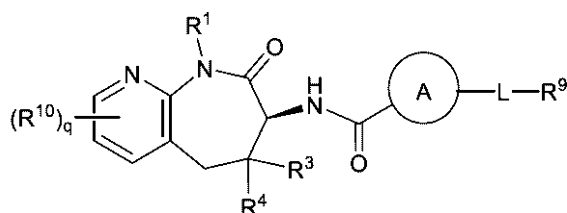
I I e - 3



I I e - 4



I I e - 5



I I e - 6

【0154】

ある特定の実施形態において、式 I I e - 4 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する；
式中

q は、0、1 または 2 であり；

R¹ は、H または C₁ - C₆ アルキルであり；

Y² は、-O- または -C(R⁶)₂- であり；

各 R⁶ は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり、または 2 つの R⁶ が、これらが結合している炭素原子と一緒に、C₁ - C₆ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R³ 及び R⁴ は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり、または R³ 及び R⁴ が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R³ 及び R⁶ が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘ

10

20

30

40

50

テロアリール環であり；

Lは、非存在、 $-O-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

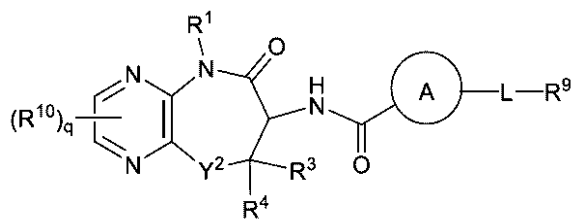
各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルまたは $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルである。

10

【0155】

ある特定の実施形態において、式II f：

【化61】



II f

20

式中

qは、0、1または2であり；

R^1 は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

30

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

Aは、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

40

Lは、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されている

50

ヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルまたは $-S(O)_2 - C_1 - C_6$ アルキルである；

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する。

【0156】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I f のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である；

式中

q は、0、1 または 2 であり；

R^1 は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または 2 つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである。

【0157】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I f：

式中

R^1 は、H または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または 2 つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ ア

10

20

30

40

50

ルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル環または任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールである；但し、以下のうち少なくとも 1 つが生じることを条件とする：

(1) R^3 及び R^4 の少なくとも 1 つが、ハロもしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(2) L は、非存在もしくは $-C(R^8)_2-$ であり、2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；または

(3) Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり；2 つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；
のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0158】

ある特定の実施形態において、式 I I f の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する；
式中

q は、0、1 または 2 であり；

R^1 は、H または C_1-C_6 アルキルであり；

Y^2 は、 $-O-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または 2 つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換

10

20

30

40

50

されているヘテロシクリル環を形成しており；

Aは、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

Lは、非存在、 $-O-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

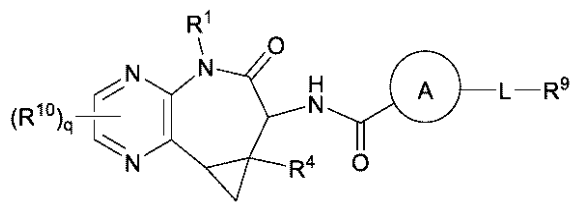
R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルまたは $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルである。

【0159】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I f - 1：

【化62】



I I f - 1

式中

qは、0、1または2であり；

R^1 は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

R^4 は、H、ハロ、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

Aは、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

Lは、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

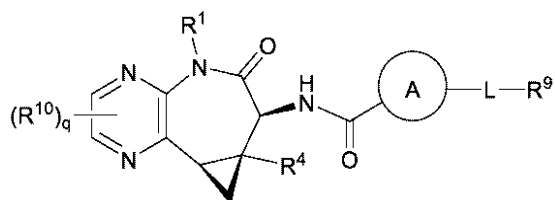
のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0160】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I f - 2 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I f - 3 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I f - 4 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I f - 5 のものである。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I f - 6 のものである。

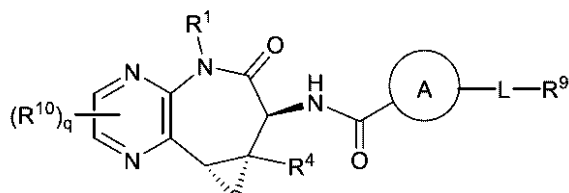
。

【化 6 3】

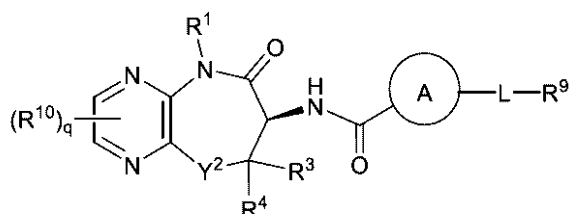


I I f - 2

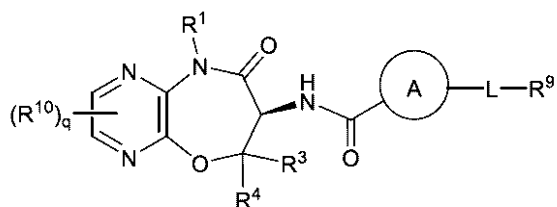
【化 6 4】



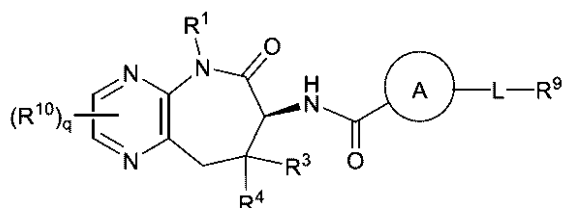
I I f - 3



I I f - 4



I I f - 5



I I f - 6

【0161】

ある特定の実施形態において、式 I I f - 4 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する；
式中

q は、0、1 または 2 であり；

R¹ は、H または C₁ - C₆ アルキルであり；

Y² は、-O- または -C(R⁶)₂- であり；

各 R⁶ は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり、または 2 つの R⁶ が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、C₁ - C₆ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R³ 及び R⁴ は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり、または R³ 及び R⁴ が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R³ 及び R⁶ が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテ

10

20

30

40

50

ロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

Lは、非存在、 $-O-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルまたは $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルである。

【0162】

式I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 R^3 は、Hである。式I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 R^4 は、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルである。式I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 R^3 は、Hであり、 R^4 は、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルである。式I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 R^3 は、Hであり、 R^4 は、メチルである。

【0163】

式I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 R^3 は、Hであり、 R^4 は、Hである。

【0164】

式II（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 R^3 は、Hである。式II（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 R^4 は、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルである。式II（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 R^3 は、Hであり、 R^4 は、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルである。式II（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 R^3 は、Hであり、 R^4 は、 C_1-C_6 アルキルである。式II（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 R^3 は、Hであり、 R^4 は、メチルである。

【0165】

式IIa、IIb、IIc、IId、IIe及びII f（またはこれらのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 R^3 は、Hであり、 R^4 は、Hである。式IIe-4及びIIe-5の化合物のある特定の実施形態において、 R^3 は、Hであり、 R^4 は、Hである。

【0166】

式I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、任意選択的に置換されているヘテロアリール環である。式I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、非置換のヘテロアリール環である。式I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、ピラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリルまたはトリアゾリルである。式I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、オキサジアゾリルである。式I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、トリアゾリルである。

【0167】

式II（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、任意選択的に置換されているヘテロアリール環である。式II（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、非置換のヘテロアリール環である。式II（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、任意選択的に置換されている5-員のヘテロアリール環である。式II（またはそのサブ式）の化合物のある特

10

20

30

40

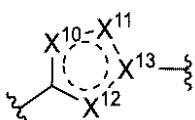
50

定の実施形態において、A環は、非置換の5-員のヘテロアリール環である。式I I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、任意選択的に置換されている6-員のヘテロアリール環である。式I I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、少なくとも1つのハロによって置換されているヘテロアリール環である。式I I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、少なくとも1つのハロによって置換されている5-員のヘテロアリール環である。式I I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、ピラゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリルまたはトリアゾリルである。式I I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、オキサジアゾリルである。式I I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、トリ

10

【0168】

式I I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、式：



式中

X^{10} 、 X^{11} 及び X^{12} は、それぞれ、S、O、N、 CR^{13} または NR^{13} であり、 X^{13} は、C または N であり；

20

各 R^{13} は、独立して、H、ハロ、シアノまたは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである；
のものである。

【0169】

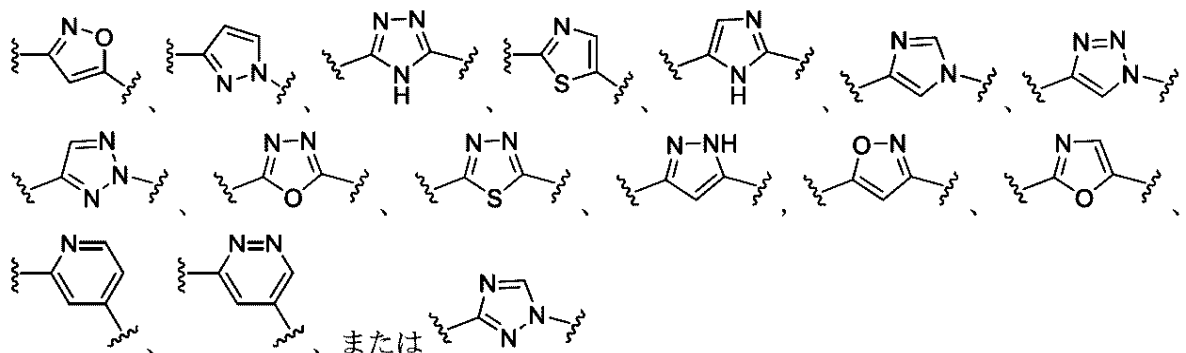
ある特定の実施形態において、 X^{10} 、 X^{11} 及び X^{12} の少なくとも1つが CR^{13} または NR^{13} であり、少なくとも1つの R^{13} が、ハロ、シアノまたは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルである。ある特定の実施形態において、 X^{10} 、 X^{11} 及び X^{12} の少なくとも1つが CR^{13} または NR^{13} であり、少なくとも1つの R^{13} がハロである。ある特定の実施形態において、各 R^{13} は、独立して、H、フルオロ、クロロ、シアノまたはメチルである。

30

【0170】

式I I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、以下のうちの1つである：

【化66】



40

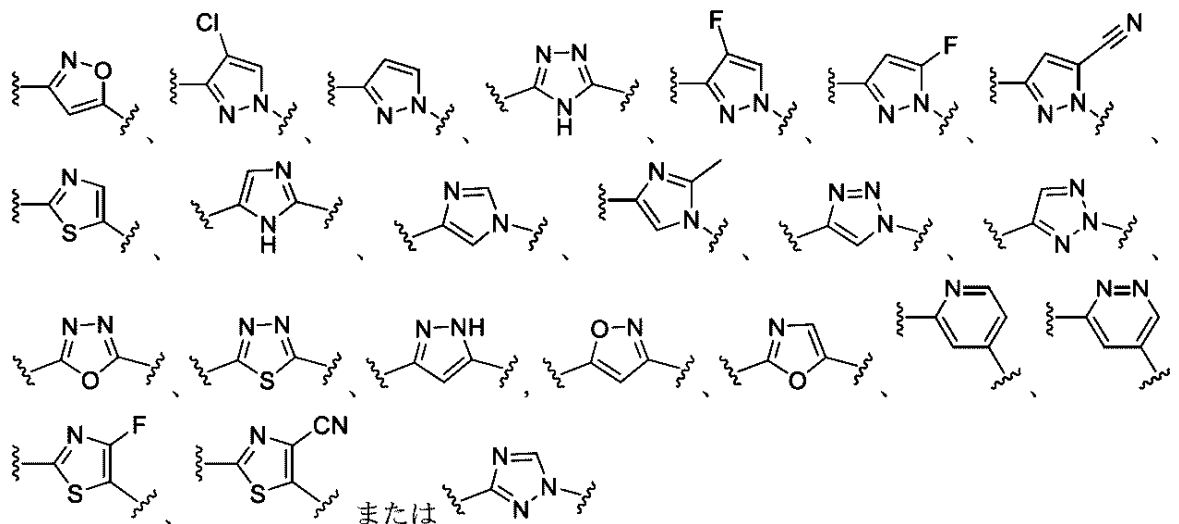
式中、各環は、1つ以上のハロ、シアノまたは $C_1 - C_6$ アルキルによって任意選択的に置換されていてよい。

【0171】

式I I（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、A環は、以下のうちの1つである：

50

【化 6 7】



10

【0172】

式 I (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、L は、非存在、
 -O- または $-C(R^8)_2-$ であり；各 R^8 は、独立して、H もしくは C_1-C_6 アルキ
 ルであり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒に
 任意選択的に置換されているシクロアルキルを形成している。式 I (またはそのサブ式) の化
 合物のある特定の実施形態において、L は、 $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8 は、これらが
 結合している炭素原子と一緒に
 なって、シクロプロピルを形成している。

20

【0173】

式 II (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、L は、非存在、
 -O- または $-C(R^8)_2-$ であり；各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選
 択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または 2 つの R^8 が、これらが結合し
 ている炭素原子と一緒に
 なって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選
 択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している。式 II (またはそのサブ式)
 の化合物のある特定の実施形態において、L は、非存在、
 -O- または $-C(R^8)_2-$ であり；各 R^8 は、独立して H であり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭
 素原子と一緒に
 なって、任意選択的に置換されているシクロアルキルを形成している。

30

【0174】

式 II (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、L は、非存在で
 ある。式 II (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、L は、
 -O- である。式 II (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、L は、
 $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換さ
 れている C_1-C_6 アルキルであり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原
 子と一緒に
 なって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選
 択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している。式 II (またはそのサブ式) の化合物の
 ある特定の
 実施形態において、L は、 $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8 は、独立して、H
 であり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒に
 なって、任意選
 択的に置換されているシクロアルキルを形成している。式 II (またはそのサブ式) の化
 合物のある特定の
 実施形態において、L は、 $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8 は、これらが
 結合している炭素原子と一緒に
 なって、シクロプロピルを形成している。

40

【0175】

式 I (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、 R^9 は、任意選
 択的に置換されているアリールである。式 I (またはそのサブ式) の化合物のある特定の
 実施形態において、 R^9 は、1 つ以上のハロ、シアノ、またはハロによって任意選
 択的に置換されている C_1-C_6 アルキルによって任意選択的に置換されているフェニルである。

50

式 I (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、 R^9 は、フェニルである。

【0176】

式 I I (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、 R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールである。式 I I (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、 R^9 は、フェニル、ジヒドロインデニル、ピリジル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3-シアノ-4-フルオロフェニル、または5-フルオロピリジン-3-イルである。

10

【0177】

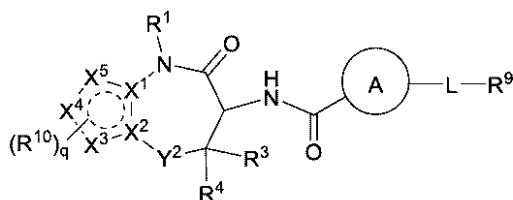
式 I I (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、 q は 0 である。式 I I (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、 q は、1 または 2 であり；各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキル、または $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルである。式 I I (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、 q は、1 または 2 であり；各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、メチル、または $-S(O)_2$ -メチルである。

【0178】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 I I I :

【化68】

20



I I I

式中

q は、0、1 または 2 であり；

R^1 は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

30

X^1 及び X^2 は、それぞれ、N または CH であり；

X^3 、 X^4 及び X^5 は、それぞれ、S、O、N、NH、または CH であり

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または 2 つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

40

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

50

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0179】

ある特定の実施形態において、以下のうち少なくとも1つが生じる：

(1) R^3 及び R^4 の少なくとも1つが、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；

(2) L は、非存在もしくは $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8 は、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルもしくはハロであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している；または

(3) Y^2 は、 $-C(R^6)_2-$ であり；一方の R^6 が、水素、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、他方の R^6 が、ハロもしくは任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している。

【0180】

ある特定の実施形態において、化合物は、式 III ；
式中

X^1 及び X^2 は、それぞれ、NまたはCHであり；

X^3 、 X^4 及び X^5 は、それぞれ、S、O、N、NH、またはCHであり

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $C_1 - C_6$ アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル環または任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

Lは、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

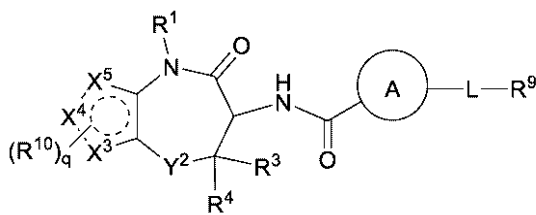
各 R^8 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールである；

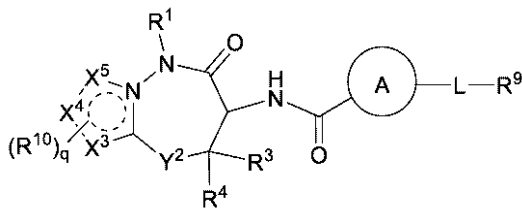
のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0181】

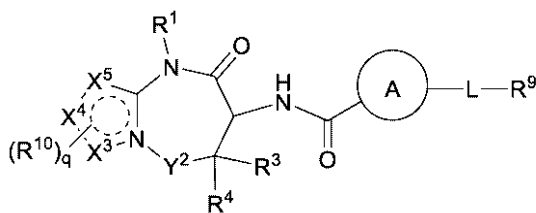
ある特定の実施形態において、化合物は、式IIIa、IIIb、もしくはIIIc：
【化69】



IIIa



IIIb



IIIc

式中

qは、0、1または2であり；

R^1 は、H、またはハロ、ヒドロキシもしくはシアノによって任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

X^3 、 X^4 及び X^5 は、それぞれ、S、O、N、NH、またはCHであり

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

R^1 は、Hまたは C_1-C_6 アルキルであり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子

10

20

30

40

50

ロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

Lは、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

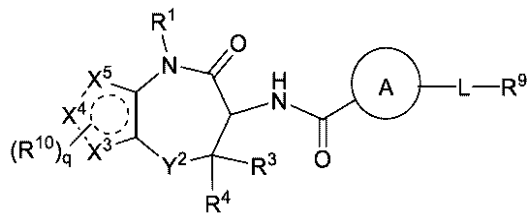
R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

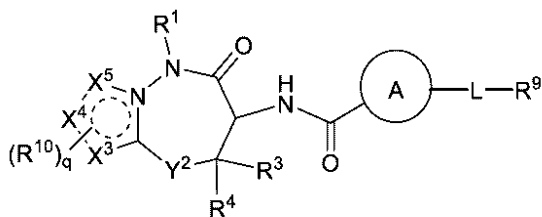
【0183】

ある特定の実施形態において、化合物は、式III a、III b、もしくはIII c：
【化72】

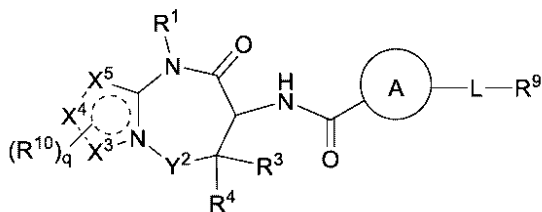


III a

【化73】



III b



III c

式中

X^3 、 X^4 及び X^5 は、それぞれ、S、O、N、NH、またはCHであり

Y^2 は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-NR^5-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

R^5 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、 C_1-C_6 アルケン-1-イル、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^3 及び R^4 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキ

ルであり、 R^3 及び R^4 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル環または任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^7-$ または $-C(R^8)_2-$ であり；

R^7 は、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

10

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または 2 つの R^8 が、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールである；

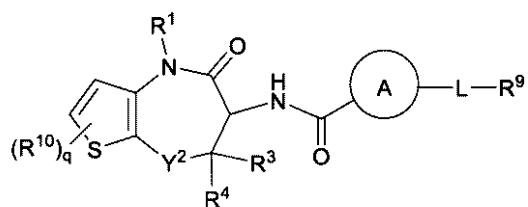
のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0184】

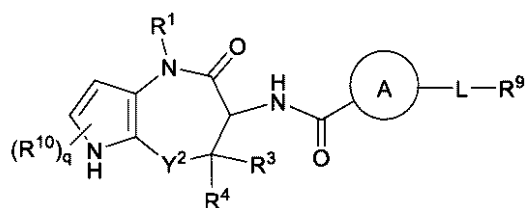
20

ある特定の実施形態において、化合物は、式 III a-1、III a-2、III a-3、III a-4、III a-5、III a-6、III a-7、III a-8 または III a-9：

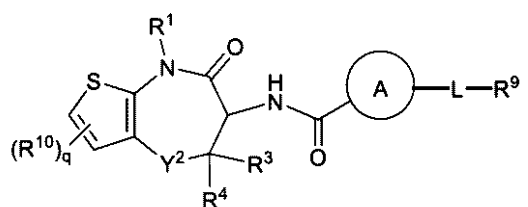
【化 7 4】



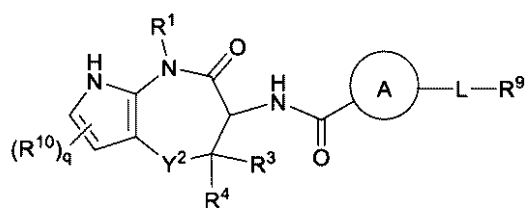
I I I a - 1



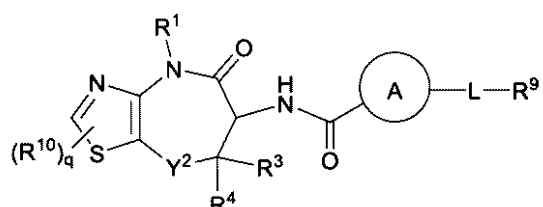
I I I a - 2



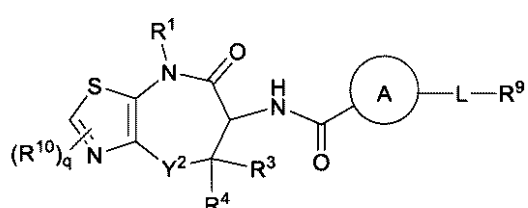
I I I a - 3



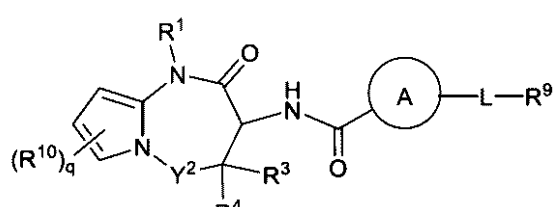
I I I a - 4



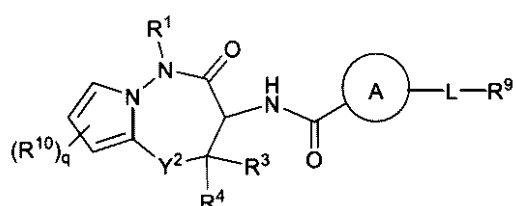
I I I a - 5



I I I a - 6



I I I a - 7



I I I a - 8 または

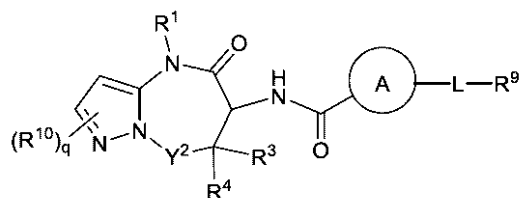
10

20

30

40

【化 7 5】



I I I a - 9

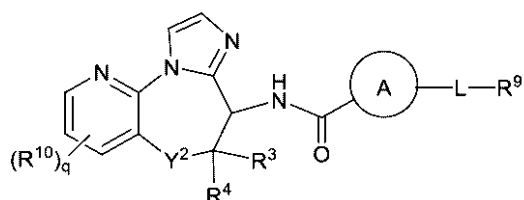
式 I I I a - 1 ~ I I I a - 9 の可変部は、全体にわたって定義されている；
のものである。

【 0 1 8 5】

10

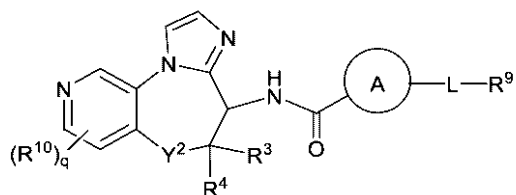
ある特定の実施形態において、化合物は、式 I V a、I V b、I V c、I V d、I V e、
I V f もしくは I V g：

【化 7 6】

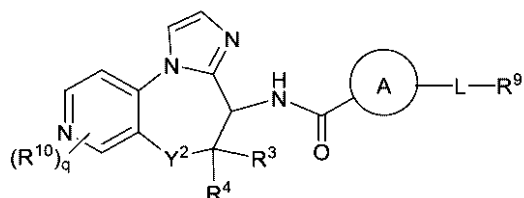


I V a

20

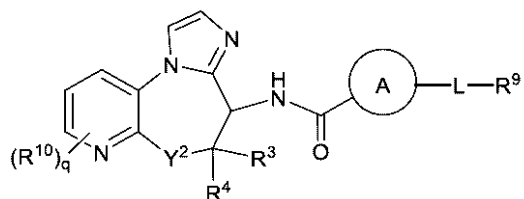


I V b

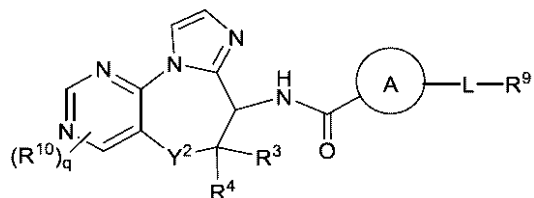


I v c

30

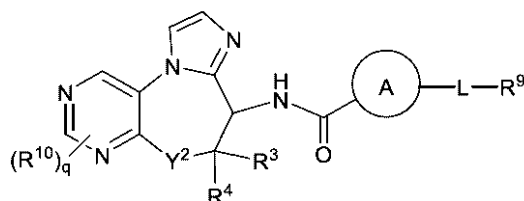


I V d



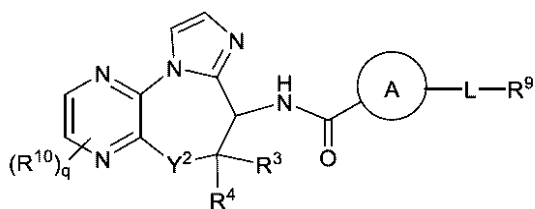
I V e

40



I V f もしくは

【化 7 7】



I V g

式中

q は、0、1 または 2 であり；

R⁴ は、H、ハロ、または任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；

A は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリール環であり；

L は、非存在、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR⁷-または-C(R⁸)₂-であり；

R⁷ は、H、または任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；

各 R⁸ は、独立して、H、ハロ、もしくは任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり、または 2 つの R⁸ が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R⁹ は、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

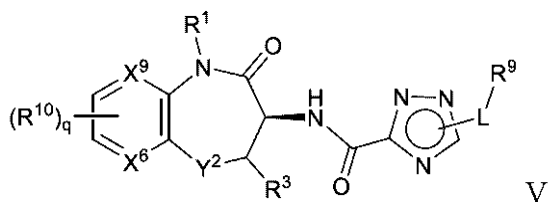
各 R¹⁰ は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキル、または-S(O)₂-C₁ - C₆ アルキルである；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0186】

ある特定の実施形態において、式 V：

【化 7 8】



V

式中

q は、0、1、または 2 であり；

X⁶ 及び X⁹ は、独立して、N または CR¹⁴ であり；

R¹ は、H または任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；

Y² は、-O- または -C(R⁶)₂-であり；

各 R⁶ は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり；

R³ は、H、ハロ、任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり、または R³ 及び R⁶ が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

L は、-C(R⁸)₂-であり；

各 R⁸ は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C₁ - C₆ アルキルであり、または 2 つの R⁸ は、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に

10

20

30

40

50

置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、任意選択的に置換されているヘテロアリール、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されている $C_1 - C_6$ アルコキシ、または $-S(O)_2 - C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^{14} は、独立して、水素、シアノ、ハロ、ハロによって任意選択的に置換されている $C_1 - C_3$ アルキル、またはハロによって任意選択的に置換されている $C_1 - C_3$ アルコキシである；

但し、 X^6 及び X^9 の両方が CR^{14} であるとき、(i)、(ii)、(iii)、(iv) 及び (v) の 1 つ以上が当てはまる：(i) R^3 及び R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成している、(ii) L は、 $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成している、(iii) R^9 は、少なくとも 1 つのシアノによって置換されている、(iv) X^9 は、 $C-H$ 、 $C-F$ 、 $C-Cl$ もしくは $C-CH_3$ 以外である、ならびに／または (v) X^6 は、 $C-H$ 、 $C-F$ もしくは $C-CH_3$ 以外である；
 の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する。

【0187】

式 V (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、 X^9 は、N である。ある特定の実施形態において、 X^9 は、N であり、 X^6 は、 CR^{14} である。ある特定の実施形態において、 X^9 及び X^6 は、N である。

【0188】

式 V (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、 Y^2 は、O である。ある特定の実施形態において、 R^3 は、H である。ある特定の実施形態において、 R^3 は、メチルである。ある特定の実施形態において、 R^3 及び R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルを形成している。ある特定の実施形態において、 R^3 及び R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロプロピル環を形成している。

【0189】

式 V (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、 X^6 及び X^9 は、 CR^{14} であり、 R^3 及び R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルを形成している。ある特定の実施形態において、 R^3 及び R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロプロピル環を形成している。ある特定の実施形態において、 X^9 は、CH である。ある特定の実施形態において、 X^9 は、CF である。

【0190】

式 V (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、 X^6 及び X^9 は、 CR^{14} であり、 L は、 $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成している。

【0191】

式 V (またはそのサブ式) の化合物のある特定の実施形態において、 X^6 及び X^9 は、 CR^{14} であり、 L は、 $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピルを形成しており、 R^3 及び R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロプロピル環を形成している。

【0192】

式V（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、または $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルである。ある特定の実施形態において、 q は、1または2であり、各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、または $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルである。ある特定の実施形態において、 q は2であり、両方の R^{10} が、ハロである。ある特定の実施形態において、 q は2であり、両方の R^{10} が、フルオロである。ある特定の実施形態において、 q は2であり、少なくとも1つの R^{10} が、フルオロである。

【0193】

式V（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 R^1 は、Hまたはメチルである。式V（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 R^1 は、Hである。

【0194】

式V（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 R^1 は、メチルである。

【0195】

式V（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 L は、 CH_2 であり、または2つの R^8 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、シクロアルキル環を形成している。ある特定の実施形態において、 L は、 CH_2 である。ある特定の実施形態において、 R^9 は、任意選択的に置換されているフェニルである。ある特定の実施形態において、 R^9 は、フェニルである。ある特定の実施形態において、 R^9 は、シアノ及びハロからなる群から独立して選択される1～2個の置換基によって置換されているフェニルである。ある特定の実施形態において、 R^9 は、シアノによって置換されているフェニルである。

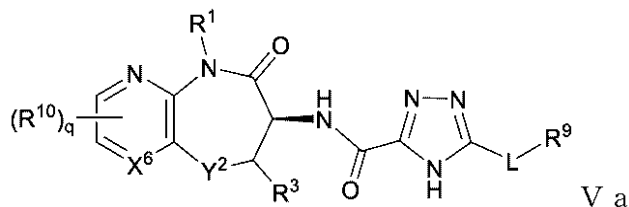
【0196】

式V（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 R^{14} は、水素、ハロ、または1～3個のフルオロによって任意選択的に置換されているメチルである。ある特定の実施形態において、 R^{14} は、水素またはハロである。ある特定の実施形態において、 R^{14} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{14} は、ハロである。ある特定の実施形態において、 R^{14} は、フルオロである。

【0197】

ある特定の実施形態において、式Va：

【化79】



式中

q は、0、1、または2であり；

X^6 は、Nまたは CR^{14} であり；

R^1 は、Hまたは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

Y^2 は、 $-O-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

R^3 は、H、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

Lは、 $-C(R^8)_2-$ であり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているアリールまたは任意選択的に置換されているヘテロアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキル、任意選択的に置換されているヘテロアリール、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているシクロアルキル、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルコキシ、または $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルであり；

R^{14} は、水素、シアノ、ハロ、ハロもしくはオキソによって任意選択的に置換されている C_1-C_3 アルキル、またはハロもしくはオキソによって任意選択的に置換されている C_1-C_3 アルコキシである；

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を提供する。

【0198】

式Vaの化合物のある特定の実施形態において、 X^6 は、 CR^{14} である。ある特定の実施形態において、 X^6 は、Nである。

【0199】

式Vaの化合物のある特定の実施形態において、各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、または $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルである。ある特定の実施形態において、qは、少なくとも1であり、少なくとも1つの R^{10} は、ハロである。ある特定の実施形態において、qは、少なくとも1であり、少なくとも1つの R^{10} は、フルオロである。ある特定の実施形態において、qは、少なくとも1であり、少なくとも1つの R^{10} は、シアノである。

【0200】

式Vaの化合物のある特定の実施形態において、qは0である。

【0201】

式Vaの化合物のある特定の実施形態において、 Y^2 は、Oである。ある特定の実施形態において、 R^3 は、Hである。ある特定の実施形態において、 R^3 は、メチルである。ある特定の実施形態において、 R^3 及び R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルを形成している。ある特定の実施形態において、 R^3 及び R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロプロピル環を形成している。

【0202】

式Vaの化合物のある特定の実施形態において、 R^1 は、Hまたはメチルである。

【0203】

式Vaの化合物のある特定の実施形態において、 R^1 は、メチルである。

【0204】

式Vaの化合物のある特定の実施形態において、Lは、 CH_2 であり、または2つの R^8 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル環を形成している。ある特定の実施形態において、Lは、 CH_2 である。

【0205】

式Vaの化合物のある特定の実施形態において、 R^9 は、任意選択的に置換されているフェニルである。ある特定の実施形態において、 R^9 は、フェニルである。ある特定の実施形態において、 R^9 は、シアノ及びハロからなる群から独立して選択される1～2個の置換基によって置換されているフェニルである。ある特定の実施形態において、 R^9 は、シアノによって置換されているフェニルである。

【0206】

式V a（またはそのサブ式）の化合物のある特定の実施形態において、 R^{1-4} は、水素、シアノ、ハロ、または1～3個のフルオロもしくはオキソによって任意選択的に置換されているメチルである。ある特定の実施形態において、 R^{1-4} は、水素またはハロである。ある特定の実施形態において、 R^{1-4} は、水素である。ある特定の実施形態において、 R^{1-4} は、シアノである。

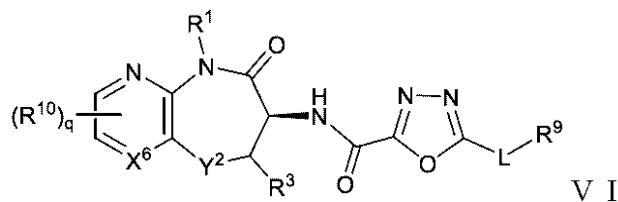
【0207】

ある特定の実施形態において、式V及びV aの化合物は、脳血管関門を容易には通過しない。ある特定の実施形態において、式V及びV aの化合物は、MDC KI I-MDR 1の流出比が2.5超である。ある特定の実施形態において、 X^6 及び X^9 の少なくとも1つがNである、式I I、V a及びVの化合物は、以下に記載のヒトの肝臓安定性のアッセイに従って試験されたとき、5、4、3、2、または1 mL/分/kg未満の肝クリアランスを有する。

【0208】

ある特定の実施形態において、化合物は、式V I：

【化80】



式中

q は、0、1、または2であり；

X^6 は、Nまたは CR^{1-4} であり；

R^1 は、Hまたは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

Y^2 は、 $-O-$ または $-C(R^6)_2-$ であり；

各 R^6 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

R^3 は、H、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または R^3 及び R^6 が、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

L は、 $-C(R^8)_2-$ であり；

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり、または2つの R^8 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロアルキルもしくは任意選択的に置換されているヘテロシクリル環を形成しており；

R^9 は、任意選択的に置換されているアリールであり；

各 R^{10} は、独立して、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキル、任意選択的に置換されているヘテロアリール、任意選択的に置換されているアリール、任意選択的に置換されているヘテロシクリル、任意選択的に置換されているシクロアルキル、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルコキシであり；

R^{1-4} は、水素、シアノ、ハロ、ハロもしくはオキソによって任意選択的に置換されている C_1-C_3 アルキル、またはハロもしくはオキソによって任意選択的に置換されている C_1-C_3 アルコキシである；

のものであるか、またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグ、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物である。

【0209】

式V Iの化合物のある特定の実施形態において、 X^6 は、 CR^{1-4} である。ある特定の

実施形態において、 X^6 は、Nである。

【0210】

式VIの化合物のある特定の実施形態において、各 R^{10} は、独立して、ハロである。ある特定の実施形態において、 q は、1であり、 R^{10} は、フルオロである。

【0211】

式VIの化合物のある特定の実施形態において、 Y^2 は、Oである。ある特定の実施形態において、 R^3 は、Hである。ある特定の実施形態において、 R^3 は、メチルである。ある特定の実施形態において、 R^3 及び R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロアルキルを形成している。ある特定の実施形態において、 R^3 及び R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、任意選択的に置換されているシクロプロピル環を形成している。

10

【0212】

式VIの化合物のある特定の実施形態において、 R^1 は、Hまたはメチルである。式VIの化合物のある特定の実施形態において、 R^1 は、メチルである。

【0213】

式VIの化合物のある特定の実施形態において、 L は、 CH_2 であり、または2つの R^8 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロアルキル環を形成している。ある特定の実施形態において、 L は、 CH_2 である。

【0214】

式VIの化合物のある特定の実施形態において、 R^9 は、フェニルである。ある特定の実施形態において、 R^9 は、任意選択的に置換されているフェニルである。ある特定の実施形態において、 R^9 は、1～2個のハロによって置換されているフェニルである。

20

【0215】

式VIの化合物のある特定の実施形態において、 R^{14} は、水素、ハロ、または1～3個のフルオロもしくはオキソによって任意選択的に置換されているメチルである。ある特定の実施形態において、 R^{14} は、水素またはハロである。ある特定の実施形態において、 R^{14} は、水素である。

【0216】

ある特定の実施形態において、式VIの化合物は、脳血管関門を容易に通過する。ある特定の実施形態において、式VIの化合物は、MDCKII-MDR1の流出比が2.5以下である。ある特定の実施形態において、式VIの化合物は、以下に記載のヒトの肝臓安定性のアッセイに従って試験されたとき、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または $1\mu L/分/kg$ 未満の肝クリアランスを有する。

30

【0217】

全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、 q は、0、1または2であり；各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロまたは任意選択的に置換されているアルキルである。全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、 q は、0、1または2であり；各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、または1～3個のハロもしくはオキソによって任意選択的に置換されているアルキルである。

【0218】

全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、 q は、0、1または2であり；各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキル、または $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルである。全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、 q は、1または2であり；各 R^{10} は、独立して、シアノ、ハロ、任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキル、または $-S(O)_2-C_1-C_6$ アルキルである。全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、 q は、0、1または2であり；各 R^{10} は、独立して、シアノ、フルオロ、クロロ、プロモ、メチル、トリフルオロメチル、または $-S(O)_2$ -メチルである。全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、 q は、1または2であり；各 R^{10} は、独立して、シアノ、フルオロ、クロロ、プロモ、メチル、トリフルオロメチル、または $-S(O)_2$ -メチルである。

40

50

O) $_2$ -メチルである。

【0219】

全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、A環は、任意選択的に置換されているヘテロアリール環である。全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、A環は、非置換のヘテロアリール環である。全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、A環は、任意選択的に置換されている5-員のヘテロアリール環である。全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、A環は、非置換の5-員のヘテロアリール環である。全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、A環は、任意選択的に置換されている6-員のヘテロアリール環である。全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、A環は、少なくとも1つのハロによって置換されているヘテロアリール環である。全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、A環は、少なくとも1つのハロによって置換されている5-員のヘテロアリール環である。

10

【0220】

全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、A環は、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリルまたはトリアゾリルによって任意選択的に置換されており；Lは、 $-C(R^8)_2-$ であり、各 R^8 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成している。

【0221】

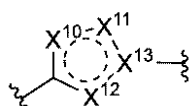
全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、A環は、イソオキサゾリル、ピラゾリル、オキサジアゾリルまたはトリアゾリルによって任意選択的に置換されており； R^3 及び R^6 は、これらが結合している炭素原子と一緒に、任意選択的に置換されているシクロプロピル環を形成している。

20

【0222】

全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、A環は、式：

【化81】



30

式中

X^{10} 、 X^{11} 及び X^{12} は、それぞれ、S、O、N、 CR^{13} または NR^{13} であり、 X^{13} は、CまたはNであり；

各 R^{13} は、独立して、H、ハロ、シアノまたは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルである；
のものである。

【0223】

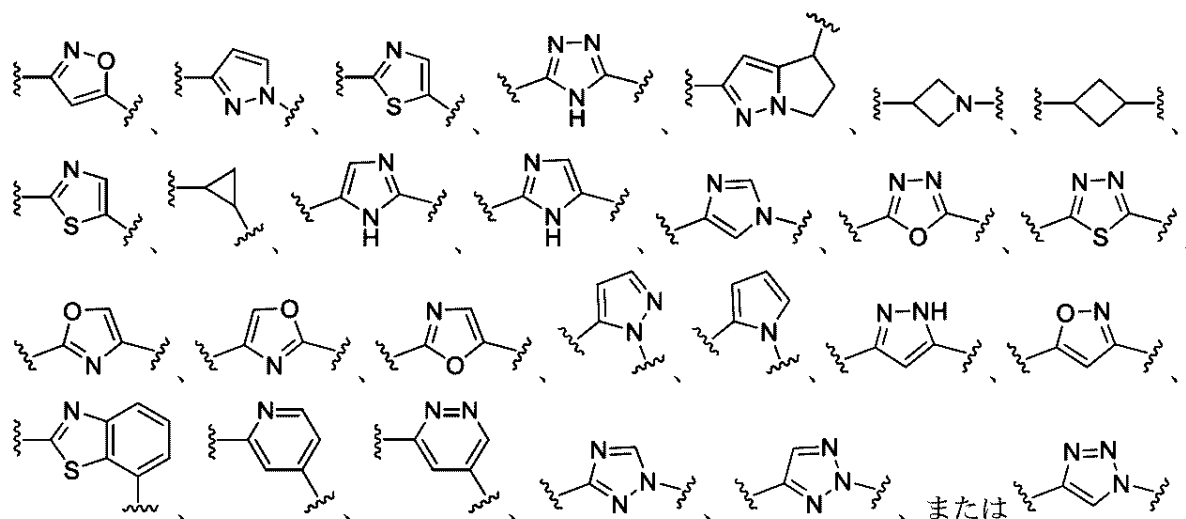
ある特定の実施形態において、 X^{10} 、 X^{11} 及び X^{12} の少なくとも1つが CR^{13} または NR^{13} であり、少なくとも1つの R^{13} が、ハロ、シアノまたは任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルである。ある特定の実施形態において、 X^{10} 、 X^{11} 及び X^{12} の少なくとも1つが CR^{13} または NR^{13} であり、少なくとも1つの R^{13} がハロである。

40

【0224】

全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、A環は、以下のうちの1つである：

【化 8 2】

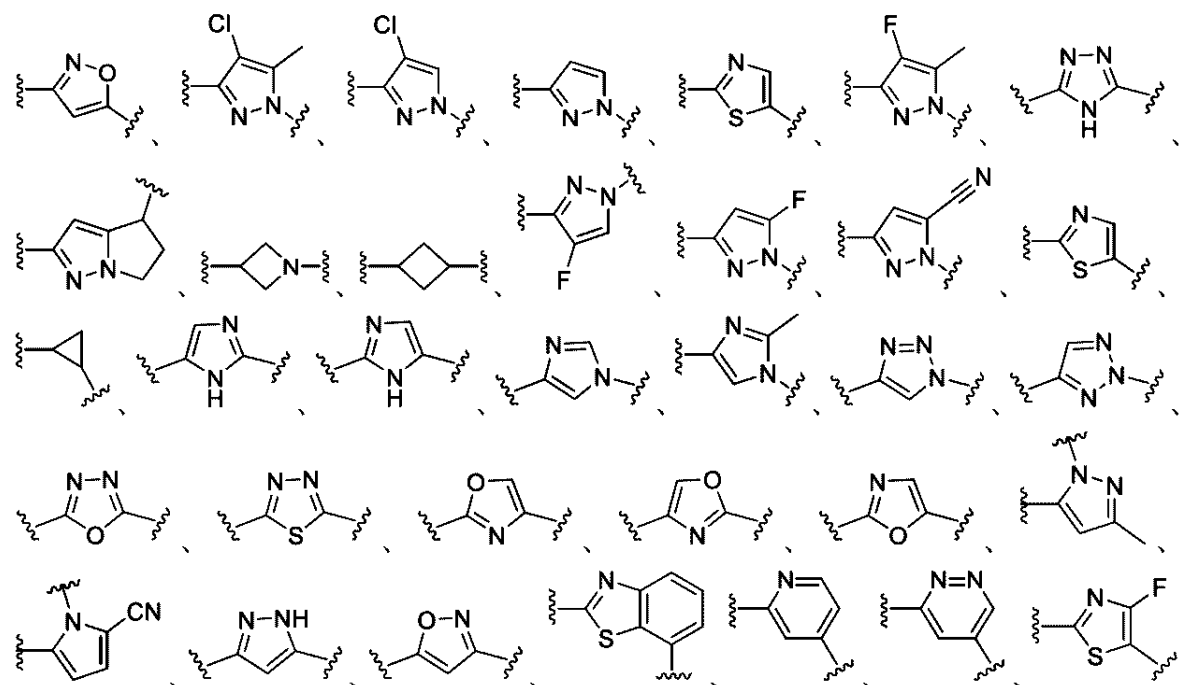


式中、各環は、任意選択的に置換されていてよい。

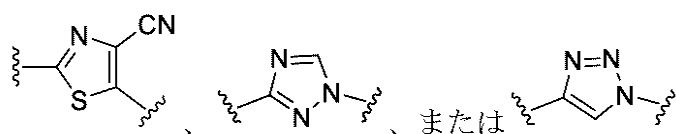
【 0 2 2 5 】

全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、A環は、以下のうちの1つである：

【化 8 3】



【化 8 4】

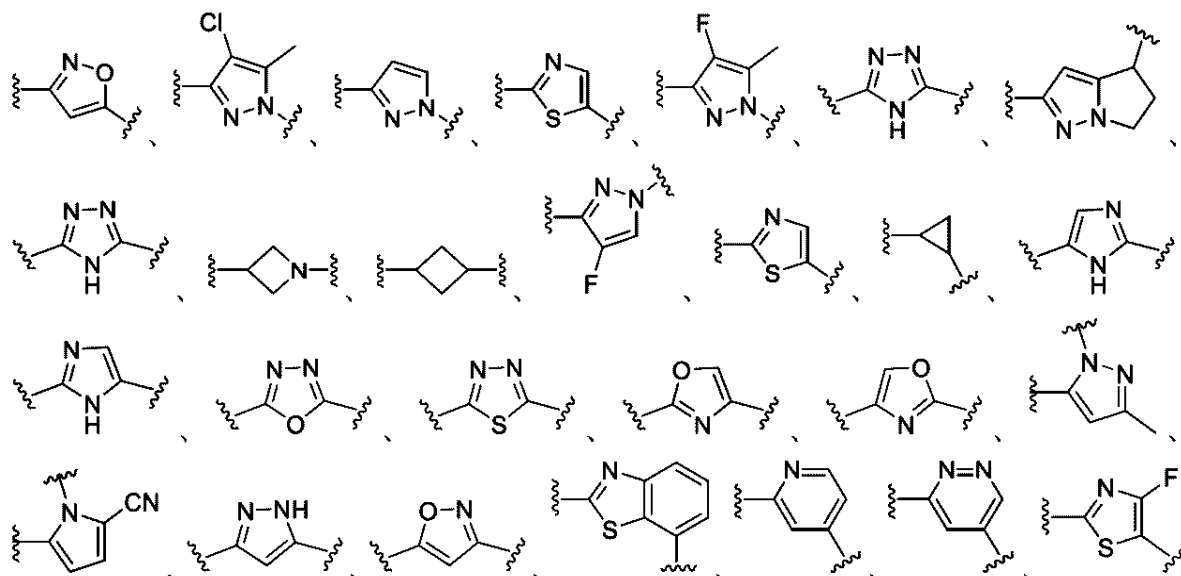


○

【 0 2 2 6 】

全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、A環は、以下のうちの1つである：

【化 8 5】



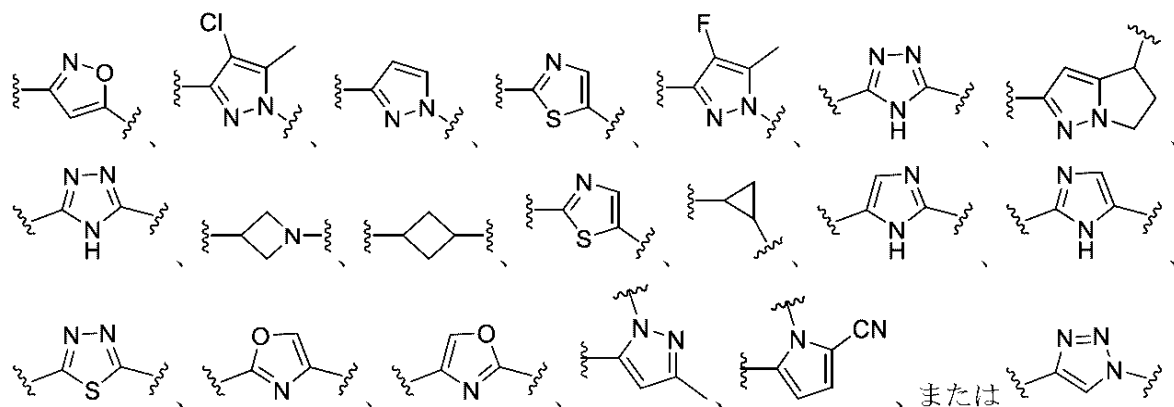
または 

9

【 0 2 2 7 】

全体にわたって記載されている実施形態のいずれかにおいて、A 環は、以下のうちの 1 つである：

【化 8 6】



○

【 0 2 2 8 】

明確のために別個の実施形態の文脈において記載されている、本明細書に記載されているある一定の特徴はまた、単一の実施形態において組み合わせて提供されてもよいことが認識される。対照的に、明確のために単一の実施形態の文脈において記載されている、本明細書に記載されている種々の特徴もまた、別個に、または、いずれの好適なサブ組み合わせで提供されてもよい。式 I（及び本明細書に記載されている全ての他の式）内に含まれている可変部によって表されている化学基に関する実施形態の全ての組み合わせが、あたかもありとあらゆる組み合わせが個々にかつ明確に記載されているかのごとく、かかる組み合わせが安定な化合物（すなわち、単離され得、生物活性について特性決定及び試験され得る化合物）を結果として生じる化合物を包含する程度まで、本明細書によって具体的に包含される。また、かかる可変部を記載している実施形態において列挙されている化学基の全てのサブ組み合わせ、ならびに、本明細書に記載されている使用及び医学的適応、例えば、受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 によって介在されるこれらの状態または障害の全てのサブ組み合わせもまた、あたかも化学基のありとあらゆるサブ組み合わせな

10

20

30

40

50

らびに使用及び医学的適応のありとあらゆるサブ組み合わせが本明細書において個々にかつ明確に記載されているかのごとく、本明細書において具体的に包含される。また、いくつかの実施形態は、あたかもありとあらゆる組み合わせが個々にかつ明確に記載されているかのごとく、本明細書に開示されている1つ以上のさらなる剤のあらゆる組み合わせを含む。

【0229】

ある特定の実施形態において、化合物は、表1、2、3または4におけるこれらの化合物から選択されてよい。立体異性体及びこれらの立体異性体の混合物も本開示に含まれる。表1、2、3または4から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩も本開示に含まれる。

【表1-1】

表1

番号	構造
1	
1A	
1B	
2	
3	
4	

番号	構造
5	
6	
7	
7A	
7B	
8	

10

20

30

40

【表 1 - 2】

番号	構造
9	
10	
11	
11A	
11B	
12	
12A	
12B	
13	
14	

番号	構造
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

10

20

30

40

【表 1 - 3】

番号	構造
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

番号	構造
33	
34	
35	
36	
37	
38A	
38B	
39	
40	

10

20

30

40

【表 1 - 4】

番号	構造
41	
42	
43	
43A	
44	
45	
46	
46A	
46B	
47	

番号	構造
48	
49	
50	
50A	
第 1 溶出異性体	
50B	
第 2 溶出異性体	
51	
52	
53	

10

20

30

40

【表 1 - 5】

番号	構造
54A	 ジアステレオマー1
54B	 ジアステレオマー2
55	
56	
57	
58	
59	
60	
60A	

番号	構造
60B	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67A	
67B	

10

20

30

40

【表 1 - 6】

番号	構造
68A	
68B	
69A	
69B	
70A	
70B	
71A	
71B	
72	

番号	構造
73	
74	
75A	
75B	
76	
77	
78	
79	
80A	

10

20

30

40

【表 1 - 7】

番号	構造
80B	
81A	
81B	
82A	
82B	
83A	
83B	
84	
85	

番号	構造
86	
87	
88	
89A	
89B	
90A	
90B	
91	
92	
93	

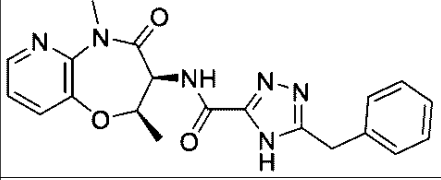
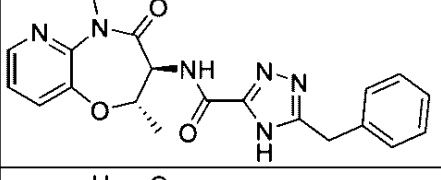
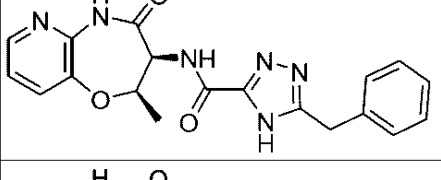
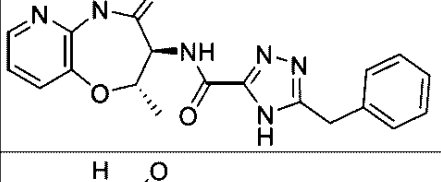
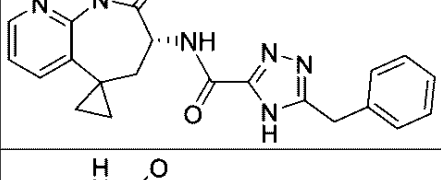
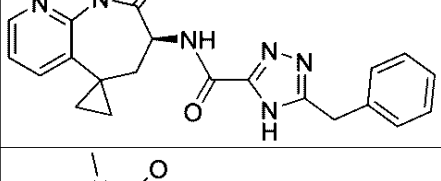
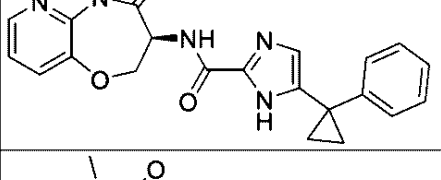
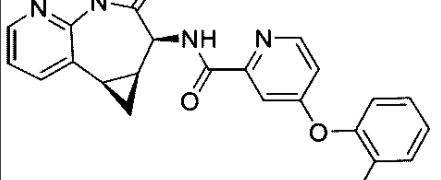
10

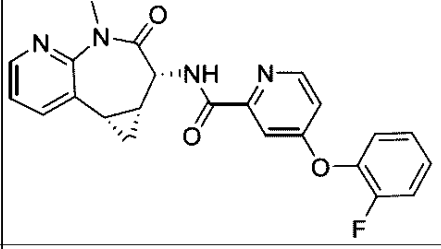
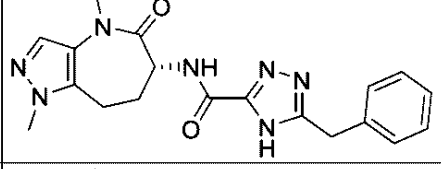
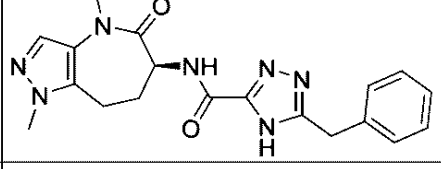
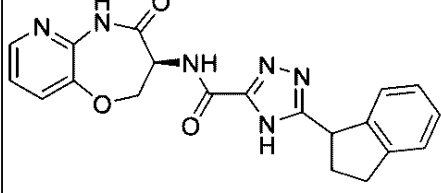
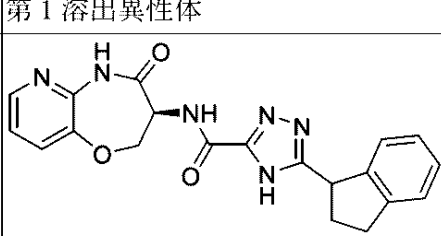
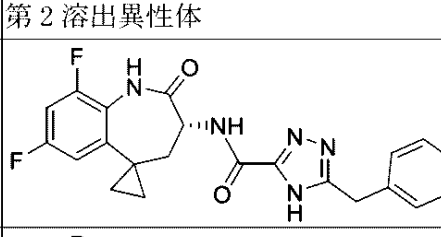
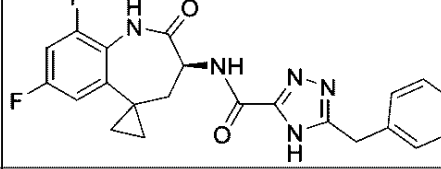
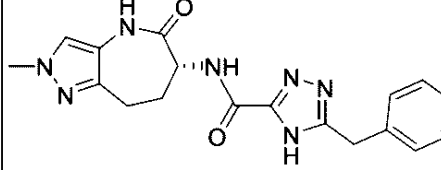
20

30

40

【表 1 - 8】

番号	構造
94	
95	
96	
97	
98A	
98B	
99	
100A	

番号	構造
100B	
101A	
101B	
102A	 第 1 溶出異性体
102B	 第 2 溶出異性体
103A	
103B	
104A	

10

20

30

40

【表 1 - 9】

番号	構造
104B	
105A	
105B	
106	
107A	
107B	
108	
109A	
109B	

番号	構造
110A	
110B	
111A	
111B	
112	
113	
114A	
114B	
115	

10

20

30

40

【表 1 - 1 0】

番号	構造
116	
117	
118A	
118B	
119A	
119B	
120A	
120B	

番号	構造
121A	
121B	
122	
123	
124	
125A	
125B	
126	
127	

10

20

30

40

【表 1 - 1 1】

番号	構造
128	
129A	
129B	
130	
131A	
131B	
132	
133	
134	
135	

番号	構造
136	
137	
138	
139	
140	
141A	
141B	
142	
143	

10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

番号	構造
144	
145A	
145B	
146	
147	
148A	
148B	
149	
150	
151	

番号	構造
152A	
152B	
153	
154A	
154B	
155	
156A	
156B	
157A	
157B	

10

20

30

40

【表 1 - 1 3】

番号	構造
158	
159	
160A	
160B	
161	
162	
163	
164	
165	
166	

番号	構造
167	
168	
169	
170A	
170B	
171	
172	
173	

10

20

30

40

【表 1 - 1 4】

番号	構造
174	
175	
176	
177A	
177B	
178A	
178B	
179A	

番号	構造
179B	
180A	
180B	
181A	
181B	
182A	
182B	
183A	
183B	

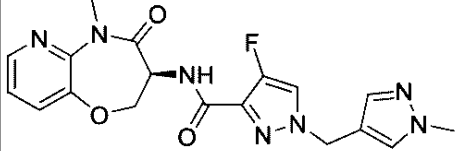
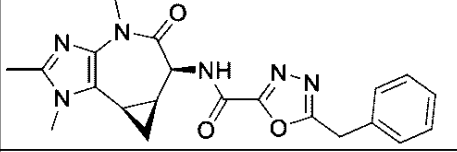
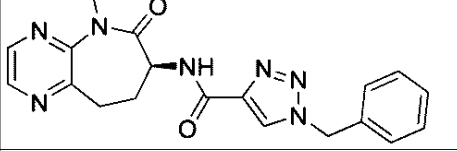
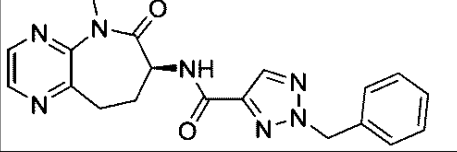
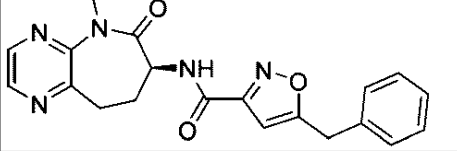
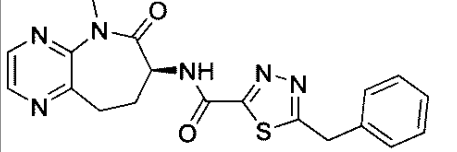
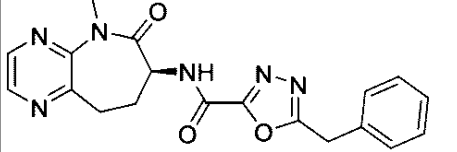
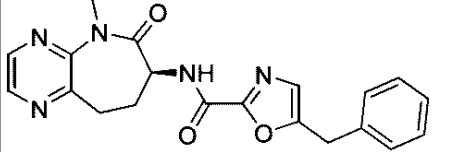
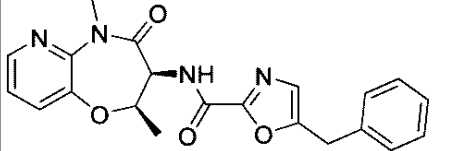
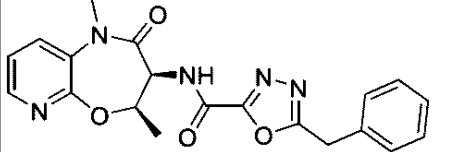
10

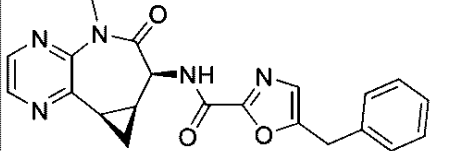
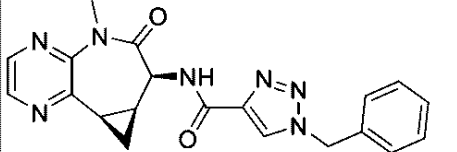
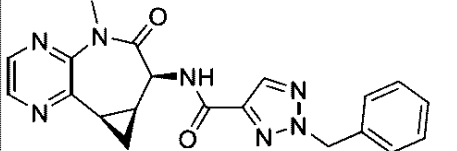
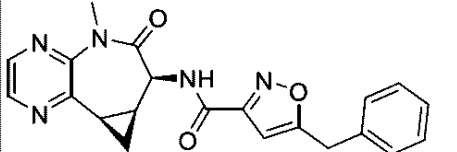
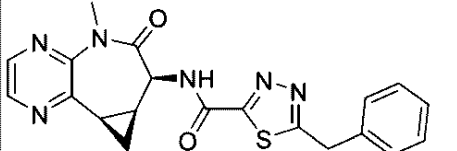
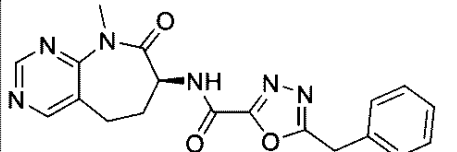
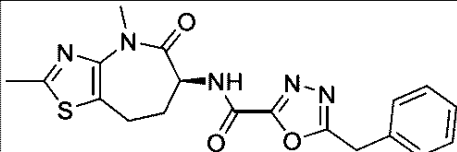
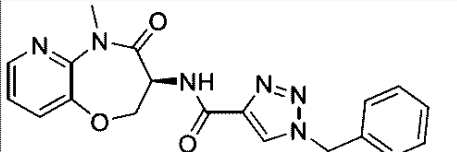
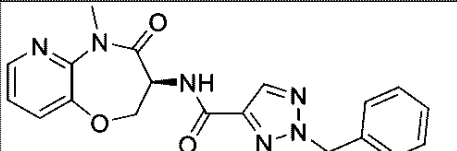
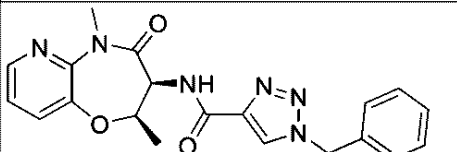
20

30

40

【表 1 - 1 5】

番号	構造
184	
185	
186	
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	

番号	構造
194	
195	
196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	
203	

10

20

30

40

【表 1 - 1 6】

番号	構造
204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	
211	
212	

番号	構造
213	
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	

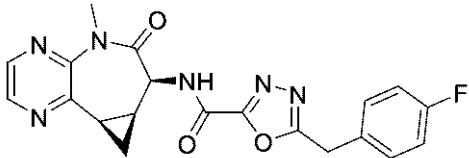
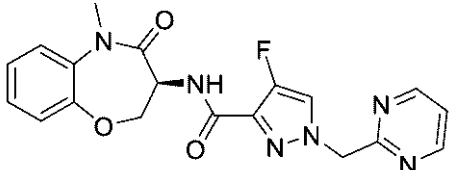
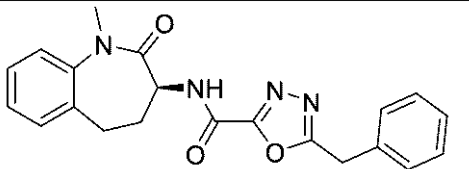
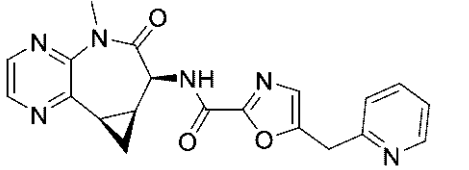
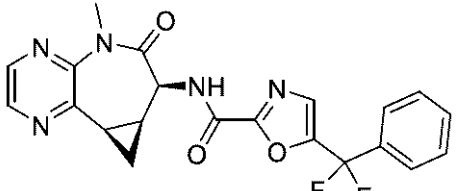
10

20

30

40

【表 1 - 1 7】

番号	構造
223	
224	
225	
226	
227	

10

20

【表 2】

表 2

番号	構造
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

番号	構造
10	
11	
12	
13	
14	
19	
20	
23	

10

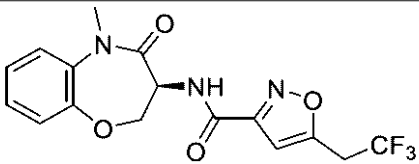
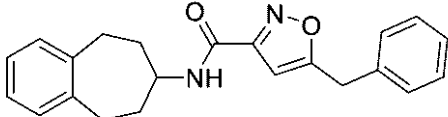
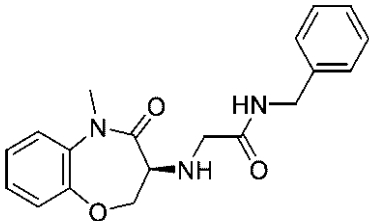
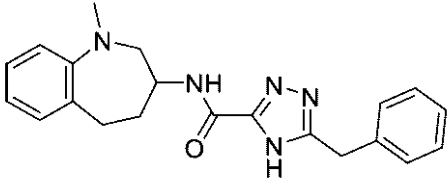
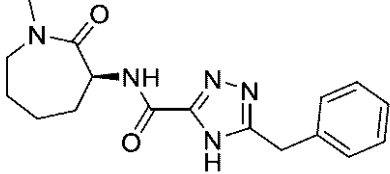
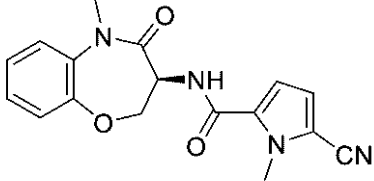
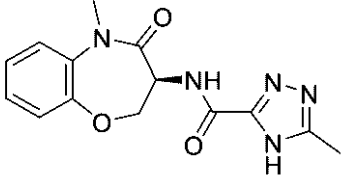
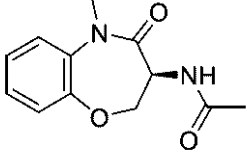
20

30

40

【表 3】

表 3

番号	構造
14	
15	
18	
20	
23	
24	
25	
26	

10

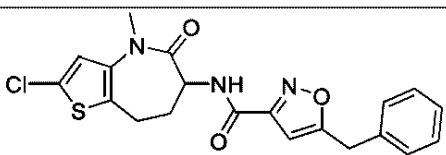
20

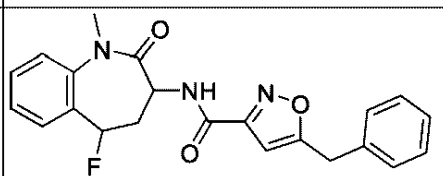
30

40

【表 4－1】

表 4

番号	構造
1	

番号	構造
2	

【表 4 - 2】

番号	構造
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

番号	構造
13	
19	
30	
32	
35	
38A	
38B	
40	
41	

10

20

30

40

【表 4 - 3】

番号	構造
42	
43	
44	
45	
46A	
46B	
49	
50A	
第 1 溶出異性体	
50B	
第 2 溶出異性体	

番号	構造
51	
52	
54A	
ジアステレオマー1	
54B	
ジアステレオマー2	
55	
56	
57	
58	
59	

10

20

30

40

【表 4 - 4】

番号	構造
60A	
60B	
61	
62	
63	
64	
66	
67A	
67B	

番号	構造
68A	
68B	
69A	
69B	
70A	
70B	
71A	
71B	
72	

10

20

30

40

【表 4 - 5】

番号	構造
73	
74	
75A	
75B	
76	
77	
78	
79	
80A	

番号	構造
80B	
81A	
81B	
82A	
82B	
83A	
83B	
84	
85	

10

20

30

40

【表 4 - 6】

番号	構造
86	
87	
88	
89A	
89B	
90A	
90B	
91	
92	
93	

番号	構造
94	
96	
97	
98B	
100A	
100B	
101B	
102B	

第2 溶出異性体

【表 4 - 7】

番号	構造
103B	
104B	
105A	
106	
107B	
108	
109A	
110B	
111B	

番号	構造
112	
113	
114A	
115	
116	
117	
119B	
120A	

10

20

30

40

【表 4 - 8】

番号	構造
121B	
122	
123	
124	
125B	
126	
127	
128	
129A	
130	

番号	構造
131A	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	

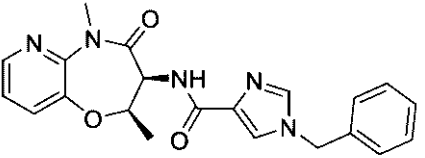
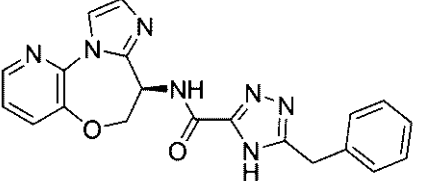
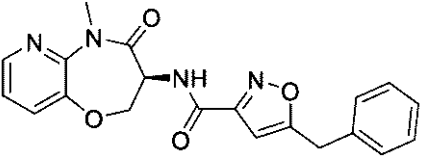
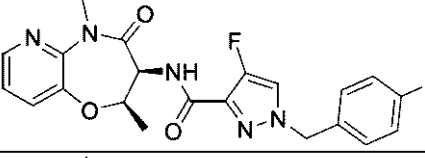
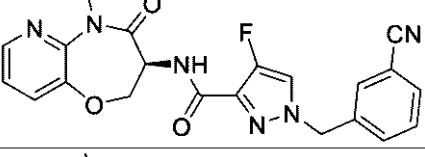
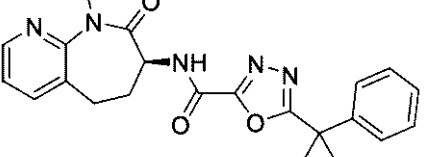
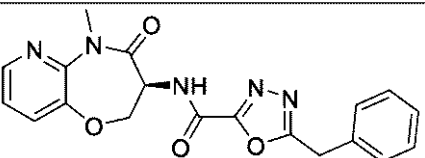
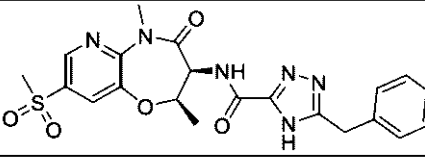
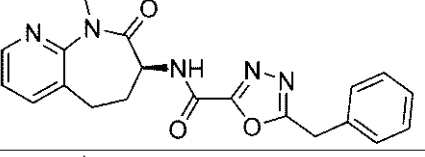
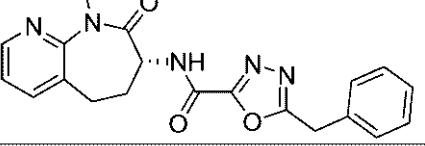
10

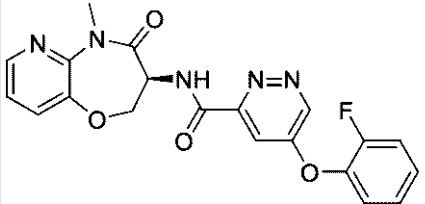
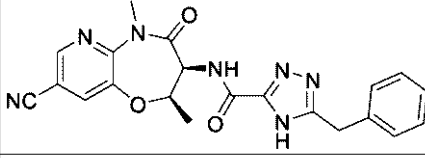
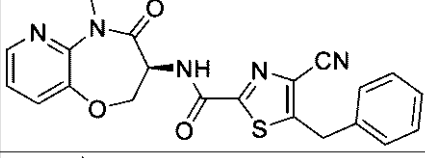
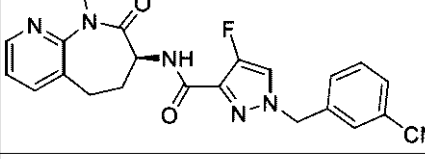
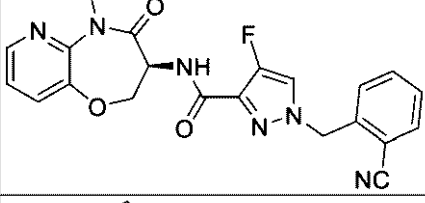
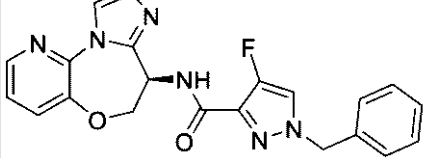
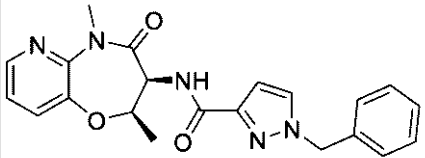
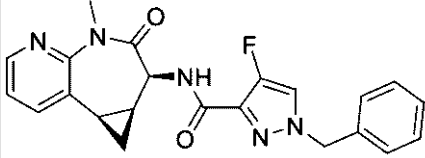
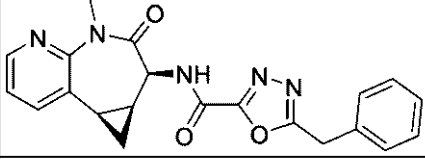
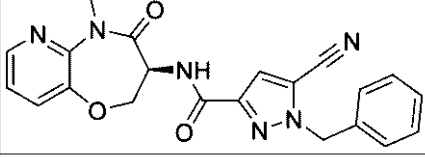
20

30

40

【表 4 - 9】

番号	構造
140	
141B	
142	
143	
144	
145A	
146	
147	
148A	
148B	

番号	構造
149	
150	
151	
152B	
153	
154B	
155	
156B	
157B	
158	

10

20

30

40

【表 4-10】

番号	構造
159	
160A	
161	
162	
163	
164	
165	
166	
167	
168	

番号	構造
169	
170A	
171	
172	
173	
174	
175	
176	

10

20

30

40

【表 4-11】

番号	構造
177A	
178A	
179A	
180A	
181B	
182B	
183B	
184	
188	

番号	構造
190	
192	
193	
194	
195	
197	
198	
200	
201	
203	

10

20

30

40

【表 4 - 1 2】

番号	構造
204	
205	
206	
207	
208	
209	
213	
214	
215	

番号	構造
216	
217	
218	
219	
220	
221	
222	
223	
224	
226	

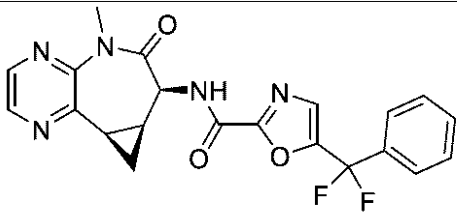
10

20

30

40

【表 4－13】

番号	構造
227	

【0230】

10

4. 処置方法及び使用

「処置」または「処置する」は、臨床結果を含めた有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。有益なまたは所望の臨床結果は、以下の1つ以上を含んでよい：a) 疾患または状態を阻害すること（例えば、疾患もしくは状態から生じる1つ以上の症状を減少させること、及び／または疾患もしくは状態の程度を軽減すること）；b) 疾患または状態に関連する1つ以上の臨床症状の発症を遅らせるまたは停止させること（例えば、疾患もしくは状態を安定させること、疾患もしくは状態の悪化もしくは進行を予防もしくは遅延すること、及び／または疾患もしくは状態の広がり（例えば、転移）を予防もしくは遅延すること）；ならびに／またはc) 疾患を軽減すること、すなわち、臨床症状の退行を引き起こすこと（例えば、疾患状態を寛解させること、疾患もしくは状態の部分的もしくは完全な寛解を付与すること、別の薬物の効果を向上させること、疾患の進行を遅延すること、生活の質を高めること、及び／または生存を延長すること。

20

【0231】

「予防」または「予防する」は、疾患または状態の臨床症状を発生させなくする、疾患または状態の任意の処置を意味する。化合物は、いくつかの実施形態において、疾患または状態のリスクがあるまたは家族歴を有する対象（ヒトを含む）に投与されてよい。

【0232】

「対象」は、処置、観察または実験の目的となったまたはなる動物、例えば、哺乳動物（ヒトを含む）を指す。本明細書に記載されている方法は、ヒトの治療及び／または獣医用途において有用であり得る。いくつかの実施形態において、対象は、哺乳動物である。一実施形態において、対象は、ヒトである。

30

【0233】

本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくは重水素化アナログの「治療有効量」または「有効量」という用語は、対象に投与されて、治療的有用性、例えば、症状の寛解または疾患の進行の遅延を付与するときの処置を行うのに十分な量を意味する。例えば、治療有効量は、本明細書に記載されているように疾患または状態の症状を減少させるのに十分な量であってよい。治療有効量は、対象、ならびに処置される疾患または状態、対象の体重及び年齢、疾患または状態の重篤度、及び投与方法に応じて変動してよく、当業者によって容易に決定され得る。

40

【0234】

用語「外傷」は、本明細書において使用されているとき、暴力、事故、骨折などによって引き起こされる身体への任意の物理的損傷を指す。用語「虚血」は、通常は、動脈血液供給の閉塞、または組織における酸素不足をもたらす血流不全に起因する低酸素状態によって特徴付けられる心血管障害を指す。用語「脳卒中」は、脳における血栓または出血によって引き起こされる、最も一般的には、血管を詰まらせる塊による脳の血流の中断によって引き起こされる心血管障害を指し、本開示のある特定の実施形態において、脳卒中という用語は、虚血性脳卒中または出血性脳卒中を指す。用語「心筋梗塞」は、血液供給の閉塞から生じる局所的壊死によって特徴付けられる心血管障害を指す。

【0235】

50

本明細書に記載されている方法は、*in vivo*または*ex vivo*で細胞集団に適用されてよい。「*in vivo*」は、動物またはヒト内のように、生存している個体内を意味する。これに関連して、本明細書に記載されている方法は、個体において治療的に使用されてよい。「*ex vivo*」は、生存している個体の外側を意味する。*ex vivo*細胞集団の例として、*in vitro*細胞培養物、及び個体から得られる流体または組織試料を含めた生体試料が挙げられる。かかる試料は、当該分野において周知の方法によって得られてよい。例示的な体液試料として、血液、脳脊髄液、尿、及び唾液が挙げられる。これに関連して、本明細書に記載されている化合物及び組成物は、治療及び実験目的を含む種々の目的に使用されてよい。例えば、本明細書に記載されている化合物及び組成物は、所与の兆候、細胞型、個体、及び他のパラメータのための、本開示の化合物の投与の最適なスケジュール及び／または用量を決定するために*ex vivo*で使用されてよい。かかる使用から収集される情報は、実験目的で、または*in vivo*処置のためのプロトコルを設定するためにクリニックにおいて使用されてよい。本明細書に記載されている化合物及び組成物が適合し得る他の*ex vivo*用途は、以下に記載されており、当業者に明らかとなる。選択された化合物は、ヒトまたは非ヒト対象における安全性または耐容用量を検査するためにさらに特徴付けられてよい。かかる特性は、当業者に一般的に知られている方法を使用して検査されてよい。

10

【0236】

ノックアウト動物モデル、及びネクロスタチン1、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤による実験は、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性結腸炎及びクローン病）、乾癬、網膜剥離による視神経壊死、網膜色素変性症、セルレイン誘発急性膵炎、ならびに敗血症／全身性炎症反応症候群（SIRS）から組織を保護する際、ならびに虚血性脳損傷、網膜虚血／再灌流傷害、ハンチントン病、腎臓虚血再灌流傷害、シスプラチン誘発腎傷害、外傷性脳損傷、血液学的及び固形臓器悪性腫瘍、細菌感染症及びウイルス感染症（例えば、結核及びインフルエンザ）ならびにリソソーム蓄積疾患を軽減する際の受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害の有効性を実証している。

20

【0237】

本開示の受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤は、そのため、限定されないが、炎症性疾患または障害、壊死細胞疾患、神経変性疾患、中枢神経系（CNS）疾患、眼疾患、感染症、及び悪性腫瘍を含めた、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1によって介在される疾患及び状態を処置するのに有用である。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤は、所定の疾患または状態のいずれかに罹患している患者において、炎症を阻害し、組織または細胞を損傷または望ましくない細胞死（例えば、壊死もしくはアポトーシス）から保護し、症状を寛解させ、免疫反応または神経機能を改善することができる。また、化合物は、免疫介在疾患、例えば、限定されないが、アレルギー性疾患、自己免疫疾患の処置、及び移植片拒絶反応の予防に好適であり得る。

30

【0238】

医薬における使用のための化合物及び組成物を本明細書において提供する。ある特定の実施形態において、化合物及び組成物は、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1介在疾患または障害の処置における使用のためのものである。また、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1介在疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に開示されている化合物または医薬組成物を、これを必要とする対象に投与することを含む、上記方法も提供する。ある特定の実施形態において、疾患または障害は、A20SNPに関連する炎症性疾患である。

40

【0239】

種々の具体的な疾患及び障害を以下に記載する。ある特定の実施形態において、疾患または障害は、壊死性腸炎、結節性硬化症、タンジール病、ウォルマン症候群、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性結腸炎、乾癬、網膜剥離、網膜色素変性症、黄斑変性、膵炎（例えば、急性膵炎）、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、脊椎関節炎、痛風、S o J I A、

50

全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、全身性皮膚硬化症、抗リン脂質症候群、血管炎、変形性関節症、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性胆汁性疾患、原発性硬化性胆管炎、腎炎、セリアック病、自己免疫 I T P、移植片拒絶反応、固形臓器の虚血再灌流傷害、敗血症、全身性炎症反応症候群、脳血管障害、心筋梗塞、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、アレルギー性疾患、ぜんそく、アトピー性皮膚炎、多発性硬化症、1 型糖尿病、ヴェグナー肉芽腫症、肺サルコイドーシス、ベーチェット病、インターロイキン-1 変換酵素関連発熱症候群、慢性閉塞性肺疾患、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群、歯周炎、細菌感染症、ブドウ球菌感染症、マイコバクテリウム感染症、網膜色素変性症、インフルエンザ、移植片拒絶反応、やけどまたは低酸素症である。ある特定の実施形態において、疾患または障害は、外傷、虚血、脳卒中、心筋梗塞、感染症、リソソーム蓄積疾患、ニーマンピック病、ゴーシェ病、クラッペ病、敗血症、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（A L S /ルー・ゲーリッグ病）、ハンチントン病、H I V 関連認知症、脳症、網膜変性疾患、緑内障、加齢黄斑変性、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎または炎症性腸疾患である。ある特定の実施形態において、疾患または障害は、アルツハイマー病、A L S、フリードライヒ運動失調症、ハンチントン病、レビー小体病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、糖尿病性神経障害、ポリグルタミン（p o l y Q）疾患、脳卒中、ファール病、メンケス病、ウィルソン病、脳虚血、リソソーム蓄積疾患またはプリオン病である。ある特定の実施形態において、疾患は、A L S である。ある特定の実施形態において、疾患は、アルツハイマー病である。ある特定の実施形態において、疾患は、リソソーム蓄積疾患である。ある特定の実施形態において、疾患は、パーキンソン病である。ある特定の実施形態において、障害は、限定されないが、脳、心臓、腎臓及び肝臓を含めた器官の虚血性疾患である。いくつかの異なる実施形態において、障害は、眼障害、例えば、網膜変性疾患、緑内障または加齢黄斑変性である。いくつかの異なる実施形態において、障害は、中枢神経系（C N S）障害である。

【0 2 4 0】

ある特定の実施形態において、化合物及び組成物は、乾癬を処置するのに有用である。

【0 2 4 1】

ある特定の実施形態において、障害は、腸の炎症性疾患、例えば、クローン病または潰瘍性結腸炎（いずれも、炎症性腸疾患として共に一般に知られている）である。ある特定の
の実施形態において、哺乳動物は、霊長類、イヌまたはネコ対象である。ある特定の
の実施形態において、哺乳動物は、ヒト対象である。理論によって拘束されることを望まないが、本開示の化合物による受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 の障害は、少なくとも部分的に、抗炎症活性の原因となるとされている。したがって、本開示の実施形態はまた、受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 を、i n v i t r o でまたはそれを必要とする対象
においてのいずれかで障害するための方法であって、受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 を本明細書に開示されている化合物と接触させることを含む、上記方法も含む。これらの
の実施形態のいくつかにおいて、受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 を障害することは、炎症性メディエータ、例えば、T N F 及び／または I L 6 の放出を（部分的または完全に）遮断するのに有効である。

【0 2 4 2】

ある特定の実施形態において、関節リウマチ、全身発症若年性特発性関節炎（S o J I A）、脊椎関節炎、変形性関節症、乾癬、クローン病、潰瘍性結腸炎、及び多発性硬化症からなる群から選択される疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書において提供されている化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、上記方法を提供する。ある特定の実施形態において、自己免疫性肝炎、アテローム性動脈硬化症、好中球性皮膚症、または A 2 0、N E M O、及び／もしくは L U B A C 変異によって引き起こされる奇病からなる群から選択される疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書において提供されている化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、上記方法を提供する。ある特定の実施形態において、化合物は、式 I（ま

10

20

30

40

50

たは本明細書において記載されている任意の式もしくはその互変異性体)のものであり、Aがトリアゾールである。ある特定の実施形態において、化合物は、式VまたはVaのものである。ある特定の実施形態において、方法は、化合物42またはその互変異性体を投与することを含む。

【0243】

炎症性疾患または障害

本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤は、炎症性疾患及び障害を処置するのに使用され得る。炎症性疾患及び障害は、結合組織における高いレベルの炎症、またはこれらの組織の変性を典型的には示す。

【0244】

炎症性疾患及び障害の非限定例として、アルツハイマー病、強直性脊椎炎、変形性関節症、関節リウマチ(RA)を含めた関節炎、乾癬、ぜんそく、アテローム性動脈硬化症、クローン病、大腸炎、皮膚炎、憩室炎、線維筋痛、肝炎、過敏性腸症候群(IBS)、炎症性腸疾患(IBD)、全身性エリテマトーデス(SLE)、腎炎、パーキンソン病、及び潰瘍性結腸炎が挙げられる。

【0245】

ある特定の実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、関節リウマチ(RA)を処置するのに有用である。ある特定の実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、潰瘍性結腸炎を処置するのに有用である。ある特定の実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、乾癬を処置するのに有用である。ある特定の実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、乾癬または乾癬性関節炎を処置するのに有用である。ある特定の実施形態において、疾患は、脊椎関節炎である。

【0246】

壊死細胞疾患

本明細書に記載されている化合物は、壊死によって引き起こされる、または他の場合には関連する疾患/障害の処置に使用され得る。用語「壊死細胞疾患」は、細胞壊死、例えば外傷、虚血、脳卒中、心筋梗塞、感染症、ゴーシェ病、クラッペ病、敗血症、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、HIV関連認知症、網膜変性疾患、緑内障、加齢黄斑変性、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎または炎症性腸疾患に関連するまたはこれによって引き起こされる疾患を指す。

【0247】

壊死細胞疾患は、急性疾患、例えば、外傷、虚血、脳卒中、心筋梗塞、炭疽致死毒素による敗血症ショック、敗血症、LPSによって誘発される細胞死、及び免疫不全をもたらすHIV誘導T細胞死であり得る。壊死細胞疾患はまた、慢性神経変性疾患、例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、感染性脳症、及び認知症、例えば、HIV関連認知症も含む。

【0248】

神経変性及びCNS疾患

本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤はまた、神経変性疾患を処置するのに使用され得る。神経変性疾患は、身体活動の多く、例えば、バランス、運動、会話、呼吸、及び心機能に影響し得る。神経変性疾患は、遺伝であり得るか、または医学的状態、例えば、アルコール依存症、腫瘍、脳卒中、毒素、薬品、及びウイルスによって引き起こされ得る。

【0249】

神経変性疾患の非限定例として、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、フリードライヒ運動失調症、ハンチントン病、レビー小体病、パーキンソン病、及び脊髄性筋萎縮症が挙げられる。ある特定の実施形態において、神経変性疾患及びCNS疾患は、ニーマンピック病C1型(NPC1)、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、フリードライヒ運動失調症、ハンチントン病、レビー小体病、パーキンソン病、及び脊髄性筋萎縮症を含む。

【0250】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤は、ニューロン欠損を引き起こすネクロトーシスを阻害することを介してNPC1を処置するのに使用され得る。ある特定の実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、アルツハイマー病を処置するのに有用である。ある特定の実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、パーキンソン病を処置するのに有用である。ある特定の実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）を処置するのに有用である。

【0251】

より一般的には、本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤は、ニューロンの生存能を維持し、かつ、中枢神経系（CNS）内での軸索成長及び神経機能を促進するのに使用され得る。したがって、化合物は、CNS疾患または障害に関連する認知、運動、及び感覚機能の損失を、ニューロンの生存能を保存することならびに／または軸索再生及び／もしくは神経機能を促進することによって低減またはさらに無効にするのに使用され得る。

10

【0252】

本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤は、CNSニューロン、例えば、CNS感覚ニューロン、運動ニューロン、皮質ニューロン、脳ニューロン、海馬ニューロン、及び中脳ニューロンにおける軸索再生を促進するための方法において使用され得る。本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤は、神経機能を促進する、またはCNSニューロンへの傷害後の生存能を維持するための方法において使用され得る。別の実施形態において、これらの化合物は、CNS疾患または障害において変性されるCNSニューロンにおける軸索の再生を促進するのに使用され得る。RIP受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤は、任意の従来手段によって、例えば、ニューロンに局所的に投与されても、再植術の前にex vivoで適用されてもよい。

20

【0253】

したがって、一態様において、本開示は、CNS障害の処置をこれを必要とする対象において行う方法であって、CNS障害の症状が、CNSニューロン内での軸索変性または傷害である、上記方法を提供する。方法は、対象に、有効量の本明細書に開示されている化合物または組成物を投与することにより、CNS障害によって影響されるCNSニューロンにおける軸索の再生を促進することを含む。投与後、神経機能が、例えば、軸索再生の兆候として測定されてよい。また、化合物または組成物の投与後、CNSニューロンのニューロン機能が、投与前のニューロン機能と比較して保たれるまたは改善されることも企図される。

30

【0254】

CNS疾患または障害の非限定例として、脳損傷、脊髄損傷、認知症、脳卒中、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS／ルー・ゲーリック病）、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、糖尿病性神経障害、ポリグルタミン（polyQ）疾患、脳卒中、フェール病、メンケス病、ウィルソン病、脳虚血、及びプリオン病が挙げられる。

40

【0255】

例示的な実施形態において、CNS障害は、脳損傷または脊髄損傷である。

【0256】

CNSにおいてニューロンの生存及び軸索再生を促進するための方法も本明細書において提供する。軸索成長または軸索変性の損失または失敗によって特徴付けられるCNS障害は、CNSニューロン傷害（例えば、外傷、手術、神経圧迫、神経挫傷、神経切断、神経毒性、または脳もしくは脊髄への他の身体的損傷）または神経変性CNS疾患から生じる場合があり、障害の症状は、軸索変性（例えば、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS／ルー・ゲーリック病）、パーキンソン病、多発性硬化症、糖尿病性神経障害

50

、ポリグルタミン（poly Q）疾患、脳卒中、フェール病、メンケス病、ウィルソン病、脳虚血、プリオン病（例えば、クロイツフェルト・ヤコブ病）である。ある特定の実施形態において、CNS障害は、脳損傷（例えば、外傷性脳損傷）または脊髄損傷（例えば、慢性、急性もしくは外傷性脊髄損傷）である。ある特定の実施形態において、CNS障害、例えば、脳幹への傷害または脳幹における動脈瘤は、対象の基本的な生命機能、例えば、呼吸、心拍及び血圧に影響する。

【0257】

ある特定の実施形態において、CNS疾患または障害は、対象の認知能力に影響する。ある特定の実施形態において、CNS疾患または障害は、対象の運動及び／または強さに影響する。ある特定の実施形態において、CNS疾患または障害は、対象の協調に影響する。

10

【0258】

ある特定の実施形態において、CNS障害、例えば、大脳皮質への脳損傷、または神経変性CNS障害、例えば、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上まひ及びプリオン病は、対象の認知能力に影響する。

【0259】

ある特定の実施形態において、CNS障害、例えば、脳もしくは脊髄への傷害、または神経変性CNS障害、例えば、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症、大脳皮質基底核変性症、進行性核上まひ、ハンチントン病、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症及び遺伝性痙攣性まひは、対象の運動及び／または強さに影響する。

20

【0260】

ある特定の実施形態において、CNS障害、例えば、小脳への脳損傷、または神経変性CNS障害、例えば、脊髄小脳萎縮症、フリードライヒ運動失調症及びプリオン病は、対象の協調に影響する。

【0261】

上記方法の各々において、CNS障害として、限定されないが、脳損傷、脊髄損傷、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS／ルー・ゲーリック病）、パーキンソン病、多発性硬化症、糖尿病性神経障害、ポリグルタミン（poly Q）疾患、脳卒中、フェール病、メンケス病、ウィルソン病、脳虚血、プリオン病（例えば、クロイツフェルト・ヤコブ病）、認知症（例えば、前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症）、大脳皮質基底核変性症、進行性核上まひ、多系統萎縮症、遺伝性痙攣性対まひ及び脊髄小脳萎縮症が挙げられる。

30

【0262】

神経変性疾患の非限定例として、アルツハイマー病、リソソーム蓄積疾患、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、フリードライヒ運動失調症、ハンチントン病、レビー小体病、パーキンソン病、及び脊髄性筋萎縮症が挙げられる。

【0263】

ある特定の実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、アルツハイマー病を処置するのに有用である。ある特定の実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、パーキンソン病を処置するのに有用である。ある特定の実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）を処置するのに有用である。ある特定の実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、リソソーム蓄積疾患を処置するのに有用である。

40

【0264】

ある特定の実施形態において、障害は、脳障害、例えば、限定されないが、アルツハイマー病、ALS、前頭側頭型認知症、欠陥性認知症、ハンチントン病、パーキンソン病、レビー小体型認知症、進行性核上まひ、多発性硬化症、視神経脊髄炎、虚血性脳損傷（脳卒中）、低酸素性脳損傷、外傷性脳損傷、脊髄損傷、敗血症誘発脳損傷、CNS感染症、CNS膿瘍、多形性膠芽腫、てんかん、神経因性疼痛、大鬱病、双極性鬱病、統合失調症、自閉症、ニーマンピック病、ニューロ・ベーチェット病である。

50

【0265】

ある特定の実施形態において、CNS疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書において提供されている化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、上記方法を提供する。ある特定の実施形態において、疾患または障害は、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症（ALS）である。ある特定の実施形態において、化合物は、式I（または本明細書において記載されている任意の式）のものであり、Aは、トリアゾール以外である。ある特定の実施形態において、化合物は、式VIのものである。

【0266】

眼状態

本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤は、眼状態を処置する、例えば、光受容細胞及び／または網膜色素上皮細胞の生存能の損失を低減または予防するのに使用され得る。

【0267】

ある特定の実施形態において、本開示は、眼状態を有する対象の眼の視覚機能を維持する方法であって、眼状態の症状が、当該症状を有する眼の網膜における光受容細胞の生存能の損失である、上記方法を提供する。上記方法は、対象の眼に、有効量の本明細書に記載されている化合物または組成物を投与することにより、眼の網膜内に配置されている光受容細胞の生存能を維持することを含む。投与後、眼の視覚機能（例えば、視力）は、投与前の眼の視覚機能と比較して維持されまたは改良され得る。

【0268】

眼状態は、加齢黄斑変性（AMD）、網膜色素変性症（RP）、黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ、ベスト病、成人卵黄様疾患、パターンジストロフィ、近視性変性、中心性漿液性網膜症、シュタルガルト病、錐体杆体ジストロフィ、ノースカロライナジストロフィ、感染性網膜炎、炎症性網膜炎、ブドウ膜炎、毒性網膜炎及び光誘発毒性からなる群から選択される状態であってよい。AMDは、血管新生AMDまたは乾燥形態のAMDであってよい。網膜剥離は、破裂性、漿液性、及び牽引性網膜剥離であってよい。ある特定の実施形態において、眼状態は、地図状萎縮、緑内障、及び他の虚血性眼疾患からなる群から選択される状態であってよい。

【0269】

ある特定の実施形態において、本開示は、本開示の化合物の投与によって、眼状態を有する対象の網膜内の網膜色素上皮（RPE）細胞の生存能を維持する方法を提供する。処置される対象は、上記症状を有する眼の網膜において網膜色素上皮細胞の損失を有し得、眼状態は、加齢黄斑変性（AMD）、ベスト病、近視性変性、シュタルガルト病、ブドウ膜炎、成人中心窩黄斑ジストロフィ、黄色斑眼底、多発消失性白点症候群、匍行性脈絡膜症、急性後部多発性斑状色素上皮症（AMPPE）、及び他のブドウ膜炎障害からなる群から選択されてよい。ある特定の実施形態において、上記方法は、対象の眼に、有効量の本明細書に記載されている化合物または組成物を投与することにより、網膜色素上皮細胞の生存能を維持することを含む。

【0270】

別の実施形態において、加齢黄斑変性（AMD）、網膜色素変性症（RP）、黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ、ベスト病、成人卵黄様疾患、パターンジストロフィ、近視性変性、中心性漿液性網膜症、シュタルガルト病、錐体杆体ジストロフィ、ノースカロライナジストロフィ、感染性網膜炎、炎症性網膜炎、ブドウ膜炎、毒性網膜炎及び光誘発毒性からなる群から選択される眼状態を有する対象の網膜内に配置されている光受容細胞の生存能を維持する方法を提供する。ゆえに、ある特定の実施形態において、上記方法は、眼に、有効量の本明細書に記載されている化合物または組成物を投与することにより、状態を有する対象の網膜内に配置されている光受容細胞の生存能を維持することを含む。

【0271】

別の実施形態において、網膜剥離後に、哺乳動物の眼の網膜内に配置されている光受容細胞の生存能を維持する方法を提供する。網膜剥離は、破裂性網膜剥離、牽引性網膜剥離、または漿液性網膜剥離であってよい。他の実施形態において、網膜剥離は、網膜裂傷、網膜芽細胞腫、黒色腫もしくは他のがん、糖尿病性網膜症、ブドウ膜炎、脈絡膜血管新生、網膜虚血、病的近視、または外傷の結果として起こり得る。ある特定の実施形態において、上記方法は、剥離された網膜の領域内に配置されている光受容細胞の生存能を維持するのに十分な量で、網膜の領域が剥離されている眼に、本明細書に記載されている化合物または組成物を投与することを含む。

【0272】

別の実施形態において、加齢黄斑変性（AMD）、網膜色素変性症（RP）、黄斑浮腫、中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィ、網膜剥離、糖尿病性網膜症、ベスト病、成人卵黄様疾患、パターンジストロフィ、近視性変性、中心性漿液性網膜症、シュタルガルト病、錐体杆体ジストロフィ、ノースカロライナジストロフィ、感染性網膜炎、炎症性網膜炎、ブドウ膜炎、毒性網膜炎及び光誘発毒性からなる群から選択される眼状態を有する対象の眼の視覚機能を維持する方法であって、眼状態の症状が、眼の網膜における光受容細胞の生存能の損失であり、対象への本明細書に記載されている化合物または組成物によって対象を処置することを含む、上記方法を提供する。

【0273】

別の態様において、本開示は、眼状態を有する対象の眼の視覚機能を維持する方法であって、眼状態の症状が、眼の網膜における光受容細胞の生存能及び／またはRPE生存能の損失であり、対象への本明細書に記載されている化合物または組成物によって対象を処置することを含む、上記方法を提供する。

【0274】

ある特定の実施形態において、眼状態を有する対象の眼の視覚機能を維持する方法であって、眼状態の症状が、当該症状を有する眼の網膜における網膜神経節細胞の生存能の損失である、上記方法を提供する。上記方法は、対象の眼に有効量の化合物または組成物を投与することにより、眼の網膜内に配置されている網膜神経節細胞の生存能を維持することを含む。化合物または組成物の投与後、眼の視覚機能は、投与前の眼の視覚機能と比較して維持されまたは改良され得る。さらに、上記投与後、維持された網膜神経節細胞は、軸索再生を支持することが可能である。

【0275】

眼状態に関連する症状の非限定例として、眼の網膜における網膜神経節細胞の生存能の損失、緑内障、視神経損傷、視神経炎、視神経症、糖尿病性網膜症、網膜中心動脈閉塞症、及び網膜中心静脈閉塞症が挙げられる。

【0276】

本明細書に記載されている化合物は、視神経症、例えば、虚血性視神経症（例えば、動脈炎性または非動脈炎性前部虚血性視神経症及び後部虚血性視神経症）、圧迫性視神経症、浸潤性視神経症、外傷性視神経症、ミトコンドリア性視神経症（例えば、レーバー視神経症）、栄養障害性視神経症、毒性視神経症、ならびに遺伝性視神経症（例えば、レーバー視神経症、優性視神経萎縮症、ベール症候群）の処置に使用されてもよい。

【0277】

緑内障、視神経損傷、視神経症、糖尿病性網膜症、網膜中心動脈閉塞症及び網膜中心静脈閉塞症からなる群から選択される眼状態を有する対象の眼の視覚機能を維持する方法も開示する。上記方法は、対象の眼に、有効量の本明細書に記載されている化合物または組成物を投与することにより、眼の網膜内に配置されている網膜神経節細胞の生存能、及び眼の視覚機能を維持することを含む。

【0278】

別の態様において、例えば、緑内障、視神経損傷、視神経炎、視神経症、糖尿病性網膜症、網膜中心動脈閉塞症及び網膜中心静脈閉塞症に罹患している哺乳動物の眼の網膜内に配置されている網膜神経節細胞の生存能を維持する方法を本明細書において開示する。上

10

20

30

40

50

記方法は、罹患した網膜の領域内に配置されている網膜神経節細胞の生存能を維持するのに十分な量で、網膜の領域が罹患している眼に、本明細書に記載されている化合物または組成物を投与することを含む。維持された網膜神経節細胞は、軸索再生を支持することが可能である。

【0279】

眼状態を有する対象の眼において軸索再生を促進するための方法であって、眼状態の症状が、当該症状を有する眼の網膜における網膜神経節細胞の生存能の損失である、上記方法も開示する。上記方法は、対象の眼に、有効量の本明細書に記載されている化合物または組成物を投与することにより、眼の網膜内の網膜神経節細胞の軸索再生を促進することを含む。

10

【0280】

上記実施形態の各々において、本明細書に記載されている方法及び組成物は、限定されないが、緑内障、視神経損傷、視神経炎、視神経症、糖尿病性網膜症、網膜中心動脈閉塞症及び網膜中心静脈閉塞症を含めた基礎疾患の処置の間、網膜神経節細胞の生存能を維持しかつ／または網膜神経節細胞の軸索再生を促進するのに使用され得ることが理解される。

【0281】

組織傷害または損傷

本明細書に記載されている化合物が炎症及び細胞死を阻害する能力は、当該化合物を組織傷害または損傷を寛解させるのに好適なものにすることである。組織傷害または損傷は、上記の疾患または状態のいずれかの結果であり得る。例えば、上記化合物は、虚血性脳損傷または外傷性脳損傷後の脳組織傷害または損傷の寛解、心筋梗塞後の心臓組織傷害または損傷の寛解、ハンチントン病、アルツハイマー病またはパーキンソン病に関連する脳組織傷害または損傷の寛解、非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性胆汁性疾患または原発性硬化性胆管炎に関連する肝臓組織傷害または損傷の寛解、アセトアミノフェンの過剰摂取に関連する肝臓組織傷害または損傷の寛解、腎臓移植または腎毒性薬剤もしくは物質の投与後の腎臓組織傷害または損傷の寛解のために使用され得る。ある特定の実施形態において、例えば、上記化合物は、肺障害または損傷後の脳組織傷害または損傷の寛解のために使用され得る。

20

【0282】

脳傷害または損傷の非限定例として、脳卒中（例えば、出血性及び非出血性）、外傷性脳損傷（TBI）、脳出血、くも膜下出血、脳動脈奇形に続発する頭蓋内出血、脳梗塞、周産期脳損傷、非外傷性脳損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、脳内出血、脳感染症、脳腫瘍、亜臨床性脳損傷、脊髄損傷、無酸素性－虚血性脳損傷、局所脳虚血、全脳虚血、ならびに低酸素性低酸素症が挙げられる。

30

【0283】

実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、腹膜組織傷害を処置するのに使用され得る。腹膜組織傷害の非限定例として、腹膜劣化、腹膜硬化、及び腹膜癌が挙げられる。例えば、本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤は、腹膜透析液（PDF）及びPD－関連副作用によって引き起こされる腹膜損傷を処置するのに使用され得る。

40

【0284】

肝傷害及び疾患

実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、肝傷害及び疾患を処置するのに使用され得る。肝傷害または損傷の非限定例として、ある特定の要因によって引き起こされる傷害から生じる肝実質細胞の変性または壊死だけでなく、傷害に対する生体反応によって引き起こされる望ましくない現象、例えば、反応が単独または組み合わせで起こる、モビリゼーション、浸潤、クッパー細胞、白血球などの活性化、肝臓組織の線維症なども挙げられる。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されている受容体相互作用タンパ

50

ク質キナーゼ1阻害剤は、肝細胞の受容体相互作用タンパク質キナーゼ1活性依存性アポトーシス及び肝細胞癌の発症の阻害を介して脂肪性肝炎及び肝細胞癌を処置するのに使用され得る。実施形態において、本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤は、アルコール性肝炎、自己免疫性肝炎、劇症肝不全、急性胆汁鬱滞及び肝傷害を処置するのに使用され得る。

【0285】

腎傷害及び疾患

実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、腎傷害及び疾患を処置するのに使用され得る。腎疾患の非限定例として、慢性腎疾患（CKD）（例えば、糸球体疾患、尿管間質疾患、閉塞、多発性嚢胞腎）、急性腎傷害（AKI）、糖尿病性腎症、線維症、糸球体腎炎、巣状糸球体硬化、免疫複合体腎症、結晶性腎症、またはループス腎炎が挙げられる。腎疾患は、薬物誘発腎傷害または腎臓移植片拒絶によって引き起こされ得る。腎疾患は、ネフローゼ症候群または腎機能不全として特徴付けられ得る。実施形態において、本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤は、腎疾患における細胞死経路を阻害することを介して腎疾患（例えば、AKI）を処置するのに使用され得る。実施形態において、本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤は、腎臓結石を有する患者を処置する、ならびに受容体相互作用タンパク質キナーゼ3-MLK L媒介ネクロトーシスを阻害することを介して結晶誘発細胞毒性及び急性腎傷害を予防するのに使用され得る。

10

【0286】

皮膚疾患

実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、限定されないが、炎症性皮膚疾患または好中球性皮膚症を含めた皮膚に関する（または皮膚）疾患を処置するのに使用され得る。

20

【0287】

悪性腫瘍

実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、悪性腫瘍／がん、例えば、がん腫、肉腫、黒色腫、リンパ腫または白血病を処置するのに有用である。本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤によって好適に処置される悪性腫瘍の非限定例として、肺癌（例えば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌）、肺細胞癌、黒色腫、膵臓癌、泌尿器癌、膀胱癌、大腸癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、腎臓癌、甲状腺癌、胆嚢癌、腹膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、胃癌、子宮内膜癌、食道癌、頭頸部癌、神経内分泌癌、CNS癌、脳腫瘍（例えば、神経膠腫、退形成性乏突起膠腫、成人多形性膠芽腫、及び成人未分化星細胞腫）、骨肉腫、軟部組織肉腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫、腹水、悪性胸水、中皮腫、ウィルムス腫瘍、栄養膜新生物、血管周囲細胞腫、カポジ肉腫、粘液様癌、円形細胞癌、扁平上皮癌、食道扁平上皮癌、口腔癌、外陰癌、副腎皮質の癌、ACTH産生腫瘍、リンパ腫、ならびに白血病が挙げられる。

30

【0288】

感染性疾患

実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、病原性ウイルス、病原性細菌、菌類、原虫、多細胞性寄生虫、及びプリオンとして知られている異常型タンパク質を含めた病原因子の存在から生じる感染性疾患を処置するのに有用である。本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤によって好適に処置される感染性疾患の非限定例として、ウイルス感染性疾患及び細菌感染性疾患が挙げられる。ウイルス感染性疾患は、特に限定されず、例えば、呼吸器感染性ウイルスによる感染性疾患（例えば、呼吸器感染性ウイルス、例えば、インフルエンザウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、RSウイルス、アデノウイルス、レオウイルスなどに起因する感染性疾患）、*Staphylococcus aureus* (MRSA) 肺炎、*Serratia marcescens* 出血性肺炎、ヘルペスウイルスによる帯状疱疹、ロタウイルスによって引き起こされる下痢、ウイルス性肝炎、AIDSなどが挙げられ

40

50

る。細菌感染性疾患は、特に限定されず、例えば、*Bacillus cereus*、*Vibrio parahaemolyticus*、腸管出血性 *Escherichia coli*、*Staphylococcus aureus*、MRSA、サルモネラ、ボツリヌス、カンジダなどによって引き起こされる感染性疾患が挙げられる。

【0289】

骨疾患

実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、骨再形成障害から生じ得る骨疾患を処置するのに有用であり、これにより、骨形成と骨吸収との間のバランスがシフトされる。骨再形成障害の非限定例として、骨粗しょう症、パジェット病、変形性関節症、関節リウマチ、軟骨形成不全、離断性骨軟骨炎、副甲状腺機能亢進症、骨形成不全症、先天性低ホスファターゼ血症、線維腫病変、線維性骨異形成、多発性骨髄腫、異常骨代謝回転、溶骨性骨疾患及び歯周疾患が挙げられる。本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤によって好適に処置される骨疾患のさらなる例として、外傷後の骨手術、補綴後の関節の手術、整形後の骨手術、歯科手術後、骨の化学療法処置または骨の放射線治療処置に関連する骨折、骨外傷、または骨損失状態が挙げられる。本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤によって好適に処置される、骨または骨関節を患う疾患のさらなる例として、転移性骨肉腫、リウマチ疾患、例えば、関節リウマチ、変形性関節症及び他の炎症性関節症が挙げられる。実施形態において、本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤は、骨細胞のネクローシス及び骨梁劣化を阻害することを介して閉経後の骨粗しょう症を処置するのに使用され得る。

10

20

【0290】

心血管疾患

実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、脆弱性プラーク障害、閉塞性障害及び狭窄の心血管障害に関係し得る心血管疾患を処置するのに有用である。非限定的な心血管疾患として、冠動脈障害及び及び末梢動脈障害、中でも、アテローム性動脈硬化症、動脈閉鎖、動脈瘤形成、血栓症、外傷後の動脈瘤形成、再狭窄、及び術後のグラフト閉塞などが挙げられる。アテローム性動脈硬化症は、マクロファージによって主に引き起こされる不適応炎症から結果として生じるとされている。そのため、本開示の化合物及び組成物は、マクロファージネクローシスの阻害を介してアテローム性動脈硬化症を処置するのに使用され得る。

30

【0291】

移植手術

実施形態において、本開示の化合物及び組成物は、移植患者を処置するのに有用である。本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤によって好適に処置される移植患者の非限定例として、固形及び非固形臓器ならびに組織の移植手術ならびに移植を受けた患者、例えば、肝臓、心臓、腎臓、ならびに異種及び自己骨髄移植手術／移植を受けた患者が挙げられる。典型的には、免疫抑制療法は、固形臓器移植のレシピエントにおける移植片拒絶を回避するのに使用される。骨髄移植のレシピエントは、通常、移植手術の前に、広範囲への放射線照射及び化学療法に供される。染色細胞における受容体相互作用タンパク質キナーゼ1及びNF- κ Bシグナリングが、CD8⁺T細胞のクロスプライミングを決定するとされている。そのため、本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤は、CD8⁺T細胞のクロスプライミングを調節することによって、移植患者を処置しかつ移植片拒絶を回避するのに使用され得る。

40

【0292】

他の疾患及び状態

本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤によって好適に処置される疾患及び障害のさらなる例として、瘧疾、アトピー性皮膚炎、脊椎関節炎、痛風、全身発症若年性特発性関節炎（S o J I A）、全身性エリテマトーデス（S L E）、シェーグレン症候群、全身性皮膚硬化症、抗リン脂質症候群（A P S）、血管炎、原発性

50

硬化性胆管炎（PSC）、アセトアミノフェン中毒、腎臓損傷／傷害（腎炎、腎臓移植、手術、腎毒性薬剤、例えばシスプラチンの投与、急性腎傷害（AKI））、セリアック病、自己免疫特発性血小板減少性紫斑病（自己免疫ITP）、脳血管障害（CVA、脳卒中）、心筋梗塞（MI）、アレルギー性疾患（ぜんそくを含む）、糖尿病、ヴェグナー肉芽腫症、肺サルコイドーシス、ベーチェット病、インターロイキン-1変換酵素（ICE／カスパーゼ-1）関連発熱症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群（TRAPS）、歯周炎、NEMO-欠損症候群（F-カップ-β必須モジュレーター遺伝子（IKKガンマまたはIKKγとしても知られている）欠損症候群）、HOIL-1欠損（（RBCCK1としても知られている）ヘム酸化IRP2ユビキチンリガーゼ-1欠損）、直鎖状ユビキチン鎖形成複合体（LUBAC）欠損症候群、血液学的及び固形臓器悪性腫瘍、細菌感染症及びウイルス感染症（例えば、結核及びインフルエンザ）、ならびにリソソーム蓄積疾患が挙げられる。本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤によって好適に処置される疾患及び障害のさらなる例として、ゴーシェ病または臓器不全が挙げられる。

【0293】

リソソーム蓄積疾患の非限定例として、ゴーシェ病、GM2ガングリオシドーシス、アルファーマンノシドーシス、アスパルチルグルコサミン尿症、コレステリルエステル蓄積症、慢性ヘキササミニダーゼA欠損、シスチン症、ダノン病、ファブリー病、ファバー病、フコシドーシス、ガラクトシアリドーシス、GM1ガングリオシドーシス、ムコリピドーシス、乳児遊離シアル酸蓄積症、若年性ヘキササミニダーゼA欠損、クラッペ病、リソソーム酸リパーゼ欠損、異染性白質ジストロフィー、ムコ多糖症障害、多種スルファターゼ欠損、ニーマンピック病、神経セロイドリポフスチン症、ポンペ病、濃化異骨症、サンドホフ病、シンドラー病、シアル酸蓄積症、テイ・サックス及びウォルマン病が挙げられる。

【0294】

5. キット

本開示の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくは重水素化アナログ、及び好適なパッケージングを含むキットも本明細書において提供する。ある特定の実施形態において、キットは、使用説明書をさらに含む。一態様において、キットは、本開示の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくは重水素化アナログ、ならびに本明細書に記載されている疾患もしくは状態を含めた兆候の処置における上記化合物の使用のためのラベル及び／または使用説明書を含む。

【0295】

本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくは重水素化アナログを好適な容器に含む製品も本明細書において提供する。容器は、バイアル、瓶、アンプ、予め組み込まれたシリンジ、及び点滴バッグであってよい。

【0296】

6. 医薬組成物及び投与形態

本明細書において提供される化合物は、通常、医薬組成物の形態で投与される。そのため、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくは重水素化アナログの1つ以上と、担体、アジュバント及び賦形剤から選択される1つ以上の薬学的に許容可能なビヒクルとを含有する医薬組成物も本明細書において提供する。好適な薬学的に許容可能なビヒクルとして、例えば、不活性固体希釈剤及び充填剤、無菌水溶液及び種々の有機溶媒を含めた希釈剤、透過促進剤、可溶化剤ならびにアジュバントを挙げることができる。かかる組成物は、製剤分野において周知の方法で調製される。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); 及びMo

der n P h a r m a c e u t i c s , M a r c e l D e k k e r , I n c . 3 r d
E d . (G . S . B a n k e r & C . T . R h o d e s , E d s .) を参照されたい。

【0297】

医薬組成物は、単回または複数回投与のいずれで投与されてもよい。医薬組成物は、例えば、経直腸、頬側、経鼻及び経皮経路を含めた種々の方法によって投与されてよい。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、動脈内注射、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所、または吸入として投与されてよい。

【0298】

投与のための一態様は、非経口であり、例えば、注射によるものである。本明細書に記載されている医薬組成物を注射による投与用に組み込むことができる形態として、例えば、ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、もしくはピーナッツ油、ならびにエリキシル剤、マンニトール、デキストロース、または無菌水溶液、及び同様の薬学的ビヒクルによる、水性もしくは油性懸濁液、または乳剤が挙げられる。

【0299】

経口投与は、本明細書に記載されている化合物の別の投与経路であり得る。投与は、例えば、カプセルまたは腸溶性錠剤を介してであってよい。本明細書に記載されている少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくは重水素化アナログを含む医薬組成物の作製において、活性成分は、通常、賦形剤によって希釈されており、かつ／またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態であり得るような担体内に封入されている。賦形剤は、希釈剤として機能するとき、活性成分のビヒクル、担体または媒体として作用する、固体、半固体、または液体材料の形態であり得る。そのため、上記組成物は、錠剤、丸薬、粉末剤、トローチ剤、サシェ、カシェ、エリキシル剤、懸濁液、乳剤、液剤、シロップ、エアゾール（固体としての、または液体媒体中の）、例えば、最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、無菌注射液剤、ならびに無菌包装粉末剤の形態であり得る。

【0300】

好適な賦形剤のいくつかの例として、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、無菌水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤は、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱物油を含めた潤滑剤；湿潤剤；乳化及び懸濁剤；保存剤、例えば、ヒドロキシ安息香酸メチル及びプロピル；甘味料；ならびに香味料をさらに含むことができる。

【0301】

本明細書に記載されている少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくは重水素化アナログを含む組成物は、当該分野で公知の手順を用いることによって、対象への投与後に、迅速、持続または遅延放出をもたらすように製剤化され得る。経口投与のための制御放出薬物送達系には、ポリマーコーティングしたリザーバまたは薬物-ポリマーマトリックス製剤を含有する浸透圧ポンプ系及び溶解系が含まれる。本明細書に開示されている方法における使用のための別の製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を用いる。かかる経皮パッチは、本明細書に記載されている化合物を制御量で連続または非連続注入することを提供するのに使用され得、医薬品の連続、拍動またはオンデマンド送達用に構築され得る。

【0302】

固体組成物、例えば、錠剤を調製するために、主な活性成分を薬学的賦形剤と混合して、本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくは重水素化アナログの均一な混合

10

20

30

40

50

物を含有する固形予備製剤組成物を形成することができる。これらの予備製剤組成物を均一であると称するとき、活性成分は、当該組成物が、等しく有効な単位剤形、例えば、錠剤、丸薬及びカプセルに容易に再分割され得るように、当該組成物の全体にわたって均等に分散され得る。

【0303】

本明細書に記載されている化合物の錠剤または丸薬は、コーティングされ、または他の場合には配合されて、持続性作用の利点を付与する剤形を与え、または胃の酸性条件から保護することができる。例えば、錠剤または丸薬は、内側の投薬成分及び外側の投薬成分を含むことができ、後者は、前者を覆うエンベロープの形態である。これら2つの成分は、胃における分解に抵抗し、かつ、内側成分が無傷のまま十二指腸内を通ること、または放出が遅延されることを可能にする働きをする腸溶性層によって分離され得る。種々の材料は、かかる腸溶性層またはコーティングに使用され得、かかる材料は、多くのポリマー酸またはポリマー酸とシェラック、セチルアルコール及び酢酸セルロースなどの材料との混合物を含んでいる。

【0304】

吸入または吸送のための組成物は、薬学的に許容可能な水性もしくは有機溶媒またはその混合物中の液剤及び懸濁剤、ならびに粉末剤を含んでよい。液体または固体組成物は、本明細書に記載されているように好適な薬学的に許容可能な賦形剤を含有してよい。ある特定の実施形態において、組成物は、局所または全身的效果のために経口または鼻呼吸器経路によって投与される。他の実施形態において、薬学的に許容可能な溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧されてよい。噴霧された溶液は、噴霧デバイスから直接吸入されてよく、または、噴霧デバイスは、フェイスマスク TENT もしくは間欠的陽圧呼吸機に取り付けられていてよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、適切な方法で製剤を送達するデバイスから、好ましくは経口または経鼻投与されてよい。

【0305】

7. 併用療法

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されている化合物は、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤と組み合わせて投与されてよい。2つ以上の剤が、共投与されても、共製剤化されても、別個に投与されてもよい。ある特定の実施形態において、他の治療的に活性な剤は、血栓溶解剤、組織プラスミノゲン活性化因子、抗凝固剤、血小板凝集阻害剤、抗菌剤（抗生物質、広域抗生物質、ラクタム、抗抗酸菌剤、殺菌性抗生物質、抗MRSA治療）、長時間作用型 β 作動薬、吸入コルチコステロイドと長時間作用型 β 作動薬との組み合わせ、短時間作用型 β 作動薬、ロイコトリエン修飾物質、抗IgE、メチルキサンチン気管支拡張薬、肥満細胞阻害剤、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤、CRT H2/Dプロスタノイド受容体拮抗薬、エピネフリン吸入エアゾール、ホスホジエステラーゼ阻害剤、ホスホジエステラーゼ3阻害剤とホスホジエステラーゼ4阻害剤との組み合わせ、長時間作用型吸入抗コリン薬、ムスカリン拮抗薬、長時間作用型ムスカリン拮抗薬、低用量ステロイド、吸入コルチコステロイド、経口コルチコステロイド、局所コルチコステロイド、抗胸腺細胞グロブリン、サリドマイド、クロラムブシル、カルシウムチャンネル遮断薬、局所緩和薬、ACE阻害剤、セロトニン再取り込み阻害剤、エンドセリン-1受容体阻害剤、抗線維化剤、プロトンポンプ阻害剤、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子増強剤、粘液溶解薬、腭酵素、気管支拡張薬、眼硝子体内注射、抗血管内皮増殖因子阻害剤、毛様体神経栄養成長因子薬、三価（III V 3）不活化インフルエンザワクチン、四価（III V 4）不活化インフルエンザワクチン、三価組換えインフルエンザワクチン、四価弱毒化生インフルエンザワクチン、抗ウイルス薬、不活化インフルエンザワクチン、毛様体神経栄養成長因子、遺伝子導入剤、局所免疫調節薬、カルシニューリン阻害剤、インターフェロンガンマ、抗ヒスタミン、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗T細胞抗体、ウマ抗胸腺細胞ガンマグロブリン抗体、ウサギ抗胸腺細胞グロブリン抗体、抗CD40拮抗薬、JAK阻害剤、ならびにマウス抗TCR mAbから選択される。

【0306】

例示的な他の治療的に活性な剤として、ヘパリン、クマディン、クロピドロゲル、ジピリダモール、チクロピジンHCL、エプチフィバチド、アスピリン、バンコマイシン、セフェプリム、ピペラシリンとタゾバクタムとの組み合わせ、イミペネム、メロペネム、ドリペネム、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、オフロキサシン、モキシフロキサシン、ヒドロコルチゾン、ベドリズマブ、アリカフォルセン、レメステムセルール、イクセキズマブ、チルドラキズマブ、セクキヌマブ、クロルヘキシジン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、フルチカゾン（プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸フルチカゾン）、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、トリムシノロンアセトニド、フルニソリド、モメタゾンフオレート、シクレソニド、アルフォルモテロール酒石酸塩、フマル酸ホルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、アルブテロール（硫酸アルブテロール）、レバルブテロール酒石酸塩、臭化イプラトロピウム、モンテルカストナトリウム、ザフィルルカスト、ジレウトン、オマリズマブ、テオフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、ネドクロミルナトリウム、マシチニブ、AMG853、インダカテロール、E004、レスリズマブ、サルブタモール、チオトロピウム臭化物、VR506、レブリキズマブ、RPL554、アフリベルセプト、ウメクリジニウム、インダカテロールマレイン酸塩、アクリジニウム臭化物、ロフルミラスト、SCH527123、グリコピロニウム臭化物、オロダテロール、フロ酸フルチカゾンとビランテロールビランテロールとの組み合わせ、プロピオン酸フルチカゾンとサルメテロールとの組み合わせ、フロ酸フルチカゾンとプロピオン酸フルチカゾンとの組み合わせ、プロピオン酸フルチカゾンとフマル酸ホルモテロール二水和物との組み合わせ、ホルモテロールとブデソニドとの組み合わせ、ジプロピオン酸ベクロメタゾンとホルモテロールとの組み合わせ、フロ酸モメタゾンとフマル酸ホルモテロール二水和物との組み合わせ、ウメクリジニウムとビランテロールとの組み合わせ、臭化イプラトロピウムと硫酸アルブテロールとの組み合わせ、グリコピロニウム臭化物とインダカテロールマレイン酸塩との組み合わせ、グリコピロレートとフマル酸ホルモテロールとの組み合わせ、アクリジニウムとホルモテロールとの組み合わせ、ISONIAZID、エタンブトール、リファンピン、ピラジナミド、リファブチン、リファベンチン、カプレオマイシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、オフロキサシン、エチオナミド、サイクロセリン、カナマイシン、ストレプトマイシン、ビオマイシン、ベダキリンフマル酸塩、PNU-100480、デラマニド、イマチニブ、ARG201、トシリズマブ、ムロモナブ-CD3、バシリキシマブ、ダクリズマブ、リツキシマブ、プレドニゾロン、抗胸腺細胞グロブリン、FK506（タクロリムス）、メトトレキサート、シクロスポリン、シロリムス、エベロリムス、ミコフェノール酸ナトリウム、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、アザチオプリン、サリドマイド、クロラムブシル、ニフェジピン、ニカルジピン、ニトログリセリン、リシノプリル、ジルチアゼム、フルオキセチン、ボセンタン、エポプロステノール、コルヒチン、パラアミノ安息香酸、ジメチルスルホキシド、D-ペニシラミン、インターフェロンアルファ、インターフェロンガンマ（INF-g）、オメプラゾール、メトクロプラミド、ランソプラゾール、エソメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、イマチニブ、ベリムマブ、ARG201、トシリズマブ、イバカフトル、ドルナーゼアルファ、パンクレリパーゼ、トブラマイシン、アズトレオナム、コリスチンメタン酸ナトリウム、セファドロキシルー水和物、セファゾリン、セファレキシン、セファゾリン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、ゲミフロキサシン、アジスロマイシン、ゲンタマイシン、セフトジジム、トリメトプリムとスルファメトキサゾールとの組み合わせ、クロラムフェニコール、イバカフトルとルマカフトルとの組み合わせ、アタルレン、NT-501-CNTF、ミオシンVIIA（MYO7A）をコードする遺伝子導入剤、ラニズマブ、ペガブタニブナトリウム、NT501、ヒト化スフィンゴマブ、ベバシズマブ、オセルタミビル、ザナミビル、リマンタジン、アマンタジン、ナフシリン、スルファメトキサゾール、トリメトプリム、スルファサラジン、アセチルスルフィソキサゾール、バンコマイシン、ムロモナブ-CD3、ASKP-1240、ASPO15K、TOL101、ピメクロリムス、ヒドロコルチゾン、ベタメタゾン、フルランドレノリド、トリアムシノロン、フルオシノニド、クロベタゾール、ヒドロコルチゾ

10

20

30

40

50

ン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、組換え合成 I 型インターフェロン、インターフェロンアルファ-2 a、インターフェロンアルファ-2 b、ヒドロキシジン、ジフェンヒドラミン、フルクロキサシリン、ジクロキサシリン、及びエリスロマイシンが挙げられる。

【0307】

本明細書に記載されている化合物は、経口または局所コルチコステロイド、抗TNF薬、5-アミノサリチル酸及びメラサミン調製物、ヒドロキシクロロキン、チオプリン、メトトレキサート、シクロホスファミド、シクロスポリン、カルシニューリン阻害剤、ミコフェノール酸、mTOR阻害剤、JAK阻害剤、Syk阻害剤、抗炎症性生物因子（抗IL6生物製剤、抗IL1薬、抗IL17生物製剤、抗CD22、抗インテグリン薬、抗IFN α 、抗CD20またはCD4生物製剤が挙げられる）、及びT細胞またはB細胞受容体またはインターロイキンに対する他のサイトカイン阻害剤または生物製剤を含めた、上記の兆候のいずれかのための他の抗炎症薬と組み合わせて投与されてよい。

10

【0308】

ALSの処置において、本明細書に記載されている化合物は、リルゾールと組み合わせて投与されてよい。

【0309】

パーキンソン病の処置において、本明細書に記載されている化合物は、レボドパ、カルビドパもしくはこれらの組み合わせ、プラミベキソール、ロピニロール、ロチゴチン、セレギリン、ラサギリン、エンタカポン、トルカポン、ベンズトロピン、トリヘキシフェニジル、またはアマンタジンと組み合わせて投与されてよい。

20

【0310】

アルツハイマー病の処置において、本明細書に記載されている化合物は、ドネペジル、ガランタミン、メマンチン、リバスチグミン、抗A β （アミロイドベータ）治療（アデュカナマブ、クレネズマブ、ソラネズマブ及びガントネルマブが含まれる）、ベルベセスタットを含めた、BACE1の小分子阻害剤、AZD3293（LY3314814）、エレンベセスタット（E2609）、LY2886721、PF-05297909、JNJ-54861911、TAK-070、VTP-37948、HPP854、CTS-21166、または抗タウ療法、例えばLMTM（ロイコーメチルチオニウムービス（ヒドロメタンスルホネート））と組み合わせて投与されてよい。

30

【0311】

関節リウマチの処置において、本明細書に記載されている化合物は、イブプロフェン、ナプロキセン、プレドニゾン、メトトレキサート、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、アバタセプト、アダリムマブ、アナキンラ、セルトリズマブ、エタネルセプト、ゴリムマブ、インフリキシマブ、リツキシマブ、トシリズマブまたはトファシチニブと組み合わせて投与されてよい。

【0312】

CVAの処置において、本明細書に記載されている化合物は、血栓溶解剤（例えば、組織プラスミノゲン活性化因子（TPA（登録商標））、Activase（登録商標）、Lanoteplase（登録商標）、Retepase（登録商標）、Staphylokinase（登録商標）、Streptokinase（登録商標）、Tenecteplase（登録商標）、Urokinase（登録商標））、抗凝固剤（例えば、ヘパリン、クマディン、クロピドログル（Plavix（登録商標）））、ならびに血小板凝集阻害剤（例えば、ジピリダモール（Persantine（登録商標））、チクロピジンHCL（Ticlid（登録商標））、エプチフィバチド（Integrilin（登録商標））、及び／またはアスピリン）と組み合わせて投与されてよい。

40

【0313】

SIRSの処置において、本明細書に記載されている化合物は、広域抗生物質（例えば、バンコマイシン）または他の抗MRSA治療（セフェプリム（Maxipime（登録商標））、ピペラシリン／タゾバクタム（Zosyn（登録商標））、カルバペネム（イ

50

ミペネム、メロペネム、ドリペネム)、キノロン(シプロフロキサシン、レボフロキサシン、オフロキサシン、モキシフロキサシンなど)、及び低用量ステロイド、例えば、ヒドロコルチゾンと組み合わせて投与されてよい。

【0314】

炎症性腸疾患(特に、クローン病及び／または潰瘍性結腸炎)の処置において、本明細書に記載されているいずれかの式の化合物は、ベドリズマブ(Entyvio(登録商標))、アリカフォルセン、またはレメステムセルールL(Prochymal(登録商標))と組み合わせて投与されてよい。具体的には、炎症性腸疾患(特に、クローン病及び／または潰瘍性結腸炎)の処置において、本明細書に記載されている化合物は、アリカフォルセン、またはレメステムセルールL(Prochymal(登録商標))と組み合わせて投与されてよい。乾癬の処置において、本明細書に記載されている化合物は、イクセキズマブ、チルドラキズマブ(MK-3222)、またはセクキヌマブ(AIN457)と組み合わせて投与されてよい。

10

【0315】

具体的には、乾癬の処置において、本明細書に記載されている化合物は、イクセキズマブ、またはチルドラキズマブ(MK-3222)と組み合わせて投与されてよい。歯周炎の処置において、本明細書に記載されているいずれかの式の化合物は、抗菌剤(例えば、クロルヘキシジン(Peridex(登録商標))、PerioChip(登録商標)、PerioGard(登録商標)など)または抗生物質(例えば、ドキシサイクリン(Vibrox(登録商標))、Periostat(登録商標)、Monodox(登録商標)、Oracea(登録商標)、Doryx(登録商標)など)もしくはミノサイクリン(Dynacin(登録商標)、Minocin(登録商標)、Arestin(登録商標)、Dynacin(登録商標)など)と組み合わせて投与されてよい。

20

【0316】

ぜんそくの処置において、本明細書に記載されているいずれかの式の化合物は、吸入コルチコステロイド((ICS)、例えば、プロピオン酸フルチカゾン(Flovent(登録商標))、ジプロピオン酸ベクロメタゾン(QVAR(登録商標))、ブデソニド(Pulmicort)、トリアムシノロンアセトニド(Azmacort(登録商標))、フルニソリド(Aerobid(登録商標))、モメタゾンフオレート(Asmanex(登録商標))Twisthaler(登録商標))、もしくはシクレソニド(Alvesco(登録商標))、長時間作用型 β 作動薬((LABA)、例えば、フマル酸ホルモテロール(Foradil(登録商標))、キシナホ酸サルメテロール(Serevent(登録商標))、ICSとLABAとの組み合わせ(例えば、フロ酸フルチカゾンとビランテロール(Breo Ellipta(登録商標))、ホルモテロール／ブデソニド吸入(Symbicort(登録商標))、ジプロピオン酸ベクロメタゾン／ホルモテロール(Inuvair(登録商標))、及びジプロピオン酸フルチカゾン／サルメテロール(Advair(登録商標))、短時間作用型 β 作動薬((SABA)、例えば、硫酸アルブテロール(ProAir(登録商標))、Proventil HFA(登録商標))、Ventolin HFA(登録商標)、AccuNeb(登録商標)吸入液剤)、レバルブテロール酒石酸塩(Xopenex(登録商標)HFA)、臭化イプラトロピウム／アルブテロール(Combivent(登録商標)Respimat(登録商標))、臭化イプラトロピウム(Atrovent(登録商標)HFA)、ロイコトリエン修飾物質(例えば、モンテルカストナトリウム(Singulair(登録商標))、ザフィルルカスト(Accolate(登録商標))もしくはジレウトン(Zyflo(登録商標))、ならびに抗IgE(例えば、オマリズマブ(Xolair(登録商標))、メチルキサンチン気管支拡張薬(例えば、テオフィリン(Accurbron(登録商標))、Aerolate(登録商標)、Aquaphyllin(登録商標)、Asbron(登録商標)、Bronkodyl(登録商標)、Duraphyl(登録商標)、Elixicon(登録商標)、Elixomin(登録商標)、Elixophyllin(登録商標)、Labid(登録商標)、Lanophyllin(登録商標)、Qui

30

40

50

b r o n - T (登録商標)、S l o - B i d (登録商標)、S l o - P h y l l i n (登録商標)、S o m o p h y l l i n (登録商標)、S u s t a i r e (登録商標)、S y n o p h y l a t e (登録商標)、T - P h y l l (登録商標)、T h e o - 2 4 (登録商標)、T h e o - D u r (登録商標)、T h e o b i d (登録商標)、T h e o c h r o n (登録商標)、T h e o c l e a r (登録商標)、T h e o l a i r (登録商標)、T h e o l i x i r (登録商標)、T h e o p h y l (登録商標)、T h e o v e n t (登録商標)、U n i - d u r (登録商標)、U n i p h y l (登録商標))、肥満細胞阻害剤(例えば、クロモグリク酸ナトリウム(N a s a l c r o m (登録商標))及びネドクロミルナトリウム(T i l a d e (登録商標)))、長時間作用型ムスカリン拮抗薬(L A M A)、例えば、フロ酸モメタゾン／フマル酸ホルモテロール二水和物(D u l e r a (登録商標)))と組み合わせて投与されてよい。

10

【0317】

ぜんそくの処置において併用療法での使用に好適であり得る他の剤として、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤(マシチニブ)、C R T H 2 / D - プロスタノイド受容体拮抗薬(A M G 8 5 3)、インダカテロール(A r c a p t a (登録商標) N e o h a l e r (登録商標))、エピネフリン吸入エアゾール(E 0 0 4)、フロ酸フルチカゾン／プロピオン酸フルチカゾン、ビランテロール吸入／フロ酸フルチカゾン粉末剤(R e l o v a i r (商標))、プロピオン酸フルチカゾン／フマル酸ホルモテロール二水和物(F l u t i f o r m (登録商標))、レスリズマブ、サルブタモール乾燥粉末剤吸入、チオトロピウム臭化物(S p i r i v a (登録商標) H a n d i H a l e r (登録商標))、ホルモテロール／ブデソニド(S y m b i c o r t (登録商標) S M A R T (登録商標))、フロ酸フルチカゾン(V e r a m y s t (登録商標))、V e c t u r a の V R 5 0 6、レブリキズマブ(R G 3 6 3 7)、ホスホジエステラーゼ(P D E) - 3と(P D E) - 4阻害剤(R P L 5 5 4)との組み合わせが挙げられる。

20

【0318】

C O P D の処置において、本明細書に記載されているいずれかの式の化合物は、L A B A (例えば、キシナホ酸サルメテロール(S e r e v e n t)、ウメクリジニウム／ビランテロール(A n u r o E l l i p t a (登録商標))、ウメクリジニウム(I n c r u s e E l l i p t a (登録商標))、アルフォルモテロール酒石酸塩(B r o v a n a (登録商標))、フマル酸ホルモテロール吸入粉末剤(F o r a d i l (登録商標))、インダカテロールマレイン酸塩(A r c a p t a (登録商標) N e o h a l e r (登録商標))、またはプロピオン酸フルチカゾン／フマル酸ホルモテロール脱水物(F l u t i f o r m (登録商標)))、長時間作用型吸入抗コリン薬(もしくはムスカリン拮抗薬、例えば、チオトロピウム臭化物(S p i r i v a (登録商標))、及びアクリジニウム臭化物(T u d o r z a (登録商標) P r e s s a i r (登録商標))、ホスホジエステラーゼ(P D E - r)阻害剤(例えば、ロフルミラスト、D a l i r e s p (登録商標))、組み合わせ I C S / L A B A (例えば、フロ酸フルチカゾン及びビランテロール(B r e o E l l i p t a (登録商標))、プロピオン酸フルチカゾン／サルメテロール(A d v a i r (登録商標))、ブデソニド／ホルモテロール(S y m b i c o r t (登録商標))、モメタゾン／ホルモテロール(D u l e r a (登録商標))、臭化イプラトロピウム／硫酸アルブテロール(D u o n e b (登録商標)、A t r o v e n t (登録商標))、アルブテロール／イプラトロピウム(C o m b i v e n t R e s p i m a t (登録商標)))、S A B A (例えば、臭化イプラトロピウム(A t r o v e n t (登録商標))、ならびに硫酸アルブテロール(P r o A i r (登録商標)、P r o v e n t i l (登録商標)))、ならびに I C S (例えば、ブデソニド(P u l m i c o r t (登録商標))及びプロピオン酸フルチカゾン(F l o v e n t (登録商標))、ジプロピオン酸ベクロメタゾン(Q V A R (登録商標))と組み合わせて投与されてよい。

30

40

【0319】

C O P D の処置において併用療法での使用に好適であり得る他の剤として、S C H 5 2 7 1 2 3 (C X C R 2 拮抗薬)、グリコピロニウム臭化物((N V A 2 3 7) S e e b r

50

i (登録商標) Breezhaler (登録商標))、グリコピロニウム臭化物及びインダカテロールマレイン酸塩 (QVA149) Ultibro (登録商標) Breezhaler (登録商標))、グリコピロレート及びフマル酸ホルモテロール (PT003)、インダカテロールマレイン酸塩 (QVA149)、オロダテロール (Striverdi (登録商標) Respimat (登録商標))、チオトロピウム (Spiriva (登録商標)) / オロダテロール (Striverdi (登録商標) Respimat (登録商標))、ならびにアクリジニウム / ホルモテロール吸入が挙げられる。

【0320】

マイコバクテリウム感染症 (結核) の処置において、本明細書に記載されているいずれかの式の化合物は、抗抗酸菌剤 (例えば、イソニアジド (INH)、エタンブトール (Myambutol (登録商標))、リファンピン (Rifadin (登録商標))、及びピラジナミド (PZA))、殺菌性抗生物質 (例えば、リファブチン (Mycobutin (登録商標)) またはリファペンチン (Priftin (登録商標)))、アミノグリコシド (カプレオマイシン)、フルオロキノロン (レボフロキサシン、モキシフロキサシン、オフロキサシン)、チオアミド (エチオナミド)、シクロスポリン (Sandimmune (登録商標))、パラアミノサリチル酸 (Paser (登録商標))、サイクロセリン (Seromycin (登録商標))、カナマイシン (Kantrex (登録商標))、ストレプトマイシン、ピオマイシン、カプレオマイシン (Capastat (登録商標))、ベダキリンフマル酸塩 (Sirturo (登録商標))、オキサゾリジノン (Sutezolid (登録商標))、またはデラマニド (OPC-67683) と組み合わせて投与されてよい。

【0321】

具体的には、マイコバクテリウム感染症 (結核) の処置において、本明細書に記載されている化合物は、抗抗酸菌剤 (例えば、イソニアジド (INH)、エタンブトール (Myambutol (登録商標))、リファンピン (Rifadin (登録商標))、及びピラジナミド (PZA))、殺菌性抗生物質 (例えば、リファブチン (Mycobutin (登録商標)) またはリファペンチン (Priftin (登録商標)))、アミノグリコシド (カプレオマイシン (登録商標))、フルオロキノロン (レボフロキサシン、モキシフロキサシン、オフロキサシン)、チオアミド (エチオナミド)、サイクロセリン (Seromycin (登録商標))、カナマイシン (Kantrex (登録商標))、ストレプトマイシン、ピオマイシン、カプレオマイシン (Capastat (登録商標))、ベダキリンフマル酸塩 (Sirturo (登録商標))、オキサゾリジノン (Sutezolid (登録商標))、またはデラマニド (OPC-67683) と組み合わせて投与されてよい。

【0322】

全身性皮膚硬化症の処置において、本明細書に記載されているいずれかの式の化合物は、経口コルチコステロイド (例えば、プレドニゾロン (Delatsone (登録商標))、Orapred、Millipred、Omnipred、Econopred、Flor-Pred)、免疫抑制剤 (例えば、メトトレキサート (Rheumatrex (登録商標))、Trexall (登録商標))、シクロスポリン (Sandimmune (登録商標))、抗胸腺細胞グロブリン (Atgam (登録商標))、ミコフェノール酸モフェチル (CellCept (登録商標))、シクロホスファミド (Cytosan (登録商標))、FK506 (タクロリムス)、サリドマイド (Thalomid (登録商標))、クロラムブシル (Leukeran (登録商標))、アザチオプリン (Imuran (登録商標))、Azasan (登録商標))、カルシウムチャネル遮断薬 (例えば、ニフェジピン (Procardia (登録商標))、Adalat (登録商標)) またはニカルジピン (Cardene (登録商標))、局所緩和薬 (ニトログリセリン軟膏)、ACE阻害剤 (例えば、リシノプリル (Zestril (登録商標))、Prinivil (登録商標))、ジルチアゼム (Cardizem (登録商標))、Cardizem SR (登録商標))、Cardizem CD (登録商標)、Cardia (登録商標)、Dila

cor（登録商標）、Tiazac（登録商標））、セロトニン再取り込み阻害剤（例えば、フルオキセチン（Prozac（登録商標））、エンドセリン-1受容体阻害剤（例えば、ボセンタン（Tracleer（登録商標））またはエボプロステノール（Flolan（登録商標）、Veletri（登録商標）、Prostacyclin（登録商標））、抗線維化剤（例えば、コルヒチン（Colcrys（登録商標））、パラアミノ安息香酸（PABA）、ジメチルスルホキシド（KMSO）、及びD-ペニシラミン（Cuprimine（登録商標）、Depen（登録商標））、インターフェロンアルファ及びインターフェロンガンマ（INF-g）、プロトンポンプ阻害剤（例えば、オメプラゾール（Prilosec（登録商標））、メトクロプラミド（Reglan（登録商標））、ランソプラゾール（Prevacid（登録商標））、エソメプラゾール（Nexium（登録商標））、パントプラゾール（Protonix（登録商標））、ラベプラゾール（Aciphex（登録商標））またはイマチニブ（Gleevec（登録商標））ARG201（arGentis Pharmaceutical）、ベリムマブ（Benlysta（登録商標））、トシリズマブ（Actema（登録商標））と組み合わせて投与されてよい。

10

【0323】

具体的には、全身性皮膚硬化症の処置において、本明細書に記載されているいずれかの式の化合物は、経口コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン（Delatsone（登録商標）、Orapred、Millipred、Omnipred、Econopred、Flo-Pred）、抗胸腺細胞グロブリン（Atgam（登録商標））、FK506（タクロリムス）、サリドマイド（Thalomid（登録商標））、クロラムブシル（Leukeran（登録商標））、カルシウムチャンネル遮断薬（例えば、ニフェジピン（Procardia（登録商標）、Adalat（登録商標））またはニカルジピン（Cardene（登録商標））、局所緩和薬（ニトログリセリン軟膏）、ACE阻害剤（例えば、リシノプリル（Zestril（登録商標）、Prinivil（登録商標））、ジルチアゼム（Cardizem（登録商標）、Cardizem SR（登録商標）、Cardizem CD（登録商標）、Cardia（登録商標）、Dilacor（登録商標）、Tiazac（登録商標））、セロトニン再取り込み阻害剤（例えば、フルオキセチン（Prozac（登録商標））、エンドセリン-1受容体阻害剤（例えば、ボセンタン（Tracleer（登録商標））もしくはエボプロステノール（Flolan（登録商標）、Veletri（登録商標）、Prostacyclin（登録商標））、抗線維化剤（例えば、コルヒチン（Colcrys（登録商標））、パラアミノ安息香酸（PABA）、ジメチルスルホキシド（KMSO）、及びD-ペニシラミン（Cuprimine（登録商標）、Depen（登録商標））、インターフェロンアルファ及びインターフェロンガンマ（INF-g）、プロトンポンプ阻害剤（例えば、オメプラゾール（Prilosec（登録商標））、メトクロプラミド（Reglan（登録商標））、ランソプラゾール（Prevacid（登録商標））、エソメプラゾール（Nexium（登録商標））、パントプラゾール（Protonix（登録商標））、ラベプラゾール（Aciphex（登録商標））もしくはイマチニブ（Gleevec（登録商標））ARG201（arGentis Pharmaceutical）、またはトシリズマブ（Actema（登録商標））と組み合わせて投与されてよい。

20

30

40

【0324】

嚢胞性線維症の処置において、本明細書に記載されている化合物は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子（CFTR）増強剤（イバカフトル（Kalydeco（登録商標））、粘液溶解薬（例えば、ドルナーゼアルファ（Pulmozyme（登録商標））、膵酵素（例えば、パンクレリパーゼ（Creon（登録商標）、Pancreaze（登録商標）、Ultresa（登録商標）、Zenpep（登録商標））、気管支拡張薬（例えば、アルブテロール（AccuNeb（登録商標）、ProAir（登録商標）、Proventil HFA（登録商標）、VoSpire ER（登録商標）、Ventolin HFA（登録商標））、抗生物質（吸入、経口または非経口のものが

50

含まれ、例えば、吸入用トブラマイシン液剤（TOBI（登録商標）、Bethkis（登録商標）、TOBI Podhaler（登録商標））、アズトレオナム吸入（Azactam（登録商標）、Cayston（登録商標））、コリスチンメタン酸ナトリウム（Colly-Mycin（登録商標））、セファロsporin（セファドロキシルー水和物（Duricef（登録商標））、セファゾリン（Kefzol（登録商標））、セフレキシ（Keflex（登録商標））、セファゾリン（Ancef（登録商標））など）、フルオロキノロン（モキシフロキサシン、レボフロキサシン、ゲミフロキサシンなど）、アジスロマイシン（Zithromax（登録商標））、ゲンタマイシン（Garamycin（登録商標））、ピペラシリン／タゾバクタム（Zosyn（登録商標））、セフレキシ（Keflex）、セフトジジム（Fortaz、Tazicef）、シプロフロキシ（Cipro XR、Proquin XR）、トリメトプリム／スルファメトキサゾール（Bactrim DS、Septtra DS）、クロラムフェニコール）、もしくはイバカフトル（Kalydeco（登録商標））／ルマカフトル（VX-809）、アタルレン（Translarna（登録商標））と組み合わせて、または標準治療への追加としてのチオトロピウム臭化物（Spiriva（登録商標）Handi haler（登録商標））と組み合わせて投与されてよい。

10

【0325】

網膜色素変性症の処置において、本明細書に記載されている化合物は、毛様体神経栄養成長因子（NT-501-CNTF）または遺伝子導入剤、UshStat（登録商標）と組み合わせて投与されてよい。

20

【0326】

黄斑変性の処置において、本明細書に記載されているいずれかの式の化合物は、眼硝子体内注射（アフリベルセプト（Eylea（登録商標）））と組み合わせて、あるいは、抗血管内皮増殖因子（VEGF）阻害剤（例えば、ラニズマブ（Lucentis（登録商標））もしくはペガブタニブナトリウム（Macugen（登録商標）））、毛様体神経栄養成長因子薬（NT501）、iSONEP（登録商標）、またはベバシズマブ（Avastin（登録商標））と組み合わせて投与されてよい。

【0327】

インフルエンザの処置において、本明細書に記載されている化合物は、三価（IIV3）不活化インフルエンザワクチン（例えば、Afluria（登録商標）、Fluarix（登録商標）、Flucelvax（登録商標）、FluLaval（登録商標）、Fluvirin（登録商標）、Fluzone（登録商標））、四価（IIV4）不活化インフルエンザワクチン（例えば、Fluarix（登録商標）Quadrivalent、Flulaval（登録商標）Quadrivalent、Fluzone（登録商標）Quadrivalent）、三価組換えインフルエンザワクチン（例えば、FluBlok（登録商標））、四価弱毒化生インフルエンザワクチン（例えば、FluMist（登録商標）Quadrivalent）、抗ウイルス薬（例えば、オセルタミビル（Tamiflu（登録商標））、ザナミビル（Relenza（登録商標））、リマンタジン（Flumadine（登録商標））、もしくはアマンタジン（Symmetrel（登録商標）））、またはFluad（登録商標）、Fludase、FluNhance（登録商標）、PrefluCel、もしくはVaxiGrip（登録商標）と組み合わせて投与されてよい。

30

40

【0328】

ブドウ球菌感染症の処置において、本明細書に記載されているいずれかの式の化合物は、抗生物質（例えば、 α -ラクタムセファロsporin（Duricef（登録商標）、Kefzol（登録商標）、Ancef（登録商標）、Biocef（登録商標）など）、ナフシリン（Unipen（登録商標））、スルホンアミド（スルファメトキサゾール及びトリメトプリム（Bacrim（登録商標）、Septtra（登録商標））、スルファサラジン（Azulfidine（登録商標））、アセチルスルフィソキサゾール（Gantrisin（登録商標））など）、またはバンコマイシン（Vancocin（登録

50

商標))) と組み合わせて投与されてよい。

【0329】

移植片拒絶反応の処置において、本明細書に記載されているいずれかの式の化合物は、高用量コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン（Deltasone（登録商標））、メチルプレドニゾロン（Solumedrol（登録商標））など）、カルシニューリン阻害剤（例えば、シクロスポリン（Sandimmune（登録商標）、Neoral（登録商標）、Gengraf（登録商標））、タクロリムス（Prograf（登録商標）、Astragraf XL（登録商標））、mTor阻害剤（例えば、シロリムス（Rapamune（登録商標））もしくはエベロリムス（Afinitor（登録商標））、抗増殖剤（例えば、アザチオプリン（Imuran（登録商標）、Azasan（登録商標））、ミコフェノール酸モフェチル（Cellcept（登録商標））、もしくはミコフェノール酸ナトリウム（Myfortic（登録商標））、モノクローナル抗体（例えば、ムロモナブーCD3（Orthoclone OKT3（登録商標））、インターロイキン-2受容体拮抗薬（バシリキシマブ（登録商標）、Simulect（登録商標））、ダクリズマブ（Zenapax（登録商標））、もしくはリツキシマブ（Rituxan（登録商標））、ポリクローナル抗T細胞抗体（例えば、ウマ抗胸腺細胞ガンマグロブリン（Atgam（登録商標））、またはウサギ抗胸腺細胞グロブリン（Thymoglobulin（登録商標））抗CD40拮抗薬（ASKP-1240）、JAK阻害剤（ASP015K）、またはマウス抗TCRmAb（TOL101）と組み合わせて投与されてよい。

【0330】

具体的には、移植片拒絶反応の処置において、本明細書に記載されているいずれかの式の化合物は、モノクローナル抗体（例えば、ムロモナブーCD3（Orthoclone OKT3（登録商標））、ポリクローナル抗T細胞抗体（例えば、ウマ抗胸腺細胞ガンマグロブリン（Atgam（登録商標））、またはウサギ抗胸腺細胞グロブリン（Thymoglobulin（登録商標））抗CD40拮抗薬（ASKP-1240）、JAK阻害剤（ASP015K）、またはマウス抗TCRmAb（TOL101）と組み合わせて投与されてよい。

【0331】

アトピー性皮膚炎の処置において、本明細書に記載されているいずれかの式の化合物は、局所免疫調節薬またはカルシニューリン阻害剤（例えば、ピメクロリムス（Elidel（登録商標））もしくはタクロリムス軟膏（Protopic（登録商標））、局所コルチコステロイド（例えば、ヒドロコルチゾン（Synacort（登録商標）、Westcort（登録商標））、ベタメタゾン（Diprolene（登録商標））、フルランドレノリド（Cordan（登録商標））、フルチカゾン（Cultivate（登録商標））、トリアムシノロン（Kenalog（登録商標））、フルオシノニド（Lidex（登録商標））、及びクロベタゾール（Temovate（登録商標））、経口コルチコステロイド（例えば、ヒドロコルチゾン（Cortef（登録商標））、メチルプレドニゾロン（Medrol（登録商標））、またはプレドニゾロン（Pediapred（登録商標）、Prelone（登録商標））、免疫抑制剤（例えば、シクロスポリン（Neoral（登録商標））もしくはインターフェロンガンマ（Alferon N（登録商標）、Infergen（登録商標）、イントロンA、Roferon-A（登録商標））、抗ヒスタミン剤（掻痒用、例えば、Atarax（登録商標）、Vistaril（登録商標）、Benadryl（登録商標））、抗生物質（例えば、ペニシリン誘導体フルクロキサシリン（Floxacen（登録商標））もしくはジクロキサシリン（Dynapen（登録商標））、エリスロマイシン（Eryc（登録商標）、T-Stat（登録商標）、Erythra-Derm（登録商標）など）、非ステロイド性免疫抑制剤（例えば、アザチオプリン（Imuran（登録商標）、Azasan（登録商標））、メトトレキサート（Rhuematrex（登録商標）、Trexall（登録商標））、シクロスポリン（Sandimmune（登録商標））、もしくはミコフェノ

ール酸モフェチル (Cellcept (登録商標)) と組み合わせて投与されてよい。

【0332】

具体的には、アトピー性皮膚炎の処置において、本明細書に記載されているいずれかの式の化合物は、局所免疫調節薬またはカルシニューリン阻害剤 (例えば、ピメクロリムス (Elidel (登録商標)) もしくはタクロリムス軟膏 (Protopic (登録商標)))、局所コルチコステロイド (例えば、ヒドロコルチゾン (Synacort (登録商標))、Westcort (登録商標))、ベタメタゾン (Diprolene (登録商標))、フルランドレノリド (Cordan (登録商標))、フルチカゾン (Cutivate (登録商標))、トリアムシノロン (Kenalog (登録商標))、フルオシノニド (Lidex (登録商標))、及びクロベタゾール (Temovate (登録商標)))、経口コルチコステロイド (例えば、ヒドロコルチゾン (Cortef (登録商標))、メチルプレドニゾロン (Medrol (登録商標))、またはプレドニゾロン (Prediapred (登録商標))、Prelone (登録商標))、インターフェロンガンマ (Alferon N (登録商標))、Infergen (登録商標)、イントロンA、Roferon-A (登録商標))、抗ヒスタミン剤 (掻痒用、例えば、Atarax (登録商標)、Vistaril (登録商標)、Benadryl (登録商標))、または抗生物質 (例えば、ペニシリン誘導体フルクロキサシリン (Floxacen (登録商標)) もしくはジクロキサシリン (Dynapen (登録商標))、エリスロマイシン (Eryc (登録商標))、T-Stat (登録商標)、Erythra-Derm (登録商標)) など) と組み合わせて投与されてよい。

10

20

【0333】

やけど、例えば、熱傷または熱傷性ショックの処置において、本明細書に記載されているいずれかの式の化合物は、単独で投与されてよく、または、抗菌剤、典型的には局所抗生物質 (酢酸マフェニドクリーム、スルファジアジン銀クリーム) 及び／もしくは鎮痛剤 (オピオイド鎮痛剤、例えば、モルヒネ、オキシコドン) と組み合わせて投与されてよい。やけどの処置に有用であり得る他の治療剤として、レチノイド及びピルフェニドンが挙げられる。

【0334】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、血栓溶解剤、組織プラスミノゲン活性化因子、抗凝固剤、及び血小板凝集阻害剤から選択される。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、ヘパリン、クマディン、クロピドログル、ジピリダモール、チクロピジンHCL、エプチフィバチド、及びアスピリンから選択される。ある特定の実施形態において、これらの剤によって処置されるキナーゼ媒介疾患または障害は、脳血管障害である。

30

【0335】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、広域抗生物質、抗MRSA治療及び低用量ステロイドから選択される。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、バンコマイシン、セフェプリム、ピペラシリンとタゾバクタムとの組み合わせ、イミペネム、メロペネム、ドリペネム、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、オフロキサシン、モキシフロキサシン、及びヒドロコルチゾンから選択される。ある特定の実施形態において、これらの剤によって処置される疾患または障害は、全身性炎症反応症候群である。

40

【0336】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、アリカフォルセンまたはレメステムセルールである。ある特定の実施形態において、これらの剤によって処置される疾患または障害は、クローン病または潰瘍性結腸炎である。

【0337】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、イクセキズマブ、またはチルドラキズマブである。ある特定の実施形態において、これらの剤によって処置されるキナーゼ媒介疾患または障害は、乾癬である。

50

【0338】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、抗菌剤または抗生物質である。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、クロルヘキシジン、ドキシサイクリン及びミノサイクリンから選択される。ある特定の実施形態において、これらの剤によって処置される疾患または障害は、歯周炎である。

【0339】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、吸入コルチコステロイド、長時間作用型 β 作動薬、吸入コルチコステロイドと長時間作用型 β 作動薬との組み合わせ、短時間作用型 β 作動薬、ロイコトリエン修飾物質、抗IgE、メチルキサンチン気管支拡張薬、肥満細胞阻害剤、及び長時間作用型ムスカリン拮抗薬から選択される。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、プロピオン酸フルチカゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、トリムシノロンアセトニド、フルニソリド、モメタゾンフオレート、またはシクレソニド、フマル酸ホルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、フロ酸フルチカゾンとビランテロールとの組み合わせ、ホルモテロールとブデソニド吸入との組み合わせ、ジプロピオン酸ベクロメタゾンとホルモテロールとの組み合わせ、プロピオン酸フルチカゾンとサルメテロールとの組み合わせ、硫酸アルブテロール、レバルブテロール酒石酸塩、臭化イプラトロピウムとアルブテロールとの組み合わせ、臭化イプラトロピウム、モンテルカストナトリウム、ザフィルカスト、ジレウトン、オマリズマブ、テオフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、ネドクロミルナトリウム、ならびにフロ酸モメタゾンとフマル酸ホルモテロール二水和物との組み合わせから選択される。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤、CRTH2/D-プロスタノイド受容体拮抗薬、エピネフリン吸入エアゾール、及びホスホジエステラーゼ3阻害剤とホスホジエステラーゼ4阻害剤との組み合わせから選択される。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、マシチニブ、AMG853、インダカテロール、E004、フロ酸フルチカゾンとプロピオン酸フルチカゾンとの組み合わせ、ビランテロールとフロ酸フルチカゾンとの組み合わせ、プロピオン酸フルチカゾンとフマル酸ホルモテロール二水和物との組み合わせ、レスリズマブ、サルブタモール、チオトロピウム臭化物、ホルモテロールとブデソニドとの組み合わせ、フロ酸フルチカゾン、VR506、レプリキズマブ、及びRPL554から選択される。ある特定の実施形態において、これらの剤によって処置されるキナーゼ媒介疾患または障害は、ぜんそくである。

【0340】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、長時間作用型 β 作動薬、長時間作用型吸入抗コリン薬またはムスカリン拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、吸入コルチコステロイドと長時間作用型 β 作動薬との組み合わせ、短時間作用型 β 作動薬、及び吸入コルチコステロイドから選択される。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、キシナホ酸サルメテロール、ウメクリジニウムとビランテロールとの組み合わせ、ウメクリジニウム、アルフォルモテロール酒石酸塩、フマル酸ホルモテロール、インダカテロールマレイン酸塩、プロピオン酸フルチカゾンとフマル酸ホルモテロール二水和物との組み合わせ、チオトロピウム臭化物、アクリジニウム臭化物、ロフルミラスト、フロ酸フルチカゾンとビランテロールとの組み合わせ、プロピオン酸フルチカゾンとサルメテロールとの組み合わせ、ブデソニドとホルモテロールとの組み合わせ、モメタゾンとホルモテロールとの組み合わせ、臭化イプラトロピウムと硫酸アルブテロールとの組み合わせ、アルブテロールとイプラトロピウムとの組み合わせ、臭化イプラトロピウム、硫酸アルブテロール、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、ならびにジプロピオン酸ベクロメタゾンから選択される。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、SCH527123、グリコピロニウム臭化物、グリコピロニウム臭化物とインダカテロールマレイン酸塩との組み合わせ、グリコピロレートとフマル酸ホルモテロールとの組み合わせ、インダカテロールマレイン酸塩

10

20

30

40

50

、オロダテロール、チオトロピウム、オロダテロール、及びアクリジニウムとホルモテロールとの組み合わせから選択される。ある特定の実施形態において、これらの剤によって処置される疾患または障害は、COPDである。

【0341】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、抗抗酸菌剤または殺菌性抗生物質である。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、イソニアジド、エタンブトール、リファンピン、ピラジナミド、リファブチン、リファペンチン、カプレオマイシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、オフロキサシン、エチオナミド、サイクロセリン、カナマイシン、ストレプトマイシン、ビオマイシン、ベダキリンフマル酸塩、PNU-100480、及びデラマニドから選択される。ある特定の実施形態において、これらの剤によって処置されるキナーゼ媒介疾患または障害は、マイコバクテリウム感染症である。

10

【0342】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、経口コルチコステロイド、抗胸腺細胞グロブリン、サリドマイド、クロラムブシル、カルシウムチャネル遮断薬、局所緩和薬、ACE阻害剤、セロトニン再取り込み阻害剤、エンドセリン-1受容体阻害剤、抗線維化剤、プロトンポンプ阻害剤またはイマチニブ、ARG201、及びトシリズマブから選択される。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの活性剤は、プレドニゾロン、抗胸腺細胞グロブリン、FK506（タクロリムス）、サリドマイド、クロラムブシル、ニフェジピン、ニカルジピン、ニトログリセリン軟膏、リシノプリル、ジルチアゼム、フルオキセチン、ボセンタン、エポプロステノール、コルヒチン、パラアミノ安息香酸、ジメチルスルホキシド、D-ペニシラミン、インターフェロンアルファ、インターフェロンガンマ（INF- γ ）、オメプラゾール、メトクロプラミド、ランソプラゾール、エソメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、イマチニブ、ARG201、及びトシリズマブから選択される。ある特定の実施形態において、これらの剤によって処置される疾患または障害は、全身性皮膚硬化症である。

20

【0343】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子増強剤、粘液溶解薬、酵素、気管支拡張薬、抗生物質、またはイバカフトル／ルマカフトル、アタルレン、及びチオトロピウム臭化物から選択される。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、イバカフトル、ドルナーゼアルファ、パンクレリパーゼ、アルブテロール、トブラマイシン、アズトレオナム、コリスチンメタン酸ナトリウム、セファドロキシルー水和物、セファゾリン、セファレキシン、セファゾリン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、ゲミフロキサシン、アジスロマイシン、ゲンタマイシン、ピペラシリン／タゾバクタム、セフトジウム、シプロフロキシム、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、クロラムフェニコール、またはイバカフトル／ルマカフトル、アタルレン、及びチオトロピウム臭化物から選択される。ある特定の実施形態において、これらの剤によって処置される疾患または障害は、嚢胞性線維症である。

30

【0344】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、毛様体神経栄養成長因子または遺伝子導入剤である。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、NT-501-CNTF、またはミオシンVIIA（MYO7A）をコードする遺伝子導入剤である。ある特定の実施形態において、これらの剤によって処置される疾患または障害は、網膜色素変性症である。

40

【0345】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、眼硝子体内注射、抗血管内皮増殖因子阻害剤、及び毛様体神経栄養成長因子薬から選択される。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、アフリベルセプト、ラニビズマブ、ペガプタニブナトリウム、NT501、ヒト化スフィンゴマブ、及びベ

50

バシズマブから選択される。ある特定の実施形態において、これらの剤によって処置される疾患または障害は、黄斑変性である。

【0346】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、三価（I I V 3）不活化インフルエンザワクチン、四価（I I V 4）不活化インフルエンザワクチン、三価組換えインフルエンザワクチン、四価弱毒化生インフルエンザワクチン、抗ウイルス薬、または不活化インフルエンザワクチンから選択される。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、オセルタミビル、ザナミビル、リマンタジン、またはアマンタジンから選択される。ある特定の実施形態において、これらの剤によって処置されるキナーゼ媒介疾患または障害は、インフルエンザである。

10

【0347】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、ベータラクタム、ナフシリン、スルファメトキサゾール、トリメトプリム、スルファサラジン、アセチルスルフイソキサゾール、及びバンコマイシンから選択される。ある特定の実施形態において、これらの剤によって処置される疾患または障害は、ブドウ球菌感染症である。

【0348】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗T細胞抗体、ウマ抗胸腺細胞ガンマグロブリン抗体、ウサギ抗胸腺細胞グロブリン抗体、抗CD40拮抗薬、JAK阻害剤、及びマウス抗TCRmAbから選択される。

20

【0349】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、ムロモナブ-CD3、ASKP-1240、ASPO15K、及びTOL101から選択される。ある特定の実施形態において、これらの剤によって処置される疾患または障害は、移植片拒絶反応である。

【0350】

ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、局所免疫調節薬もしくはカルシニューリン阻害剤、局所コルチコステロイド、経口コルチコステロイド、インターフェロンガンマ、抗ヒスタミン、または抗生物質から選択される。ある特定の実施形態において、少なくとも1つの他の治療的に活性な剤は、ピメクロリムス、タクロリムス、ヒドロコルチゾン、ベタメタゾン、フルランドレノリド、フルチカゾン、トリアムシノロン、フルオシノニド、クロベタゾール、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、インターフェロンアルファタンパク質、組換え合成I型インターフェロン、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、ヒドロキシジン、ジフェンヒドラミン、フルクロキサシリン、ジクロキサシリン、及びエリスロマイシンから選択される。ある特定の実施形態において、これらの剤によって処置される疾患または障害は、アトピー性皮膚炎である。

30

【0351】

8. 投薬

任意の特定の対象のための、本出願の化合物の具体的な用量レベルは、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身状態、性別、食事、投与時間、投与経路、及び排泄率、ならびに、治療を受けている対象における薬物の組み合わせ及び特定の疾患の重篤度を含めた種々の因子に依る。例えば、投薬量は、対象の体重のキログラム当たりの本明細書に記載されている化合物のミリグラム数（mg/kg）として表され得る。約0.1～150mg/kgの間の投薬量が適切であり得る。ある特定の実施形態において、約0.1～100mg/kgが適切であり得る。他の実施形態において、0.5～60mg/kgの間の投薬量が適切であり得る。対象の体重に従った正規化は、幅広く異なるサイズの対象間で投薬量を調整するときに特に有用であり、例えば、小児及び成人の両方において薬剤を使用するとき、または非ヒト対象、例えば、イヌにおいて有効な投薬量を、ヒト対象に好適な投薬量に変換するときに行われる。

40

50

【0352】

1日の投薬量は、1回当たりまたは1日当たり投与される、本明細書に開示されている化合物の合計量として記載されてもよい。本明細書に開示されている化合物の1日の投薬量は、約1mg～4,000mgの間、約2,000～4,000mg/日の間、約1～2,000mg/日の間、約1～1,000mg/日の間、約10～500mg/日の間、約20～500mg/日の間、約50～300mg/日の間、約75～200mg/日の間、または約15～150mg/日の間であってよい。

【0353】

経口投与される時、ヒト対象の1日の合計投薬量は、1mg～1,000mgの間、約1,000～2,000mg/日の間、約10～500mg/日の間、約50～300mg/日の間、約75～200mg/日の間、または約100～150mg/日の間であってよい。

10

【0354】

本出願の化合物またはその組成物は、上記のいずれか好適な形態を使用して、1日に1回、2回、3回または4回投与されてよい。また、化合物による投与または処置は、何日間か継続されてよく；例えば、一般的に、処置は、処置のサイクルにつき、少なくとも7日間、14日間、または28日間継続される。処置サイクルは、がんの化学療法においてよく知られており、しばしば、サイクル間で、約1～28日間、一般的に約7日間または約14日間の休止期間と交互にされる。処置サイクルは、他の実施形態において、連続であってよい。

20

【0355】

ある特定の実施形態において、上記方法は、対象に、本明細書に記載されている化合物を、初期の1日用量の約1～800mgで投与すること、及び臨床効果が得られるまで一定量ずつ用量を増加させることを含む。約5、10、25、50、または100mgの増分を使用して用量を増加させ得る。投薬量は、毎日、1日おき、1週間に2回、または1週間に1回増加され得る。

【0356】

9. 化合物の合成

上記化合物は、本明細書における開示及び当該分野において周知の方法を前提として明らかである、本明細書に開示されている方法及びその常套的変更を使用して調製されてよい。本明細書における教示に加えて、従来及び周知の合成方法が使用されてよい。本明細書に記載されている典型的な化合物の合成は、以下の例に記載されているように達成されてよい。試薬は、入手可能であるならば、例えば、Sigma Aldrichまたは他の化学製品供給業者から商業的に購入されてよい。

30

【0357】

本開示の化合物は、本明細書における開示及び当該分野において周知の方法を前提として明らかである、本明細書に開示されている方法及びその常套的変更を使用して調製されてよい。本明細書における教示に加えて、従来及び周知の合成方法が使用されてよい。本明細書に記載されている典型的な化合物、例えば、1つ以上の式によって記載されている構造を有する化合物または本明細書に開示されている化合物の合成は、以下の例に記載されているように達成されてよい。試薬は、入手可能であるならば、例えば、Sigma Aldrichまたは他の化学製品供給業者から商業的に購入されてよい。

40

【0358】

この開示の化合物は、例えば、以下の一般的方法及び手段を使用して、容易に入手可能な出発物質から調製され得る。典型的なまたは好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応体のモル比、溶媒、圧力など）が付与されている場合、別途記述されていない限り、他のプロセス条件を使用することもできることが認識される。最適な反応条件は、使用される特定の反応体または溶媒によって変動し得るが、かかる条件は、常套的な最適化手順によって当業者によって決定され得る。

【0359】

50

加えて、当業者に明らかであるように、従来の保護基は、ある特定の官能基が望ましくない反応を経ることを予防するのに必要であり得る。種々の官能基に好適な保護基、ならびに特定の官能基を保護及び脱保護するのに好適な条件は、当該分野において周知である。例えば、多数の保護基が、Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). *Greene's protective group in organic synthesis*. Hoboken, N. J., Wiley-Interscience、及びこれに列挙されている参考文献に記載されている。

【0360】

さらに、この開示の化合物は、1つ以上のキラル中心を含有してよい。したがって、所望により、かかる化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーとして、または立体異性体富化混合物として調製または単離され得る。全てのかかる立体異性体（及び富化混合物）は、別途示されない限り、この開示の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体（または富化混合物）は、例えば、当該分野において周知の光学活性な出発物質または立体選択的試薬を使用して調製されてよい。代替的には、かかる化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィ、キラル分割剤などを使用して分離され得る。

【0361】

以下の反応の出発物質は、一般に公知の化合物であるか、または公知の手順もしくはその明白な変形例によって調製され得る。例えば、出発物質の多くが、商業的供給業者、例えば、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-ChemceまたはSigma (St. Louis, Missouri, USA) から入手可能である。その他は、標準的な参考文献の本文中に、例えば、Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991)、Rodde's *Chemistry of Carbon Compound*, Volumes 1-5、ならびに *Supplementals* (Elsevier Science Publishers, 1989) *Organic Reactions*, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991)、March's *Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001)、及び Larock's *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989) に記載されている手順またはその明白な変形例によって調製されてよい。

【0362】

用語「溶媒」、「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」は、併せて記載されている反応の条件下で不活性な溶媒を指す（例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（「THF」）、ジメチルホルムアミド（「DMF」）、クロロホルム、塩化メチレン（またはジクロロメタン）、ジエチルエーテル、メタノール、ピリジンなどが含まれる）。逆のことが特定されていない限り、本開示の反応において使用される溶媒は不活性有機溶媒であり、反応は、不活性ガス、好ましくは窒素下で実施される。

【0363】

用語「適量 (q. s.)」は、記述されている機能を達成する、例えば、溶液を所望の体積（すなわち、100%）にするのに十分な量を添加することを意味する。

【0364】

スキーム1は、式Iの化合物の合成を示し、式中、LGは脱離基であり、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、A、L、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^9 は、本明細書に定義されている通りである。

スキーム1

10

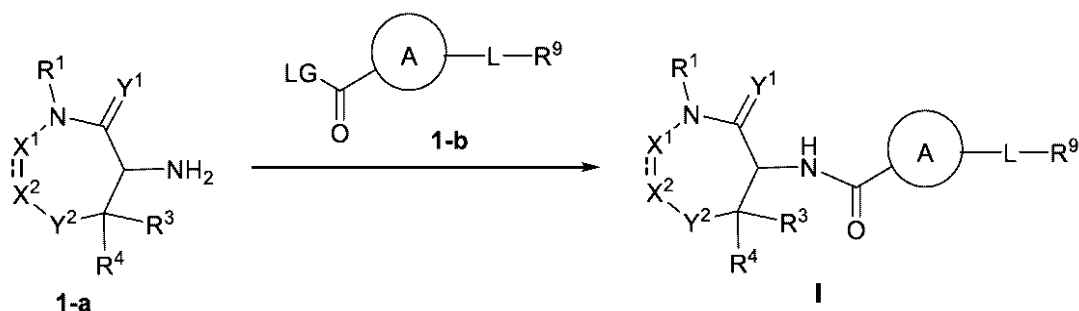
20

30

40

50

【化 8 7】



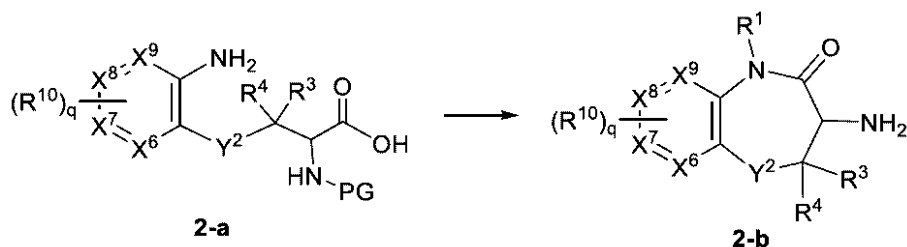
スキーム 1 に示すように、式 I の化合物は、標準のアミド結合形成反応条件下、好適に置換されている 1-a を化合物 1-b と接触させることによって調製され得る。ペプチドカップリング反応において典型的であるように、反応を容易にするために活性化剤が使用されてよい。好適なカップリング剤（または活性化剤）は当業者に公知であり、例えば、カルボジイミド（例えば、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、N, N'-ジシクロペンチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド（DIC）、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（EDC）、N-tert-ブチル-N-メチルカルボジイミド（BMC）、N-tert-ブチル-N-エチルカルボジイミド（BEC）、1, 3-ビス（2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イルメチル）カルボジイミド（BDDC）など）、無水物（例えば、対称、混合、または環式無水物）、活性化エステル（例えば、フェニル活性化エステル誘導体、p-ヒドロキサム酸活性化エステル、ヘキサフルオロアセトン（HFA）など）、アシルアゾール（CDI を使用したアシルイミダゾール、アシルベンゾトリアゾールなど）、アシルアジド、酸塩化物、ホスホニウム塩（HOBt、PyBOP、HOAt など）、アミニウム／ウロニウム塩（例えば、テトラメチルアミニウム塩、ビスピロリジノアミニウム塩、ビスピペリジノアミニウム塩、イミダゾリウムウロニウム塩、ピリジニウムウロニウム塩、N, N'-トリメチル-N'-フェニル尿素から誘導されるウロニウム塩、モルホリノ系アミニウム／ウロニウムカップリング試薬、アンチモン酸ウロニウム塩など）、有機リン試薬（例えば、ホスフィン酸及びリン酸誘導体）、有機硫黄試薬（例えば、スルホン酸誘導体）、トリアジンカップリング試薬（例えば、2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム塩化物、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムテトラフルオロボレートなど）、ピリジニウムカップリング試薬（例えば、ムカイヤマ試薬、ピリジニウムテトラフルオロホウ酸カップリング試薬など）、ポリマー支持試薬（例えば、ポリマーに結合したカルボジイミド、ポリマーに結合した TBTU、ポリマーに結合した 2, 4, 6-トリクロロ-1, 3, 5-トリアジン、ポリマーに結合した HOBt、ポリマーに結合した HOSu、ポリマーに結合した IIDQ、ポリマーに結合した EEDQ など）などが挙げられる（例えば、El-Faham, et al. Chem. Rev., 2011, 111(11): 6557-6602; Han, et al. Tetrahedron, 2004, 60: 2447-2467 を参照されたい）。スキーム 1 における使用のための式 1-a 及び 1-b の化合物は、本明細書において提供されているスキーム及び実施例において記載されているように、または適切な出発物質を使用して当該分野において公知の従来の合成方法から得られてよい。

【0365】

スキーム 2 は、6, 7-縮合環を含有しかつ Y¹ が O である化合物の例示的な合成を示す。スキーム 2 において、PG は保護基（例えば、BOC）であり、X⁶、X⁷、X⁸、X⁹、Y²、q、R¹、R³、R⁴、及び R¹⁰ は、本明細書に定義されている通りである。

スキーム 2

【化 8 8】



【0366】

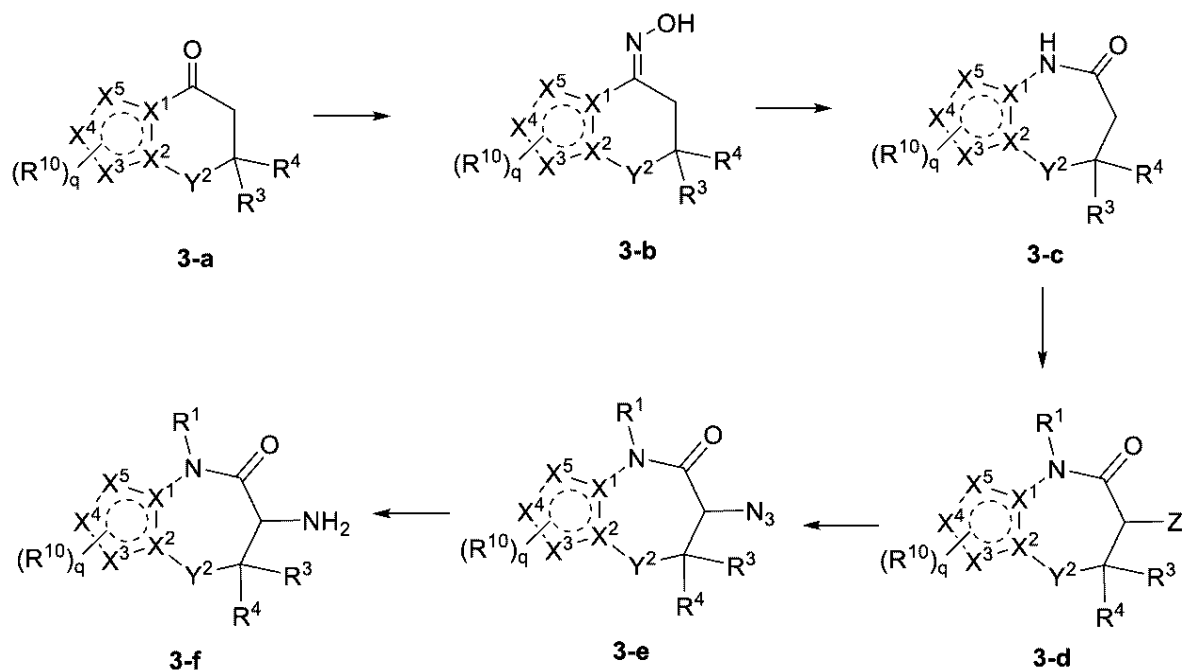
スキーム 2 において、適宜置換されている 2-a は、標準のアミド結合形成反応条件（例えば、先に記載されている）下で環化され得る。式 2-a の化合物は、商業的供給源から得られてよく、または、本明細書において提供されている実施例に記載されているように、もしくは適切な出発物質を使用して当該分野において公知の従来の合成方法から調製されてよい。さらに、 Y^2 、 R^1 、 R^3 、 R^4 及び R^{10} における所望の官能基は、当該分野において公知の従来の合成方法（例えば、ハロゲン化、還元、酸化、オレフィン化、アルキル化など）を用いることによって環化の前または後に設けられてよい。

【0367】

スキーム 3 は、5, 7-縮合環を含有しかつ Y^1 が O である化合物の例示的な合成を示す。スキーム 3 において、Z はハロであり、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 Y^2 、q、 R^1 、 R^3 、 R^4 、及び R^{10} は、本明細書に定義されている通りである。

スキーム 3

【化 8 9】



【0368】

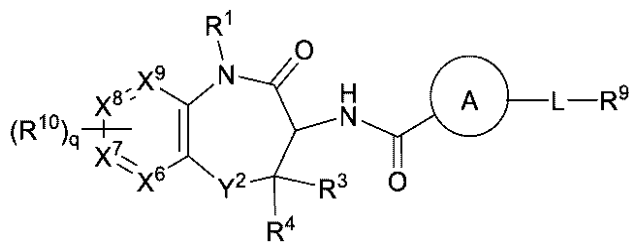
スキーム 3 において、適宜置換されている 3-a は、3-b を与えるのに十分な反応条件下でヒドロキシルアミン塩酸塩と接触し得る。ラクタム 3-c を与える 3-b の環拡大は、オキシム 3-b を五酸化リンと接触させることによって行われ得る。代替的には、ラクタム 3-c は、硫酸の存在下、3-a をアジ化ナトリウムと接触させることによって与えられ得る。好適な試薬（例えば、NBS、ヨードトリメチルシランなど）を使用した 3-c の α -ハロゲン化、及び式 R^1-LG ：式中、LG は、好適な脱離基（例えば、ハロ）である；の化合物によるアザパノンの窒素の任意選択的な N-アルキル化により、3-d が与えられる。3-d をアジ化ナトリウムと接触させることにより 3-e が生じる。3-e におけるアジドの還元により（例えば、水素化、トリフェニルホスフィンなど）3-

f が与えられる。式 3-a の化合物は、商業的供給源から得られてよく、または、本明細書において提供されている実施例に記載されているように、もしくは適切な出発物質を使用して当該分野において公知の従来の合成方法から調製されてよい。さらに、代替の官能基が、当該分野において公知の従来の合成方法（例えば、ハロゲン化、還元、酸化、オレフィン化、アルキル化など）を用いることによって、スキーム 3 に示すステップの前、間または後に、任意の点に設けられてよい。

【0369】

また、式 I I :

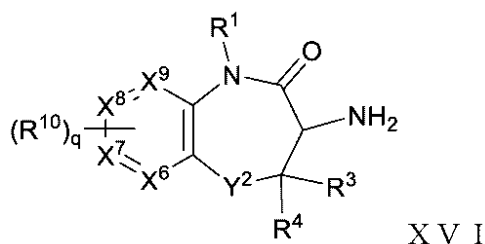
【化90】



10

の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を調製するためのプロセスであって、式 X V I :

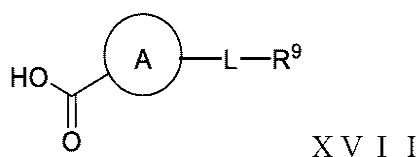
【化91】



20

の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を接触させること、及び式 X V I の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を、式 X V I I :

【化92】



30

の化合物と、式 I I の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を与えるのに十分な反応条件下で接触させることを含み、式中

Y^2 が $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^5-$ であり；

R^5 が、H、または任意選択的に置換されている C_1-C_6 アルキルであり；

L、環 A、q、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 X^6 、 X^7 、 X^8 及び X^9 は、本明細書に定義されている通りである；

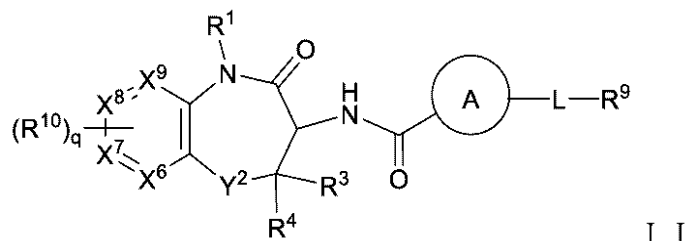
40

上記プロセスも本明細書において提供する。

【0370】

ある特定の実施形態において、式 I I :

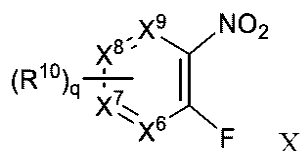
【化 9 3】



の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を調製するためのプロセスであって：

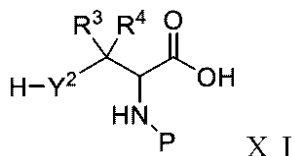
(a) 式 X :

【化 9 4】



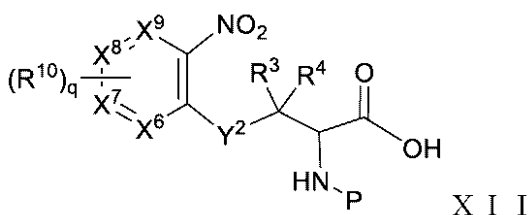
の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を、式 X I :

【化 9 5】



の化合物と、式 X I I :

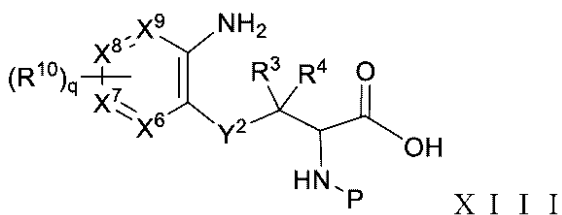
【化 9 6】



の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を与えるのに十分な反応条件下で接触させること；

(b) 式 X I I の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を、式 (X I I I) :

【化 9 7】



の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を与えるのに十分な反応条件下で接触させること；

(c) 式 X I I I の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を、式 X I V :

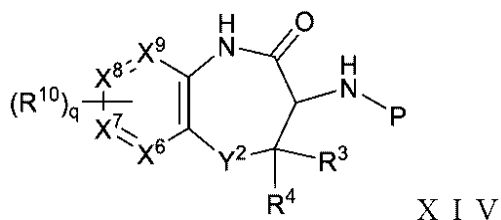
10

20

30

40

【化 9 8】

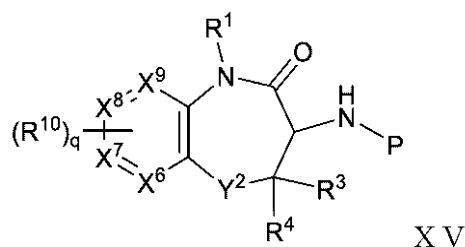


の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を与えるのに十分な反応条件下で接触させること；

(d) 任意選択的に、式 X I V の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を、アルキル化剤と、式 X V :

10

【化 9 9】

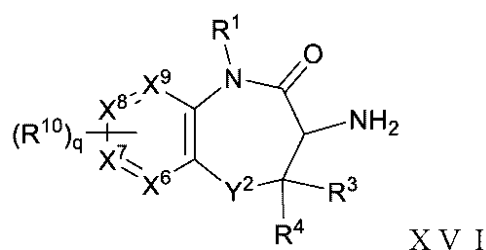


の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を与えるのに十分な反応条件下で接触させること；及び

20

(e) 式 X V の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を、式 X V I :

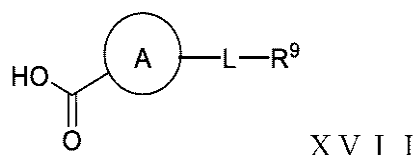
【化 1 0 0】



30

の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を与えるのに十分な反応条件下で脱保護し、式 X V I の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を、式 X V I I :

【化 1 0 1】



40

の化合物と、式 I I の化合物またはその塩、互変異性体、立体異性体もしくは立体異性体の混合物を与えるのに十分な反応条件下で接触させること；

を含み、式中

P が保護基であり；

Y² が -O-、-S-、または -NR⁵- であり；

R⁵ が、H、または任意選択的に置換されている C₁-C₆ アルキルであり；

L、環 A、q、R¹、R³、R⁴、R⁹、R¹⁰、X⁶、X⁷、X⁸ 及び X⁹ は、本明細書に定義されている通りである；

上記プロセスが提供される。

【0 3 7 1】

50

上記に記載されているプロセスのある特定の実施形態において、 X^7 または X^9 の少なくとも1つがNである。上記に記載されているプロセスのある特定の実施形態において、 X^7 がNであり、 X^6 、 X^8 及び X^9 がCHである。上記に記載されているプロセスのある特定の実施形態において、 X^9 がNであり、 X^6 、 X^7 及び X^8 がCHである。上記に記載されているプロセスのある特定の実施形態において、 R^1 がメチルである。上記に記載されているプロセスのある特定の実施形態において、 Y^2 が—O—である。

【0372】

上記に記載されているプロセスのある特定の実施形態において、Pがtert-ブトキシカルボニルである。上記に記載されているプロセスのある特定の実施形態において、ステップ(b)の反応条件は、水素ガスを含む。上記に記載されているプロセスのある特定の実施形態において、ステップ(c)の反応条件は、ペプチドカップリング剤を含む。上記に記載されているプロセスのある特定の実施形態において、ステップ(d)のアルキル化剤はヨウ化メチルである。

10

【0373】

上記スキームの各々において、任意の置換基の付加により、多数の異性体生成物（限定されないが、エナンチオマーまたは1つ以上のジアステレオマーが含まれる）の生成を結果として引き起こし得、これらのいずれかまたは全てが従来の技術を使用して単離及び精製され得ることも認識されよう。エナンチオマー的に純粋なまたは富化された化合物が望まれるとき、キラルクロマトグラフィ及び／またはエナンチオマー的に純粋なまたは富化された出発物質が、当該分野において従来的に使用されているように、または実施例において記載されているように用いられ得る。

20

【実施例】

【0374】

以下の実施例は、本開示の具体的な実施形態を実証するために含まれる。以下に続く実施例において開示されている技術は、本開示の実施においてよく機能する技術を表していること、及び当該実施のための具体的な形態を構成しているとされ得ることが当業者によって認識されるべきである。しかし、当業者は、本開示に照らして、開示されている具体的な実施形態において多くの変更がなされ得ること、ならびにかかる変更が本開示の精神及び範囲から逸脱することなく同様または類似の結果をなお得ることができることを認識すべきである。

30

【0375】

一般的手順

液体クロマトグラフィー質量分析方法A：合計イオン電流(TIC)及びDAD UVクロマトグラフトレースを、ピークを伴うMS及びUVスペクトルと一緒に、PDA検出器を具備し、かつ正及び負が交互であるエレクトロスプレーイオン化モードで作動するWatersシングル四重極質量分析計に接続されたUPLC/MS Acquity (商標) システムにおいて採取した。[LC/MS-ES(+/-): Acquity UPLC (商標) CSH、C18カラム(50×2.1mm、1.7µm粒径)、カラム温度40℃、移動相：A-水+0.1% HCOOH/B-CH₃CN+0.1% HCOOH、流速：1.0mL/分、実行時間=2.0分、勾配：t=0分 3%B、t=1.5分 99.9%のB、t=1.9分 99.9%のB、t=2.0分 3%のB、停止時間：2.0分を使用して分析を実施した。正のES：100-1000、負のES：100-1000、UV検出DAD：210~350nm。

40

【0376】

液体クロマトグラフィー質量分析方法B：合計イオン電流(TIC)及びDAD UVクロマトグラフトレースを、ピークを伴うMS及びUVスペクトルと一緒に、PDA検出器を具備し、かつ正及び負が交互であるエレクトロスプレーイオン化モードで作動するWatersシングル四重極質量分析計に接続されたUPLC/MS Acquity (商標) システムにおいて採取した。[LC/MS-ES(+/-): Acquity UPLC (商標) BEH、C18カラム(50×2.1mm、1.7µm粒径)、カラム温度

50

40℃、移動相：A－0.1%v/vアンモニア水溶液（pH10）／B－CH₃CN、
流速：1.0mL／分、実行時間＝2.0分、勾配：t＝0分 3%B、t＝1.5分
99.9%のB、t＝1.9分 99.9%のB、t＝2.0分 3%のB、停止時間：
2.0分を使用して分析を実施した。正のES：100－1000、負のES：100－
1000、UV検出DAD：210～350nm。

【0377】

液体クロマトグラフィー質量分析方法C：LCMS分析を、UFLC20-AD及びLCMS2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMSにおいて実施した。ダイオードアレイ検出器を190nmから400nmまで走査した。質量分析計は、正または負のモードで操作されるエレクトロスプレーイオン源（ESI）を備えた。質量分析計を、0.5～1.0秒の走査時間で、m/z90～900の間で走査した。使用したカラムは、Shim-pack XR-ODS、2.2μm、3.0×50mmであった。線形勾配を適用し、2.6分の合計実行時間で、2.2分かけて、95%のA（A：水中0.05%のTFA）で開始して100%のB（B：MeCN中0.05%のTFA）で終了した。カラム温度は、1.0mL／分の流速で40℃であった。

10

【0378】

液体クロマトグラフィー質量分析方法D：LCMS分析を、UFLC20-AD及びLCMS2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMSにおいて実施した。ダイオードアレイ検出器を190nmから400nmまで走査した。質量分析計は、正または負のモードで操作されるエレクトロスプレーイオン源（ESI）を備えた。質量分析計を、0.5～1.0秒の走査時間で、m/z90～900の間で走査した。使用したカラムは、Shim-pack XR-ODS、2.2μm、3.0×50mmであった。線形勾配を適用し、3.6分の合計実行時間で、3.2分かけて、95%のA（A：水中0.05%のTFA）で開始して100%のB（B：MeCN中0.05%のTFA）で終了した。カラム温度は、1.0mL／分の流速で40℃であった。

20

【0379】

液体クロマトグラフィー質量分析方法E：LCMS分析を、UFLC20-AD及びLCMS2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMSにおいて実施した。ダイオードアレイ検出器を190nmから400nmまで走査した。質量分析計は、正または負のモードで操作されるエレクトロスプレーイオン源（ESI）を備えた。質量分析計を、0.5～1.0秒の走査時間で、m/z90～900の間で走査した。使用したカラムは、Ascenis Express C18、2.7μm、3.0×50mmであった。線形勾配を適用し、2.0分の合計実行時間で、1.8分かけて、95%のA（A：水中0.05%のTFA）で開始して100%のB（B：MeCN中0.05%のTFA）で終了した。カラム温度は、1.5mL／分の流速で45℃であった。

30

【0380】

液体クロマトグラフィー質量分析方法F：LCMS分析を、UFLC20-AD及びLCMS2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMSにおいて実施した。ダイオードアレイ検出器を190nmから400nmまで走査した。質量分析計は、正または負のモードで操作されるエレクトロスプレーイオン源（ESI）を備えた。質量分析計を、0.5～1.0秒の走査時間で、m/z90～900の間で走査した。使用したカラムは、Ascenis Express C18、2.7μm、3.0×50mmであった。線形勾配を適用し、3.0分の合計実行時間で、2.8分かけて、95%のA（A：水中0.05%のTFA）で開始して100%のB（B：MeCN中0.05%のTFA）で終了した。カラム温度は、1.5mL／分の流速で45℃であった。

40

【0381】

液体クロマトグラフィー質量分析方法G：LCMS分析を、UFLC20-AD及びLCMS2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMSにおいて実施した。ダイオードアレイ検出器を190nmから400nmまで走査した。質量分析計は、正または負のモードで操作されるエレクトロスプレーイオン源（ESI）を備えた。質量分析計を

50

、0.5～1.0秒の走査時間で、 m/z 90～900の間で走査した。使用したカラムは、Kinetex EVO、2.6 μm 、3.0×50mmであった。線形勾配を適用し、2.0分の合計実行時間で、1.7分かけて、90%のA（A：水中0.05%の NH_4HCO_3 ）で開始し95%のB（B：MeCN）で終了した。カラム温度は、1.3 mL/分の流速で40℃であった。

【0382】

液体クロマトグラフィー質量分析方法H：LCMS分析を、UFLC20-AD及びLCMS2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMSにおいて実施した。ダイオードアレイ検出器を190nmから400nmまで走査した。質量分析計は、正または負のモードで操作されるエレクトロスプレーイオン源（ESI）を備えた。質量分析計を、0.5～1.0秒の走査時間で、 m/z 90～900の間で走査した。使用したカラムは、Kinetex EVO、2.6 μm 、3.0×50mmであった。線形勾配を適用し、3.0分の合計実行時間で、2.7分かけて、90%のA（A：水中0.05%の NH_4HCO_3 ）で開始し95%のB（B：MeCN）で終了した。カラム温度は、1.3 mL/分の流速で40℃であった。

10

【0383】

液体クロマトグラフィー質量分析方法I：LCMS分析を、UFLC20-AD及びLCMS2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMSにおいて実施した。ダイオードアレイ検出器を190nmから400nmまで走査した。質量分析計は、正または負のモードで操作されるエレクトロスプレーイオン源（ESI）を備えた。質量分析計を、0.5～1.0秒の走査時間で、 m/z 90～900の間で走査した。使用したカラムは、Ascenis Express C18、2.7 μm 、2.1×50mmであった。線形勾配を適用し、2.0分の合計実行時間で、1.70分かけて、90%のA（A：水中0.10%のギ酸）で開始して100%のB（B：MeCN中0.10%のギ酸）で終了した。カラム温度は、1.0 mL/分の流速で45℃であった。

20

【0384】

液体クロマトグラフィー質量分析方法J：LCMS分析を、UFLC20-AD及びLCMS2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMSにおいて実施した。ダイオードアレイ検出器を190nmから400nmまで走査した。質量分析計は、正または負のモードで操作されるエレクトロスプレーイオン源（ESI）を備えた。質量分析計を、0.5～1.0秒の走査時間で、 m/z 90～900の間で走査した。使用したカラムは、Ascenis Express C18、2.7 μm 、2.1×50mmであった。線形勾配を適用し、3.0分の合計実行時間で、2.70分かけて、90%のA（A：水中0.10%のギ酸）で開始し95%のB（B：MeCN中0.10%のギ酸）で終了した。カラム温度は、1.0 mL/分の流速で45℃であった。

30

【0385】

液体クロマトグラフィー質量分析方法K：LCMS分析を、UFLC20-AD及びLCMS2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMSにおいて実施した。ダイオードアレイ検出器を190nmから400nmまで走査した。質量分析計は、正または負のモードで操作されるエレクトロスプレーイオン源（ESI）を備えた。質量分析計を、0.5～1.0秒の走査時間で、 m/z 90～900の間で走査した。使用したカラムは、Ascenis Express C18、2.7 μm 、3.0×50mmであった。線形勾配を適用し、2.0分の合計実行時間で、1.6分かけて、95%のA（A：水中0.05%のTFA）で開始して100%のB（B：MeCN中0.05%のTFA）で終了した。カラム温度は、1.5 mL/分の流速で40℃であった。

40

【0386】

液体クロマトグラフィー質量分析方法L：LCMS分析を、UFLC20-AD及びLCMS2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMSにおいて実施した。ダイオードアレイ検出器を190nmから400nmまで走査した。質量分析計は、正または負のモードで操作されるエレクトロスプレーイオン源（ESI）を備えた。質量分析計を

50

、0.5～1.0秒の走査時間で、 m/z 90～900の間で走査した。使用したカラムは、Ascentis Express C18、 $2.7\mu\text{m}$ 、 $3.0\times 50\text{mm}$ であった。線形勾配を適用し、3.0分の合計実行時間で、2.6分かけて、95%のA（A：水中0.05%のTFA）で開始して100%のB（B：MeCN中0.05%のTFA）で終了した。カラム温度は、1.5mL/分の流速で40℃であった。

【0387】

液体クロマトグラフィー質量分析方法M：LCMS分析を、UFLC20-AD及びLCMS2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMSにおいて実施した。ダイオードアレイ検出器を190nmから400nmまで走査した。質量分析計は、正または負のモードで操作されるエレクトロスプレーイオン源（ESI）を備えた。質量分析計を、0.5～1.0秒の走査時間で、 m/z 90～900の間で走査した。使用したカラムは、Kinetex XB-C18、 $2.6\mu\text{m}$ 、 $3.0\times 50\text{mm}$ であった。線形勾配を適用し、3.0分の合計実行時間で、2.8分かけて、95%のA（A：水中0.05%のTFA）で開始して100%のB（B：MeCN中0.05%のTFA）で終了した。カラム温度は、1.5mL/分の流速で40℃であった。

10

【0388】

液体クロマトグラフィー質量分析方法N：LCMS分析を、UFLC20-AD及びLCMS2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMSにおいて実施した。ダイオードアレイ検出器を190nmから400nmまで走査した。質量分析計は、正または負のモードで操作されるエレクトロスプレーイオン源（ESI）を備えた。質量分析計を、0.5～1.0秒の走査時間で、 m/z 90～900の間で走査した。使用したカラムは、Ascentis Express C18、 $2.7\mu\text{m}$ 、 $3.0\times 50\text{mm}$ であった。線形勾配を適用し、2.0分の合計実行時間で、1.7分かけて、95%のA（A：水中0.05%のTFA）で開始して100%のB（B：MeCN中0.05%のTFA）で終了した。カラム温度は、1.5mL/分の流速で40℃であった。

20

【0389】

液体クロマトグラフィー質量分析方法O：使用したカラムは、Agilent Poroshell HPH-C18、 $2.7\mu\text{m}$ 、 $3.0\times 50\text{mm}$ であった。線形勾配を適用し、3分の合計実行時間で、2.7分かけて、95%のA（A：水中0.05%の NH_4HCO_3 ）で開始し95%のB（B：MeCN中0.05%の NH_4HCO_3 ）で終了した。カラム温度は、1.5mL/分の流速で45℃であった。

30

【0390】

液体クロマトグラフィー質量分析方法P：使用したカラムは、Ascentis Express C18、 $3.5\mu\text{m}$ 、 $4.6\times 50\text{mm}$ であった。線形勾配を適用し、5.6分の合計実行時間で、5.2分かけて、90%のA（A：水中0.05%の NH_4HCO_3 ）で開始し95%のB（B：MeCN中0.05%の NH_4HCO_3 ）で終了した。カラム温度は、1.5mL/分の流速で40℃であった。

【0391】

液体クロマトグラフィー質量分析方法Q：使用したカラムは、Agilent Poroshell HPH-C18、 $2.7\mu\text{m}$ 、 $3.0\times 50\text{mm}$ であった。線形勾配を適用し、5.0分の合計実行時間で、4.7分かけて、95%のA（A：水中0.05%の NH_4HCO_3 ）で開始し95%のB（B：MeCN中0.05%の NH_4HCO_3 ）で終了した。カラム温度は、1.5mL/分の流速で40℃であった。

40

【0392】

液体クロマトグラフィー質量分析方法R：使用したカラムは、Agilent Poroshell HPH-C18、 $2.7\mu\text{m}$ 、 $3.0\times 50\text{mm}$ であった。線形勾配を適用し、2.0分の合計実行時間で、1.8分かけて、95%のA（A：水中0.05%の NH_4HCO_3 ）で開始し95%のB（B：MeCN中0.05%の NH_4HCO_3 ）で終了した。カラム温度は、1.5mL/分の流速で40℃であった。

【0393】

50

液体クロマトグラフィー質量分析方法S：使用したカラムは、A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8、2.7 μ m、3.0 $\times$ 50 mmであった。線形勾配を適用し、2.0分の合計実行時間で、1.8分かけて、95%のA（A：水中0.05%のTFA）で開始して100%のB（B：MeCN中0.05%のTFA）で終了した。カラム温度は、1.5 mL/分の流速で40℃であった。

【0394】

液体クロマトグラフィー質量分析方法T：使用したカラムは、A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8、2.7 μ m、3.0 $\times$ 50 mmであった。線形勾配を適用し、3.0分の合計実行時間で、2.7分かけて、95%のA（A：水中0.05%のTFA）で開始して100%のB（B：MeCN中0.05%のTFA）で終了した。カラム温度は、1.5 mL/分の流速で40℃であった。

10

【0395】

液体クロマトグラフィー質量分析方法U：使用したカラムは、A c q u i t y U P L C T M B E H、C 1 8カラム（50 $\times$ 2.1 mm、1.7 μ m粒径）であり、カラム温度40℃、移動相：A－アンモニア水溶液によってpH10に調整した10 mM重炭酸アンモニウム水溶液／B－CH₃CN、流速：1.0 mL/分、実行時間＝2.0分、勾配：t＝0分 3% B、t＝1.5分 99.9%のB、t＝1.9分 99.9%のB、t＝2.0分 3%のB、停止時間：2.0分であった。正のES：100－1000、負のES：100－1000、UV検出DAD：210－350 nm。

【0396】

20

液体クロマトグラフィー質量分析方法V：使用したカラムは、S h i m－p a c k X R－O D S、2.2 μ m、3.0 $\times$ 50 mmであった。線形勾配を適用し、5.3分の合計実行時間で、4.2分かけて、95%のA（A：水中0.05%のTFA）で開始して100%のB（B：MeCN中0.05%のTFA）で終了した。カラム温度は、1.0 mL/分の流速で40℃であった。

【0397】

液体クロマトグラフィー質量分析方法W：使用したカラムは、S h i m－p a c k X R－O D S、2.2 μ m、3.0 $\times$ 50 mmであった。線形勾配を適用し、5.3分の合計実行時間で、4.2分かけて、95%のA（A：水中0.05%のTFA）で開始して100%のB（B：MeCN中0.05%のTFA）で終了した。カラム温度は、1.0 mL/分の流速で40℃であった。

30

【0398】

液体クロマトグラフィー質量分析方法X：使用したカラムは、A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8、2.7 μ m、3.0 $\times$ 50 mmであった。線形勾配を適用し、5.3分の合計実行時間で、4.1分かけて、95%のA（A：水中0.05%のTFA）で開始し95%のB（B：MeCN中0.05%のTFA）で終了した。カラム温度は、1.5 mL/分の流速で40℃であった。

【0399】

液体クロマトグラフィー質量分析方法Y：使用したカラムは、P o r o s h e l l H P H－C 1 8、2.7 μ m、3.0 $\times$ 50 mmであった。線形勾配を適用し、2分の合計実行時間で、1.8分かけて、95%のA（A：水中0.05%のNH₄HCO₃）で開始し95%のB（B：MeCN中0.05%のNH₄HCO₃）で終了した。カラム温度は、1.5 mL/分の流速で45℃であった。

40

【0400】

HPLC分析を、2つのLC20 ADポンプ及びSPD-M20A光ダイオードアレイ検出器を備えたSHIMADZU UFLCにおいて実施した。使用したカラムは、X B r i d g e C 1 8、3.5 μ m、4.6 $\times$ 100 mmであった。線形勾配を適用し、15分の合計実行時間で、10分かけて、90%のA（A：水中0.05%のTFA）で開始し95%のB（B：MeCN中0.05%のTFA）で終了した。カラム温度は、1.5 mL/分の流速で40℃であった。ダイオードアレイ検出器を200から400 nm

50

まで走査した。

【0401】

薄層クロマトグラフィ (TLC) を、Manchester-Nagel からの Alugram (登録商標) (シリカゲル 60 F 254) において実施し、典型的には UV を使用してスポットを可視化した。いくつかの場合において、さらなる可視化方法も用いた。これらの場合には、TLC 板を、ヨウ素 (およそ 1 g の I_2 ~ 10 g のシリカゲルを添加し、完全に混合することによって生成)、ニンヒドリン (Aldrich から市販されている)、または Magic Stain (25 g の $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$ 、5 g の $(NH_4)_2Ce(IV)(NO_3)_6$ を 450 mL の水及び 50 mL の濃 H_2SO_4 中で完全に混合することによって生成) によって展開し、化合物を可視化した。フラッシュクロマトグラフィを、Still, W. C. ; Kahn, M. ; and Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923 に開示されているものと類似する技術に従って Silicycle 製の 40 ~ 63 μm (230 ~ 400 メッシュ) シリカゲルを使用して実施した。フラッシュクロマトグラフィまたは薄層クロマトグラフィに使用した典型的な溶媒は、クロロホルム/メタノール、ジクロロメタン/メタノール、酢酸エチル/メタノール及びヘキサン/酢酸エチルの混合物であった。

10

【0402】

分析方法

^1H 核磁気共鳴 (NMR) 分光法を、300 MHz で作動する BBFO 300 MHz プローブを備えた Bruker Avance III、または以下の機器：全て 400 MHz で作動する、プローブ DUAL 400 MHz S1 を備えた Bruker Avance 400 機器、プローブ 6 S1 (400 MHz、5 mm、 ^1H - ^{13}C ID) を備えた Bruker Avance 400 機器、広帯域プローブ BBFO (5 mm、直接) を備えた、nanobay による Bruker Avance III 400 機器、Bruker 400 BBO プローブを備えた Bruker Mercury Plus 400 NMR 分光計；のうちの 1 つを使用して実施した。スペクトルを、別途記述されていない限り、記述した溶媒中、室温付近で取得した。全ての場合において、NMR データは、提案した構造と一致していた。フラッシュクロマトグラフィを、Still, W. C. ; Kahn, M. ; and Mitra, M. Journal of Organic Chemistry, 1978, 43, 2923 に開示されているものと類似する技術に従って Silicycle 製の 40 ~ 63 μm (230 ~ 400 メッシュ) シリカゲルを使用して実施した。

20

30

【0403】

化合物調製

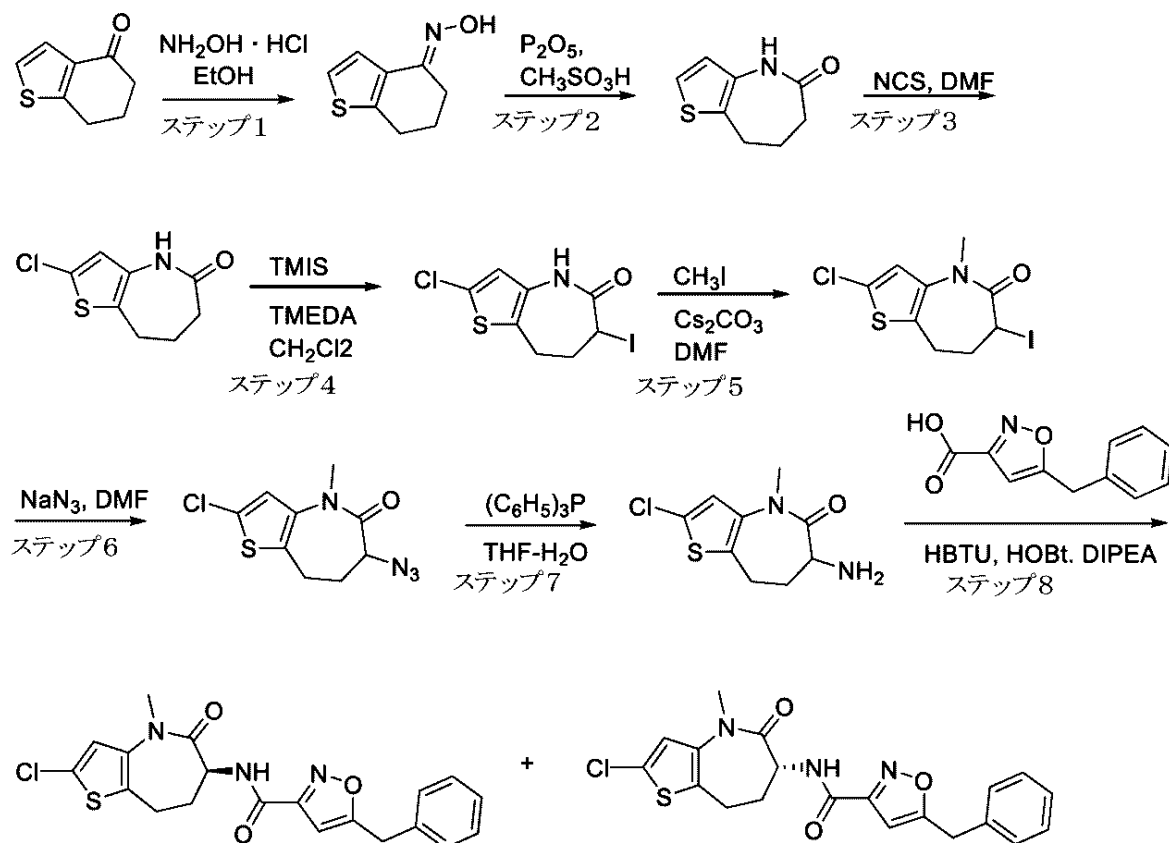
出発物質の調製を記載していない場合、これらの出発物質は、市販のものであるか、文献において公知であるか、または標準の手順を使用して当業者によって容易に得ることができる。化合物を先の実施例または中間体に類似して調製したと記述している場合、反応時間、試薬の当量、及び温度を、それぞれ具体的な反応について変更することができること、ならびに、異なるワークアップまたは精製技術を用いることが必要であるまたは望ましい場合があることが当業者によって認識されよう。反応を、マイクロ波照射を使用して実施する場合、使用されるマイクロ波は、Biotage Initiator である。供給される実際の電力は、一定の温度を維持するために、反応の過程において変動する。

40

【0404】

実施例 1：5-ベンジル-N-(2-クロロ-4-メチル-5-オキソ-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-チエノ[3, 2-b]アゼピン-6-イル)-1, 2-オキサゾール-3-カルボキサミド

【化 1 0 2】



10

20

ステップ1：N-[4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフエン-4-イリデン] ヒドロキシルアミンの調製

5 N 酢酸ナトリウム溶液 (120 mL) 中のヒドロキシルアミン塩酸塩 (4.56 g、65.7 mmol) の溶液を、6, 7-ジヒドロ-1-ベンゾチオフエン-4 (5H) -オン (2.00 g、13.1 mmol) の EtOH (200 mL) 溶液に添加した。反応混合物を 100℃ に加熱し、2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗生成物を水に溶解し、EtOAc で抽出した。有機部分を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し (シクロヘキサン-EtOAc、100:0~50:50)、表題化合物 (1.10 g、51%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.42 (m, 1H), 7.30 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.89 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.82-2.77 (m, 2H), 2.02 (五重項, J=6.3 Hz, 2H)。LC-MS (方法A) : m/z = 168.0 [M+H]⁺、0.83分。

30

【0405】

ステップ2：4H, 5H, 6H, 7H, 8H-チエノ [3, 2-b] アゼピン-5-オンの調製

五酸化リン (11.3 g、79.5 mmol) をメタンスルホン酸 (10.9 g、113.6 mmol) に添加し、混合物を 2 時間攪拌した。N-[4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1-ベンゾチオフエン-4-イリデン] ヒドロキシルアミン (1.10 g、6.58 mmol) を、次いで、先に 100℃ に加温した上記攪拌溶液に添加した。110℃ で 4 時間攪拌後、反応を冷却し、飽和 NaHCO₃ 溶液の添加により注意深くクエンチした。混合物をクロロホルムによって抽出した。合わせた有機部分を飽和 NaHCO₃ 溶液及び水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し (シクロヘキサン-EtOAc、80:20~0:100)、所望の化合物 (450 mg、41%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90-7.69 (m, 1H), 7.08 (d, J=

40

50

5.3 Hz, 1H), 6.64 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.00 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.67–2.60 (m, 2H), 2.26–2.14 (m, 2H)。

【0406】

ステップ3：2-クロロ-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-チエノ[3, 2-b]アゼピン-5-オンの調製

N-クロロスクシンイミド (356 mg、2.68 mmol) を、4H, 5H, 6H, 7H, 8H-チエノ[3, 2-b]アゼピン-5-オン (450 mg、2.69 mmol) のDMF (10 mL) 溶液に添加した。反応を50℃まで加温し、当該温度で16時間攪拌した。反応をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl溶液で2回洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し (シクロヘキサン/EtOAc、100:0~0:100)、表題化合物 (190 mg、35%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (brs, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.89 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.66–2.59 (m, 2H), 2.23–2.13 (m, 2H)。LC-MS (方法A): $m/z=202.1$ [M+H]⁺、0.84分。

【0407】

ステップ4：2-クロロ-6-ヨード-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-チエノ[3, 2-b]アゼピン-5-オンの調製

ヨードトリメチルシラン (264 μ L、0.189 mmol) を、-10℃に予め冷却した、2-クロロ-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-チエノ[3, 2-b]アゼピン-5-オン (190 mg、0.945 mmol) 及びTMEDA (430 μ L、22.8 mmol) のCH₂Cl₂ (3 mL) 溶液に添加した。反応を-10℃で30分間攪拌した。粉末化されたヨウ素 (360 mg、1.42 mmol) を添加した。混合物を-10℃で1時間攪拌し、1.5時間かけて室温に到達させ、さらに30分間攪拌し、1M Na₂S₂O₃溶液でクエンチした。層を分離し、水性部分をCH₂Cl₂で2回抽出した。合わせた有機部分をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をCH₂Cl₂でトリチュレートし、表題化合物 (135 mg、44%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.03 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.99–4.91 (m, 1H), 3.15–3.06 (m, 1H), 2.95 (ddd, $J=17.4, 11.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.19–2.08 (m, 1H), 1.88 (dddd, $J=14.9, 11.9, 5.1, 2.0$ Hz, 1H)。

【0408】

ステップ5：2-クロロ-6-ヨード-4-メチル-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-チエノ[3, 2-b]アゼピン-5-オンの調製

ヨードメタン (29 μ L、0.460 mmol) を、2-クロロ-6-ヨード-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-チエノ[3, 2-b]アゼピン-5-オン (135 mg、0.418 mmol) 及びCs₂CO₃ (205 mg、0.627 mmol) のDMF (6 mL) 中の混合物に添加した。反応を室温で4時間攪拌し、4℃に冷却し、当該温度で36時間攪拌した。さらにヨードメタン (29 μ L、0.460 mmol) を添加し、混合物を室温で5時間攪拌した。EtOAcを添加し、有機部分を0.5M HCl溶液で2回洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し (シクロヘキサン/EtOAc、100:0~50:50)、表題化合物 (72 mg、51%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.28 (s, 1H), 4.82 (dd, $J=9.2, 6.7$ Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.90–2.56 (m, 4H)。LC-MS (方法A): $m/z=342.0$ [M+H]⁺、1.10分。

【0409】

ステップ6：6-アジド-2-クロロ-4-メチル-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-

10

20

30

40

50

チエノ [3, 2-b] アゼピン-5-オンの調製

2-クロロ-6-ヨード-4-メチル-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-チエノ [3, 2-b] アゼピン-5-オン (70 mg、0.205 mmol) 及び NaN_3 (20 mg、0.307 mmol) の DMF (2 mL) 中の混合物を、33℃で2時間攪拌した。EtOAc を添加し、有機部分を0.5M HCl 溶液で2回洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して表題化合物 (52 mg) を得、これを次のステップに直接進ませた。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.28 (s, 1H), 4.11 (dd, $J=11.7, 7.4$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.53-2.40 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 1H). LC-MS (方法A): m/z = 257.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.04分。

【0410】

ステップ7: 6-アミノ-2-クロロ-4-メチル-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-チエノ [3, 2-b] アゼピン-5-オンの調製

6-アジド-2-クロロ-4-メチル-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-チエノ [3, 2-b] アゼピン-5-オン (52 mg) 及びトリフェニルホスフィン (60 mg、0.229 mmol) の3:1 THF- H_2O (2 mL) 中の混合物を室温で18時間攪拌した。反応をEtOAcで希釈し、水で2回洗浄した。有機部分を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し (シクロヘキサン/EtOAc、60:40)、表題化合物 (37 mg、85%純度) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.25 (s, 1H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.66 (br. s, 2H). LC-MS (方法A): m/z = 231.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、0.41分。

【0411】

アミドカップリング手順A

ステップ8: 5-ベンジル-N-(2-クロロ-4-メチル-5-オキソ-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-チエノ [3, 2-b] アゼピン-6-イル)-1, 2-オキサゾール-3-カルボキサミドの調製及び分離

6-アミノ-2-クロロ-4-メチル-4H, 5H, 6H, 7H, 8H-チエノ [3, 2-b] アゼピン-5-オン (27 mg、約85%純度)、HBTU (39.6 mg、0.104 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (14 mg、0.104 mmol)、DIPEA (45 μL 、0.261 mmol) 及び5-ベンジル-1, 2-オキサゾール-3-カルボン酸 (19 mg、0.092 mmol) のDMF (3.5 mL) 溶液を室温で4時間攪拌した。EtOAc を添加し、有機部分を飽和 NH_4Cl 溶液で2回洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し (シクロヘキサン/EtOAc、100:0~50:50)、表題化合物をエナンチオマーの混合物として得た。この混合物を、20/80% v/v のn-ヘキサン/(45/45/10のEtOH/MeOH/ CH_2Cl_2 + 0.1% イソプロピルアミン) の移動相を使用して、Wheeler O-1 (R, R) (25×2.0 cm)、10 μm カラムにおけるキラルHPLCによって分割し、2つの表題化合物を分離されたエナンチオマーとして得た。

【0412】

第1溶出エナンチオマー、エナンチオマー1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.42-7.20 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.81 (dt, $J=11.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.02-2.78 (m, 2H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 1H). LC-MS (方

10

20

30

40

50

法A) : $m/z = 416$. 2 $[M+H]^+$ 、1.16分。20/80% v/vのn-ヘキサン/(45/45/10のEtOH/MeOH/CH₂Cl₂+0.1%イソプロピルアミン)の移動相を使用し、Whe l k O-1 (R, R) (25×2.0cm)、10 μ mカラムにおいて求めたe. e. >99.5%。

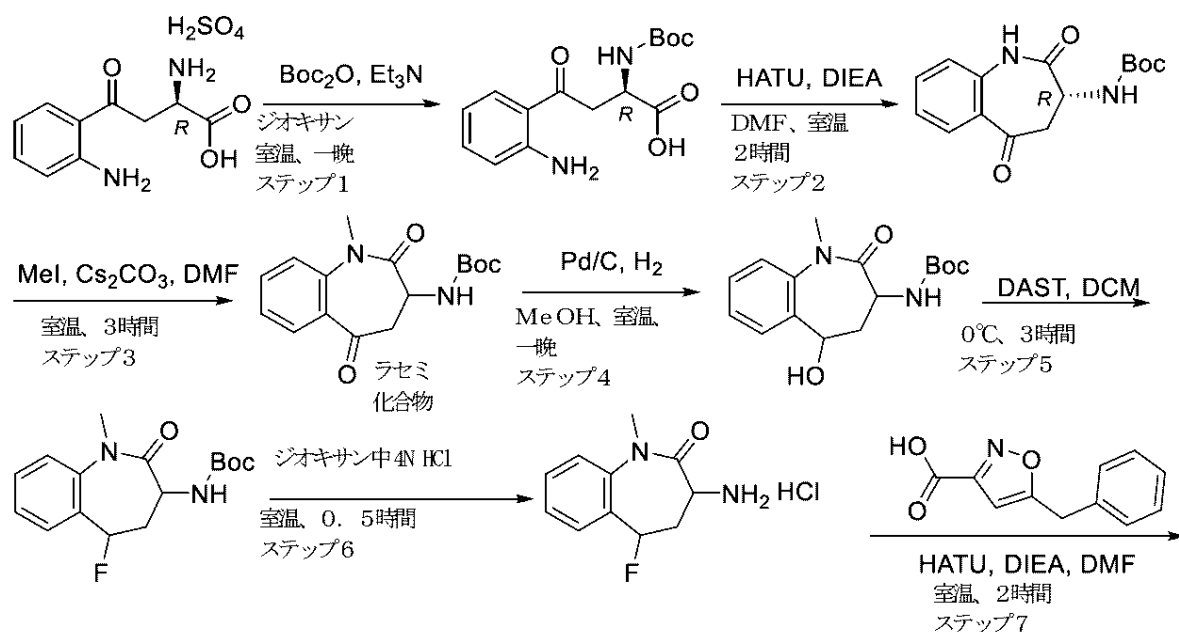
【0413】

第2溶出エナンチオマー、エナンチオマー2 : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82–7.71 (m, 1H), 7.39–7.23 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.81 (dt, J=11.2, 7.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.00–2.78 (m, 2H), 2.76–2.66 (m, 1H), 2.21–2.10 (m, 1H). LC-MS (方法A) : $m/z = 416$. 2 $[M+H]^+$ 、1.16分。20/80% v/vのn-ヘキサン/(45/45/10のEtOH/MeOH/CH₂Cl₂+0.1%イソプロピルアミン)の移動相を使用し、Whe l k O-1 (R, R) (25×2.0cm)、10 μ mカラムにおいて求めたe. e. =98.4%。

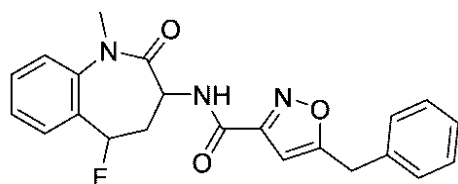
【0414】

実施例2 : 5-ベンジル-N-(5-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化103】



【化104】



ステップ1 : (2R)-4-(2-アミノフェニル)-2-[[tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]-4-オキソブタン酸の調製

二炭酸ジ-tert-ブチル (7.19g、32.9mmol) を、(2R)-2-アミノ-4-(2-アミノフェニル)-4-オキソブタン酸の硫酸塩 (9.18g、29.9mmol) 及びトリエチルアミン (12.1g、119.6mmol) のジオキサン (50mL) 溶液に、窒素雰囲気下で攪拌しながら添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、表題化合物 (9.18g、粗製) を得た。LC

—MS (方法C) : $m/z = 309.1$ $[M+H]^+$ 、1.307分。

【0415】

ステップ2 : (2, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-3-イル) カルバミン酸 (R)-tert-ブチルの調製

2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (13.6 g、35.9 mmol) 及びエチルジイソプロピルアミン (11.6 g、89.7 mmol) を、(2R)-4-(2-アミノフェニル)-2-[[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ]-4-オキソブタン酸 (9.21 g、29.8 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 攪拌溶液に添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/6)、表題化合物 (2.2 g、25%) を得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 291.1$ $[M+H]^+$ 、1.298分。

10

【0416】

ステップ3 : (1-メチル-2, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチルの調製

ヨードメタン (1.08 g、7.60 mmol) を、(2, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-3-イル) カルバミン酸 (R)-tert-ブチル (2.01 g、6.89 mmol) 及び炭酸セシウム (2.47 g、7.58 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 攪拌溶液に、攪拌しながら滴加した。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。水 (10 mL) を添加して反応をクエンチした。反応混合物を酢酸エチル (3×50 mL) によって抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/10)、表題化合物 (1.20 g、57%) を得た。LC-MS (方法G) : $m/z = 305.0$ $[M+H]^+$ 、1.004分。

20

【0417】

ステップ4 : (5-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチルの調製

メタノール (20 mL) 中の (1-メチル-2, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (506.0 mg、1.66 mmol) を、10%パラジウム担持炭素 (50.0 mg) の存在下、水素雰囲気下 (2~3気圧) で水素化した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で蒸発させて、表題化合物 (0.5 g、粗製) を得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 307.2$ $[M+H]^+$ 、1.273分。

30

【0418】

ステップ5 : N-[[5-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-3-イル] カルバミン酸 tert-ブチルの調製

三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (40.3 mg、0.25 mmol) を、(5-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (30.6 mg、0.10 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に窒素雰囲気下0℃で添加した。得られた溶液を0℃で3時間攪拌した。反応を飽和水性重炭酸ナトリウム (2 mL) によってクエンチし、酢酸エチル (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/4)、表題化合物 (25 mg、81%) を得た。LC-MS (方法K) : $m/z = 208.9$ $[M-Boc+H]^+$ 、0.946分。

40

【0419】

ステップ6 : 3-アミノ-5-フルオロ-1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2-オン塩酸塩の調製

50

ジオキサソ（2 mL）中の4 N塩化水素中のN-〔5-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル〕カルバミン酸tert-ブチル（25.0 mg、0.08 mmol）の溶液を室温で0.5時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、表題化合物（20 mg、粗製）を得た。LC-MS（方法K）： $m/z = 208.9$ $[M+H]^+$ 、0.555分

【0420】

ステップ7：5-ベンジル-N-（5-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔b〕アゼピン-3-イル）イソオキサゾール-3-カルボキサミドの調製

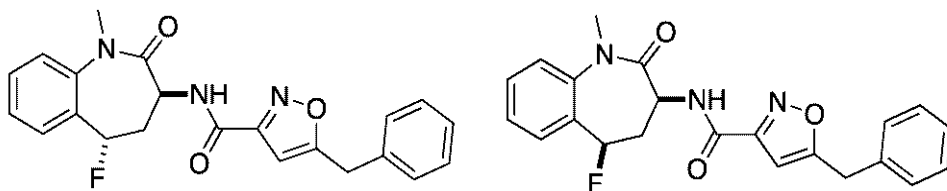
5-ベンジル-1, 2-オキサゾール-3-カルボン酸（16.0 mg、0.08 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（2 mL）溶液を、2-（7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（45.6 mg、0.12 mmol）、エチルジイソプロピルアミン（38.7 mg、0.30 mmol）、3-アミノ-5-フルオロ-1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-2-オン塩酸塩（20.0 mg、0.08 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（10 mL）攪拌溶液に添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、次いで水（10 mL）で希釈した。反応混合物を酢酸エチル（3×20 mL）によって抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、Xbridge Phenyl OBD 5 μ m、19×150 mmカラム；移動相、水（10 mmol/L NH_4HCO_3 ）及びACN（7分で50.0% ACN～70.0%）を使用した逆相クロマトグラフィによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.85（d, $J = 7.6$ Hz, 1H）, 7.59 – 7.52（m, 2H）, 7.44 – 7.26（m, 7H）, 6.54（s, 1H）, 5.76（dd, $J = 4.4, 48.8$ Hz, 1H）, 4.52 – 4.45（m, 1H）, 4.22（s, 2H）, 3.25（s, 3H）, 2.74 – 2.71（m, 1H）, 2.66 – 2.61（m, 1H）。LC-MS（方法L）： $m/z = 394.1$ $[M+H]^+$ 、1.482分。

【0421】

アミドカップリング手順B

ステップ8：5-ベンジル-N-（5-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔b〕アゼピン-3-イル）イソオキサゾール-3-カルボキサミド（第1溶出異性体、実施例2A）及び5-ベンジル-N-（5-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ〔b〕アゼピン-3-イル）イソオキサゾール-3-カルボキサミド（第2溶出異性体、実施例2B）の調製

【化105】



3-アミノ-5-フルオロ-1-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-2-オン（30 mg、0.140 mmol）を、5-ベンジル-1, 2-オキサゾール-3-カルボン酸（32.3 mg、0.159 mmol）、N, N, N', N'-テトラメチル-O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）ウロニウムヘキサフルオロホスフェート（65.7 mg、0.173 mmol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（55.7 mg、0.432 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（5 mL）攪拌溶液に添加した。室温で3時間攪拌後、反応混合物を水（10 mL）で

希釈し、酢酸エチル（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を以下の条件：カラム、Xbridge Prep C18 OBDカラム、5 μm、19×150 mm；移動相、水（0.05% TFA）及びACN（7分かけて45.0%のACN～70.0%）；検出器、UV254/220 nm；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た：

【0422】

実施例2A、第1溶出異性体：¹H NMR（300 MHz, CD₃OD）δ 8.53（d, J = 6.9 Hz, 1H）, 7.55–7.50（m, 1H）, 7.50–7.42（m, 1H）, 7.40–7.14（m, 7 H）, 6.36（s, 1H）, 5.79–5.28（m, 1H）, 4.73–4.48（m, 1H）, 4.13（s, 2H）, 3.32（s, 3H）, 2.91–2.72（m, 1H）, 2.64–2.40（m, 1H）。LC-MS（方法D）：m/z = 394.1 [M+H]⁺、2.075分。

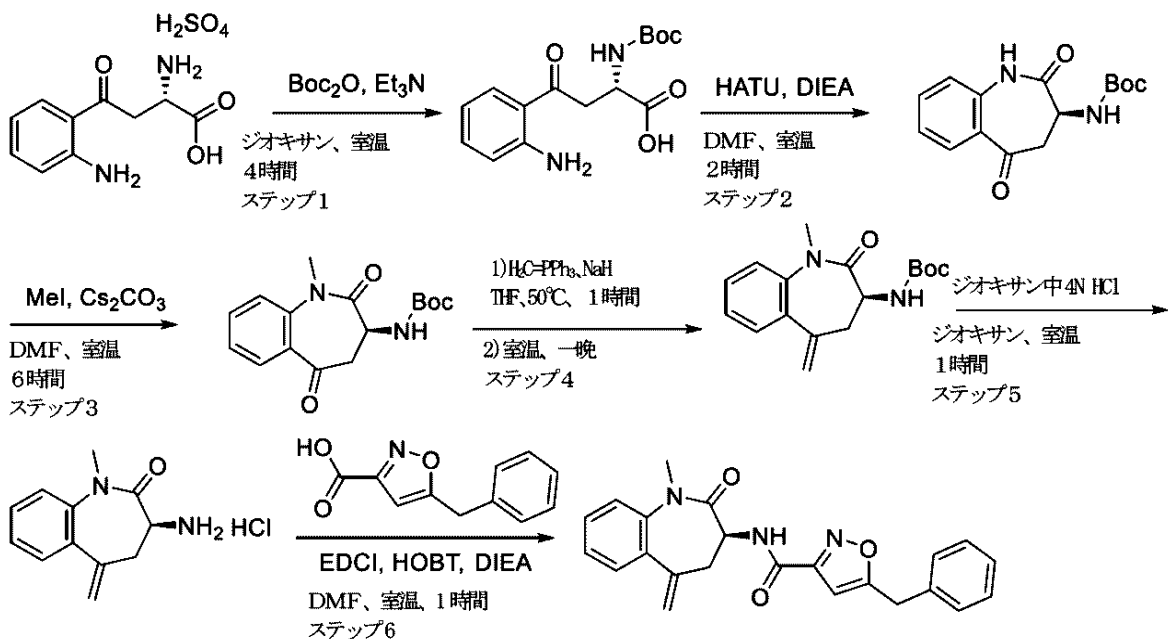
【0423】

実施例2B、第2溶出異性体：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.84（d, J = 7.5 Hz, 1H）, 7.51–7.39（m, 4H）, 7.38–7.25（m, 5H）, 6.52（s, 1H）, 5.98–5.28（m, 1H）, 4.34–4.25（m, 1H）, 4.21（s, 2H）, 3.29（s, 3H）, 2.91–2.83（m, 1H）, 2.42–2.32（m, 1H）。LC-MS（方法D）：m/z = 394.1 [M+H]⁺、2.164分。

【0424】

実施例3：（S）-5-ベンジル-N-（1-メチル-5-メチレン-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル）イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化106】



ステップ1：（2S）-4-（2-アミノフェニル）-2-[[tert-ブトキシ]カルボニル]アミノ]-4-オキソブタン酸の調製

二炭酸ジ-tert-ブチル（0.96 g、4.39 mmol）を、（2S）-2-アミノ-4-（2-アミノフェニル）-4-オキソブタン酸の硫酸塩（1.22 g、4.00 mmol）及びトリエチルアミン（1.21 g、11.98 mmol）のジオキサン（10 mL）溶液に、窒素雰囲気下で攪拌しながら添加した。得られた混合物を室温で4時

間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、表題化合物（1.22 g、粗製）を得た。LC-MS（方法K）： $m/z = 309.1$ $[M+H]^+$ 、1.549分。

【0425】

ステップ2：N-[(3S)-2,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（1.82 g、4.80 mmol）及びエチルジイソプロピルアミン（1.55 g、11.99 mmol）を、(2S)-4-(2-アミノフェニル)-2-[[tert-ブトキシ]カルボニル]アミノ-4-オキソブタン酸（1.23 g、4.00 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）攪拌溶液に添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水（10 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機部分を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（850 mg）を得た。LC-MS（方法K）： $m/z = 291.1$ $[M+H]^+$ 、0.850分。

【0426】

ステップ3：N-[(3S)-1-メチル-2,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

ヨードメタン（118 mg、0.83 mmol）を、N-[(3S)-2,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル（220.0 mg、0.76 mmol）及び炭酸セシウム（272 mg、0.83 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中の攪拌混合物に滴加した。得られた混合物を室温で6時間攪拌した後、水（10 mL）を添加して反応をクエンチした。反応混合物を酢酸エチル（3×20 mL）によって抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル/石油エーテル、1/4）、表題化合物（130 mg、56%）を得た。LC-MS（方法K）： $m/z = 305.0$ $[M+H]^+$ 、0.907分。

【0427】

ステップ4：N-[(3S)-1-メチル-5-メチリデン-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

臭化メチルトリフェニルホスホニウム（382 mg、1.07 mmol）及び水素化ナトリウム（20.0 mg、0.83 mmol）のテトラヒドロフラン（2 mL）懸濁液を窒素雰囲気下50℃で1時間攪拌した。次いで、N-[(3S)-1-メチル-2,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル（101.0 mg、0.33 mmol）のテトラヒドロフラン（2 mL）溶液を攪拌しながら反応混合物に滴加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応を、次いで、飽和水性塩化アンモニウム（5 mL）の添加によってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（3×10 mL）によって抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル/石油エーテル、1/10）、表題化合物（75 mg、75%）を得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 303.2$ $[M+H]^+$ 、1.531分。

【0428】

ステップ5：(S)-3-アミノ-1-メチル-5-メチレン-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン塩酸塩の調製

ジオキサン中の塩化水素（4 N、6 mL）中のN-[(3S)-1-メチル-5-メチリデン-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル（40.0 mg、0.13 mmol）の溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、表題化合物（25.2 mg、粗製）を得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 203.2$ $[M+H]^+$ 、0.635分。

【0429】

アミドカップリング手順C

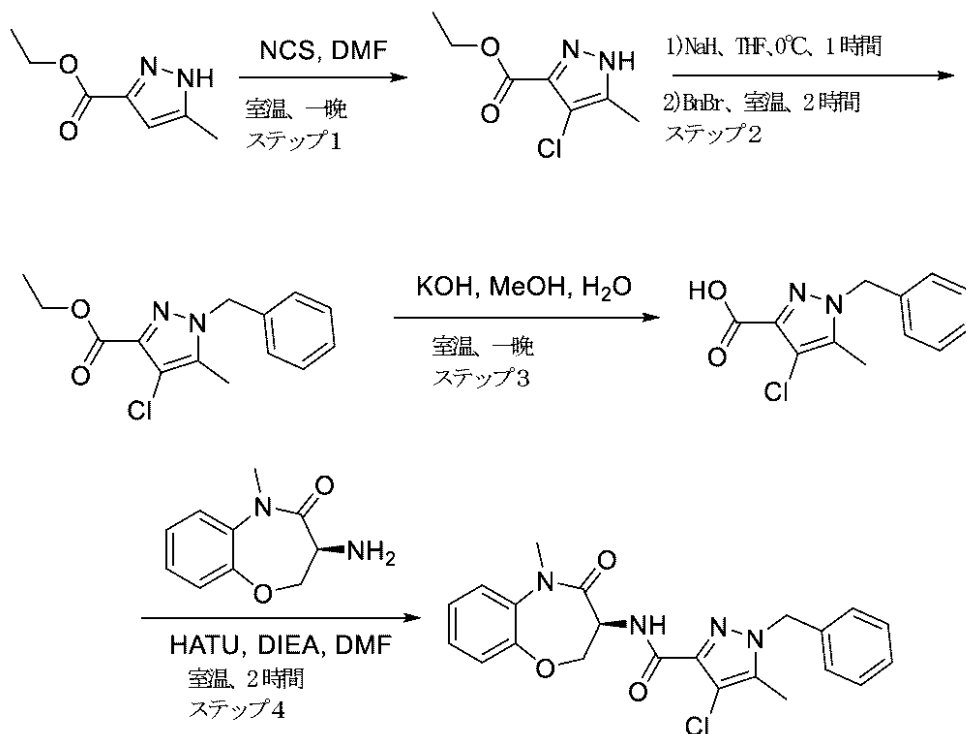
ステップ6：(S)-5-ベンジル-N-(1-メチル-5-メチレン-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミドの調製

(S)-3-アミノ-1-メチル-5-メチレン-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン塩酸塩(25.4mg、0.10mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液を、5-ベンジル-1,2-オキサゾール-3-カルボン酸(20mg、0.10mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(16mg、0.12mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド(23mg、0.12mmol)、エチルジイソプロピルアミン(39mg、0.30mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)攪拌溶液に添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水(5mL)で希釈し、酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、Xbridge Phenyl OBD 5 μ m、19×150mmカラム；移動相、水(10mmol/L NH₄HCO₃)及びACN(7分で50.0%ACN～70.0%)を使用した逆相クロマトグラフィによって精製し、表題化合物(17.8mg、44%)を白色固体として得た。この化合物を、60/40%v/vのn-ヘキサン/(1/1の2-プロパノール/MeOH+0.1%イソプロピルアミン)の移動相を使用して、Chiralpak AS-H(25×2.0cm)、5 μ mカラムにおいてキラルHPLCによってさらに精製し、表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.87(d, J=6.8 Hz, 1H), 7.44-7.22(m, 8H), 7.18(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.33(s, 1H), 5.25-5.20(m, 1H), 5.14-5.08(m, 1H), 4.91(td, J=6.9, 12.1 Hz, 1H), 4.13(s, 2H), 3.55(tdd, J=2.9, 6.5, 15.7 Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 2.84(dd, J=12.0, 15.6 Hz, 1H). LC-MS(方法A): m/z=388.1 [M+H]⁺, 1.21分。60/40%v/vのn-ヘキサン/(1/1の2-プロパノール/MeOH+0.1%イソプロピルアミン)の移動相を使用して、Chiralpak AS-H(25×0.46cm)、5 μ mカラムにおいて求めたe. e. >99.5%。

【0430】

実施例4：(S)-1-ベンジル-4-クロロ-5-メチル-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 1 0 7】



ステップ1：4-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルの調製

N-クロロスクシンイミド（0.81g、5.99mmol）を5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（1.01g、6.49mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（5mL）溶液に添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水（20mL）で希釈し、酢酸エチル（3×20mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／5）、表題化合物（0.81g、65%）を得た。LC-MS（方法C）：m/z = 230.1 [M+CH₃CN+H]⁺、1.240分。

【0431】

ステップ2：1-ベンジル-4-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルの調製

水素化ナトリウム（108mg、4.50mmol）を4-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（600mg、3.18mmol）のテトラヒドロフラン（3mL）溶液に添加した。0℃で1時間攪拌後、臭化ベンジル（550mg、3.22mmol）を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。水（3mL）によるクエンチ後、反応混合物を酢酸エチル（2×3mL）によって抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／1）、表題化合物（500mg、56%）を得た。LC-MS（方法E）：m/z = 278.9 [M+H]⁺、0.986分。

【0432】

ステップ3：1-ベンジル-4-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

水酸化カリウム（80mg、1.43mmol）を、1-ベンジル-4-クロロ-5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（120mg、0.43mmol）のメタノール（1.5mL）及び水（0.5mL）中の溶液に添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、水（5mL）で希釈した。3N塩酸を

添加してpHを3に調整した。得られる固体を濾過によって収集し、表題化合物（110 mg）を得た。LC-MS（方法F）： $m/z = 251.0$ $[M+H]^+$ 、1.323分。

【0433】

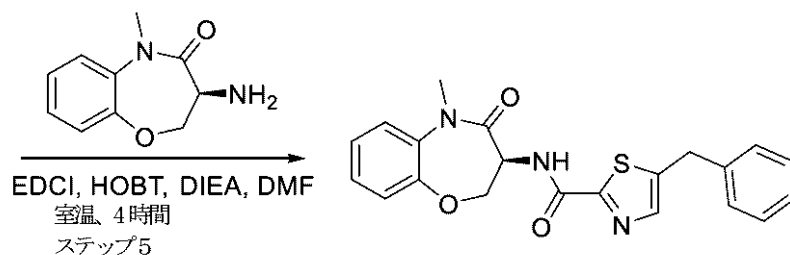
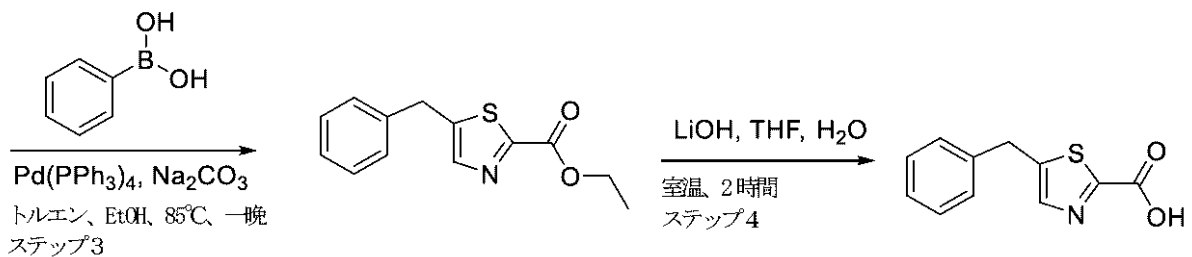
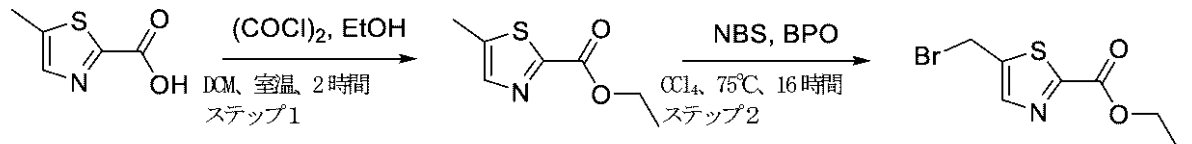
ステップ4：（S）-1-ベンジル-4-クロロ-5-メチル-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*] [1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Bを使用して得られた粗製物質を、Xbridge Prep C18 5 μ m、19×150 mmカラム；移動相：相A：水性重炭酸アンモニウム（0.05%）；相B：アセトニトリル；（12分で20%～80%）を使用して逆相クロマトグラフィによって精製し、表題化合物を得た。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-*d*₆） δ 8.18（d, *J*=7.9 Hz, 1H），7.50（dd, *J*=7.6、1.9 Hz, 1H），7.43 – 7.14（m, 8H），5.46（s, 2H），4.83（dt, *J*=11.5、7.8 Hz, 1H），4.56（dd, *J*=11.5、9.8 Hz, 1H），4.42（dd, *J*=9.8、7.7 Hz, 1H），3.32（s, 3H），2.20（s, 3H）。LC-MS（方法E）： $m/z = 425.0$ $[M+H]^+$ 、1.488分。

【0434】

実施例5：（S）-5-ベンジル-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*] [1,4]オキサゼピン-3-イル）チアゾール-2-カルボキサミド

【化108】



ステップ1：5-メチルチアゾール-2-カルボン酸エチルの調製

塩化オキサリル（5 mL、50.0 mmol）を、5-メチルチアゾール-2-カルボン酸（1.43 g、10.0 mmol）のジクロロメタン（10 mL）攪拌溶液に添加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を、エタノール（50 mL）の添加によってクエンチし、真空下で濃縮した。残渣を水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥

させ、濾過し、真空下で濃縮し、表題化合物（1.6 g、90%）を白色固体として得た。LC-MS（方法E）： $m/z = 172$ $[M+H]^+$ 、0.607分。

【0435】

ステップ2：5-（ブロモメチル）チアゾール-2-カルボン酸エチルの調製

N-ブロモスクシンイミド（900 mg、5.0 mmol）を5-メチルチアゾール-2-カルボン酸エチル（850 mg、5.0 mmol）の四塩化炭素（20 mL）溶液に添加した。反応を過酸化ベンゾイル（1 mg）によって開始し、次いで75℃で加熱し、16時間撹拌した。反応混合物を0℃に冷却し、固体を濾過によって除去した。濾液を水（20 mL）で希釈し、次いで酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和水性炭酸ナトリウム及び塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル/ヘキサン、1/20）、表題化合物（1.0 g、80%）を得た。LC-MS（方法F）： $m/z = 250$ 、 252 $[M+H]^+$ 、1.490分。

10

【0436】

ステップ3：5-ベンジルチアゾール-2-カルボン酸エチルの調製

50 mLの丸底フラスコに5-（ブロモメチル）チアゾール-2-カルボン酸エチル（300 mg、1.38 mmol）、トルエン（10 mL）、エタノール（5 mL）、フェニル硼酸（100 mg、2.00 mmol）及び炭酸ナトリウム（372 mg、5.52 mmol）を投入した。反応混合物を窒素雰囲気下に置き、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（147 mg、0.13 mmol）を添加した。得られた溶液を窒素雰囲気下、85℃で一晩撹拌し、次いで、水（20 mL）の添加によってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（3×40 mL）によって抽出した。合わせた有機層を飽和水性炭酸ナトリウム及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル/ヘキサン、1/15）、表題化合物（250 mg、56%）を得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 248$ $[M+H]^+$ 、1.971分。

20

【0437】

ステップ4：5-ベンジルチアゾール-2-カルボン酸の調製

水酸化リチウム（5.4 mg、2.02 mmol）の水（3 mL）溶液を、5-ベンジルチアゾール-2-カルボン酸エチル（100 mg、0.405 mmol）のテトラヒドロフラン（9 mL）溶液に添加した。得られた溶液を室温で2時間撹拌し、水（10 mL）で希釈した。溶液のpH値を1 N水性塩化水素によって3～4に調整した。得られた溶液を酢酸エチル（3×20 mL）によって抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮し、表題化合物（80 mg、76%）を得た。LC-MS（方法F）： $m/z = 220$ $[M+H]^+$ 、0.790分。

30

【0438】

ステップ5：（S）-5-ベンジル-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）チアゾール-2-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗製物質を、Xbridge Prep C18 5 μm、19×150 mmカラム；移動相：相A：水性重炭酸アンモニウム（0.05%）；相B：アセトニトリル；（12分で20%～80%）を使用して逆相クロマトグラフィによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（300 MHz, クロロホルム-d） δ 8.12（d, J = 7.3 Hz, 1H），7.62（s, 1H），7.41-7.16（m, 9H），5.12-4.95（m, 1H），4.81-4.69（m, 1H），4.37-4.21（m, 1H），4.19（s, 2H），3.46（s, 3H）。LC-MS（方法D）： $m/z = 394$ $[M+H]^+$ 、2.232分。

40

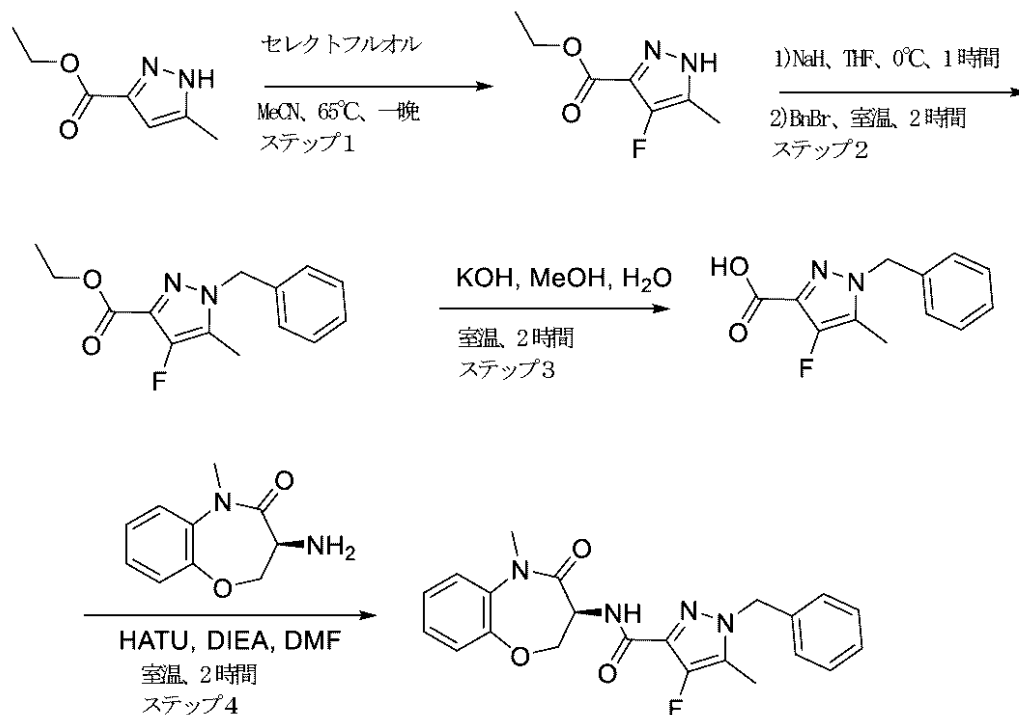
【0439】

実施例6：（S）-1-ベンジル-4-フルオロ-5-メチル-N-（5-メチル-4

50

ーオキソ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン－3－イル)－1H－ピラゾール－3－カルボキサミド

【化109】



ステップ1：4－フルオロ－5－メチル－1H－ピラゾール－3－カルボン酸エチルの調製

セレクトフルオル（3.5 g、9.9 mmol）を5－メチル－1H－ピラゾール－3－カルボン酸エチル（1.01 g、6.49 mmol）のアセトニトリル（10 mL）溶液に添加した。得られた溶液を油浴において65℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空下で濃縮した。残渣を水（10 mL）で希釈し、酢酸エチル（2×10 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／1）、表題化合物（660 mg、59%）を得た。LC－MS（方法E）：m/z = 172.9 [M+H]⁺、0.607分。

【0440】

ステップ2：1－ベンジル－4－フルオロ－5－メチル－1H－ピラゾール－3－カルボン酸エチルの調製

水素化ナトリウム（118 mg、4.92 mmol）を、4－フルオロ－5－メチル－1H－ピラゾール－3－カルボン酸エチル（600 mg、3.49 mmol）のテトラヒドロフラン（3 mL）溶液に添加した。0℃で1時間撹拌後、臭化ベンジル（595 mg、3.48 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で2時間撹拌した。反応混合物を次いで水（20 mL）でクエンチし、酢酸エチル（2×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／1）、表題化合物（240 mg、26%）を得た。LC－MS（方法C）：m/z = 263.1 [M+H]⁺、1.490分。

【0441】

ステップ3：1－ベンジル－4－フルオロ－5－メチル－1H－ピラゾール－3－カルボン酸の調製

水酸化カリウム（80 mg、1.43 mmol）を、1－ベンジル－4－フルオロ－5－メチル－1H－ピラゾール－3－カルボン酸エチル（113 mg、0.43 mmol）のメタノール（1.5 mL）及び水（0.5 mL）中の溶液に添加した。得られた溶液を

10

20

30

40

50

室温で2時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残渣を水(1.5 mL)で希釈した。塩酸(3 N)を添加しpHを3に調整した。得られる固体を濾過によって収集し、表題化合物(110 mg)を得た。LC-MS(方法E): $m/z = 235.1$ $[M+H]^+$ 、1.257分。

【0442】

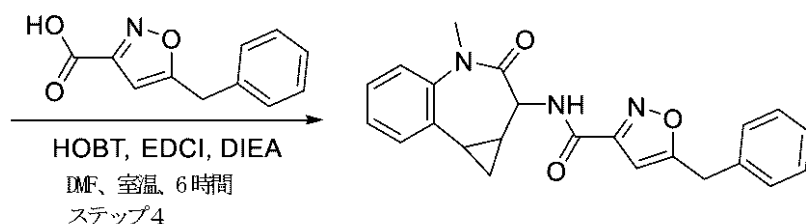
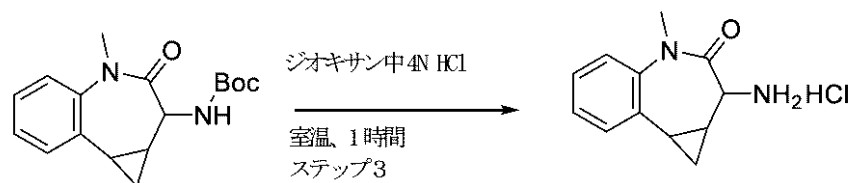
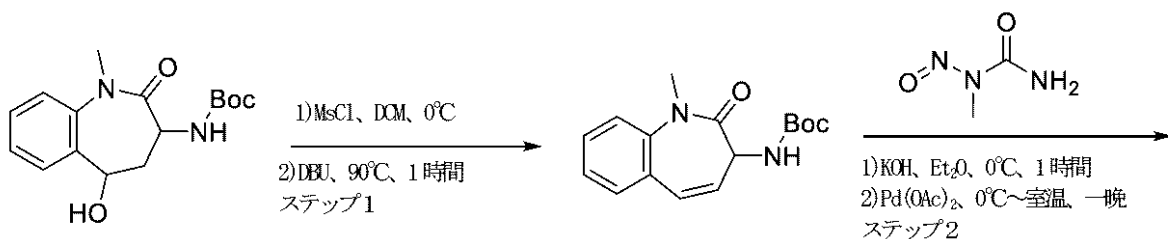
ステップ4: (S)-1-ベンジル-4-フルオロ-5-メチル-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Bを使用して得られた粗製物質を、Xbridge Prep C18 5 μ m 19 $\times$ 150 mmカラム; 移動相: 相A: 水性重炭酸アンモニウム(0.05%); 相B: アセトニトリル; (12分で20%~80%)を使用して逆相クロマトグラフィによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H -NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.43 - 7.20 (m, 6H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.83 (dt, $J = 11.4, 7.8$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 11.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 9.8, 7.7$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.16 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H). LC-MS(方法F): $m/z = 409.1$ $[M+H]^+$, 1.412分。

【0443】

実施例7: 5-ベンジル-N-((2S)-4-メチル-3-オキソ-1,1a,2,3,4,8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化110】



ステップ1: (1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)カルバミン酸(Z)-tert-ブチルの調製

(5-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-

ベンゾ [b] アゼピン-3-イル) カルバミン酸 *tert*-ブチル (918.0 mg、3.00 mmol) 及びトリエチルアミン (909.0 mg、9.00 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、塩化メタンスルホニル (687 mg、6.00 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液を 0℃ で滴加した。室温で一晩攪拌後、反応混合物を水 (10 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮した。1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エンを、攪拌しながら粗製固体に添加した。得られた溶液を 90℃ で 1 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加して反応をクエンチした。反応混合物を酢酸エチル (3×40 mL) によって抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、表題化合物 (0.3 g、粗製) を得た。LC-MS (方法 C) : $m/z = 289.0$ [M+H]⁺、1.494 分。

10

【0444】

ステップ 2 : N-[7-メチル-6-オキソ-7-アザトリシクロ [6.4.0.0-[2,4]] ドデカ-1(8), 9, 11-トリエン-5-イル] カルバミン酸 *tert*-ブチルの調製

1-メチル-1-ニトロソウレア (1.073 g、10.41 mmol) のエーテル (10 mL) 溶液を、水酸化カリウム (1.166 g、20.78 mmol) の水 (1.75 mL) 溶液に 0℃ で攪拌しながら滴加した。0℃ で 1 時間攪拌後、有機相を分離して、ジアゾメタン (10 mL) の溶液を得た。ジアゾメタン (10 mL) の溶液を、(1-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-3-イル) カルバミン酸 (Z)-*tert*-ブチル (300.0 mg、1.04 mmol) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、攪拌しながら 0℃ で添加した。この混合物に、二酢酸パラジウム (23.3 mg、0.10 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を、0℃ で攪拌しながら滴加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/5)、表題化合物 (50 mg、16%) を得た。LC-MS (方法 N) : $m/z = 303.1$ [M+H]⁺、1.043 分。

20

【0445】

ステップ 3 : 5-アミノ-7-メチル-7-アザトリシクロ [6.4.0.0-[2,4]] ドデカ-1(8), 9, 11-トリエン-6-オン塩酸塩の調製

30

N-[7-メチル-6-オキソ-7-アザトリシクロ [6.4.0.0-[2,4]] ドデカ-1(8), 9, 11-トリエン-5-イル] カルバミン酸 *tert*-ブチル (151.0 mg、0.50 mmol) の溶液をジオキサン (10 mL) 中の 4N 塩化水素で室温において 1 時間処理した。反応混合物を真空下で濃縮し、表題化合物 (50 mg、粗製) を得た。LC-MS (方法 C) : $m/z = 203.1$ [M+H]⁺、1.043 分。

【0446】

ステップ 4 : 5-ベンジル-N-((2S)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-2-イル) イソオキサゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順 C を使用して得られた粗生成物を、Xbridge Phenyl OBD 5 µm、19×150 mm カラム; 移動相、水 (10 mmol/L NH₄HCO₃) 及び ACN (7 分で 50.0% ACN~70.0%) を使用した逆相クロマトグラフィによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39-7.20 (m, 8H), 6.60 (s, 1H), 4.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.08-1.01 (m, 2H). LC-MS (方法 H) : $m/z = 388.1$ [M+H]⁺、1.700 分。

40

【0447】

50

この混合物を、60/40% v/v の n-ヘキサン/(45/45/10 のエタノール/メタノール/ジクロロメタン+0.1% イソプロピルアミン) の移動相を 18 mL/分の流速で使用して、Chiralpak IB (25×2.0 cm)、5 μm カラムにおけるキラル HPLC によって分割し、2つの分離されたエナンチオマーを得た。

【0448】

第1溶出エナンチオマー (6.3分)、エナンチオマー1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.40–7.16 (m, 8H), 7.10 (dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.76 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.17–2.08 (m, 1H), 2.02 (td, J=8.7, 4.9 Hz, 1H), 1.22 (q, J=5.3 Hz, 1H), 1.05 (td, J=8.5, 6.5 Hz, 1H). LC-MS (方法A): m/z = 388.3 [M+H]⁺, 1.17分。60/40% v/v の n-ヘキサン/(45/45/10 のエタノール/メタノール/ジクロロメタン+0.1% イソプロピルアミン) の移動相を 1 mL/分の流速で使用して Chiralpak IB (25×0.46 cm)、5 μm カラムにおいて求めた e. e. > 99.9%。

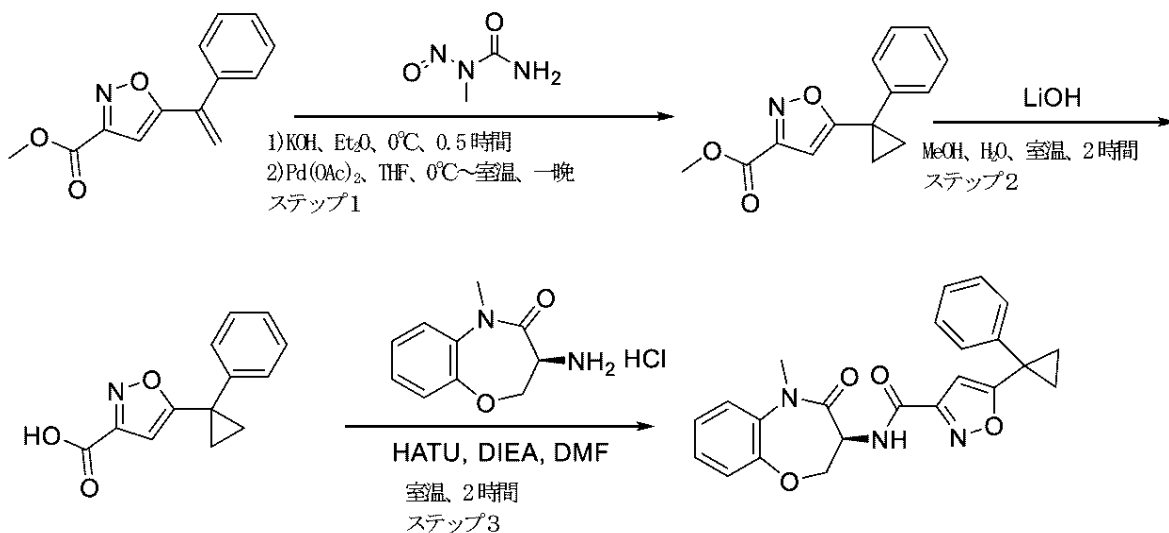
【0449】

第2溶出エナンチオマー (7.9分)、エナンチオマー2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.41–7.17 (m, 8H), 7.12 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.78 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.14 (td, J=9.2, 5.4 Hz, 1H), 2.03 (td, J=8.7, 5.0 Hz, 1H), 1.23 (q, J=5.3 Hz, 1H), 1.07 (td, J=8.5, 6.3 Hz, 1H). LC-MS (方法A): m/z = 388.3 [M+H]⁺, 1.17分。60/40% v/v の n-ヘキサン/(45/45/10 のエタノール/メタノール/ジクロロメタン+0.1% イソプロピルアミン) の移動相を 1 mL/分の流速で使用して Chiralpak IB (25×0.46 cm)、5 μm カラムにおいて求めた e. e. > 99.9%。

【0450】

実施例8: (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化111】



10

20

30

40

50

ステップ1：5-（1-フェニルシクロプロピル）-1，2-オキサゾール-3-カルボン酸メチルの調製

1-メチル-1-ニトロソウレア（449.8mg、4.36mmol）のエーテル（10mL）溶液を、水酸化カリウム（359.1mg、6.40mmol）の水（0.54mL）溶液に、0℃で攪拌しながら滴加した。0℃で0.5時間攪拌後、有機相を分離して、ジアゾメタン（10mL）の溶液を得た。5-（1-フェニルエテニル）-1，2-オキサゾール-3-カルボン酸エチル（50.0mg、0.21mmol）のテトラヒドロフラン（3mL）溶液に、ジアゾメタン（10mL）の溶液を0℃で攪拌しながら添加し、続いて、二酢酸パラジウム（4.7mg、0.02mmol）のテトラヒドロフラン（1mL）溶液を0℃で攪拌しながら滴加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／5）、表題化合物（30mg、57%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 244.0$ [M+H]⁺、1.519分。

【0451】

ステップ2：5-（1-フェニルシクロプロピル）-1，2-オキサゾール-3-カルボン酸の調製

5-（1-フェニルシクロプロピル）-1，2-オキサゾール-3-カルボン酸メチル（25.0mg、0.10mmol）及び水酸化リチウム（4.8mg、0.20mmol）のメタノール／水＝3／1（2mL）溶液を室温で2時間攪拌した。溶液のpH値を1N塩酸によって6～7に調整した。得られた溶液を酢酸エチル（3×10mL）によって抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮し、表題化合物（20mg、粗製）を得た。LC-MS（方法G）： $m/z = 230$ [M+H]⁺、0.700分。

【0452】

ステップ3：（S）-N-（5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロベンゾ[b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-5-（1-フェニルシクロプロピル）イソオキサゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Bを使用して得られた粗生成物を、Xbridge Phenyl OBD 5μm、19×150mmカラム；移動相、水（10mmol/L NH₄HCO₃）及びACN（7分で50.0% ACN～70.0%）を使用した逆相クロマトグラフィによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（300 MHz，DM SO-d₆）δ 8.82（d，J = 8.1 Hz，1H），7.52 - 7.48（m，1H），7.38 - 7.25（m，7H），7.24 - 7.20（m，1H），6.36（s，1H），4.87 - 4.77（m，1H），4.55（dd，J = 9.9、11.7 Hz，1H），4.38（dd，J = 8.1，9.9 Hz，1H），3.30（s，3H），1.57 - 1.52（m，2H），1.45 - 1.41（m，2H）。LC-MS（方法H）： $m/z = 404.2$ [M+H]⁺、1.766分。

【0453】

実施例9：（S）-5-ベンジル-N-（1-メチル-2-オキソ-1，2，3，4-テトラヒドロスピロ[ベンゾ[b]アゼピン-5，1'-シクロプロパン]-3-イル）イソオキサゾール-3-カルボキサミド

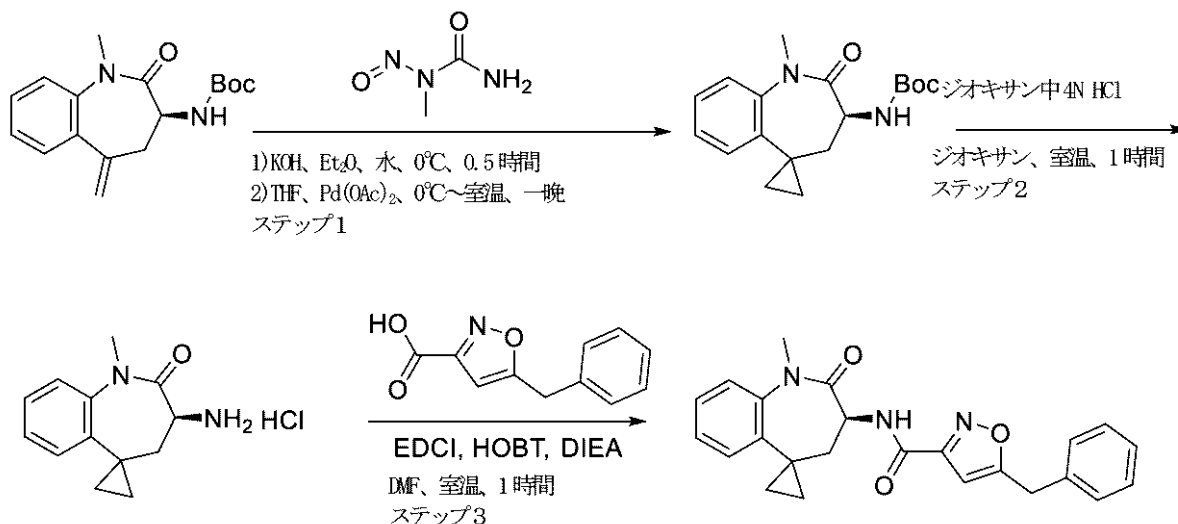
10

20

30

40

【化 1 1 2】



10

ステップ1：N-[(3S)-1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロスピロ[1-ベンザゼピン-5,1'-シクロプロパン]-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルの調製

1-メチル-1-ニトロソウレア(255.8mg、2.48mmol)のエーテル(10mL)溶液を、水酸化カリウム(278mg、4.96mmol)の水(0.4mL)溶液に0℃で撹拌しながら滴加した。0℃で0.5時間撹拌後、有機相を分離して、ジアゾメタン(10mL)の溶液を得た。N-[(3R)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンザゼピン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル(75.0mg、0.25mmol)のテトラヒドロフラン(1.5mL)溶液に、ジアゾメタン(10mL)の溶液を滴加し、続いて、二酢酸パラジウム(5.5mg、0.02mmol)のテトラヒドロフラン(0.5mL)溶液を0℃で撹拌しながら滴加した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/5)、表題化合物(55mg、70%)を得た。LC-MS(方法C)：m/z=317.2[M+H]⁺、1.531分。

20

30

【0454】

ステップ2：(3S)-3-アミノ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロスピロ[1-ベンザゼピン-5,1'-シクロプロパン]-2-オン塩酸塩の調製

N-[(3S)-1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロスピロ[1-ベンザゼピン-5,1'-シクロプロパン]-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル(40.0mg、0.13mmol)を、ジオキサン(6mL)中の4N塩化水素によって室温で1時間処理した。得られた混合物を真空下で濃縮し、表題化合物(25.2mg)を黄色固体として得た。LC-MS(方法K)：m/z=217.2[M+H]⁺、0.635分。

【0455】

ステップ3：(S)-5-ベンジル-N-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロスピロ[ベンゾ[b]アゼピン-5,1'-シクロプロパン]-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、Xbridge Phenyl OBD 5μm、19×150mmカラム；移動相、水(10mmol/L NH₄HCO₃)及びACN(7分で50%~70%)を使用した逆相クロマトグラフィによって精製し、表題化合物(17.8mg、44%)を白色固体として得た。この化合物を、60/40%v/vのn-ヘキサン/(1/1の2-プロパノール/MeOH+0.1%イソプロピルアミン)の移動相を使用して、Chiralpak AS-H(25×2.0cm)、5μmカラムにおけるキラルHPLCによってさらに精製し、表題化合物を得

40

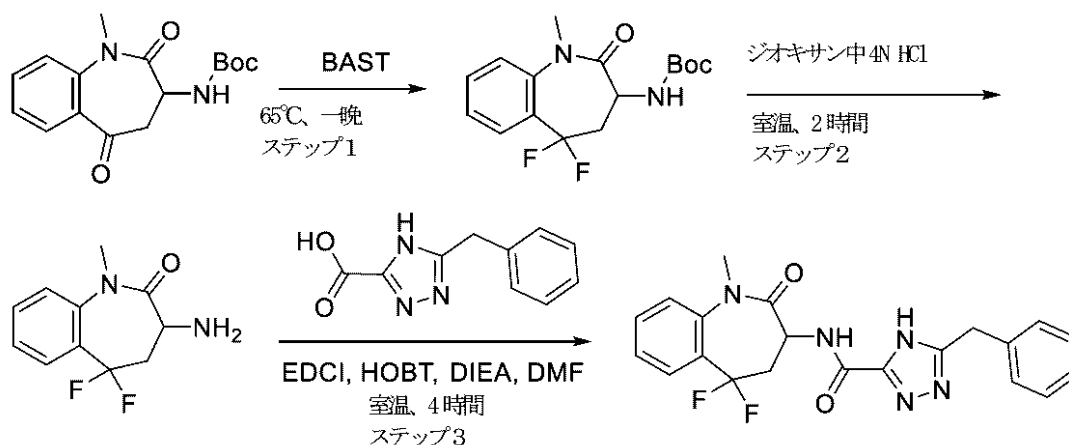
50

た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.39–7.19 (m, 9H), 6.31 (s, 1H), 4.69 (td, J=7.6、10.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.13 (dd, J=12.3、8.3 Hz, 1H), 1.33 (dd, J=12.5、11.0 Hz, 1H), 1.16–1.08 (m, 1H), 0.88 (ddd, J=9.3、5.5、4.3 Hz, 1H), 0.71 (td, J=5.5、9.3 Hz, 1H), 0.51–0.42 (m, 1H). LC-MS (方法A): m/z = 402.2 [M+H]⁺, 1.21分。60/40% v/v の n-ヘキサン/(1/1の2-プロパノール/MeOH+0.1% イソプロピルアミン) の移動相を使用して、Chiralpak AS-H (25×0.46 cm)、5 μm カラムにおいて求めた e. e. > 99.5%。

【0456】

実施例 10: 5-ベンジル-N-(5, 5-ジフルオロ-1-メチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化113】



ステップ 1: (5, 5-ジフルオロ-1-メチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチルの調製 (1-メチル-2, 5-ジオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (200 mg、0.658 mmol) のビス(2-メトキシエチル) アミノサルファートリフルオリド (6 mL) 溶液を 65 °C に加熱し一晩撹拌した。反応混合物を周囲温度まで冷却させ、水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和水性炭酸ナトリウム及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/ヘキサン、1/20)、表題化合物 (60 mg、30%) を得た。LC-MS (方法E): m/z = 327 [M+H]⁺, 1.035 分。

【0457】

ステップ 2: 3-アミノ-5, 5-ジフルオロ-1-メチル-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2 (3H)-オンの調製

(5, 5-ジフルオロ-1-メチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (40 mg、0.184 mmol) を (4N) 塩化水素の 1, 4-ジオキサン (30 mL) 溶液に添加した。得られた溶液を周囲温度で 2 時間撹拌し、真空下で濃縮し、表題化合物 (50 mg、粗製) を黄色固体として得た。LC-MS (方法N): m/z = 227 [M+H]⁺, 0.995 分。

【0458】

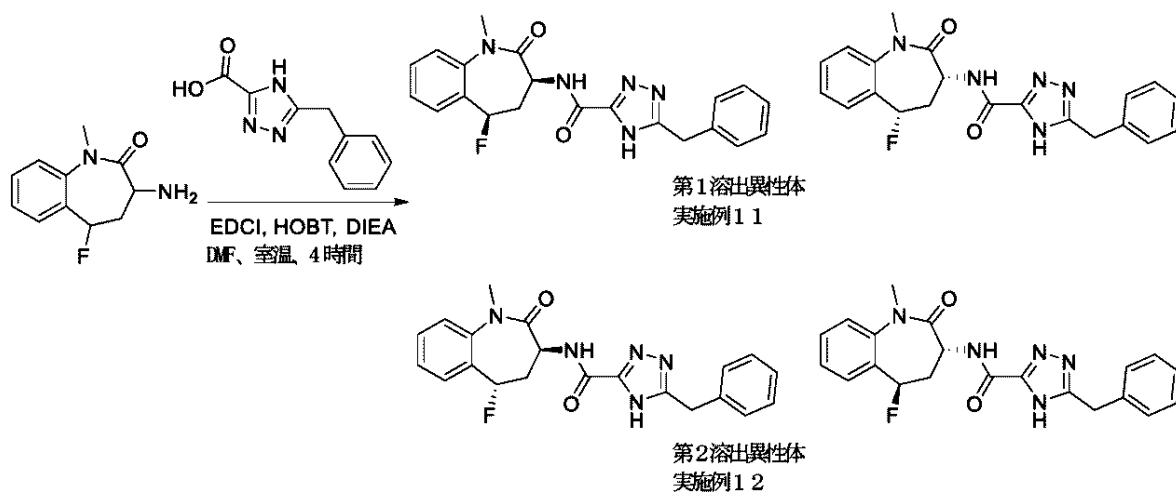
ステップ3：5-ベンジル-N-（5，5-ジフルオロ-1-メチル-2-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、Xbridge Prep C18 5 μ m、19×150mmカラム；移動相：相A：水性重炭酸アンモニウム（0.05%）；相B：アセトニトリル；（12分で20%～80%）；を使用して逆相クロマトグラフィによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 14.25（s，1H），8.59（s，1H），7.63（m 3H），7.44（t，J = 7.5 Hz，1H），7.35 – 7.18（m，5H），4.52（dt，J = 11.8、7.8 Hz，1H），4.10（s，2H），3.26（s，3H），3.15 – 2.81（m，2H）。LC-MS（方法L）：m/z = 412.1 [M+H]⁺、1.309分。

【0459】

実施例11及び12：5-ベンジル-N-（（3S，5R）-5-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び5-ベンジル-N-（（3R，5S）-5-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミド（実施例11）ならびに5-ベンジル-N-（（3S，5S）-5-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び5-ベンジル-N-（（3R，5R）-5-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミド（実施例12）

【化114】



アミドカップリング手順Aを使用して得られた粗生成物を、Xbridge Phenyl OBD 5 μ m、19×150mmカラム；移動相、水（10mmol/L NH₄HCO₃）及びACN（7分で25.0%～55.0%）を使用した逆相クロマトグラフィによって精製し、表題化合物を得た：

【0460】

実施例11、第1溶出異性体：¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆） δ 14.41（s，1H），8.41（s，1H），7.65–7.49（m，2H），7.45（dt，J = 7.7，1.7 Hz，1H），7.40 – 7.20（m，6H），5.76（dd，J = 47.0，4.8 Hz，1H），4.47（dt，J = 11.4，7.5

H z, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 3.27 (s, 3 H), 2.94 – 2.56 (m, 2 H). LC-MS (方法 F) : m/z = 394.1 [M+H]⁺, 1.085 分。

【0461】

実施例 12、第 2 溶出異性体：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.37 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.58 – 7.38 (m, 4 H), 7.38 – 7.20 (m, 5 H), 5.92 (dd, J = 46.6, 10.5, 8.1 Hz, 1 H), 4.30 (dt, J = 11.4, 7.9 Hz, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.96 – 2.78 (m, 1 H), 2.41 – 2.30 (m, 1 H). LC-MS (方法 F) : m/z = 394.1 [M+H]⁺, 1.156 分。

10

【0462】

実施例 11：キラル分離

この混合物を、18 mL/分の流速で 30/70% v/v の n-ヘキサン/（エタノール + 0.1% イソプロピルアミン）の移動相を使用して、Whe l k O-1 (R, R) (25 × 2.0 cm)、10 μm カラムにおけるキラル HPLC によって分割して、2つの分離されたエナンチオマーを得た。

【0463】

第 1 溶出エナンチオマー (6.8 分)、エナンチオマー 1：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.35 (m, 9 H), 5.51 (m, 1 H), 4.74 (dt, J = 11.0, 7.1 Hz, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.07 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H). LC-MS (方法 A) : m/z = 394.3 [M+H]⁺, 0.87 分。1 mL/分の流速で 30/70% v/v の n-ヘキサン/（エタノール + 0.1% イソプロピルアミン）の移動相を使用して、Whe l k O-1 (R, R) (25 × 0.46 cm)、5 μm カラムにおいて求めた e. e. > 99.9%。

20

【0464】

第 2 溶出エナンチオマー (8.9 分)、エナンチオマー 2：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.35 (m, 9 H), 5.51 (m, 1 H), 4.74 (dt, J = 11.0, 7.1 Hz, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 3.07 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H). LC-MS (方法 A) : m/z = 394.3 [M+H]⁺, 0.86 分。1 mL/分の流速で 30/70% v/v の n-ヘキサン/（エタノール + 0.1% イソプロピルアミン）の移動相を使用して、Whe l k O-1 (R, R) (25 × 0.46 cm)、5 μm カラムにおいて求めた e. e. > 99.9%。

30

【0465】

実施例 12：キラル分離

この混合物を、18 mL/分の流速で 30/70% v/v の n-ヘキサン/（1/1 のエタノール/メタノール + 0.1% イソプロピルアミン）の移動相を使用して、Chir al cel OJ-H (25 × 2.0 cm)、5 μm カラムにおけるキラル HPLC によって分割し、2つの分離されたエナンチオマーを得た。

40

【0466】

第 1 溶出エナンチオマー (4.8 分)、エナンチオマー 1：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.62 – 7.14 (m, 9 H), 5.87 – 5.64 (m, 1 H), 4.67 – 4.54 (m, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.03 – 2.85 (m, 1 H), 2.66 – 2.53 (m, 1 H).

50

LC-MS (方法U) : $m/z = 394.2$ $[M+H]^+$ 、0.75分。1 mL/分の流速で50/50% v/vのn-ヘキサン/(1/1のエタノール/メタノール+0.1%イソプロピルアミン)の移動相を使用して、Chiralcel OJ-H (25×0.46 cm)、5 μ mカラムにおいて求めたe. e. >99.9%。

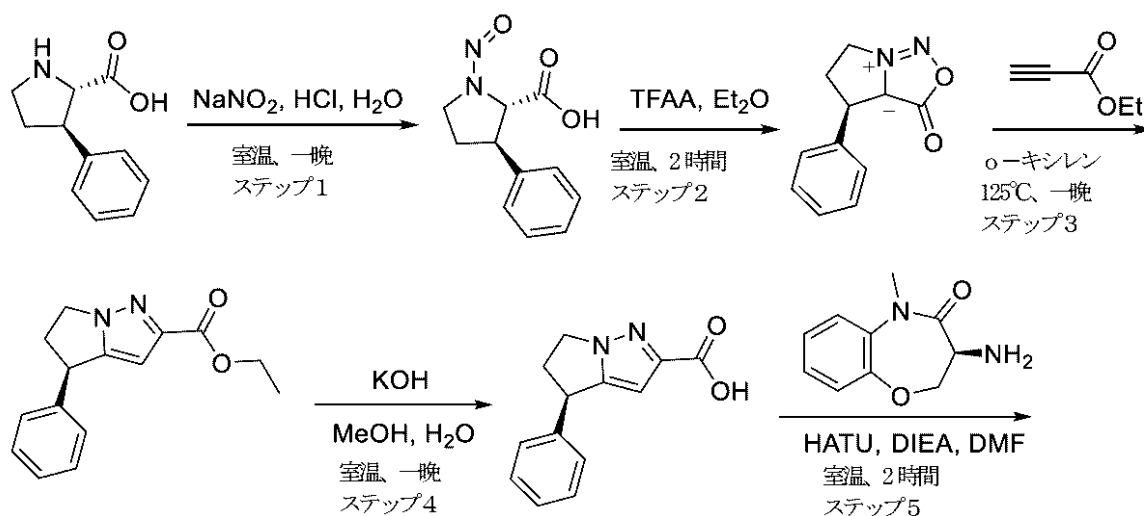
【0467】

第2溶出エナンチオマー (7.0分)、エナンチオマー2 : ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.62–7.15 (m, 10H), 5.86–5.63 (m, 1H), 4.66–4.53 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.00–2.82 (m, 1H), 2.64–2.52 (m, 1H) . LC-MS (方法U) : $m/z = 394.2$ $[M+H]^+$ 、0.74分。1 mL/分の流速で50/50% v/vのn-ヘキサン/(1/1のエタノール/メタノール+0.1%イソプロピルアミン)の移動相を使用して、Chiralcel OJ-H (25×0.46 cm)、5 μ mカラムにおいて求めたe. e. >99.9%。

【0468】

実施例13 : (R)-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-4-フェニル-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ [1,2-b] ピラゾール-2-カルボキサミド

【化115】



ステップ1 : (2S, 3R)-1-ニトロソ-3-フェニルピロリジン-2-カルボン酸の調製

(2S, 3R)-3-フェニルピロリジン-2-カルボン酸 (1.01 g、5.23 mmol) を亜硝酸ナトリウム (800 mg、11.59 mmol) の水 (5 mL) 溶液に添加した。濃塩酸 (5 mL) を $0^\circ C$ で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (700 mg、粗製) を得た。LC-MS (方法I) : $m/z = 220.95$ $[M+H]^+$ 、0.741分。

【0469】

ステップ2 : (R)-3-オキソ-4-フェニル-3,4,5,6-テトラヒドロピロ

ロ [1, 2 c] [1, 2, 3] オキサジアゾール-7-イウム-3 a-イドの調製

0℃の(2 S, 3 R)-1-ニトロソ-3-フェニルピロリジン-2-カルボン酸(700 mg、3.18 mmol)のエーテル(7 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(1.01 g、4.76 mmol)を滴加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、水(50 mL)で希釈した。溶液のpH値を炭酸カリウム(0.5 M)によって8に調整した。得られた溶液をジクロロメタン(3×50 mL)によって抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1:1)、表題化合物(380 mg、59%)を得た。LC-MS(方法I): m/z = 202.9 [M+H]⁺、0.725分。

10

【0470】

ステップ3: (4 R)-4-フェニル-4 H, 5 H, 6 H-ピロロ [1, 2-b] ピラゾール-3-カルボン酸エチルの調製

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した、(R)-3-オキソ-4-フェニル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ [1, 2-c] [1, 2, 3] オキサジアゾール-7-イウム-3 a-イド(380 mg、1.88 mmol)のo-キシレン(6 mL)溶液に、2-プロピオン酸エチル(240 mg、2.45 mmol)を滴加した。得られた溶液を油浴において125℃で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1:1)、表題化合物(100 mg、21%)を得た。LC-MS(方法J): m/z = 257.1 [M+H]⁺、1.367分。

20

【0471】

ステップ4: (4 R)-4-フェニル-4 H, 5 H, 6 H-ピロロ [1, 2-b] ピラゾール-2-カルボン酸の調製

(4 R)-4-フェニル-4 H, 5 H, 6 H-ピロロ [1, 2-b] ピラゾール-2-カルボン酸エチル(100 mg、0.39 mmol)のメタノール(2.1 mL)及び水(0.7 mL)溶液に、水酸化カリウム(67 mg、1.19 mmol)を添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、真空下で濃縮し、得られた残渣を水で希釈した。溶液のpH値を3 N塩酸によって3に調整した。得られる固体を濾過によって収集し、表題化合物(80 mg、90%)を得た。LC-MS(方法I): m/z = 228.9 [M+H]⁺、0.804分。

30

【0472】

ステップ5: (R)-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-4-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4 H-ピロロ [1, 2-b] ピラゾール-2-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Bを使用して得られた粗生成物を、X b r i d g e P h e n y l O B D 5 μm、19×150 mmカラム; 移動相、水(10 mmol/L NH₄ HCO₃)及びACN(7分で25.0%~55.0%)を使用した逆相クロマトグラフィによって精製し、表題化合物を得た。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.5、1.9 Hz, 1H), 7.39-7.20 (m, 8H), 6.32 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.84 (dt, J=11.5, 7.9 Hz, 1H), 4.61-4.48 (m, 2H), 4.45-4.31 (m, 2H), 4.22 (dt, J=11.0, 7.7 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.09 (dtd, J=12.7、8.3、4.2 Hz, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H). LC-MS(方法J): m/z = 403.2 [M+H]⁺、1.499分。

40

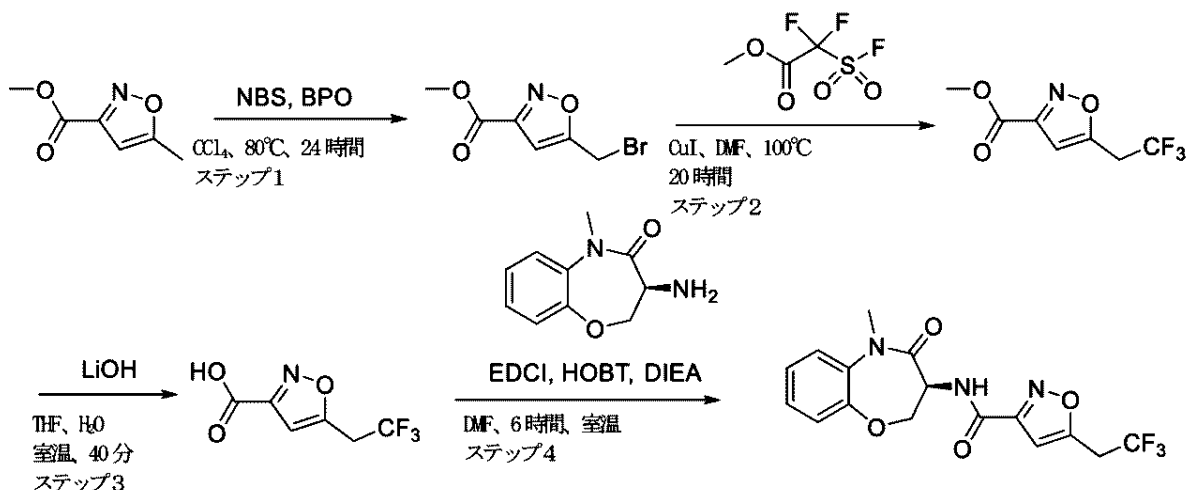
【0473】

実施例14: (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-5-(2, 2, 2-トリフルオロエ

50

チル) イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化116】



10

ステップ1：5-（ブロモメチル）イソオキサゾール-3-カルボン酸メチルの調製
5-メチルイソオキサゾール-3-カルボン酸メチル（4.65g、30mmol）及びN-ブロモスクシンイミドの四塩化炭素（250mL）溶液に過酸化ベンゾイル（2mg、0.1mol%）を添加した。得られた混合物を80℃で24時間還流した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／ヘキサン、1／5）、表題化合物（1.6g、23%）を白色固体として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 221.7 [M+H]^+$ 、0.746分。

20

【0474】

ステップ2：5-（2,2,2-トリフルオロエチル）イソオキサゾール-3-カルボン酸メチルの調製

5-（ブロモメチル）イソオキサゾール-3-カルボン酸メチル（350mg、1.59mmol）及びヨウ化第一銅（570mg、3.00mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（10mL）中の混合物に、2,2-ジフルオロ-2-（フルオロスルホニル）酢酸メチル（1.44g、7.50mmol）を添加した。得られた混合物を100℃で20時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を水（25mL）で希釈し、酢酸エチル（3×25mL）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／ヘキサン、1／5）、表題化合物（125mg、37%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 209.9 [M+H]^+$ 、0.788分。

30

【0475】

ステップ3：5-（2,2,2-トリフルオロエチル）イソオキサゾール-3-カルボン酸の調製

5-（2,2,2-トリフルオロエチル）イソオキサゾール-3-カルボン酸メチル（90mg、0.43mmol）の4：1のTHF：H₂O（2.5mL）溶液に水酸化リチウム（72mg、3mmol）を添加した。得られた溶液を室温で40分間攪拌した。反応の完了後、溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣に水（25mL）を添加した。この溶液を酢酸エチル（3×50mL）で洗浄した。水層を1N塩酸によってpH3～4に酸性化し、酢酸エチル（3×20mL）で抽出した。この抽出から合わせた有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（43mg、粗製）を得、これを、さらに精製することなく、次のステップに直接使用した。LC-MS（方法D）： $m/z = 196.9 [M+H]^+$ 、0.290分。

40

【0476】

ステップ4：（S）-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-5-（2,2,2-トリフルオロエ

50

チル) イソオキサゾール-3-カルボキサミドの調製

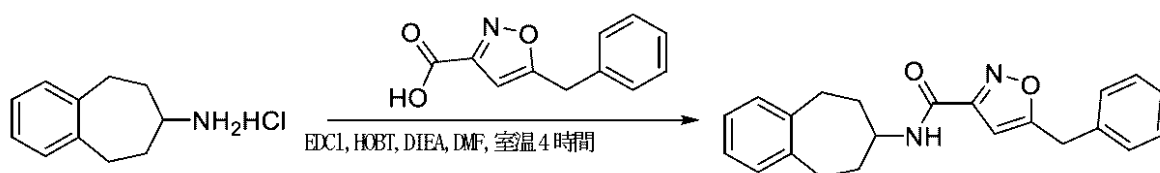
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、結晶化(エタノール/n-ヘキサン)によって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 5.04 (dt, J = 11.1, 7.1 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 11.1, 9.7 Hz, 1H), 3.69 (q, J = 9.7 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H). LC-MS (方法E): m/z = 370.2 [M+H]⁺, 2.46 2分。

10

【0477】

実施例15: 5-ベンジル-N-(6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン-7-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化117】



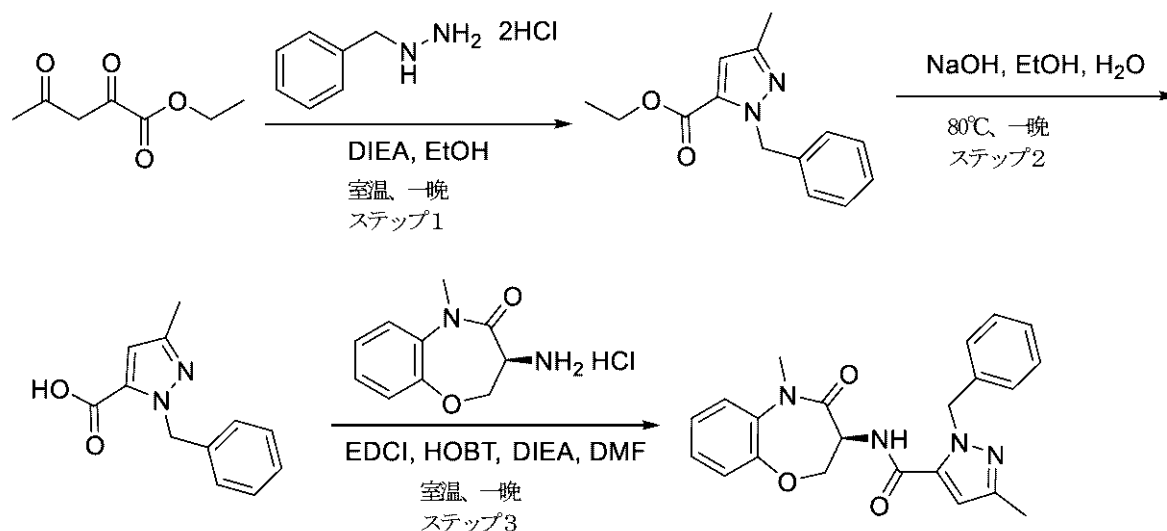
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム、Xb ridge Phenyl OBDカラム、5 μm、19 × 150 mm; 移動相、水 (10 mmol/L NH₄HCO₃) 及びACN (7分かけて50.0% ACN ~ 70.0%); 検出器、UV 254 & 220 nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25–7.14 (m, 5H), 7.15–7.07 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.17–4.04 (m, 1H), 2.89–2.69 (m, 4H), 2.02–1.97 (m, 2H), 1.43–1.23 (m, 2H). LC-MS (方法F): m/z = 347.1 [M+H]⁺, 1.652分。

20

【0478】

実施例16: (S)-1-ベンジル-3-メチル-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

【化118】



40

ステップ1: 1-ベンジル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチルの

50

調製

2, 4-ジオキソペンタン酸エチル (0.5 g, 3.20 mmol) 及びベンジルヒドラジン塩酸塩 (0.75 g, 3.84 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.2 g, 9.60 mmol) を添加した。室温で一晩攪拌後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/1)、表題化合物 (0.5 g, 65%) を黄色油として得た。LC-MS (方法 S) : $m/z = 245.2$ [M+H]⁺、1.070 分。

【0479】

10

ステップ 2 : 1-ベンジル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸の調製

水酸化ナトリウム (0.25 g, 6.02 mmol) の水 (1 mL) 溶液を、1-ベンジル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸エチル (0.5 g, 2.01 mmol) のエタノール (2 mL) 攪拌溶液に添加した。得られた混合物を 80 °C で一晩攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を、水性塩酸 (1 N、20 mL) によって pH = 3~4 に調整し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (0.4 g, 90%) を白色固体として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC-MS (方法 C) : $m/z = 217.2$ [M+H]⁺、1.219 分。

【0480】

20

ステップ 3 : (S)-1-ベンジル-3-メチル-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミドの調製

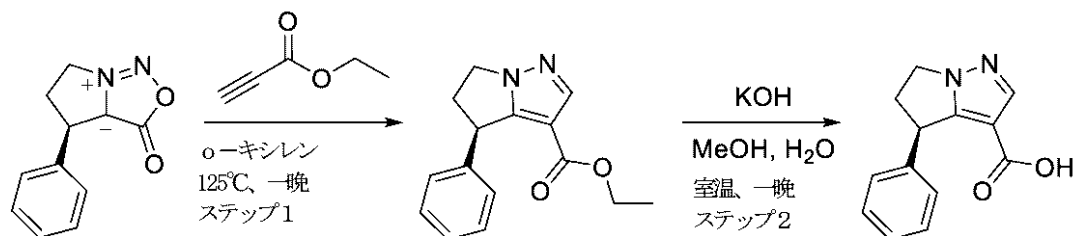
アミドカップリング手順 C を使用して得られた粗生成物を、以下の条件 : カラム、Xbridge Phenyl OBD カラム、5 μm、19×150 mm ; 移動相、水 (10 mmol/L NH₄HCO₃) 及び ACN (7 分かけて 50.0% ACN ~ 70.0%) ; 検出器、UV 254 & 220 nm ; を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.35-7.19 (m, 6H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.64-5.51 (m, 2H), 4.88-4.81 (m, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). LC-MS (方法 L) : $m/z = 391.1$ [M+H]⁺、1.437 分。

30

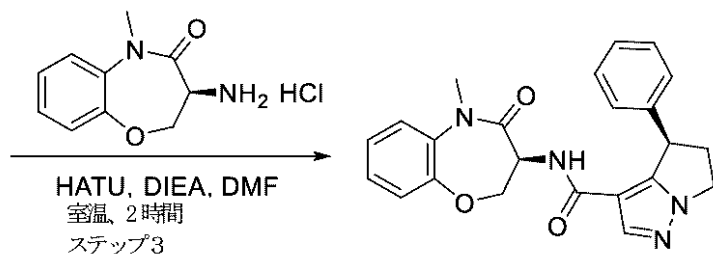
【0481】

実施例 17 : (R)-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-4-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ [1, 2-b] ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 1 1 9】



10



ステップ 1：(4R)-4-フェニル-4H, 5H, 6H-ピロロ[1, 2-b]ピラゾール-3-カルボン酸エチルの調製

窒素雰囲気下、(R)-3-オキソ-4-フェニル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[1, 2-c][1, 2, 3]オキサジアゾール-7-イウム-3a-イド (380 mg、1.88 mmol) のo-キシレン (6 mL) 攪拌溶液に、2-プロピン酸エチル (240 mg、2.45 mmol) を添加した。得られた混合物を125℃に加熱し、油浴において一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/1)、表題化合物 (120 mg、25%) を淡黄色油として得た。LC-MS (方法J) : m/z = 257.0 [M+H]⁺、1.323分。

20

【0482】

ステップ 2：(4R)-4-フェニル-4H, 5H, 6H-ピロロ[1, 2-b]ピラゾール-3-カルボン酸の調製

30

水酸化カリウム (67 mg、1.19 mmol) の水 (7 mL) 溶液を、(4R)-4-フェニル-4H, 5H, 6H-ピロロ[1, 2-b]ピラゾール-3-カルボン酸エチル (100 mg、0.39 mmol) のメタノール (2.1 mL) 溶液に添加した。室温で一晩攪拌後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈した。溶液のpH値を塩酸 (3 N、20 mL) によって3に調整した。析出物を濾過によって収集し、表題化合物 (50 mg、47%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法I) : m/z = 228.9 [M+H]⁺、0.738分。

【0483】

ステップ 3：(R)-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-4-フェニル-5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1, 2-b]ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

40

アミドカップリング手順Bを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム、Xbridge Phenyl OBDカラム、5 μm、19×150 mm；移動相、水 (10 mmol/L NH₄HCO₃) 及びACN (7分かけて25.0% ACN~55.0%)；検出器、UV254&220 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.14 (m, 6H), 7.10-7.02 (m, 2H), 4.77-4.58 (m, 2H), 4.35-4.23 (m, 1H), 4.22-4.03 (m, 3H), 3

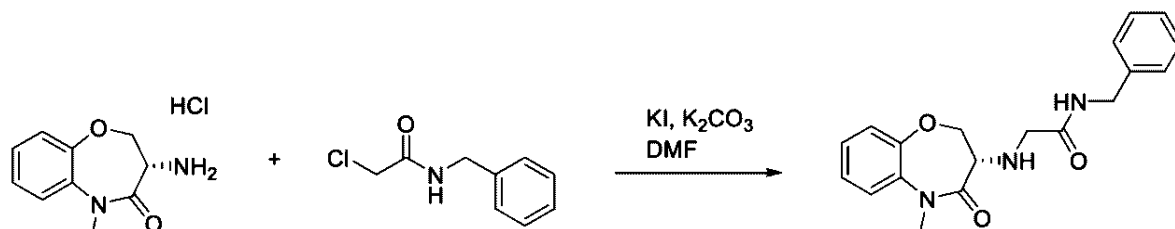
50

. 26 (s, 3H), 3.19–3.05 (m, 1H), 2.39 (dq, J = 8.8, 4.3 Hz, 1H). LC-MS (方法O): m/z = 403.0 [M+H]⁺, 1.334分。

【0484】

実施例18: (S)-N-ベンジル-2-((5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサゼピン-3-イル)アミノ)アセトアミド

【化120】

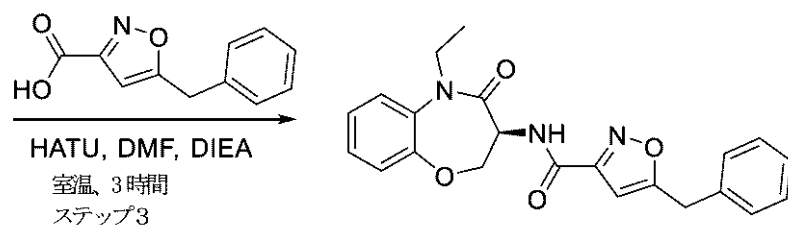
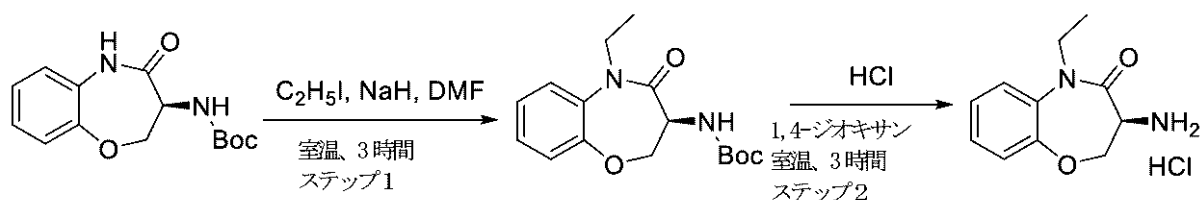


(3S)-3-アミノ-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾオキサゼピン-4-オン塩酸塩 (40mg, 0.175mmol, e. e. = 90%)、N-ベンジル-2-クロロアセトアミド (18mg, 0.097mmol)、K₂CO₃ (27mg, 0.195mmol)、及びKI (32mg, 0.195mmol)のDMF (3mL)中の混合物を30℃で16時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl溶液で2回洗浄した。水性部分をEtOAcによって抽出した。合わせた有機部分をNa₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し(シクロヘキサン-EtOAc、80:20~0:100)、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46–7.08 (m, 10H), 4.51–4.37 (m, 2H), 4.33 (dd, J = 10.2, 7.4 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.61–3.43 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.06–2.97 (m, 1H). LC-MS (方法A): m/z = 340.0 [M+H]⁺, 0.70分。35/65% v/vのn-ヘキサン/(エタノール+0.1%イソプロピルアミン)の移動相を使用して、Chiralcel OD-H (25×0.46cm)、5μmカラムにおいて求めたe. e. = 88%。

【0485】

実施例19: (S)-5-ベンジル-N-((5-エチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化121】



ステップ1：N-((3S)-5-エチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾオキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

水素化ナトリウム(8.64mg、0.22mmol)を、N-((3S)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾオキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(50mg、0.18mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)攪拌溶液に添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。ヨードエタン(33.7mg、0.21mmol)を滴加した。室温で3時間攪拌後、反応混合物を水(10mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィによって精製し(酢酸エチル/石油エーテル、1/3)、表題化合物(40mg、73%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法S):m/z=307.2[M+H]⁺、1.021分。

【0486】

ステップ2：(3S)-3-アミノ-5-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾオキサゼピン-4-オン塩酸塩の調製

N-((3S)-5-エチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾオキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(40mg、0.13mmol)を、塩化水素のジオキサン溶液(4M、10mL)に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、表題化合物(30mg)を白色固体として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC-MS(方法D):m/z=207.1[M+H]⁺、0.930分。

【0487】

ステップ3：(S)-5-ベンジル-N-((5-エチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド)の調製

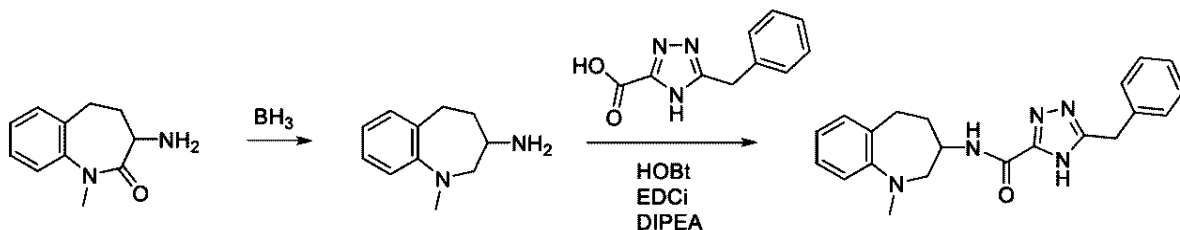
アミドカップリング手順Bを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム、Xbridge Prep C18 OBDカラム、5μm、19×150mm；移動相、水(0.05% TFA)及びACN(7分かけて45.0%のACN~70.0%)；検出器、UV254&220nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.38-7.21 (m, 8H), 6.54 (s, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 4.56 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.67-3.60 (m, 1H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS(方法D):m/z=392.2[M+H]⁺、2.181分。

【0488】

実施例20：5-ベンジル-N-((1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化122】



ボランテトラヒドロフラン複合体 (THF中1M溶液、570μL、0.570mmo

10

20

30

40

50

1) を、0℃に予め冷却した3-アミノ-1-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-2-オン(50mg、0.26mmol)のTHF(1mL)溶液に滴加した。反応を室温まで徐々に加温させ、18時間攪拌した後、1M HCl溶液によってクエンチした。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。粗生成物を、SCXカートリッジ(MeOH、次いでMeOH中7M NH₃)におけるイオン交換クロマトグラフィによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.14–7.02 (m, 2H), 6.93–6.85 (m, 1H), 6.84–6.74 (m, 1H), 3.10–2.85 (m, 2H), 2.84–2.68 (m, 4H), 2.66–2.54 (m, 1H), 2.48–2.36 (m, 1H), 1.89–1.77 (m, 1H), 1.75–1.55 (m, 2H), 1.33–1.06 (m, 1H). LC-MS (方法A): m/z = 177.2 [M+H]⁺、0.40分。

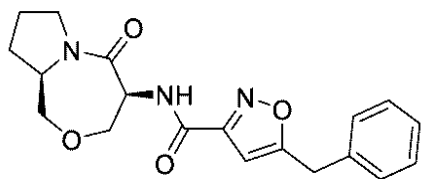
【0489】

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィ(CH₂Cl₂-MeOH、95:5~80:20)、次いで逆相クロマトグラフィ(水-CH₃CN、100:0~50:50)によって精製し、表題化合物をエナンチオマーの混合物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.61–14.37 (m, 1H), 8.37–8.25 (m, 1H), 7.35–7.10 (m, 7H), 6.99–6.93 (m, 1H), 6.85 (td, J=7.3、1.1 Hz, 1H), 4.19–4.11 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.05–2.98 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.81–2.73 (m, 2H), 2.65–2.58 (m, 1H), 1.89–1.78 (m, 1H), 1.68–1.55 (m, 1H). LC-MS (方法A): m/z = 362.4 [M+H]⁺、1.02分。

【0490】

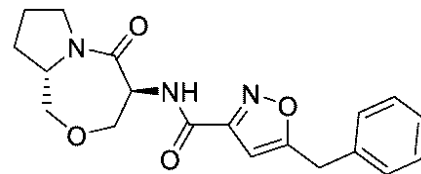
実施例21: 5-ベンジル-N-((4S, 9aR)-5-オキソヘキサヒドロ-1H, 3H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-4-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化123】



実施例22: 5-ベンジル-N-((4S, 9aS)-5-オキソヘキサヒドロ-1H, 3H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-4-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化124】



実施例23: (S)-5-ベンジル-N-(1-メチル-2-オキソアゼパン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

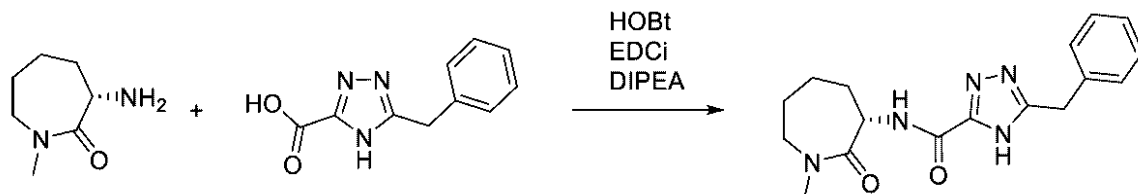
10

20

30

40

【化 1 2 5】

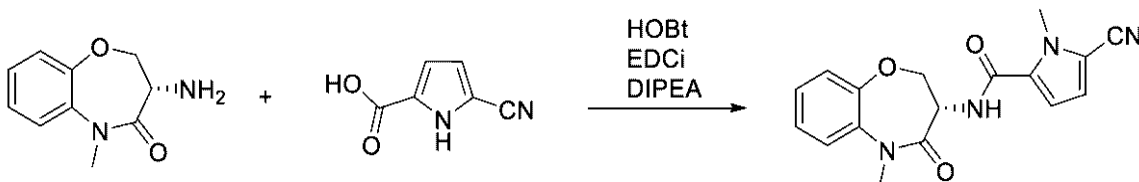


アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、カラムクロマトグラフィによって ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=9:1$)、次いでK_P-NH修飾シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィによって ($\text{EtOAc}/\text{MeOH}=9:1$)、次いで逆相クロマトグラフィによって (水- CH_3CN 、70:30) 精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.44 (s, 1H), 8.34 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.37–7.20 (m, 5H), 4.75–4.65 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.68 (dd, $J=15.4, 11.4$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J=15.3, 5.2$ Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.01–1.93 (m, 1H), 1.92–1.82 (m, 1H), 1.81–1.67 (m, 2H), 1.45–1.28 (m, 2H). LC-MS (方法A): $m/z=328.3$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺、0.74分。

【0 4 9 1】

実施例24: (S)-5-シアノ-1-メチル-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピロロール-2-カルボキサミド

【化 1 2 6】

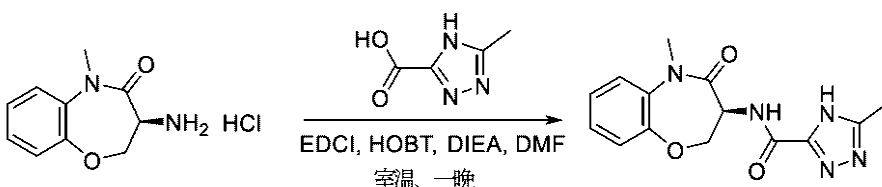


アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し (シクロヘキサン-EtOAc、100:0~70:30)、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32–7.19 (m, 4H), 7.11 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 5.00 (dt, $J=11.2, 6.9$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J=9.7, 7.4$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J=11.1, 9.7$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.47 (s, 3H). LC-MS (方法A): $m/z=325.0$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺、0.93分。

【0 4 9 2】

実施例25: (S)-5-メチル-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化 1 2 7】



10

20

30

40

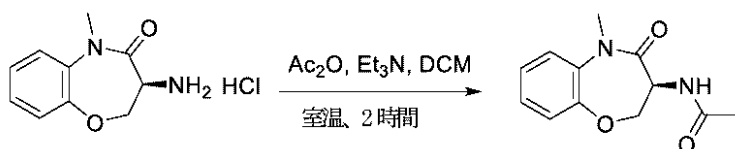
50

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム、Xbridge Phenyl OBDカラム、 $5\mu\text{m}$ 、 $19\times 150\text{mm}$ ；移動相、水（ $10\text{mmol/L NH}_4\text{HCO}_3$ ）及びACN（7分かけて50.0%ACN～70.0%）；検出器、UV254&220nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 14.2（br. s, 1H），8.43（d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H），7.54–7.45（m, 1H），7.22–7.18（m, 3H），4.90–4.75（m, 1H），4.58（t, $J = 10.0\text{ Hz}$, 1H），4.47–4.35（m, 1H），4.39（s, 3H），2.39（s, 3H）。LC-MS（方法L）： $m/z = 302.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、0.885 10分。

【0493】

実施例26：（S）-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）アセトアミド

【化128】

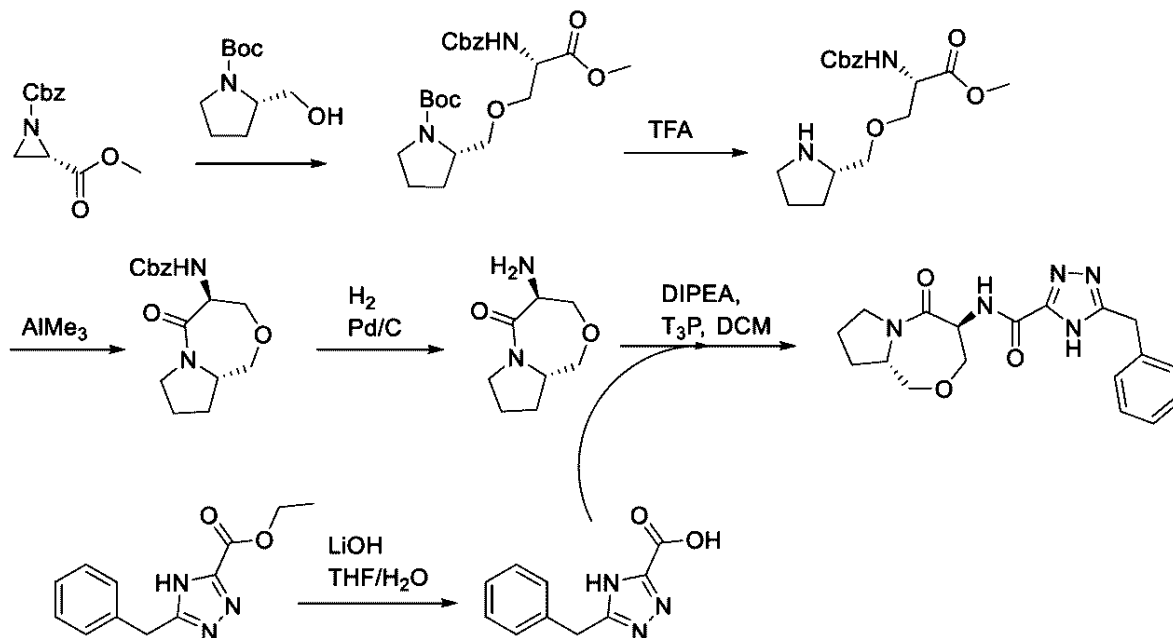


無水酢酸（20.5 mg、0.20 mmol）を（3S）-3-アミノ-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾオキサゼピン-4-オン塩酸塩（45.6 mg、0.20 mmol）及びトリエチルアミン（40 mg、0.40 mmol）のジクロロメタン（5 mL）溶液に添加した。室温で2時間攪拌後、反応混合物を水（5 mL）で希釈し、ジクロロメタン（ $3\times 10\text{mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム、Xbridge Phenyl OBDカラム、 $5\mu\text{m}$ 、 $19\times 150\text{mm}$ ；移動相、水（ $10\text{mmol/L NH}_4\text{HCO}_3$ ）及びACN（7分かけて50.0%ACN～70.0%）；検出器、UV254&220nm；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.25（d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H），7.50–7.45（m, 1H），7.36–7.15（m, 3H），4.76–4.65（m, 1H），4.38–4.15（m, 2H），3.29（s, 3H），1.84（s, 3H）。LC-MS（方法D）： $m/z = 235.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.340 30分。

【0494】

実施例27：5-ベンジル-N-（（4S,9aS）-5-オキソヘキサヒドロ-1H,3H-ピロロ[2,1-c][1,4]オキサゼピン-4-イル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化 1 2 9】



10

ステップ1：(2S)-2- {[(2S)-2- {[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} -3-メトキシ-3-オキソプロポキシ] メチル} ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの調製

20

三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (0.52 mL、4.25 mmol) を、2-メチル (2S)-アジリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジル (2.00 g、8.50 mmol) 及び N-Boc-L-プロリノール (6.85 g、34.03 mmol) の乾燥 CHCl_3 (20 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、 -30°C で添加した。溶液を室温で一晩放置し、次いで、 CH_2Cl_2 (20 mL) で希釈し、逆抽出により水 (3×10 mL) で洗浄した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し (シクロヘキサーン-ジエチルエーテル、50:50)、表題生成物 (3.30 g、89%) を無色油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.30 (m, 5H), 5.97-5.50 (m, 1H), 5.23-5.08 (m, 2H), 4.49 (br. s, 1H), 4.07-3.21 (m, 10H), 1.97-1.73 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 9H). LC-MS (方法A): m/z = 437.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1.18 分。

30

【0495】

ステップ2：(2S)-2- {[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} -3- [(2S)-ピロリジン-2-イルメトキシ] プロパン酸メチルの調製

(2S)-2- {[(2S)-2- {[(ベンジルオキシ) カルボニル] (メチル) アミノ} -3-メトキシ-3-オキソプロポキシ] メチル} ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (450 mg、1.03 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 及び TFA (5 mL) 溶液を 0°C で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を、K_P-NH修飾シリカにおけるカラムクロマトグラフィによって精製し (シクロヘキサーン-EtOAc、80:20~60:40、次いで、純MeOH)、表題化合物 (313 mg、90%) を無色油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.29 (m, 5H), 6.23 (br. s, 1H), 5.22-5.10 (m, 2H), 4.50 (br. s, 1H), 3.96 (dd, J = 9.9, 3.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (dd, J = 9.8, 3.3 Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.25 (dq, J = 4.5, 7.0 Hz, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.91-2.8

40

50

1 (m, 1H), 1.87–1.63 (m, 3H), 1.44–1.32 (m, 1H). LC-MS (方法A): $m/z = 337.3$ $[M+H]^+$, 0.49分。

【0496】

ステップ3: N-[(4S, 9aS)-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-4-イル]カルバミン酸ベンジルの調製

トリメチルアルミニウム溶液(ヘプタン中2M、0.56mL、1.12mmol)を、(2S)-2-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-3-[(2S)-ピロリジン-2-イルメトキシ]プロパン酸メチル(313mg、0.93mmol)のCH₂Cl₂(5mL)攪拌溶液に、-30℃で滴加した。溶液をそのままにして室温まで加温し、室温で1時間放置した。反応を0℃に冷却し、1N HCl水溶液(4.63mL、4.63mmol)及び水(5mL)を添加した。相を分離し、水性フラクションをCH₂Cl₂で2回抽出し、疎水性フリット(分相器)を通して濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し(CH₂Cl₂-MeOH、95:5)、表題化合物(217mg、77%)を無色油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45–7.29 (m, 5H), 5.73 (br. s, 1H), 5.14 (br. s, 2H), 4.41 (br. s, 1H), 4.18–3.89 (m, 3H), 3.82–3.58 (m, 2H), 3.54–3.19 (m, 2H), 2.18–2.04 (m, 1H), 1.97–1.83 (m, 1H), 1.81–1.64 (m, 1H), 1.56–1.39 (m, 1H). LC-MS (方法A): $m/z = 305.3$ $[M+H]^+$, 0.74分。

【0497】

ステップ4: (4S, 9aS)-4-アミノオクタヒドロピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オンの調製

パラジウム担持炭素(10%、75mg)を、N-[(4S, 9aS)-5-オキソオクタヒドロピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-4-イル]カルバミン酸ベンジル(215mg、0.71mmol)のMeOH(5mL)溶液に窒素雰囲気下で添加した。窒素の雰囲気水を水素の雰囲気で置き換え、反応物を15時間攪拌した。反応を、Celiteプラグを通した濾過によってクエンチし、十分なMeOHで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して表題化合物(116mg、96%)を得、これを次のステップにおいて直接使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.23–4.11 (m, 1H), 4.02 (dd, J=12.5, 1.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, J=12.8, 4.5 Hz, 1H), 3.80–3.68 (m, 2H), 3.64 (dd, J=4.4, 0.9 Hz, 1H), 3.41 (ddd, J=11.9, 10.4, 6.8 Hz, 1H), 3.23 (dd, J=12.7, 9.4 Hz, 1H), 2.18–2.08 (m, 1H), 2.00–1.87 (m, 1H), 1.86–1.68 (m, 1H), 1.57–1.44 (m, 1H). LC-MS (方法B): $m/z = 171.1$ $[M+H]^+$, 0.35分。

【0498】

ステップ5: 5-ベンジル-N-((4S, 9aS)-5-オキソヘキサヒドロ-1H, 3H-ピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

5-ベンジル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸(50mg、0.246mmol)及び(4S, 9aS)-4-アミノオクタヒドロピロロ[2, 1-c][1, 4]オキサゼピン-5-オン(42mg、0.246mmol)のCH₂Cl₂(2mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.107mL、0.49mmol)を添加した。反応混合物を10分間攪拌し、次いで、T3P溶液(EtOAc中50重量%、0.22mL、0.37mmol)を添加した。40分後、反応混合物を水

の添加によってクエンチし、2相を分離した。有機相を0.5N HCl溶液、飽和NaHCO₃溶液、及び塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し(CH₂Cl₂-MeOH、90:10~70:30)、表題化合物を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.40-7.17 (m, 5H), 4.72 (dd, J=6.9, 4.9 Hz, 1H), 4.33-4.03 (m, 5H), 3.84 (d, J=12.8 Hz, 1H), 3.75-3.62 (m, 1H), 3.43 (dt, J=6.8, 11.2 Hz, 1H), 3.31 (dd, J=12.8, 9.5 Hz, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.81-1.64 (m, 1H), 1.58-1.43 (m, 1H). LC-MS (方法A): m/z = 356.3 [M+H]⁺, 0.67分。

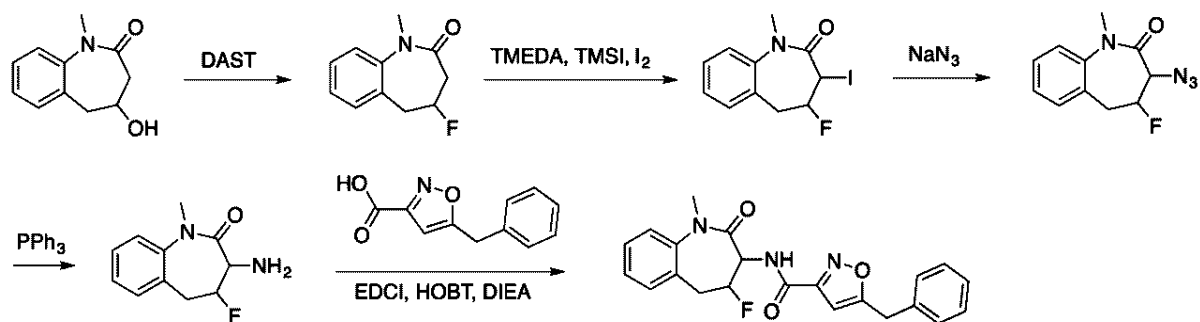
10

【0499】

実施例28及び29: 5-ベンジル-N-((3R, 4S)-4-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド及び5-ベンジル-N-((3S, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド(28); ならびに5-ベンジル-N-((3R, 4R)-4-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド及び5-ベンジル-N-((3S, 4S)-4-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド(29)

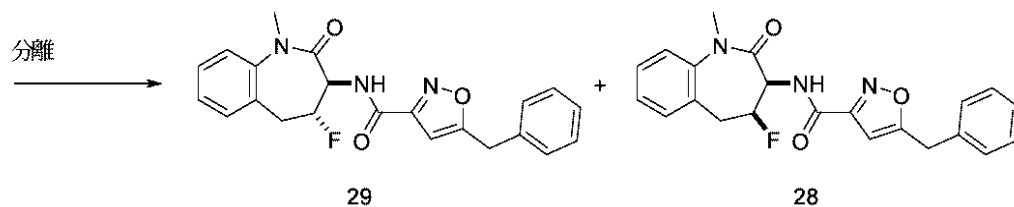
20

【化130】



30

【化131】



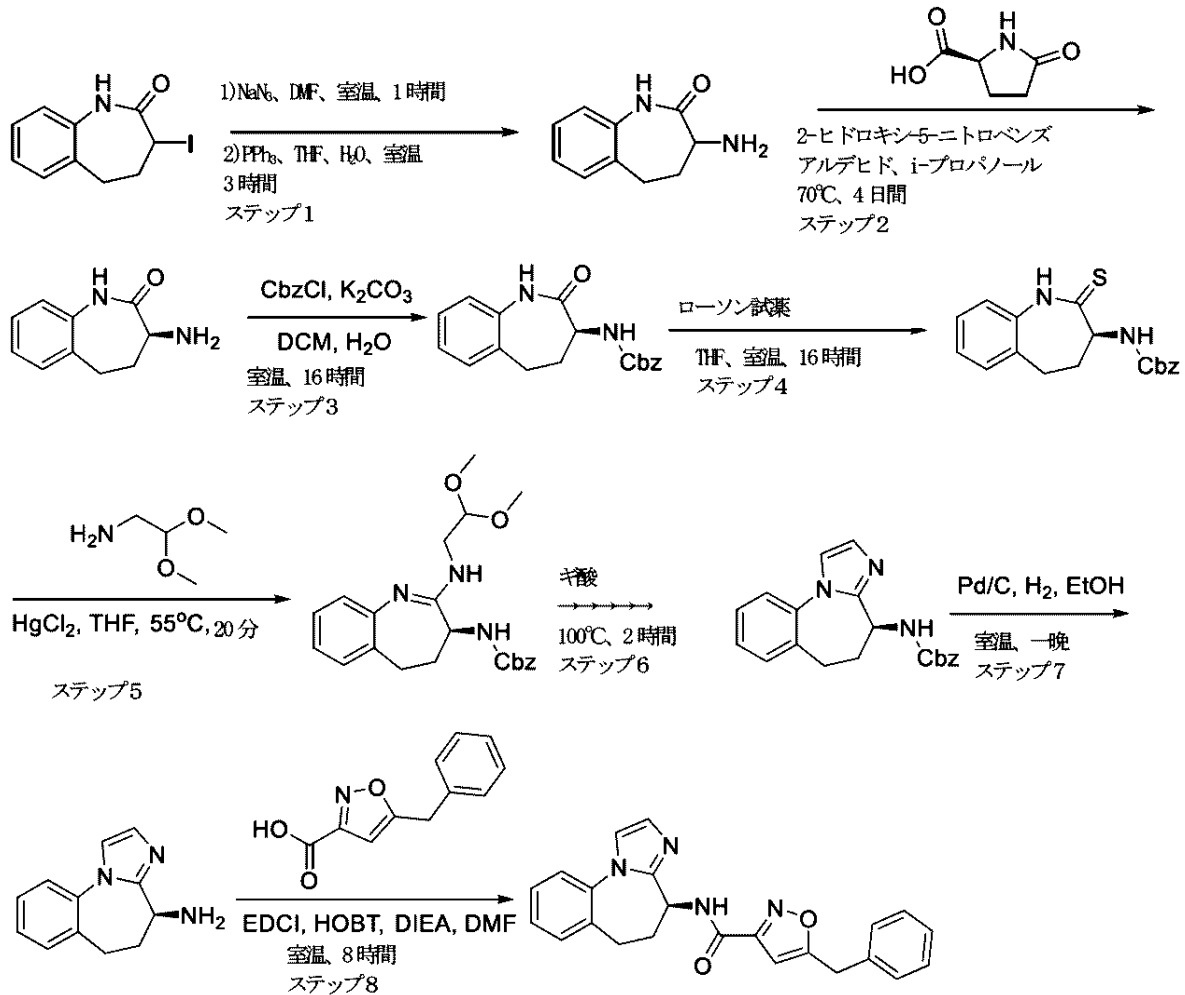
29

28

40

実施例30: (S)-5-ベンジル-N-(5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-a]アゼピン-4-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化 1 3 2】



ステップ1：3-アミノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-2-オンの調製

3-ヨード-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-2-オン (4.50 g, 15.7 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、アジ化ナトリウム (1.23 g, 18.8 mmol) を添加し、反応混合物を室温で攪拌した。析出物が30分後に形成された。反応混合物を水 (300 mL) で希釈した。さらなる固体が析出し、混合物をさらに10分間攪拌した。固体を濾過によって収集し、水 (20 mL) で洗浄し、真空中で乾燥した。粗生成物を、テトラヒドロフラン (30 mL) 及び水 (0.5 mL) に溶解した。トリフェニルホスフィン (4.50 g, 17.2 mmol) を添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。固体を濾過によって除去した。濾液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、表題化合物 (2.00 g, 72%) を白色固体として得た。LC-MS (方法E) : $m/z = 177.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 0.413分。

【0500】

ステップ2：(3S)-3-アミノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-2-オンの調製

70°Cにおける3-アミノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-2-オン (1.85 g, 11.0 mmol) のイソプロパノール (200 mL) 溶液に、L-ピログルタミン酸 (1.42 g, 11.0 mmol)、続いて、2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアルデヒド (0.06 g, 0.33 mmol) を添加した。反応混合物を70°Cで4日間攪拌した。室温に冷却後、固体を濾過によって収集し、イソプロパノールによって濯ぎ、濾液を水酸化アンモニウム (28%, 10 mL) によって塩基性化し

た。得られた溶液をジクロロメタン（ $4 \times 100 \text{ mL}$ ）によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して、表題化合物（ 0.91 g 、 49% ）を白色固体として得た。LC-MS（方法E）： $m/z = 177.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 0.421 分。

【0501】

ステップ3：N-（（3S）-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル）カルバミン酸ベンジルの調製

炭酸カリウム（ 2.00 g 、 15 mmol ）の水（ 4 mL ）溶液を、（3S）-3-アミノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-2-オン（ 0.5 g 、 3 mmol ）のジクロロメタン（ 30 mL ）溶液に添加し、次いで、クロロギ酸ベンジル（ 0.77 g 、 4.5 mmol ）を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物（ 0.87 g 、 99% ）を白色固体として得た。LC-MS（方法E）： $m/z = 311.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 0.838 分。

【0502】

ステップ4：N-（（3S）-2-スルファニリデン-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル）カルバミン酸ベンジルの調製

ローソン試薬（ 1.05 g 、 2.6 mmol ）を、N-（（3S）-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル）カルバミン酸ベンジル（ 0.80 g 、 2.6 mmol ）のテトラヒドロフラン（ 40 mL ）溶液に添加し、反応混合物を窒素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。析出物を濾過によって除去した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、水（ 50 mL ）で希釈し、酢酸エチル（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製表題化合物（ 0.82 g 、 98% ）を白色固体として得た。LC-MS（方法E）： $m/z = 349.1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 、 0.946 分。

【0503】

ステップ5：N-（（3S）-2-（（2, 2-ジメトキシエチル）アミノ）-4, 5-ジヒドロ-3H-1-ベンズアゼピン-3-イル）カルバミン酸ベンジルの調製

2, 2-ジメトキシエタンアミン（ 1.06 g 、 10.1 mmol ）を、N-（（3S）-2-スルファニリデン-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-3-イル）カルバミン酸ベンジル（ 0.81 g 、 2.5 mmol ）及び塩化第二水銀（ 0.89 g 、 3.3 mmol ）のテトラヒドロフラン（ 25 mL ）中の混合物に添加した。得られた混合物を 55°C で20分間加熱した。室温に冷却後、固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、水（ 20 mL ）で希釈し、ジクロロメタン（ $3 \times 100 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（ 0.89 g 、 90% ）を淡黄色固体として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 398.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 1.182 分。

【0504】

ステップ6：（5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-a]アゼピン-4-イル）カルバミン酸（S）-ベンジルの調製

N-（（3S）-2-（（2, 2-ジメトキシエチル）アミノ）-4, 5-ジヒドロ-3H-1-ベンズアゼピン-3-イル）カルバミン酸ベンジル（ 0.85 g 、 3 mmol ）のギ酸（ 8 mL 、 96% ）溶液を 100°C で2時間加熱した。黒色沈殿物を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、水（ 50 mL ）で希釈し、水性水酸化ナトリウム（ 1 N 、 30 mL ）によって塩基性化し、酢酸エチル（ $3 \times 50 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル/石油エーテル、 $1/3$ ）、表題化合物（ 0.68 g 、 95% ）を白色固体として得た。LC-MS（方法E）： $m/z = 334.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 0.671 分。

【0505】

ステップ7：(S)-5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-a]アゼピン-4-アミンの調製

(5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-a]アゼピン-4-イル)カルバミン酸(S)-ベンジル(0.68g、2mmol)のエタノール(20mL)溶液を、水素雰囲気下(2~3気圧)、パラジウム担持炭素(10%、0.5g)の存在下で一晩エージングした。反応混合物を、Celiteを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物(0.40g、99%)を黄色油として得た。LC-MS(方法C)：m/z=200.1[M+H]⁺、0.915分。

【0506】

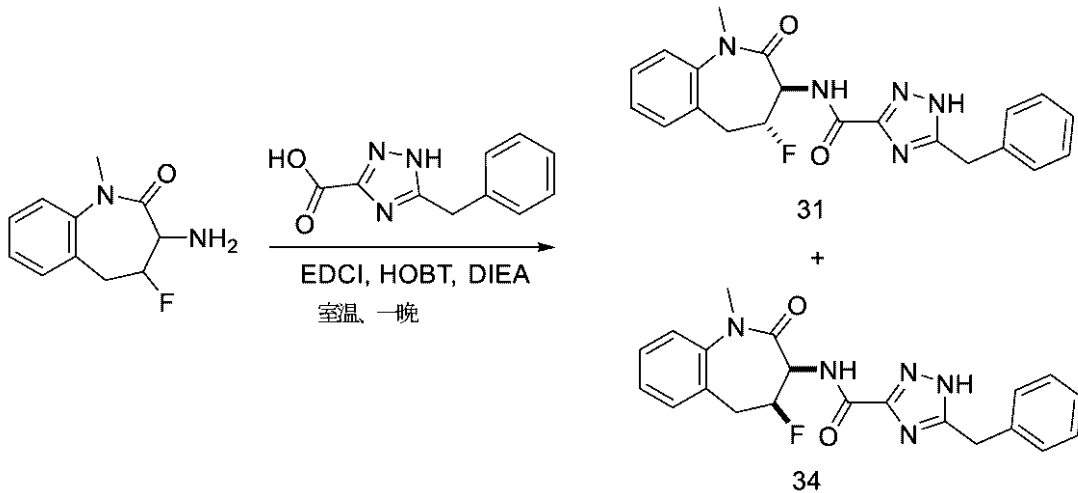
ステップ8：(S)-5-ベンジル-N-(5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-a]アゼピン-4-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム、Xbridge Prep C18 OBDカラム、5μm、19×150mm；移動相、水(0.1%ギ酸)及びACN(7分かけて45.0%のACN~70.0%)；検出器、UV254/220nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.40-7.21 (m, 6H), 6.96 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.80 (dd, J = 10.2, 7.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.72 (dd, J = 11.7, 6.0 Hz, 1H), 2.45-2.27 (m, 3H)。LC-MS(方法O)：m/z=385.0[M+H]⁺、1.587分。

【0507】

実施例31及び34：5-ベンジル-N-((3R,4R)-4-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び5-ベンジル-N-((3S,4S)-4-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(31)；ならびに5-ベンジル-N-((3R,4S)-4-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び5-ベンジル-N-((3S,4R)-4-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(34)

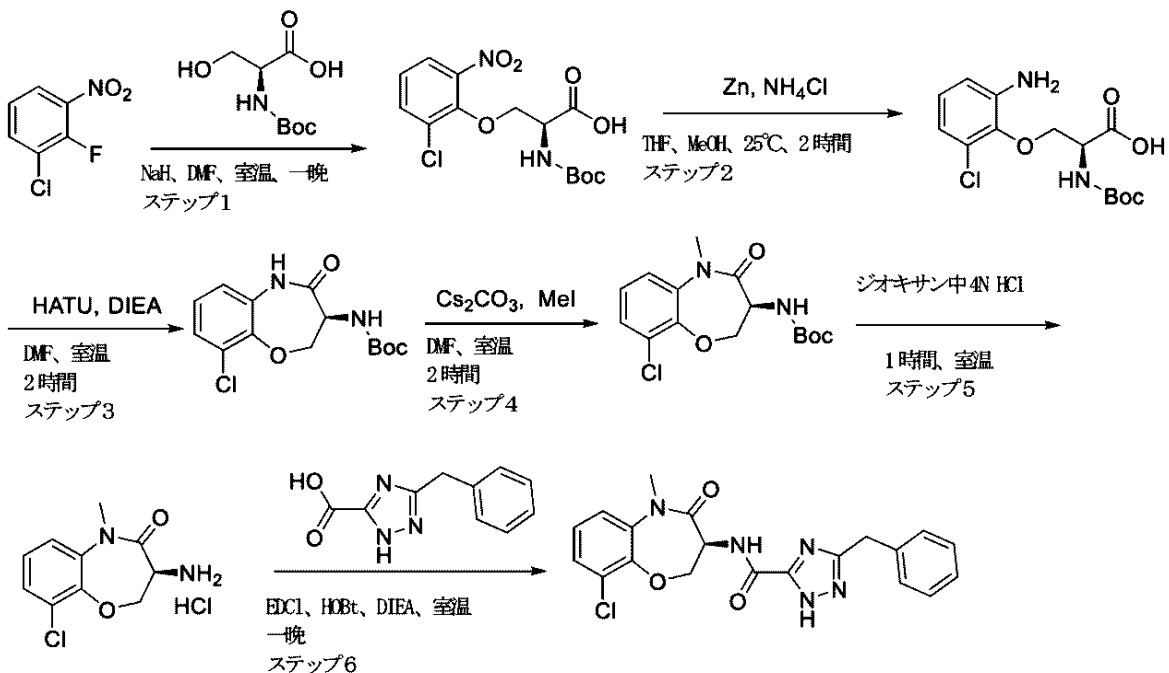
【化 1 3 3】



10

実施例 32：(S)-5-ベンジル-N-(9-クロロ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化 1 3 4】



20

30

ステップ1：(2S)-2-(((tert-ブトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(2-クロロ-6-ニトロフェノキシ)プロパン酸の調製

水素化ナトリウム(60%、0.39g、97.6mmol)を、窒素雰囲気下、(S)-2-(((tert-ブトキシ)カルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸(10.0g、48.8mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)溶液に添加した。0℃で2時間攪拌後、1-クロロ-2-フルオロ-3-ニトロベンゼン(8.6g、48.8mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、塩酸(0.5M、50mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、R_P-C18カラムを使用した逆相カラムクロマトグラフィによって精製し(アセトニトリル/水、7/3)、表題化合物(5.5g、31%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法G)：m/z=361.0[M+H]⁺、0.665分。

40

【0508】

ステップ2：(2S)-3-(2-アミノ-6-クロロフェノキシ)-2-(((tert-

50

r t-ブトキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸の調製

亜鉛(8.13 g、125 mmol)及び塩化アンモニウム(6.70 g、125 mmol)を、(2S)-2-((tert-ブトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(2-クロロ-6-ニトロフェキシ)プロパン酸(4.5 g、12.5 mmol)のメタノール/テトラヒドロフラン(100 mL、1/1)攪拌溶液に添加した。得られた混合物を25℃で2時間攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物(4 g、粗製)を白色固体として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC-MS(方法G): m/z = 331.0 [M+H]⁺、0.704分。

【0509】

ステップ3: N-((3S)-9-クロロ-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾオキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(1.1 g、2.91 mmol)及びエチルジイソプロピルアミン(0.94 g、7.26 mmol)を、(2S)-3-(2-アミノ-6-クロロフェキシ)-2-((tert-ブトキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸(0.80 g、2.42 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)攪拌溶液に添加した。室温で2時間攪拌後、反応混合物を水(50 mL)で希釈し酢酸エチル(3×40 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/6)、表題化合物(0.18 g、24%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法G): m/z = 313.0 [M+H]⁺、1.006分。

【0510】

ステップ4: N-((3S)-9-クロロ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾオキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

ヨードメタン(82 mg、0.58 mmol)を、N-((3S)-9-クロロ-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾオキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(180 mg、0.58 mmol)及び炭酸セシウム(188 mg、0.58 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中の攪拌混合物に滴加した。室温で2時間攪拌後、反応混合物を水(50 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/6)、表題化合物(120 mg、64%)を白色固体として得た。LC-MS(方法G): m/z = 327.0 [M+H]⁺、1.045分。

【0511】

ステップ5: (3S)-3-アミノ-9-クロロ-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾオキサゼピン-4-オン塩酸塩の調製

N-((3S)-9-クロロ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾオキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(120 mg、0.37 mmol)を塩化水素のジオキサン溶液(4 M、10 mL)に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮して、表題化合物(83 mg、粗製)を白色固体として得た。LC-MS(方法G): m/z = 227.0 [M+H]⁺、0.772分。

【0512】

ステップ6: (S)-5-ベンジル-N-(9-クロロ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム、Xb

10

20

30

40

50

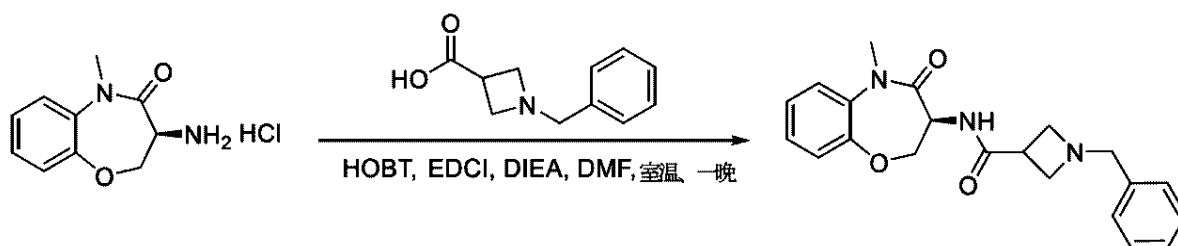
ridge Phenyl OBDカラム、 $5\mu\text{m}$ 、 $19\times 150\text{mm}$ ；移動相、水（ 10mmol/L NH_4HCO_3 ）及びACN（7分かけて50.0%ACN～70.0%）；検出器、UV254&220nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz, CD_3OD ） δ 7.44–7.20（m, 8H），4.98（dd, $J = 15.2, 10.0$ Hz, 1H），4.68（dd, $J = 13.2, 10.0$ Hz, 1H），4.46（dd, $J = 15.2, 13.2$ Hz, 1H），4.17（s, 2H），3.42（s, 3H）。LC-MS（方法Q）： $m/z = 412.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.336分。

【0513】

10

実施例33：（S）-1-ベンジル-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）アゼチジン-3-カルボキサミド

【化135】



20

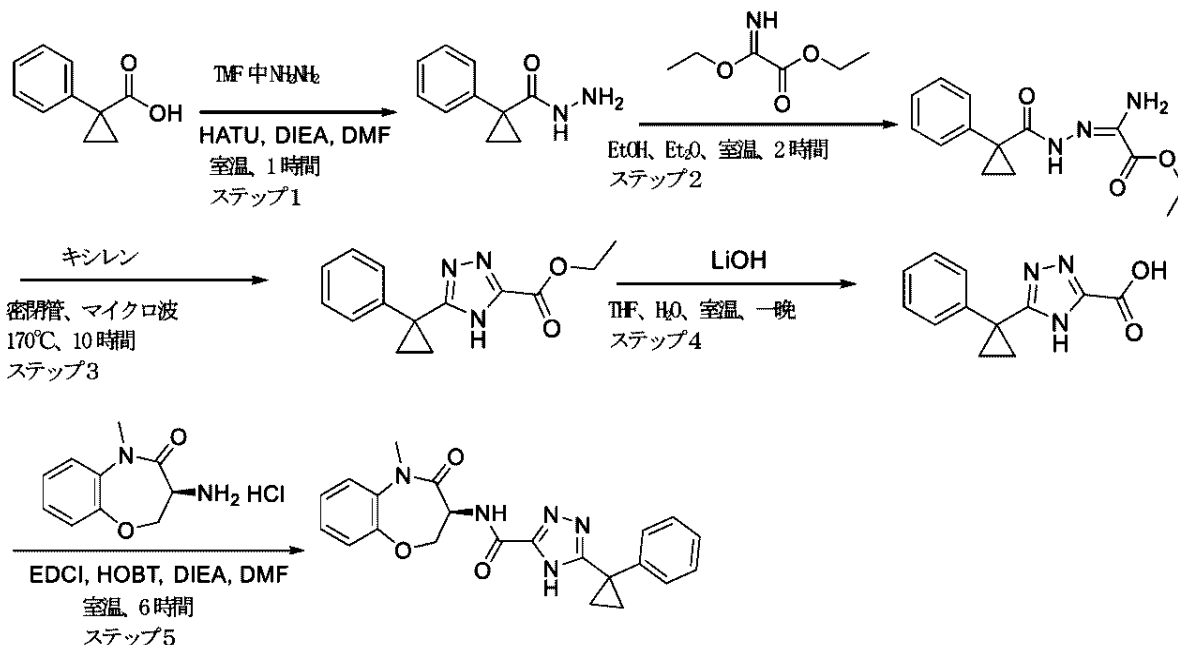
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム、Xbridge Prep C18 OBDカラム、 $5\mu\text{m}$ 、 $19\times 150\text{mm}$ ；移動相、水（ 10mmol/L NH_4HCO_3 ）及びACN（7分かけて30.0%ACN～60.0%）；検出器、UV254&220nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（300 MHz, CDCl_3 ） δ 7.29（s, 4H），7.19（m, 4H），7.06（d, $J = 6.9$ Hz, 1H），4.95–4.80（m, 1H），4.67（dd, $J = 9.6, 7.5$ Hz, 1H），4.14（dd, $J = 11.1, 9.6$ Hz, 1H），3.65（s, 2H），3.57（s, 2H），3.51（s, 3H），3.34（m, 2H），3.22–3.02（m, 1H）。LC-MS（方法O）： $m/z = 365.9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.215分。

30

【0514】

実施例35：（S）-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-5-（1-フェニルシクロプロピル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化 1 3 6】



10

ステップ1：1-フェニルシクロプロパン-1-カルボヒドラジドの調製

ヒドラジンのテトラヒドロフラン（1 M、30 mL）溶液を、1-フェニルシクロプロパン-1-カルボン酸（0.48 g、3.00 mmol）、2-（7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（1.37 g、3.60 mmol）及びエチルジイソプロピルアミン（1.16 g、8.98 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）溶液に添加した。室温で1時間攪拌後、反応混合物を水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／2）、表題化合物（0.53 g、98%）を黄色油として得た。LC-MS（方法R：m/z = 177.2 [M+H]⁺、0.670分）。

20

【0515】

30

ステップ2：2-アミノ-2-（（（1-フェニルシクロプロピル）ホルムアミド）イミノ）酢酸エチルの調製

2-エトキシ-2-イミノ酢酸エチル（452 mg、3.11 mmol）を、1-フェニルシクロプロパン-1-カルボヒドラジド（528 mg、3.00 mmol）のエタノール／エーテル（12 mL、1／3）攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。黄色固体を濾過によって収集し、表題化合物（300 mg、36%）を得た。LC-MS（方法S：m/z = 276.2 [M+H]⁺、0.663分）。

【0516】

40

ステップ3：5-（（1-フェニルシクロプロピル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルの調製

2-アミノ-2-（（（1-フェニルシクロプロピル）ホルムアミド）イミノ）酢酸エチル（275 mg、1.00 mmol）のキシレン（10 mL）溶液をマイクロ波放射線によって170°Cで10時間照射した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／4）、表題化合物（100 mg、39%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法C）：m/z = 258.1 [M+H]⁺、1.641分。

【0517】

ステップ4：5-（（1-フェニルシクロプロピル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸の調製

水酸化リチウム（28 mg、1.17 mmol）の水（1 mL）溶液を、5-（（1-フェ

50

ェニルシクロプロピル) - 4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル (100mg、0.39mmol) のテトラヒドロフラン (3mL) 溶液中に添加し、得られる混合物を室温で一晩攪拌した。水性塩酸 (1N、20mL) によってpHを6~7に調整した後、反応混合物を酢酸エチル (3×10mL) によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (90mg、粗製) を黄色固体として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC-MS (方法R) : m/z = 230.2 [M+H]⁺、0.530分。

【0518】

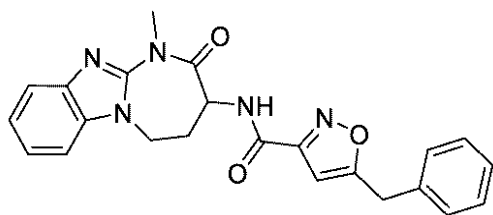
ステップ5 : (S) - N - (5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) - 5- (1-フェニルシクロプロピル) - 4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件 : カラム、Xbridge Phenyl OBDカラム、5μm、19×150mm ; 移動相、水 (10mmol/L NH₄HCO₃) 及びACN (7分かけて50.0% ACN~70.0%) ; 検出器、UV254 & 220nm ; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.44-7.20 (m, 9H), 4.99 (dd, J = 11.6、7.6 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 9.6、7.6 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 11.6、10.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.46-1.29 (m, 2H). LC-MS (方法D) : m/z = 404.1 [M+H]⁺、1.966分。

【0519】

実施例36 : 5-ベンジル-N- (1-メチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [4, 5] イミダゾ [1, 2-a] [1, 3] ジアゼピン-3-イル) イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化137】



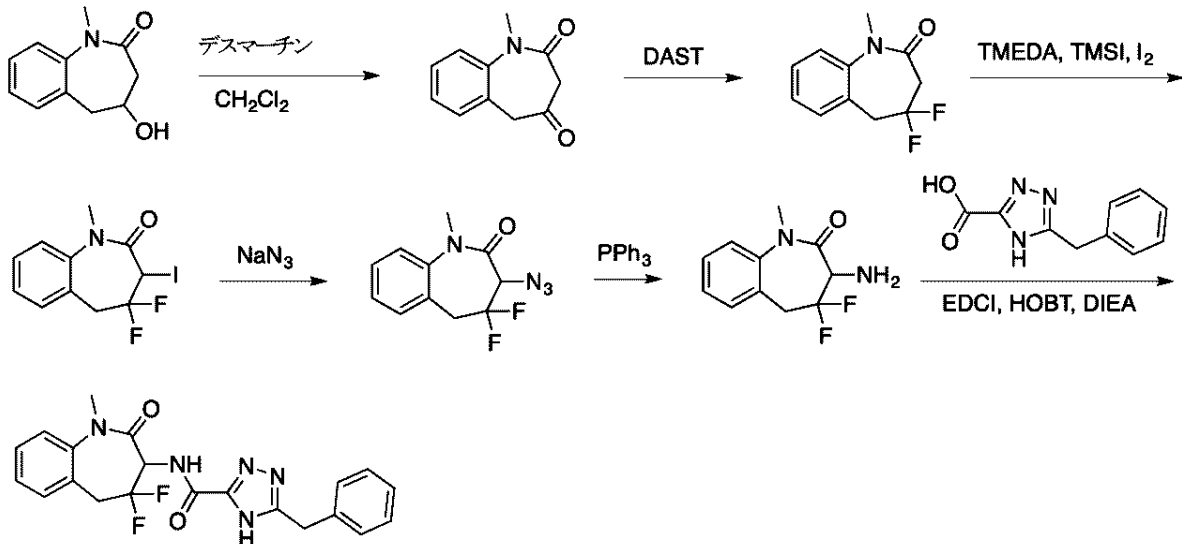
実施例37 : (R) - 5-ベンジル-N- (4, 4-ジフルオロ-1-メチル-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-3-イル) - 4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド

10

20

30

【化 1 3 8】

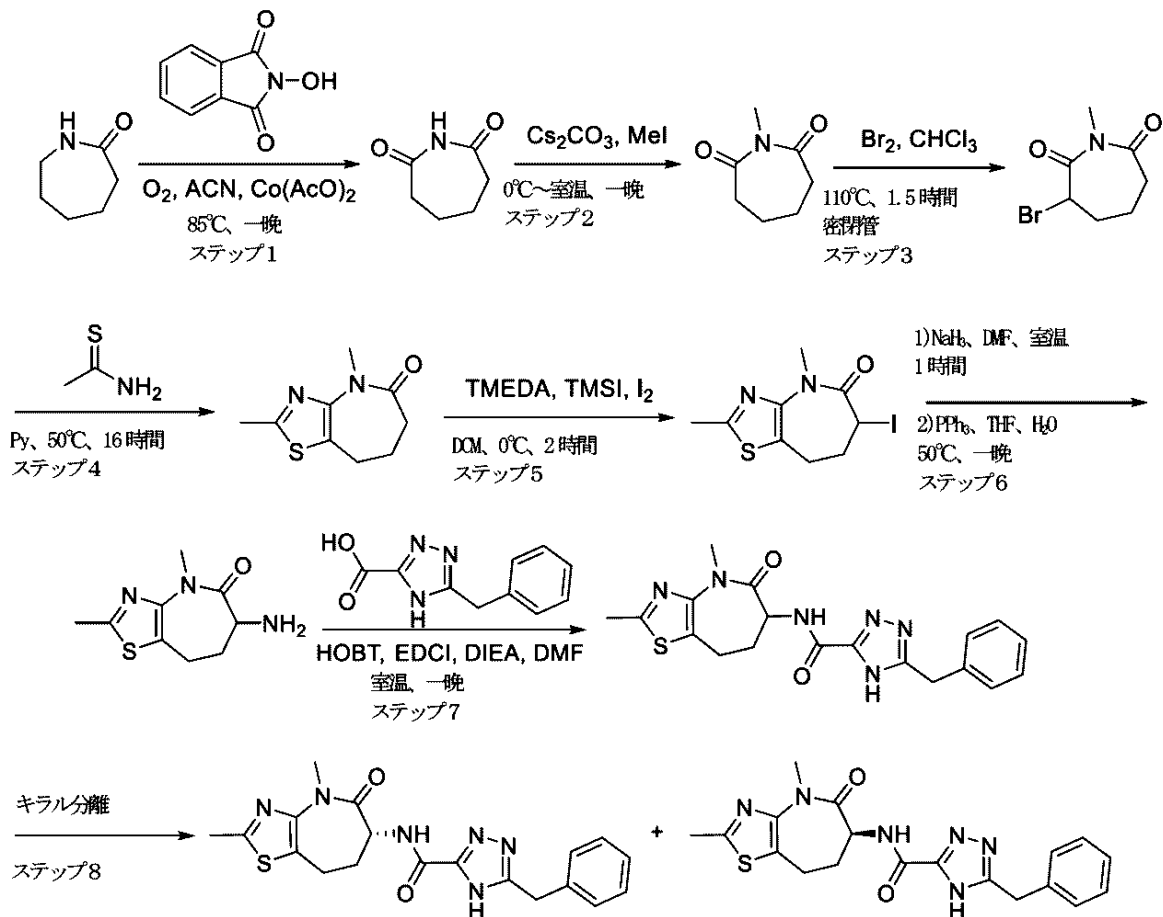


10

実施例 38A 及び 38B: (S)-5-ベンジル-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-b]アゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び (R)-5-ベンジル-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-b]アゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

20

【化 1 3 9】



30

40

ステップ 1: アゼパン-2,7-ジオンの調製

アゼパン-2-オン (11.3 g、100 mmol)、2-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン (1.63 g、10 mmol)、及び酢酸コバルト (88.5 mg、0

50

． 5 mmol) のアセトニトリル (100 mL) 中の攪拌溶液に、酸素 (バルーン) を流した。反応混合物を酸素雰囲気下 85 °C で一晩加熱した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル / 石油エーテル、1 / 3)、表題化合物 (3.70 g、29.1%) を白色固体として得た。LC-MS (方法 C) : $m/z = 128.2$ [M+H]⁺、0.683 分。

【0520】

ステップ 2 : 1-メチルアゼパン-2, 7-ジオンの調製

ヨードメタン (1.68 g、11.8 mmol) を、アゼパン-2, 7-ジオン (1.50 g、11.8 mmol) 及び炭酸セシウム (3.85 g、5.0 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 中の攪拌混合物に 0 °C で滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水 (50 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル / 石油エーテル、1 / 4)、表題化合物 (1.1 g、66.1%) を黄色油として得た。LC-MS (方法 C) : $m/z = 142.1$ [M+H]⁺、0.863 分。

【0521】

ステップ 3 : 3-ブロモ-1-メチルアゼパン-2, 7-ジオンの調製

臭素 (632 mg、4.00 mmol) を、1-メチルアゼパン-2, 7-ジオン (564 mg、4.0 mmol) のクロロホルム (10 mL) 攪拌溶液に添加した。反応混合物を密閉管において 110 °C で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を高真空下で濃縮して、表題化合物 (600 mg、粗製) を褐色油として得た。LC-MS (方法 C) : $m/z = 220.1$ [M+H]⁺、0.940 分。

【0522】

ステップ 4 : 2, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-チアゾロ [4, 5-b] アゼピン-5 (6H)-オンの調製

エタンチオアミド (300 mg、4.0 mmol) を 3-ブロモ-1-メチルアゼパン-2, 7-ジオン (600 mg、4.0 mmol) のピリジン (10 mL) 溶液に添加した。反応混合物を 50 °C で 16 時間攪拌し、水 (20 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル / 石油エーテル、1 / 4)、表題化合物 (70 mg、9%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法 C) : $m/z = 197.1$ [M+H]⁺、0.981 分。

【0523】

ステップ 5 : 6-ヨード-2, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-チアゾロ [4, 5-b] アゼピン-5 (6H)-オンの調製

N¹, N¹, N², N²-テトラメチルエタン-1, 2-ジアミン (124 mg、1.07 mmol) を、2, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-チアゾロ [4, 5-b] アゼピン-5 (6H)-オン (70 mg、0.36 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 攪拌溶液に 0 °C で添加し、続いて、ヨードトリメチルシラン (214 mg、1.07 mmol) を添加した。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。ヨウ素 (137.2 mg、0.54 mmol) を添加した後、反応混合物を 0 °C でさらに 2 時間攪拌し、水性チオ硫酸ナトリウム (5%、15 mL) でクエンチした。得られた溶液をさらに 15 分間攪拌し、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、表題化合物 (61 mg、粗製) を黄色固体として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC-MS (方法 R) : $m/z = 323.2$ [M+H]⁺、0.820 分。

【0524】

ステップ 6 : 6-アミノ-2, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-チアゾロ [4, 5-b] アゼピン-5 (6H)-オンの調製

6-ヨード-2, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-チアゾロ[4, 5-b]アゼピン-5(6H)-オン(61mg, 0.19mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液に、アジ化ナトリウム(37.1mg, 0.57mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン(3mL)及び水(1mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(149.3mg, 0.57mmol)を少しずつ添加した。反応混合物を50℃で一晩攪拌し、水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して(メタノール/ジクロロメタン、1/10)、表題化合物(33mg, 83%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 212.1$ $[M+H]^+$ 、0.735分。

10

【0525】

ステップ7: 5-ベンジル-N-(2, 4-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4, 5-b]アゼピン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: Xbridge Prep C18、19×150mm、5 μ m; 移動相: 相A: 水(10mmol/L NH_4HCO_3); 相B: ACN(12分で20%~80%); 検出器: UV220&254nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。LC-MS(方法R): $m/z = 397.1$ $[M+H]^+$ 、1.095分。

20

【0526】

ステップ8: (R)-5-ベンジル-N-(2, 4-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4, 5-b]アゼピン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド(第1溶出異性体)及び(S)-5-ベンジル-N-(2, 4-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4, 5-b]アゼピン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド(第2溶出異性体)の調製

5-ベンジル-N-(2, 4-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4, 5-b]アゼピン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド(24mg, 0.06mmol)のエナンチオマーを、以下の条件: カラム: Chiralpak IA、2×25cm、5 μ m; 移動相A: ヘキサン、移動相B: EtOH; 流量: 15mL/分; 勾配: 17.5分かけて50%のB~50%のB; UV220&254nm; RT1: 10.18分; RT2: 15.13分; を用いて分取キラルHPLCによって分離し、表題化合物を得た:

30

【0527】

実施例38B(第1溶出異性体): ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.36-7.25 (m, 5H), 4.73-4.69 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.73-2.64 (m, 4H), 2.36-2.27 (m, 1H). LC-MS(方法D): $m/z = 397.1$ $[M+H]^+$ 、1.623分。

40

【0528】

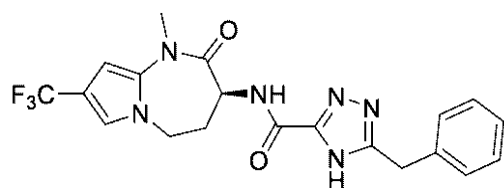
実施例38A(第2溶出異性体): ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.36-7.24 (m, 5H), 4.73-4.68 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.06-2.87 (m, 2H), 2.73-2.63 (m, 4H), 2.36-2.27 (m, 1H). LC-MS(方法D): $m/z = 397.1$ $[M+H]^+$ 、1.623分。

【0529】

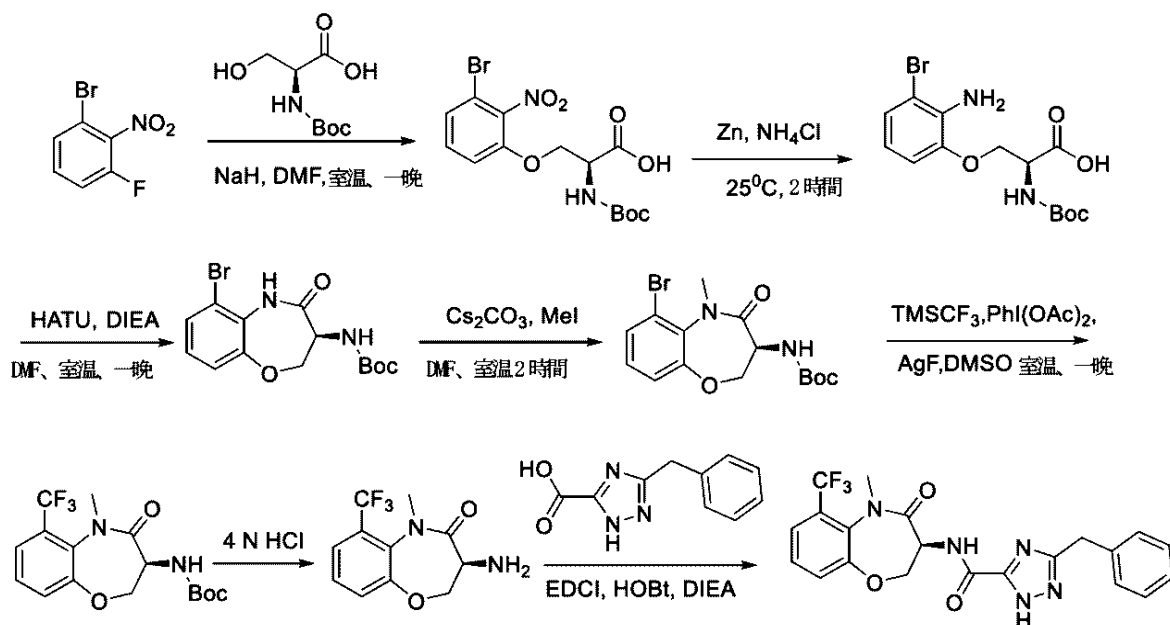
実施例39: (S)-5-ベンジル-N-(1-メチル-2-オキソ-8-(トリフル

50

オロメチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[1, 2-a][1, 3]ジアゼピン-3-イル) - 4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド
【化140】



実施例40: (S)-5-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-6-(トリフルオロメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド
【化141】



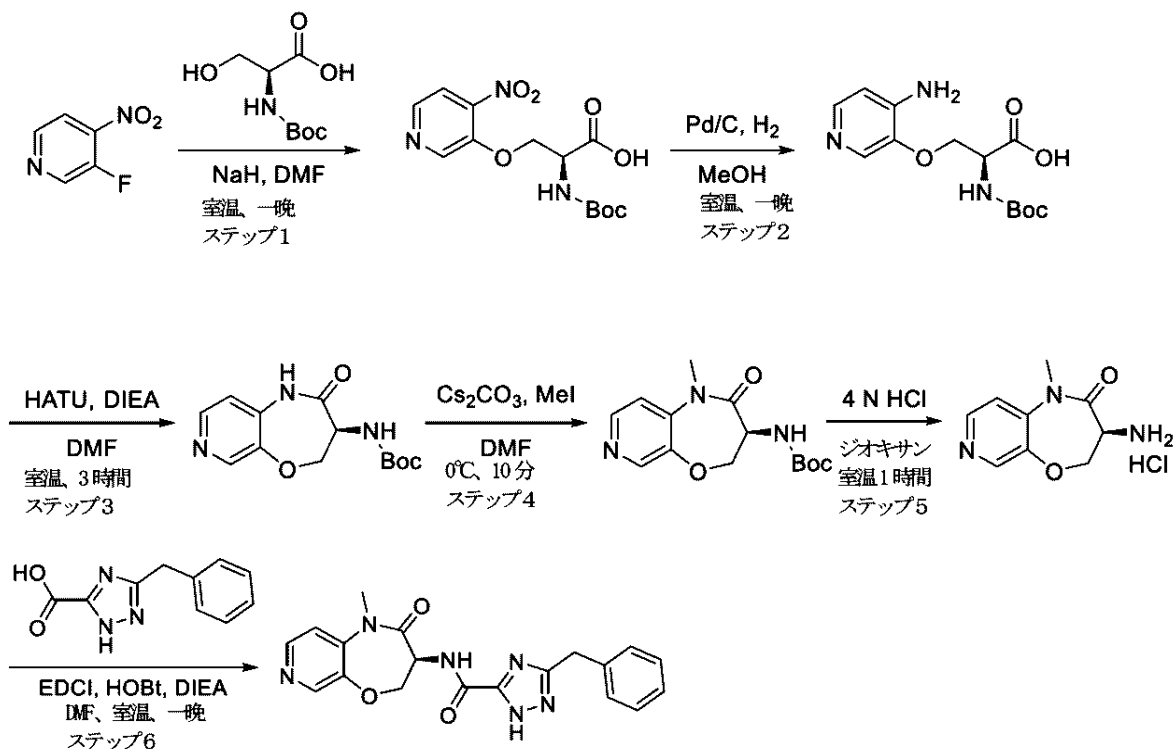
実施例41: (S)-5-ベンジル-N-(1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[3, 4-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド

10

20

30

【化 1 4 2】



ステップ1: (2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-((4-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)プロパン酸の調製

水素化ナトリウム(60%、1.92g、80.1mmol)を、(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシプロパン酸(8.21g、40.0mmol)のジメチルホルムアミド(30mL)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下0℃で添加した。0℃で2時間攪拌後、3-フルオロ-4-ニトロピリジン(5.52g、40.0mmol)のジメチルホルムアミド(10mL)溶液を滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水(10mL)の添加によってクエンチし、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、RP-C18カラムを使用した逆相CombiFlashによって精製して(アセトニトリル/水、1/4)、表題化合物(2.41g、18%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法S): m/z = 328.1 [M+H]⁺、0.829分。

【0530】

ステップ2: (2S)-3-((4-アミノピリジン-3-イル)オキシ)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸の調製

メタノール(20mL)中、(2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-((4-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)プロパン酸(2.41g、7.34mmol)を、水素雰囲気下(2~3気圧)、パラジウム担持炭素(10%、345mg)の存在下で、室温で一晩エージングした。反応混合物を、Celiteを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物(1.8g、83%)を黄色固体として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC-MS(方法S): m/z = 298.1 [M+H]⁺、0.601分。

【0531】

ステップ3: N-((3S)-2-オキソ-1H, 2H, 3H, 4H-ピリド[3, 4-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(1.5g、4.04mmol)及びエチル

10

20

30

40

50

ジイソプロピルアミン (1.30 g、10.1 mmol) を、(2S)-3-((4-アミノピリジン-3-イル)オキシ)-2-(((tert-ブトキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸 (1.01 g、3.37 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (13 mL) 攪拌溶液に添加した。室温で3時間攪拌後、反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィによって精製し (メタノール/ジクロロメタン、1/10)、表題化合物 (0.4 g、83%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法S) : m/z = 280.1 [M+H]⁺、0.604分。

【0532】

ステップ4 : N-((3S)-1-メチル-2-オキソ-1H, 2H, 3H, 4H-ピリド[3, 4-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

ヨードメタン (203 mg、1.43 mmol) を、N-((3S)-2-オキソ-1H, 2H, 3H, 4H-ピリド[3, 4-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (400 mg、1.43 mmol) 及び炭酸セシウム (467 mg、1.43 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (7 mL) 中の混合物に滴加した。0℃で10分間攪拌後、反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/3)、表題化合物 (300 mg、72%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法S) : m/z = 294.1 [M+H]⁺、0.650分。

【0533】

ステップ5 : (3S)-3-アミノ-1-メチル-1H, 2H, 3H, 4H-ピリド[3, 4-b][1, 4]オキサゼピン-2-オン塩酸塩の調製

塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (4M、5 mL、20 mmol) を、N-((3S)-1-メチル-2-オキソ-1H, 2H, 3H, 4H-ピリド[3, 4-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (300 mg、1.02 mmol) の1, 4-ジオキサン (7 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮して、表題化合物 (215 mg、92%) を白色固体として得た。LC-MS (方法S) : m/z = 194.1 [M+H]⁺、0.184分。

【0534】

ステップ6 : (S)-5-ベンジル-N-(1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[3, 4-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

(3S)-3-アミノ-1-メチル-1H, 2H, 3H, 4H-ピリド[3, 4-b][1, 4]オキサゼピン-2-オン塩酸塩 (115 mg、0.50 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を、5-ベンジル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 (102 mg、0.50 mmol)、エチルジイソプロピルアミン (129 mg、1.00 mmol)、N¹-(エチルイミノ)メチレン-N³, N³-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン塩酸塩 (115 mg、0.60 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (92 mg、0.60 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：X Bridge Prep C18 OBDカラム 19×150 mm 5 μm；移動相A：水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流量：30 mL/分；勾配：10分かけて15%のB～45%のB；254 nm；を用いて分取HPLCにより精製した。収集したフラクションを合わせ、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.34 (s, 1H), 8.54-8.46 (m, 2H), 8.06 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 5H),

10

20

30

40

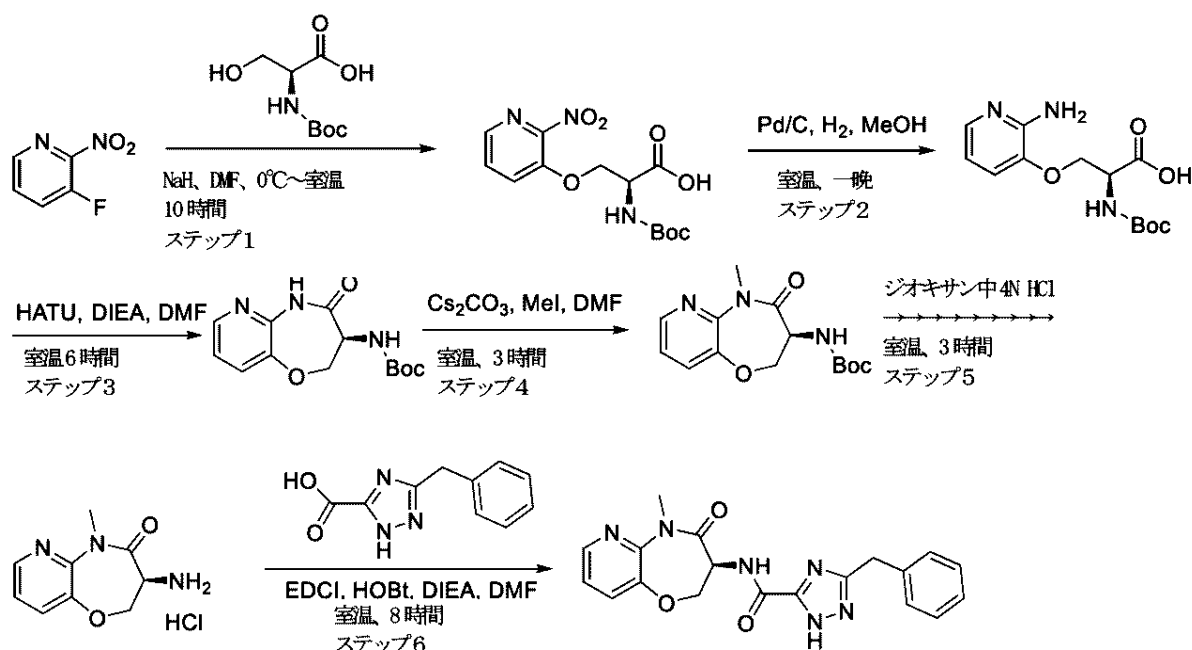
50

7.16 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.77 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 11.6, 10.0$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.46 (s, 3H). LC-MS (方法T): $m/z = 379.2$ [$M+H$]⁺, 0.888分。

【0535】

実施例42: (S)-5-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化143】



ステップ1: (2S)-2-((tert-ブトキシ)カルボニル)アミノ-3-((2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)プロパン酸の調製

水素化ナトリウム(60%, 2g, 50mmol)を、(2S)-2-((tert-ブトキシ)カルボニル)アミノ-3-ヒドロキシプロパン酸(5g, 25.0mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(100mL)攪拌溶液中に添加した。得られた混合物を0℃で2時間攪拌した。3-フルオロ-2-ニトロピリジン(3.6g, 25.3mmol)を添加し、反応混合物を室温でさらに8時間攪拌した後、塩酸(3N, 5mL)でクエンチした。塩酸(3N, 20mL)によってpHを3~4に調整した後、得られた混合物を酢酸エチル(3×100mL)によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を、RP-C18カラムによる逆相クロマトグラフィーによって精製して(アセトニトリル/水、1/2)、表題化合物(3.2g, 39%)を淡黄色油として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 272.1$ [$M+H-(t-BuO)$]⁺, 1.269分。

【0536】

ステップ2: (2S)-3-((2-アミノピリジン-3-イル)オキシ)-2-((tert-ブトキシ)カルボニル)アミノプロパン酸の調製

メタノール(20mL)中、(2S)-2-((tert-ブトキシ)カルボニル)アミノ-3-((2-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)プロパン酸(0.45g, 1.4mmol)を、水素雰囲気下(2~3気圧)、パラジウム担持炭素(10%, 0.5g)の存在下で、室温で一晩エージングした。反応混合物を、Celiteを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物(0.32g, 78%)を黄色油として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 298.1$ [$M+H$]⁺, 0.982分。

【0537】

10

20

30

40

50

ステップ3：N-((3S)-4-オキソ-2H, 3H, 4H, 5H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

N, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(0.73g、1.92mmol)及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.25g、1.93mmol)を、(2S)-3-((2-アミノピリジン-3-イル)オキシ)-2-((tert-ブトキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸(0.45g、1.51mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)攪拌溶液に添加した。室温で6時間攪拌後、反応混合物を水(20mL)の添加によってクエンチし、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィによって精製し(メタノール/ジクロロメタン、1/10)、表題化合物(0.11g、26%)を白色固体として得た。LC-MS(方法C): m/z = 280.1 [M+H]⁺、1.248分。

10

【0538】

ステップ4：N-((3S)-5-メチル-4-オキソ-2H, 3H, 4H, 5H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

ヨードメタン(50mg、0.35mmol)を、N-((3S)-4-オキソ-2H, 3H, 4H, 5H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(100mg、0.36mmol)及び炭酸セシウム(120mg、0.36mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)攪拌溶液に滴加した。室温で3時間攪拌後、反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(メタノール/ジクロロメタン、1/10)、表題化合物(90mg、86%)を白色固体として得た。LC-MS(方法C): m/z = 294.1 [M+H]⁺、1.333分。

20

【0539】

ステップ5：(3S)-3-アミノ-5-メチル-2H, 3H, 4H, 5H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-4-オン塩酸塩の調製

N-((3S)-5-メチル-4-オキソ-2H, 3H, 4H, 5H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(90mg、0.31mmol)を、塩化水素のジオキサン溶液(4M、10mL)に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、表題化合物(65mg、93%)を白色固体として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC-MS(方法C): m/z = 194.1 [M+H]⁺、0.847分。

30

【0540】

ステップ6：(S)-5-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

(3S)-3-アミノ-5-メチル-2H, 3H, 4H, 5H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-4-オン塩酸塩(55mg、0.24mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を、5-ベンジル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸(80mg、0.40mmol)、1-ヒドロキシーベンゾトリアゾール(70mg、0.53mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(100mg、0.52mmol)及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン(160mg、1.21mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)攪拌溶液に添加した。室温で8時間攪拌後、反応混合物を水(20mL)の添加によってクエンチし、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、以下の条件：カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、5µm、1

40

50

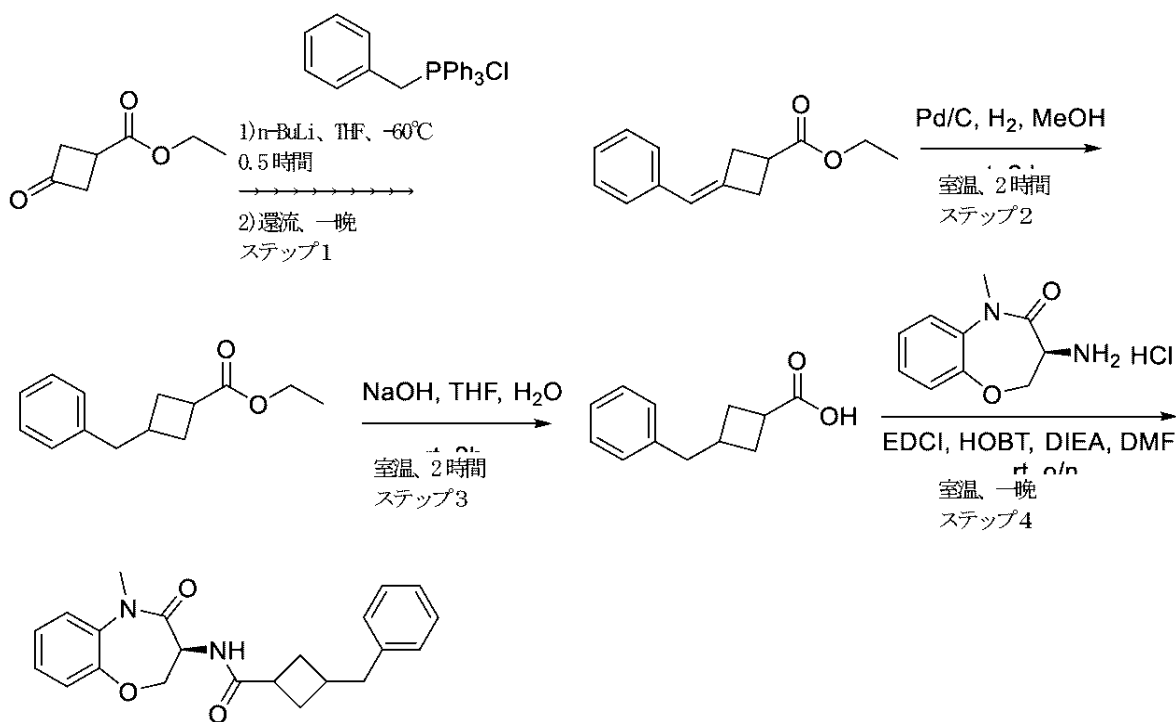
9×150mm; 移動相、水(0.1%ギ酸)及びACN(7分かけて30.0%ACN~60.0%); 検出器、UV254&220nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.45 (s, 1H), 8.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 4.8、1.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.37-7.21 (m, 6H), 4.92-4.82 (m, 1H), 4.73 (dd, J = 11.4、9.6 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 9.6、7.5 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.37 (s, 3H). LC-MS (方法D): m/z = 379.1 [M+H]⁺, 1.611分。

10

【0541】

実施例43: 3-ベンジル-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[*b*][1,4]オキサゼピン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド

【化144】



20

30

ステップ1: 3-(フェニルメチリデン)シクロブタン-1-カルボン酸エチルの調製
n-ブチリチウムのヘキサン(2.5M、3.4mL、8.5mmol)溶液を、塩化ベンジルトリフェニルホスホニウム(3.3g、8.5mmol)の無水テトラヒドロフラン(50mL)懸濁液に、-60℃で滴加した。得られた混合物を-60℃で0.5時間攪拌し、次いで室温まで加温させた。3-オキソシクロブタンカルボン酸エチル(1.2g、8.5mmol)を添加し、反応混合物を加熱還流し、一晩攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を水(50mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィによって精製し(酢酸エチル/石油エーテル、1/20)、表題化合物(0.14g、8%)を淡黄色油として得た。LC-MS (方法S): m/z = 217.2 [M+H]⁺, 1.144分。

40

【0542】

ステップ2: 3-ベンジルシクロブタン-1-カルボン酸エチルの調製:

エタノール(5mL)中の3-(フェニルメチリデン)シクロブタン-1-カルボン酸エチル(130mg、0.6mmol)を、水素雰囲気下、パラジウム担持炭素(10%、15mg)の存在下で水素化した。室温で2時間攪拌後、反応混合物を、Celite

50

を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物（100mg、粗製）を黄色油として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC-MS（方法S）： $m/z = 219.3$ $[M+H]^+$ 、1.160分。

【0543】

ステップ3：3-ベンジルシクロブタン-1-カルボン酸の調製：

水酸化ナトリウム（60mg、1.5mmol）の水（1mL）溶液を3-ベンジルシクロブタン-1-カルボン酸エチル（100mg、0.5mmol）のテトラヒドロフラン（3mL）溶液中に添加した。室温で2時間攪拌後、反応混合物を水（10mL）で希釈し、水性塩酸（3N、10mL）によってpH=3に調整し、酢酸エチル（3×10mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製表題化合物（85mg、97%）を黄色油として得た。LC-MS（方法I）： $m/z = 190.9$ $[M+H]^+$ 、0.954分。

10

【0544】

ステップ4：3-ベンジル-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)シクロブタン-1-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム、Xbridge Prep C18 OBDカラム、5 μ m、19×150mm；移動相、水（0.05% $NH_3 \cdot H_2O$ ）、ACN（7分かけて25% ACN～55%のB）；検出器、UV254&220nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。

20

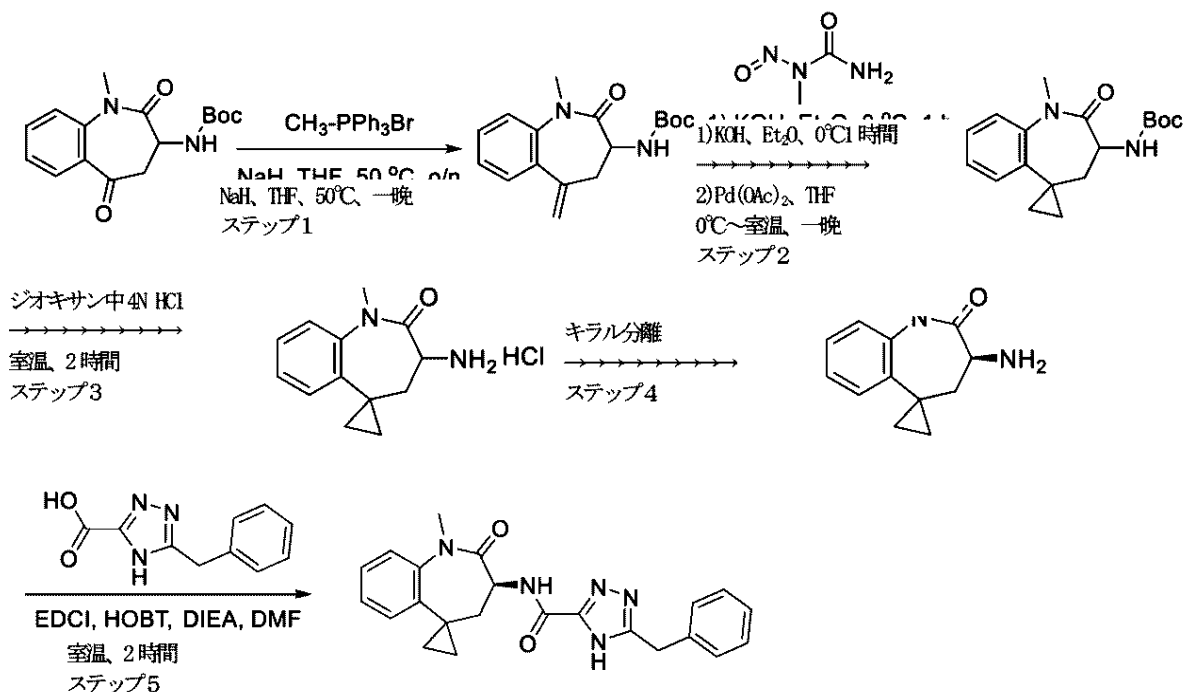
^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$ ） δ 7.29–7.13（m, 9H），6.41（d, $J = 6.0$ Hz, 1H），4.93–4.86（m, 1H），4.69（t, $J = 7.6$ Hz, 1H），4.12（t, $J = 10.0$ Hz, 1H），3.44（s, 3H），2.88–2.69（m, 3H），2.48（q, $J = 7.6$ Hz, 1H），2.35–2.24（m, 2H），2.09–1.91（m, 2H）。LC-MS（方法O）： $m/z = 365.0$ $[M+H]^+$ 、1.585分。

【0545】

実施例44：(S)-5-ベンジル-N-(1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロスピロ[ベンゾ[b]アゼピン-5,1'-シクロプロパン]-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

30

【化 1 4 5】



10

20

ステップ1：1-メチル-5-メチレン-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イルカルボン酸 tert-ブチルの調製

臭化メチルトリフェニルホスホニウム (4.4 g、12.3 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中の混合物に、水素化ナトリウム (60%、0.30 g、12.3 mmol) を添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下、50°Cで1時間攪拌した。この混合物に、1-メチル-2,5-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (1.50 g、4.93 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を50°Cで滴加した。50°Cで一晩攪拌後、反応混合物を飽和水性塩化アンモニウム (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/10)、表題化合物 (600 mg、40%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法C) : m/z = 303.2 [M+H]⁺、1.531分。

30

【0546】

ステップ2：N-[7-メチル-6-オキソ-7-アザトリシクロ[6.4.0.0-2,4]]ドデカ-1(8),9,11-トリエン-5-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの調製

水酸化カリウム (2.23 g、39.7 mmol) の水 (3.3 mL) 溶液に、1-メチル-1-ニトロソウレア (2.05 g、19.7 mmol) のエーテル (100 mL) 溶液を0°Cで滴加した。得られた混合物を0°Cで1時間攪拌し、次いで、有機相を分離して、ジアゾメタン溶液 (100 mL) を得た。1-メチル-5-メチレン-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イルカルボン酸 tert-ブチル (0.6 g、1.99 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、ジアゾメタン溶液 (100 mL) を滴加し、続いて、二酢酸パラジウム (45 mg、0.20 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 中の混合物を0°Cで滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/10)、表題化合物 (0.15 g、24%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法C) : m/z = 317.2 [M+H]⁺、1.531分。

40

【0547】

50

ステップ3：3-アミノ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロスピロ [1-ベンザゼピン-5, 1-シクロプロパン]-2-オン塩酸塩の調製

塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (4 N、10 mL) を、N- [7-メチル-6-オキソ-7-アザトリシクロ [6. 4. 0. 0- [2, 4]] ドデカ-1 (8), 9, 11-トリエン-5-イル] カルバミン酸 tert-ブチル (150 mg、0. 60 mmol) の1, 4-ジオキサン (2 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、真空下で濃縮して、表題化合物 (95 mg、粗製) を黄色固体として得た。LC-MS (方法K) : $m/z = 217. 2$ [M+H]⁺、0. 635分。

【0548】

ステップ4：(3S)-3-アミノ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロスピロ [1-ベンザゼピン-5, 1-シクロプロパン]-2-オン (第1溶出異性体) 及び (3R)-3-アミノ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロスピロ [1-ベンザゼピン-5, 1-シクロプロパン]-2-オン (第2溶出異性体) の調製

3-アミノ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロスピロ [1-ベンザゼピン-5, 1-シクロプロパン]-2-オン塩酸塩 (90 mg、粗製) を、以下の条件：カラム：Phenomenex Lux cellulose-4、AXIA Packed、2. 12×25 cm、5 µm；移動相A：ヘキサン (0. 1% DEA)、移動相B：EtOH；流量：20 mL/分；勾配：17. 5分かけて35%のB～35%のB；220/254 nm；RT1：11. 24分；RT2：13. 82分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して表題化合物を得た。

【0549】

第1溶出異性体：(36 mg、38%) を白色固体として得た。LC-MS (方法D) : $m/z = 217. 2$ [M+H]⁺、1. 096分。

【0550】

第2溶出異性体：(46 mg、48%) を白色固体として得た。LC-MS (方法D) : $m/z = 217. 2$ [M+H]⁺、1. 089分。

【0551】

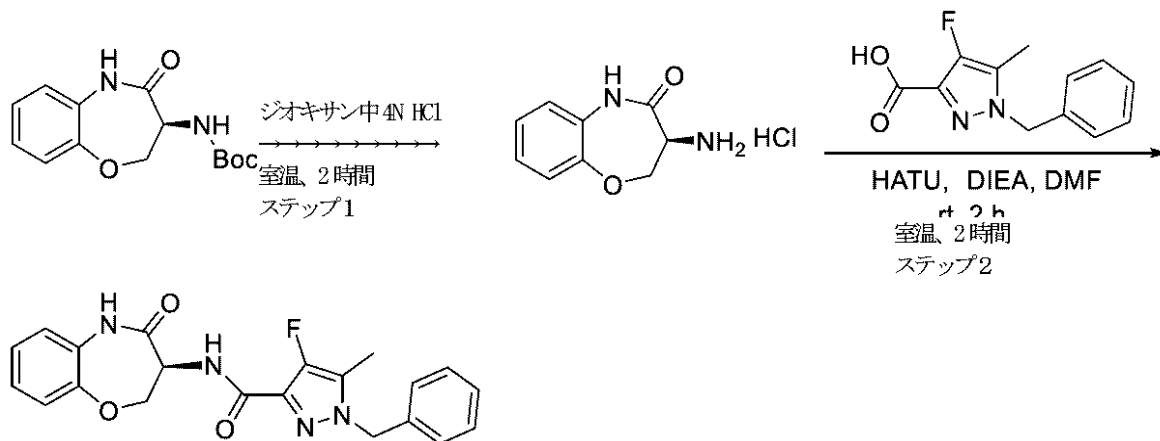
ステップ5：(S)-5-ベンジル-N-(1-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロスピロ [ベンゾ [b] アゼピン-5, 1'-シクロプロパン]-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム、Xbridge Phenyl OBDカラム、5 µm、19×150 mm；移動相、水 (10 mmol/L NH₄HCO₃) 及びACN (7分で50. 0% ACN～70. 0%)；検出器、UV 254 & 220 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8. 20 (d, J = 7. 5 Hz, 1H), 7. 45-7. 32 (m, 2H), 7. 35-7. 20 (m, 7H), 4. 46-4. 36 (m, 1H), 4. 07 (s, 2H), 3. 30 (s, 3H), 2. 71-2. 65 (m, 1H), 1. 57 (t, J = 12. 6 Hz, 1H), 1. 10-1. 07 (m, 1H), 0. 75-0. 63 (m, 2H), 0. 42-0. 37 (m, 1H)。LC-MS (方法D) : $m/z = 402. 2$ [M+H]⁺、1. 871分。

【0552】

実施例45：(S)-1-ベンジル-4-フルオロ-5-メチル-N-(4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 1 4 6】



10

ステップ1：(3S)-3-アミノ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾオキサゼピン-4-オン塩酸塩の調製

N-((3S)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾオキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(100mg、0.36mmol)を、塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(4M、5mL)に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、表題化合物(100mg、粗製)を白色固体として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC-MS (方法E)：m/z=178.9 [M+H]⁺、0.397分。

20

【0553】

ステップ2：(S)-1-ベンジル-4-フルオロ-5-メチル-N-((4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド)の調製

アミドカップリング手順Bを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18 OBDカラム19×150mm 5μm；移動相A：水(10mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流量：30mL/分；勾配：10分で15%のB～45%のB；254nm；を用いて分取HPLCによって精製した。収集したフラクションを合わせ、減圧下で濃縮して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.28 (m, 3H), 7.20-7.09 (m, 6H), 5.39 (s, 2H), 4.80 (dt, J = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 4.53-4.39 (m, 2H), 2.17 (d, J = 1.4 Hz, 3H)。LC-MS (方法F)：m/z=395.0 [M+H]⁺、2.860分。

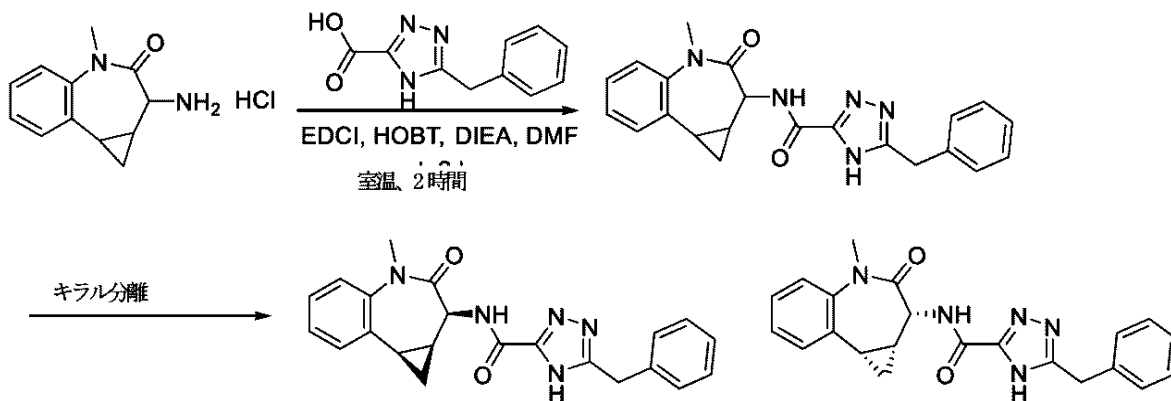
30

【0554】

実施例46：5-ベンジル-N-((2S)-4-メチル-3-オキソ-1,2,3,4,8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

40

【化 1 4 7】



10

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X b r i d g e P r e p C 1 8 O B Dカラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm；移動相A：水（0.05% TFA）、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて35%のB～65%のB；254/220 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。LC-MS（方法J）： m/z = 388.2 $[M+H]^+$ 、1.305分。

【0555】

5-ベンジル-N-〔7-メチル-6-オキソ-7-アザトリシクロ〔6.4.0.0 $\wedge$ {2,4}〕ドデカ-1(8),9,11-トリエン-5-イル〕-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドのエンアンチオマーを、以下の条件：カラム：CHIRALPAK IC、2.0 cm $\times$ 25 cm (5 μ m)；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：20 mL/分；勾配：30分かけて50%のB～50%のB；254/220 nm；RT1：10.478分；RT2：13.826分；を用いて分取キラルHPLCによって分離し、表題化合物を得た：

20

【0556】

実施例46A（第1溶出異性体）： ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 8.54（d， J = 7.1 Hz，1H），7.39-7.17（m，8H），7.11（d， J = 7.5 Hz，1H），4.80（d， J = 7.0 Hz，1H），4.22（s，2H），3.35（s，3H），2.28-1.80（m，2H），1.21（m，1H），1.04（m，1H）。LC-MS（方法J）： m/z = 388.2 $[M+H]^+$ 、1.302分。

30

【0557】

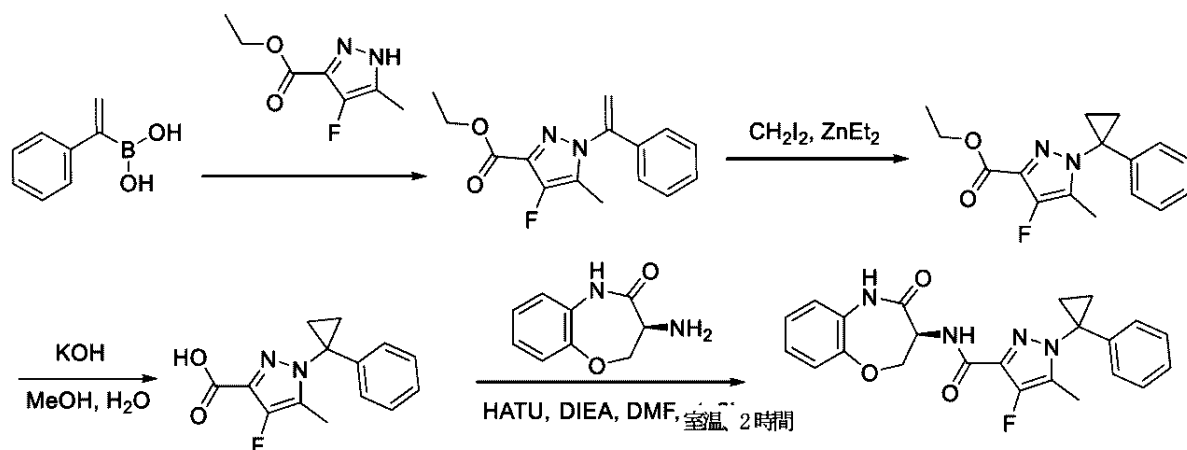
実施例46B（第2溶出異性体）： ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 8.53（d， J = 7.1 Hz，1H），7.39-7.18（m，8H），7.12（d， J = 7.7 Hz，1H），4.80（d， J = 7.0 Hz，1H），4.23（s，2H），3.35（s，3H），2.09（m，1H），2.02（m，1H），1.21（m，1H），1.05（m，1H）。LC-MS（方法J）： m/z = 388.2 $[M+H]^+$ 、1.306分。

40

【0558】

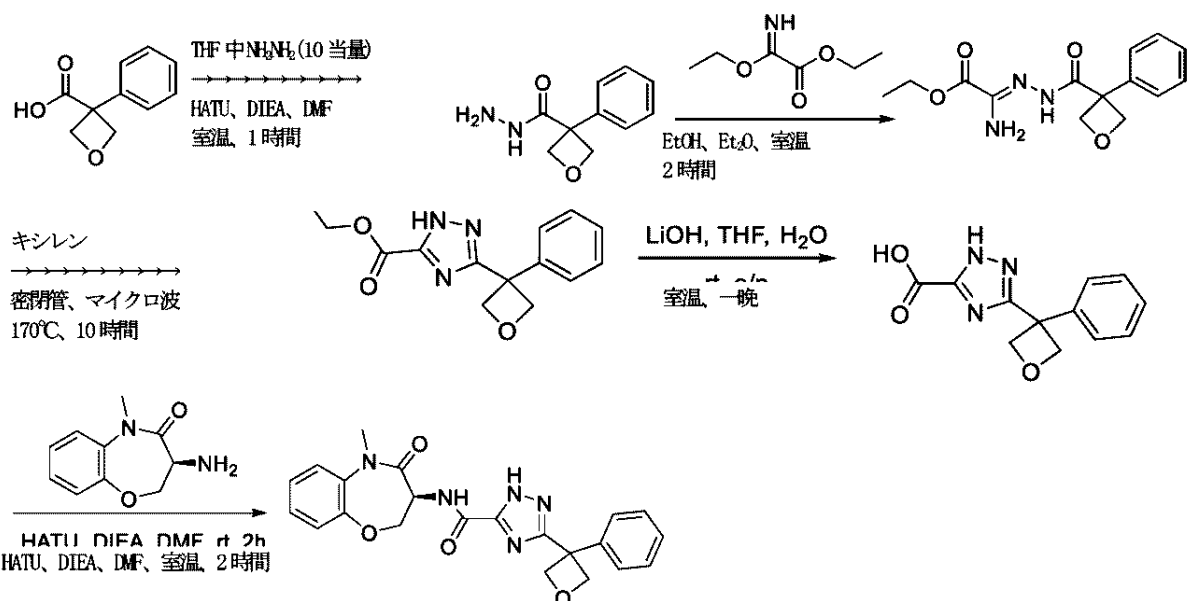
実施例47：(S)-4-フルオロ-5-メチル-N-(4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ〔b〕〔1,4〕オキサゼピン-3-イル)-1-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 1 4 8】



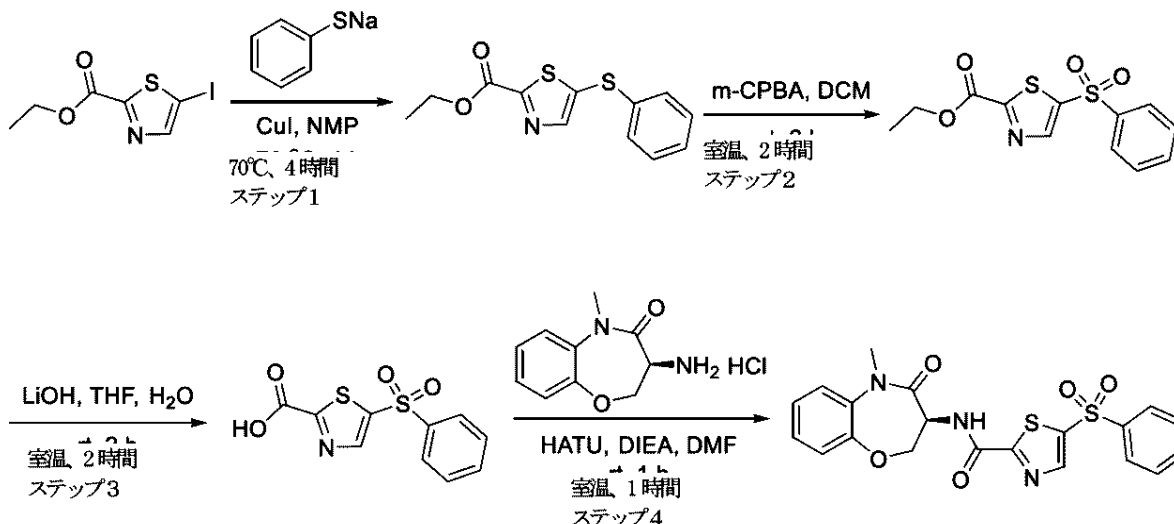
実施例 48：(S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-5-(3-フェニルオキセタン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化 1 4 9】



実施例 49：(S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-5-(フェニルスルホニル)チアゾール-2-カルボキサミド

【化 1 5 0】



ステップ 1：5－（フェニルチオ）チアゾール－2－カルボン酸エチルの調製

5－ヨード－1，3－チアゾール－2－カルボン酸エチル（300 mg、1.06 mmol）、ナトリウムベンゼンチオラート（220 mg、1.66 mmol）の1－メチル－2－ピロリジノン（10 mL）中の攪拌混合物に、アルゴン雰囲気下、ヨウ化第一銅（40 mg、0.21 mmol）を添加した。得られた溶液を70℃で4時間攪拌し、水（20 mL）でクエンチし、酢酸エチル（4×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、分取TLCによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、5／1）、表題化合物（120 mg、43%）を黄色油として得た。LC－MS（方法S）：m/z = 266.0 [M+H]⁺、1.040分。

【0559】

ステップ 2：5－（フェニルスルホニル）チアゾール－2－カルボン酸エチルの調製

5－（フェニルチオ）チアゾール－2－カルボン酸エチル（100 mg、0.38 mmol）のジクロロメタン（4 mL）中の攪拌混合物に、3－クロロペルオキシ安息香酸（167 mg、0.97 mmol）を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／5）、表題化合物（100 mg、88%）を黄色油として得た。LC－MS（方法S）：m/z = 298.0 [M+H]⁺、0.931分。

【0560】

ステップ 3：5－（フェニルスルホニル）チアゾール－2－カルボン酸の調製

5－（フェニルスルホニル）チアゾール－2－カルボン酸エチル（100 mg、0.34 mmol）のテトラヒドロフラン（3 mL）及び水（1 mL）中の攪拌混合物に、水酸化リチウム（12 mg、0.50 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を水（10 mL）で希釈し、水性塩酸（1 N、10 mL）によってpH = 6に調整した。得られた溶液を酢酸エチル（3×20 mL）によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物（90 mg、粗製）を白色油として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC－MS（方法E）：m/z = 270.0 [M+H]⁺、0.635分。

【0561】

ステップ 4：（S）－N－（5－メチル－4－オキソ－2，3，4，5－テトラヒドロベンゾ[b][1，4]オキサセピン－3－イル）－5－（フェニルスルホニル）チアゾール－2－カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Bを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18、19×150 mm、5 μm；移動相：相A：水（10 mL

10

20

30

40

50

mol/L NH_4HCO_3) ; 相 B : ACN (12分かけて20%~80%) ; 検出器、UV220&254nm ; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。

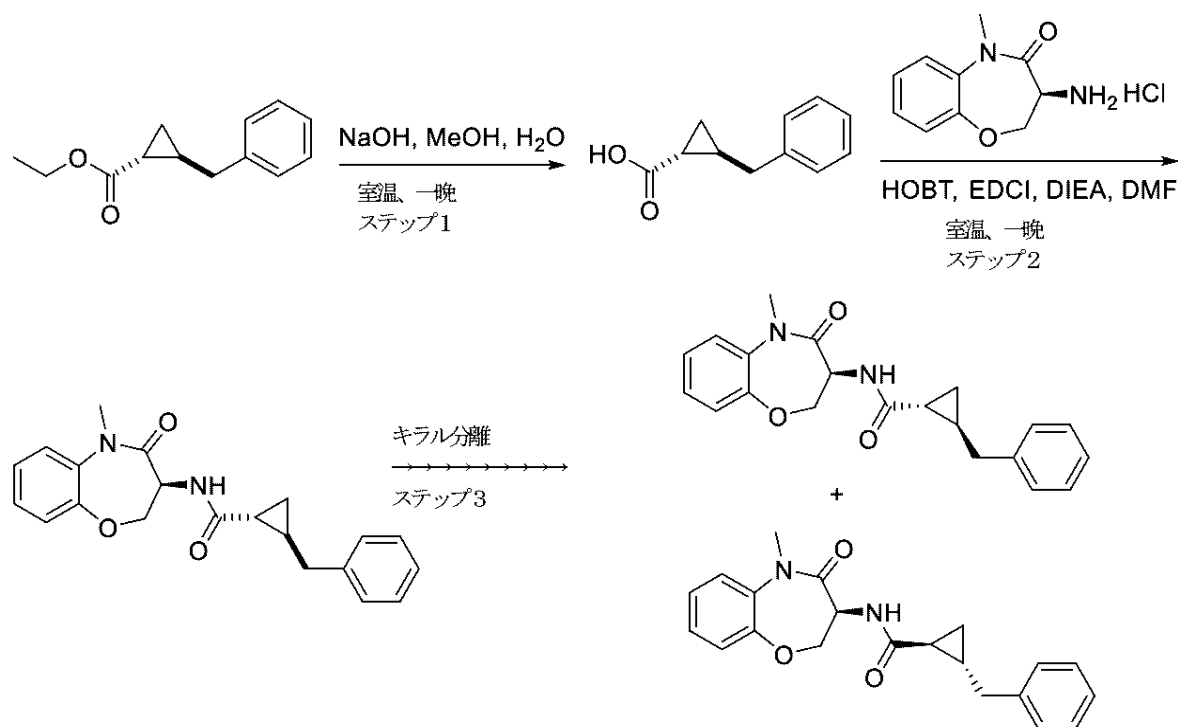
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.24 (br. s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.10–8.01 (m, 2H), 7.82–7.63 (m, 3H), 7.52–7.44 (m, 1H), 7.38–7.17 (m, 3H), 4.83–4.70 (m, 1H), 4.71–4.59 (m, 1H), 4.45–4.32 (m, 1H), 3.30 (s, 3H). LC-MS (方法O) : m/z = 443.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.594分。

【0562】

10

実施例50 : (1R, 2S) - 2-ベンジル-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル) シクロプロパン-1-カルボキサミド

【化151】



20

30

ステップ1 : (±) - トランス-2-ベンジルシクロプロパンカルボン酸の調製

水酸化ナトリウム (60%、74mg、1.84mmol) を、2-ベンジルシクロプロパンカルボン酸 (±) - トランス-エチル (200mg、0.74mmol) のメタノール (12mL) 及び水 (6mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。減圧下でメタノールを除去した後、溶液のpH値を水性塩酸 (1N、10mL) によって6に調整した。得られた混合物を酢酸エチル (3×10mL) によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、表題化合物 (95mg、73%) を黄色油として得た。LC-MS (方法I) : m/z = 177.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、0.877分。

40

【0563】

ステップ2 : トランス-2-ベンジル-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル) シクロプロパンカルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件 : カラム、Xbridge Prep C18 OBDカラム、5 μm 、19×150mm ; 移動相、水 (10mmol/L NH_4HCO_3) 及びACN (8分かけて40.0% ACN~65.0% ACN) ; 検出器、UV220&254nm ; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。

50

0%) ; 検出器、UV 254 nm ; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。LC-MS (方法J) : $m/z = 351.1$ $[M+H]^+$ 、2.116分。

【0564】

ステップ3 : (1R, 2S) - 2-ベンジル-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) シクロプロパンカルボキサミド及び (1S, 2R) - 2-ベンジル-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) シクロプロパンカルボキサミドの調製

トランス2-ベンジル-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) シクロプロパンカルボキサミドのジアステレオマーを、以下の条件 : カラム : Phenomenex Lux Cellulose-4、AXIA Packed、2.12×25cm、5µm ; 移動相A : ヘキサン、移動相B : EtOH ; 流量 : 20mL/分 ; 勾配 : 12分かけて30%のB ~ 30%のB ; 254/220nm ; RT1 : 7.474分 ; RT2 : 8.916分 ; を用いて分取キラルHPLCによって分離し、表題化合物を得た :

10

【0565】

実施例50A (第1溶出異性体) : ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.31-7.23 (m, 2H), 7.24-7.11 (m, 7H), 6.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 1.57 (s, 1H), 1.37-1.33 (m, 1H), 1.20-1.16 (m, 1H), 0.80-0.75 (m, 1H). LC-MS (方法J) : $m/z = 351.1$ $[M+H]^+$ 、2.116分。

20

【0566】

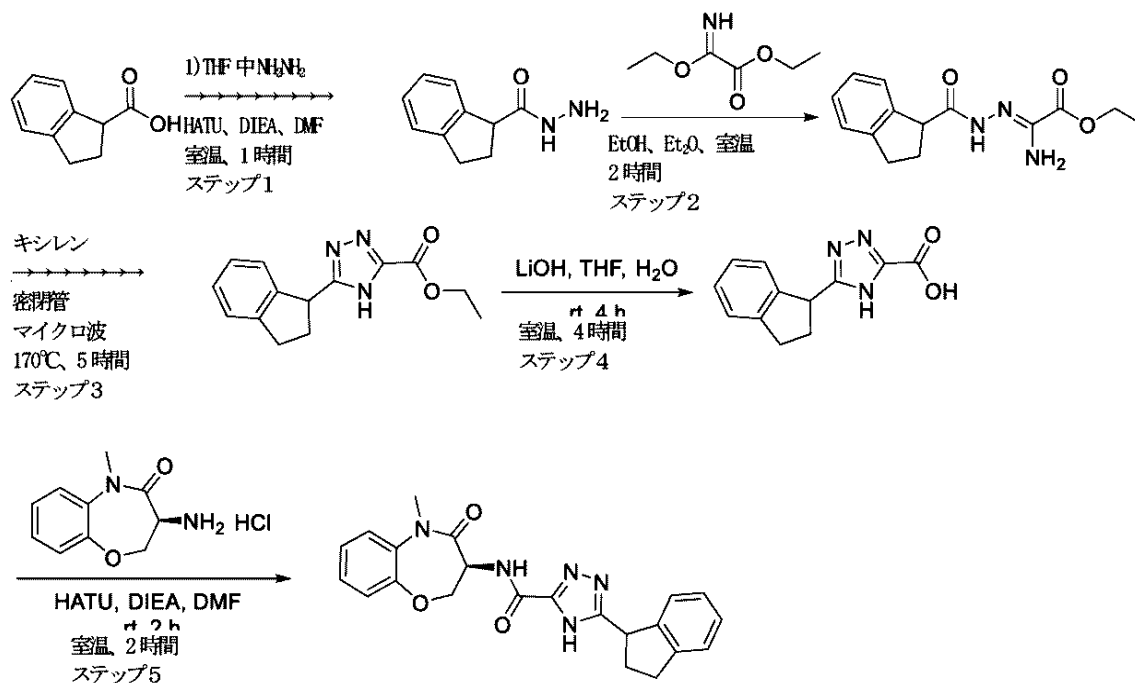
実施例50B (第2溶出異性体) : ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.31-7.26 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 7H), 6.59 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.95-4.84 (m, 1H), 4.69-4.58 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.79-2.70 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H), 1.17-1.13 (m, 1H), 0.78-0.73 (m, 1H). LC-MS (方法J) : $m/z = 351.1$ $[M+H]^+$ 、1.451分。

30

【0567】

実施例51 : 5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化 1 5 2】



10

20

ステップ1：2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボヒドラジドの調製

ヒドラジンのテトラヒドロフラン溶液 (1 M、31 mL、31 mmol) を、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸 (1.0 g、6.2 mmol)、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (2.8 g、7.4 mmol) 及びエチルジイソプロピルアミン (2.4 g、18.6 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に添加した。室温で1時間攪拌後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (メタノール/ジクロロメタン、1/10)、表題化合物 (0.87 g、80%) を白色固体として得た。LC-MS (方法E) : $m/z = 177.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、0.506分。

30

【0568】

ステップ2：2-アミノ-2-(2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニル)ヒドラゾノ)酢酸エチルの調製

2-エトキシ-2-イミノ酢酸エチル (412 mg、2.8 mmol) を、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボヒドラジド (500 mg、2.8 mmol) のエタノール (5 mL) 及びジエチルエーテル (5 mL) 溶液に添加した。得られた懸濁液を室温で2時間攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮し、表題化合物 (600 mg、78%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法S) : $m/z = 276.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、0.709分。

40

【0569】

ステップ3：5-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルの調製

2-アミノ-2-(2-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボニル)ヒドラゾノ)酢酸エチル (600 mg、2.2 mmol) を、密閉管中のキシレン (10 mL) に添加した。反応混合物をマイクロ波による照射により170°Cで5時間加熱した。高真空下で濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィによって精製し (メタノール/ジクロロメタン、1/10)、表題化合物 (340 mg、60%) を黄色油として得た。LC-MS (方法I) : $m/z = 258.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、0.848分。

50

【0570】

ステップ4：5-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボン酸の調製

水酸化リチウム（95.3mg、4.0mmol）を5-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル（340mg、1.3mmol）のテトラヒドロフラン（6mL）及び水（3mL）溶液に添加した。室温で4時間攪拌し、減圧下でテトラヒドロフランを除去した後、反応混合物を水（20mL）で希釈し、pHを水性塩酸（1N、20mL）によって2に調整し、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物（140mg、47%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法E）： $m/z = 229.9 [M+H]^+$ 、0.642分。

10

【0571】

ステップ5：5-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-N-（（S）-5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロベンゾ[b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Bを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XB ridge Shield RP18 OBDカラム、5 μ m、19×150mm；移動相A：水（10mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：10分かけて25%のB～50%のB；254nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz，クロロホルム-d） δ 8.12（d， $J = 7.2$ Hz，1H），7.33（d， $J = 7.2$ ，1H），7.29-7.19（m，6H），5.17-5.06（m，1H），4.77-4.67（m，2H），4.34-4.27（m，1H），3.45（s，3H），3.16-3.01（m，2H），2.68-2.63（m，1H），2.46-2.39（m，1H）。LC-MS（方法J）： $m/z = 404.3 [M+H]^+$ 、1.332分。

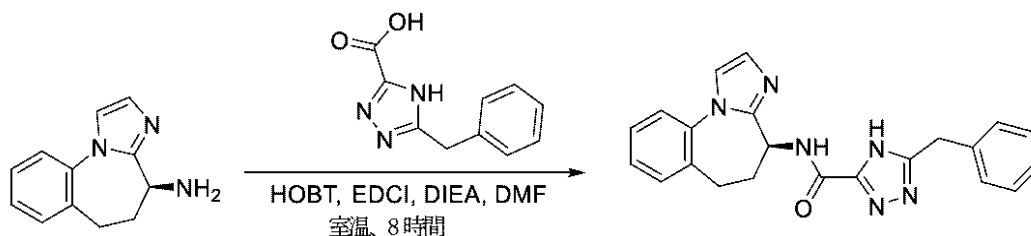
20

【0572】

実施例52：（S）-5-ベンジル-N-（5，6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]イミダゾ[1，2-a]アゼピン-4-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミド

30

【化153】



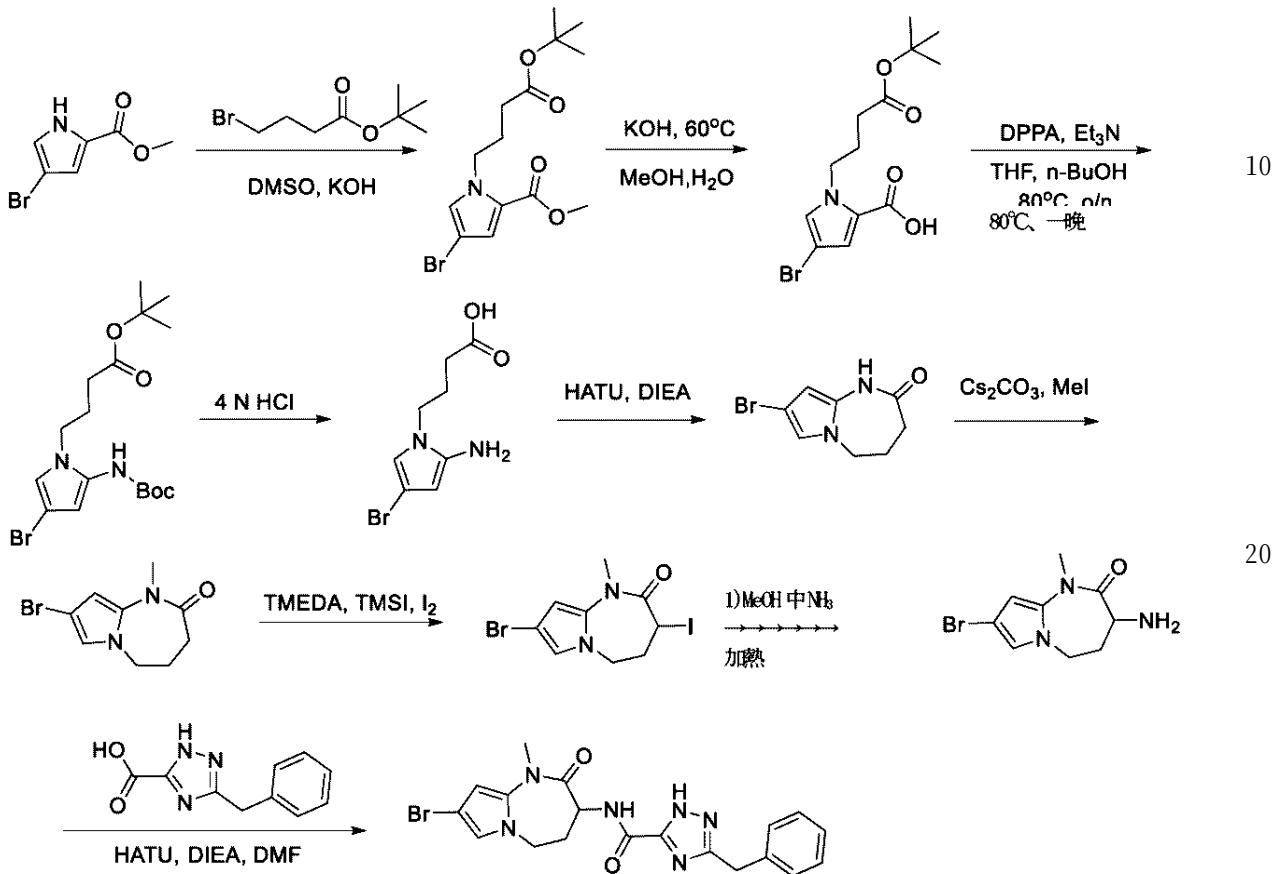
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム、XB ridge Shield RP18 OBDカラム、5 μ m、19×150mm；移動相、水（0.05% TFA）及びACN（7分かけて10.0% ACN～40.0%）；検出器、UV220&254nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（300 MHz，DMSO-d₆） δ 14.43（s，1H），8.67（s，1H），7.56（d， $J = 1.5$ Hz，1H），7.53-7.47（m，3H），7.46-7.22（m，6H），7.04（d， $J = 1.5$ Hz，1H），4.87-4.77（m，1H），4.14（s，2H），2.80-2.73（m，1H），2.67-2.56（m，1H），2.46-2.32（m，2H）。LC-MS（方法O）： $m/z = 385.0 [M+H]^+$ 、1.229分。

40

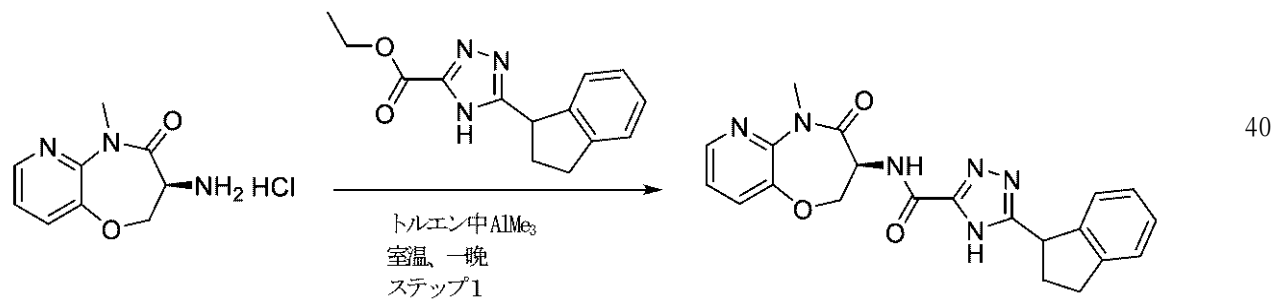
50

【0573】

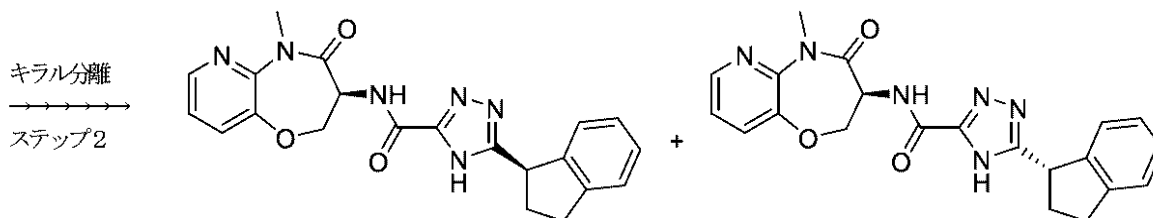
実施例53：3-ベンジル-N-(8-ブromo-1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a][1,3]ジアゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-カルボキサミド
【化154】



実施例54A及び54B：5-((R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び5-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド
【化155】



【化 1 5 6】



ステップ1：5-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-N-（（S）-5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロピリド[3，2-b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

トリメチルアルミニウムのトルエン（2M、0.6mL、1.2mmol）溶液を、（S）-3-アミノ-5-メチル-2，3-ジヒドロピリド[3，2-b][1，4]オキサゼピン-4（5H）-オン塩酸塩（60mg、0.26mmol）のトルエン（2mL）中の混合物に0℃で滴加した。得られた溶液を室温に加熱し、30分間攪拌した。5-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル（108mg、0.42mmol）のトルエン（2mL）溶液を得られた溶液に滴加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。溶液を次いで水（10mL）でクエンチし、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。有機層を合わせ、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：XBridge Prep Phenyl OBDカラム19×150mm、5mm；移動相A：水（0.05% NH₃H₂O）、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：7分かけて25%のB～50%のB；254nm；Rt：6分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物（25mg、23.8%）を白色固体として得た。LC-MS（方法D）：m/z = 405.1 [M+H]⁺、1.759分。

【0574】

ステップ2：5-（（R）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-N-（（S）-5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロピリド[3，2-b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び5-（（S）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-N-（（S）-5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロピリド[3，2-b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

5-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-N-（（S）-5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロピリド[3，2-b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミド（25mg）を、以下の条件：カラム：Chiralpak IA、2×25cm、5μm；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：16mL/分；勾配：40分かけて50%のB～50%のB；220/254nm；RT1：9.716分；RT2：29.084分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

【0575】

54A（第1溶出異性体）：¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）
 δ 8.36-8.35（m，1H），7.70-7.68（m，1H），
 7.34-7.31（m，2H），7.25-7.24（m，1H），
 7.22-7.19（m，1H），7.16-7.07（m，1H），5.07-5.02（m，1H），
 4.72-4.65（m，2H），4.55-4.50（m，1H），
 3.49（s，3H），3.18-3.15（m，1H），
 3.07-3.05（m，1H），2.65-2.62（m，1H），
 2.43-2.38（m，1H）。LC-MS（方法T）：m/z = 405

. 3 [M+H]⁺、1. 296分。

【0576】

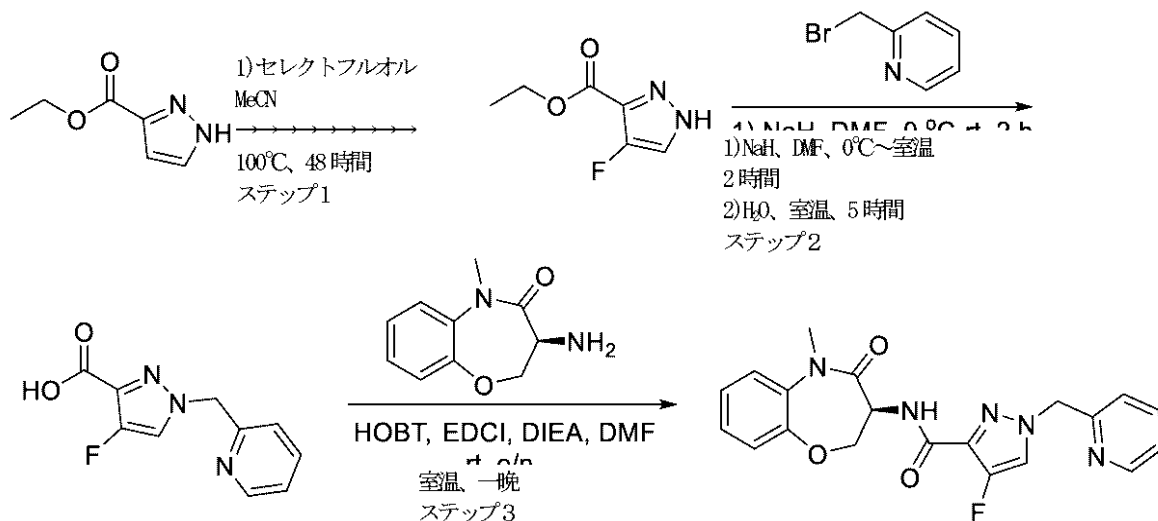
54B (第2溶出異性体) : ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)
 δ 8.36–8.35 (m, 1H), 7.70–7.68 (m, 1H),
 7.34–7.31 (m, 2H), 7.25–7.24 (m, 1H), 7.
 22–7.19 (m, 1H), 7.16–7.07 (m, 1H), 5.0
 7–5.02 (m, 1H), 4.72–4.65 (m, 2H), 4.55–
 4.50 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.18–3.15 (m
 , 1H), 3.07–3.05 (m, 1H), 2.65–2.62 (m, 1
 H), 2.43–2.38 (m, 1H). LC-MS (方法T) : m/z = 405
 . 3 [M+H]⁺、1. 301分。

10

【0577】

実施例55 : (S)-4-フルオロ-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-
 テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-1-(ピリジン-2-
 イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化157】



20

30

ステップ1 : 4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルの調製

1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアービシクロ[2. 2. 2]オクタンテトラフルオロボレート (14 g、39. 5 mmol) を、1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (5 g、35. 7 mmol) のアセトニトリル (50 mL) 中の混合物に添加した。得られた混合物を100℃で48時間攪拌した。室温に冷却後、固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮し、表題化合物 (2. 4 g) を黄色固体として得た。LC-MS (方法S) : m/z = 159. 2 [M+H]⁺、0. 639分。

【0578】

ステップ2 : 4-フルオロ-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

40

水素化ナトリウム (60%、506 mg、12. 7 mmol) を、4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (500 mg、3. 2 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に0℃で添加した。得られた混合物を室温で0. 5時間攪拌した後、2-(ブロモメチル)ピリジン (600 mg、3. 5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1. 5時間攪拌し、水 (10 mL) を添加することによってクエンチした。得られた溶液を室温で5時間攪拌した。pHを水性塩酸 (1 N、10 mL) によって7に調整した。得られた溶液を酢酸エチル (3×50 mL) によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物 (360 mg、72%) を得た。LC-MS (方法I) : m/z = 221. 9 [M+H]⁺、0. 320分。

50

【0579】

ステップ3：(S)-4-フルオロ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

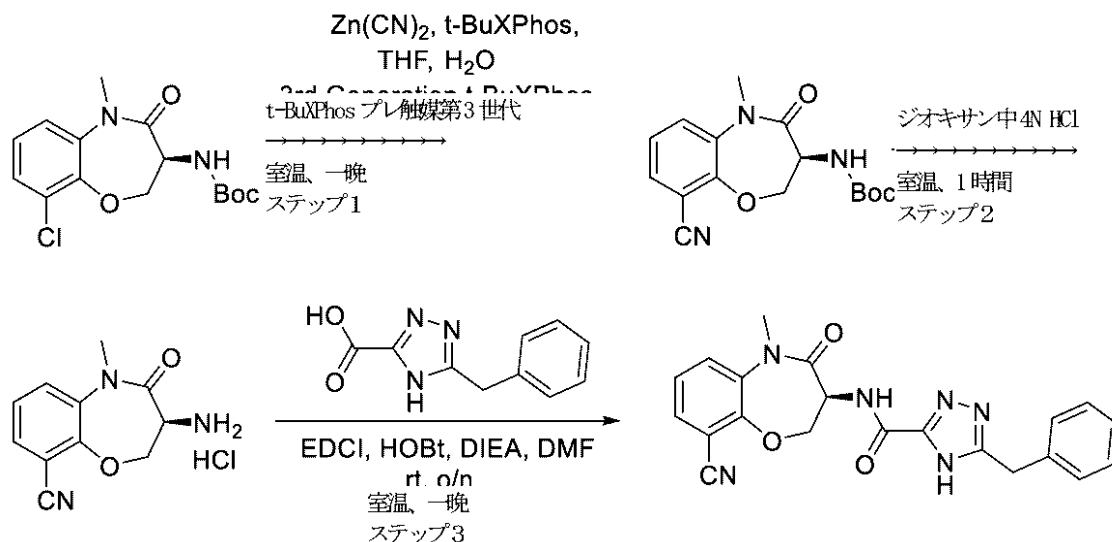
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm；移動相A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて30%のB～45%のB；254/220 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ）

δ 8.56–8.55 (m, 1H), 8.16–8.15 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.11–8.09 (m, 1H), 7.83–7.82 (m, 1H), 7.51–7.49 (m, 1H), 7.34–7.28 (m, 3H), 7.24–7.20 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.91–4.78 (m, 1H), 4.58–4.53 (m, 1H), 4.41–4.37 (m, 1H), 3.33 (s, 3H). LC-MS（方法F）： $m/z = 396.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、0.924分。

【0580】

実施例56：(S)-5-ベンジル-N-(9-シアノ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化158】



ステップ1：9-シアノ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル

9-クロロ-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イルカルバミン酸(S)-tert-ブチル（200 mg、0.61 mmol）及びシアン化亜鉛（300 mg、2.59 mmol）のテトラヒドロフラン（2 mL）及び水（10 mL）中の混合物に、t-BuXPhosプレ触媒第3世代（244 mg、0.31 mmol）及びt-BuXPhos（130 mg、0.31 mmol）を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した水（50 mL）で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル（3 $\times$ 50 mL）によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル/石油エーテル、1/6）、表題化合物（150 mg、78%）を白色固体として得た。LC-MS（方法E）： $m/z = 262.0$ $[\text{M}+\text{H}-56]^+$ 、0.853分。

【0581】

ステップ2: (S)-3-アミノ-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-9-カルボニトリル塩酸塩の調製

塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (4 N、10 mL) を、9-シアノ-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イルカルバミン酸 (S)-tert-ブチル (90 mg、0.28 mmol) の1, 4-ジオキサン (2 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、真空下で濃縮して、表題化合物 (55 mg) を白色固体として得た。LC-MS (方法E): $m/z = 218.0$ [M+H]⁺、0.551分。

【0582】

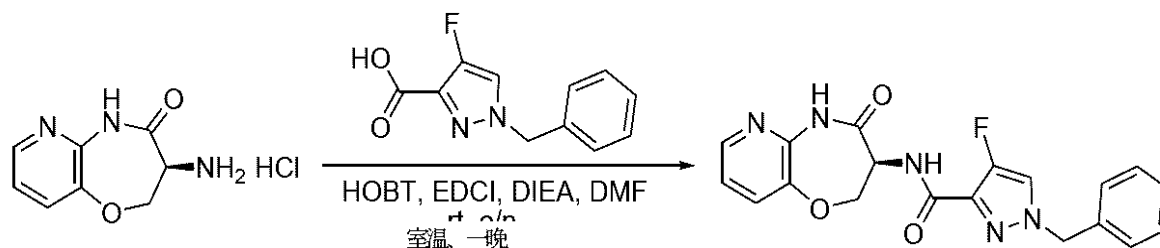
ステップ3: (S)-5-ベンジル-N-(9-シアノ-5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム、Xbridge Phenyl OBDカラム、5 μ m、19×150 mm; 移動相、水 (10 mmol/L NH₄HCO₃) 及びACN (7分かけて50.0% ACN~70.0%); 検出器、UV 254 & 220 nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.20 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 8.2、1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.8、1.5 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35-7.14 (m, 5H), 4.94-4.74 (m, 2H), 4.58-4.47 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.30 (s, 3H). LC-MS (方法F): $m/z = 403.0$ [M+H]⁺、1.069分。

【0583】

実施例57: (S)-1-ベンジル-4-フルオロ-N-(4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

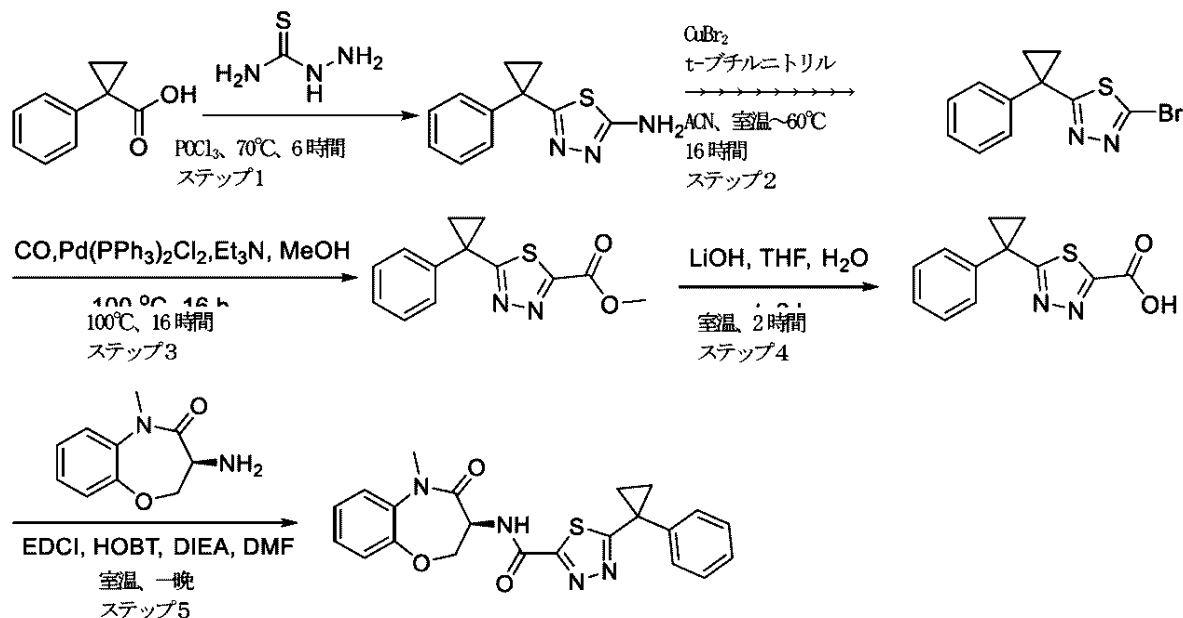
【化159】



アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: Xbridge Shield RP18 OBDカラム、5 μ m、19×150 mm; 移動相A: 水 (0.1% ギ酸)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて25%のB~60%のB; UV 254 & 220 nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.17-8.13 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 7.6、1.2 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 2H). LC-MS (方法V): $m/z = 382.1$ [M+H]⁺、2.321分。

実施例58: (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキサミド

【化 1 6 0】



10

【0584】

ステップ1：5-（1-フェニルシクロプロピル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミンの調製

20

1-フェニルシクロプロパンカルボン酸（1.6 g、10 mmol）及びN-アミノチオウレア（0.91 g、10 mmol）の三塩化ホスホリル（10 mL）中の混合物を、70°Cで1時間加熱し、次いで、室温に冷却した。水（100 mL）を添加した。反応混合物を70°Cに加熱し、5時間攪拌した。得られた溶液のpH値を飽和水性水酸化ナトリウム（30 mL）によって8に調整した。固体を濾過によって収集し、表題化合物（1.9 g、87%）を白色固体として得た。LC-MS（方法Q）：m/z = 218.1 [M+H]⁺、0.817分。

【0585】

ステップ2：2-ブロモ-5-（1-フェニルシクロプロピル）-1, 3, 4-チアジアゾールの調製

30

5-（1-フェニルシクロプロピル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン（1.1 g、5.0 mmol）のアセトニトリル（20 mL）中の混合物に、臭化第二銅（2.2 g、10 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で15分間攪拌した後、当該混合物に、亜硝酸tert-ブチル（1.5 mL、10 mmol）を室温で15分間かけて滴加した。反応混合物を60°Cで加熱し、16時間攪拌した後、水（50 mL）を添加した。固体を濾過によって除去し、濾液を酢酸エチル（3×50 mL）によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル/石油エーテル、1/10）、表題化合物（1.0 g、70%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法K）：m/z = 281.0 [M+H]⁺、1.107分。

40

【0586】

ステップ3：5-（1-フェニルシクロプロピル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチルの調製

塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（277 mg、0.395 mmol）を、2-ブロモ-5-（1-フェニルシクロプロピル）-1, 3, 4-チアジアゾール（1.0 g、3.57 mmol）及びトリエチルアミン（879 mg、8.70 mmol）のメタノール（20 mL）中の混合物に添加した。一酸化炭素雰囲気下（50気圧）にて100°Cで16時間攪拌した後、反応混合物を水（20 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム

50

上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／20）、表題化合物（600mg、61%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法E）： $m/z = 261.1$ $[M+H]^+$ 、0.923分。

【0587】

ステップ4：5-（1-フェニルシクロプロピル）-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸の調製

水酸化リチウム（5.4mg、2.0mmol）を、5-（1-フェニルシクロプロピル）-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチル（100mg、0.41mmol）のテトラヒドロフラン（9mL）及び水（3mL）溶液に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。減圧下でテトラヒドロフランを除去した後、溶液のpH値を水性塩酸（1N、20mL）によって3〜4に調整した。得られた混合物を酢酸エチル（3×10mL）によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、表題化合物（80mg、76%）を黄色油として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 247.0$ $[M+H]^+$ 、1.288分。

【0588】

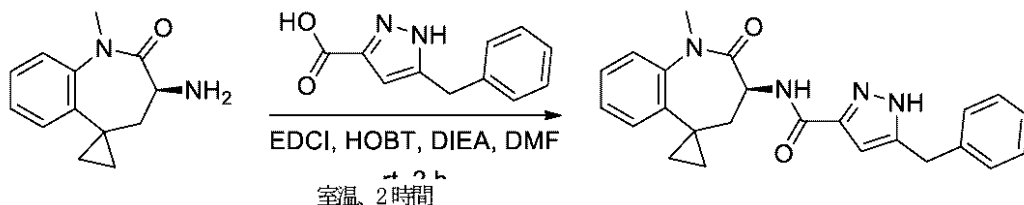
ステップ5：（S）-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-5-（1-フェニルシクロプロピル）-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18、19×150mm 5 μ m；移動相：水（10mmol/L NH_4HCO_3 ）及びACN（12分で20%〜80%）；検出器、UV220&254nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 9.20（s, 1H），7.49-7.18（m, 9H），4.77-4.75（m, 1H），4.69-4.62（m, 1H），4.41-4.35（m, 1H），3.27（s, 3H），1.82-1.76（m, 2H），1.66-1.57（m, 2H）。LC-MS（方法V）： $m/z = 421.1$ $[M+H]^+$ 、3.918分。

【0589】

実施例59：5-ベンジル-N-〔（3S）-1-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロスピロ〔1-ベンザゼピン-5,1-シクロプロパン〕-3-イル〕-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化161】



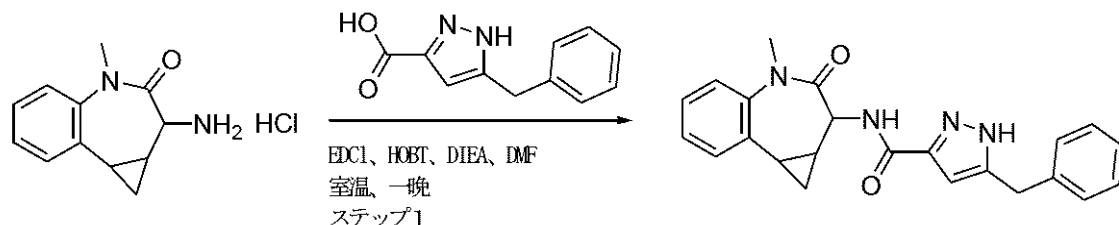
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム、Xbridge Phenyl OBDカラム、5 μ m、19×150mm；移動相、水（10mmol/L NH_4HCO_3 ）及びACN（7分かけて50.0% ACN〜70.0%）；検出器、UV254&220nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 13.15（s, 1H），7.88（d, $J = 8.1$ Hz, 1H），7.45-7.36（m, 2H），7.35-7.18（m, 7H），6.34（s, 1H），4.46-4.36（m, 1H），3.97（s, 2H），3.29（s, 3H），2.72-2.64（m, 1H），1.51（t, $J = 12.0$ Hz, 1H），1.10-1.04（m, 1H），0.74-0.66（m, 2H），0.43-0.37（m, 1H）。LC-M

S (方法D) : $m/z = 401.2$ $[M+H]^+$ 、1.994分。

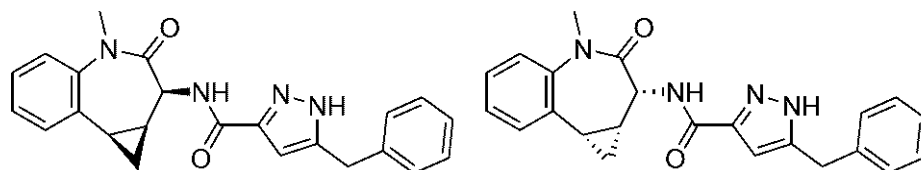
【0590】

実施例60A及び60B：5-ベンジル-N-((1aS, 2S, 8bR)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(60A)及び5-ベンジル-N-((1aR, 2R, 8bS)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(60B)

【化162】



キラル分離
→
ステップ2



ステップ1：5-ベンジル-N-((4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm；移動相A：水(0.05% TFA)、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて35%のB～65%のB；254/220 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。LC-MS (方法I) : $m/z = 387.2$ $[M+H]^+$ 、1.405分。

【0591】

ステップ2：5-ベンジル-N-((1aS, 2S, 8bR)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(第1溶出異性体)及び5-ベンジル-N-((1aR, 2R, 8bS)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(第2溶出異性体)の調製

5-ベンジル-N-〔7-メチル-6-オキソ-7-アザトリシクロ〔6.4.0.0[^]{2,4}〕ドデカ-1(8), 9, 11-トリエン-5-イル〕-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(30 mg、0.077 mmol)を、以下の条件：カラム：CHIRALPAK IC、2.0 cm $\times$ 25 cm (5 μ m)；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：20 mL/分；勾配：30分かけて50%のB～50%のB；254/220 nm；RT1：10.478分；RT2：13.826分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

【0592】

実施例60A(第1溶出異性体) : ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.41-7.08 (m, 9H), 6.57 (s, 1H), 4.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2

10

20

30

40

50

. 1.8–1.92 (m, 2H), 1.16–0.88 (m, 2H). LC-MS (方法J): $m/z = 387.2$ $[M+H]^+$, 2.043分。

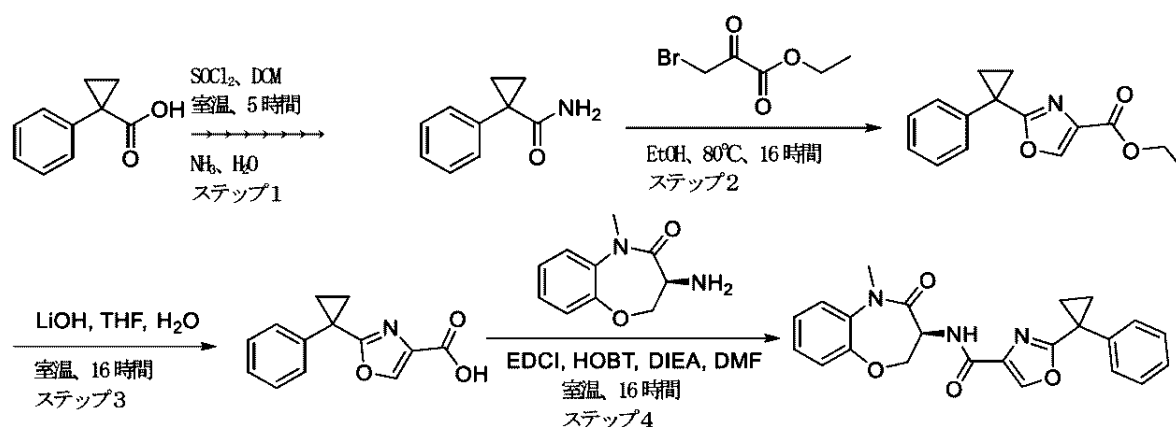
【0593】

実施例60B (第2溶出異性体): ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.29 (s, 1H), 7.39–7.05 (m, 9H), 6.53 (s, 1H), 4.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.18–1.92 (m, 2H), 1.16–1.07 (m, 1H), 1.02–0.89 (m, 1H). LC-MS (方法J): $m/z = 387.2$ $[M+H]^+$, 1.409分。

【0594】

実施例61: (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)オキサゾール-4-カルボキサミド

【化163】



ステップ1: 1-フェニルシクロプロパンカルボキサミドの調製

1-フェニルシクロプロパンカルボン酸 (1.62 g, 10.0 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 攪拌溶液に塩化チオニル (6 g, 50.0 mmol) を0°Cで滴加した。得られた溶液を室温で5時間攪拌し、反応混合物を高真空下で濃縮した。残渣を、次いで、水酸化アンモニウム (28%, 50 mL) に0°Cで滴加した。得られた溶液を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物 (1.50 g, 93%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法I): $m/z = 162.1$ $[M+H]^+$, 0.725分。

【0595】

ステップ2: 2-(1-フェニルシクロプロピル)オキサゾール-4-カルボン酸エチルの調製

3-ブロモ-2-オキソプロパン酸エチル (970 mg, 5.0 mmol) 及び1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (810 mg, 5.0 mmol) のエタノール (10 mL) 中の混合物を、窒素雰囲気下80°Cで16時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を水 (50 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和水性炭酸ナトリウム (30 mL) 及び塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル, 1/10)、表題化合物 (420 mg, 33%) を白色固体として得た。LC-MS (方法C): $m/z = 258.1$ $[M+H]^+$, 1.527分。

【0596】

ステップ3: 2-(1-フェニルシクロプロピル)オキサゾール-4-カルボン酸の調製

10

20

30

40

50

水酸化リチウム (5.4 mg、2.02 mmol) を、2-(1-フェニルシクロプロピル) オキサゾール-4-カルボン酸エチル (100 mg、0.39 mmol) のテトラヒドロフラン (9 mL) 及び水 (3 mL) の混合物に添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。減圧下でテトラヒドロフランを除去した後、溶液のpH値を水性塩酸 (1 N、5 mL) によって6に調整した。得られた混合物を酢酸エチル (3×10 mL) によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物 (67 mg、76%) を黄色油として得た。LC-MS (方法C) : m/z = 230.1 [M+H]⁺、1.291分。

【0597】

ステップ4: (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-2-(1-フェニルシクロプロピル) オキサゾール-4-カルボキサミドの調製

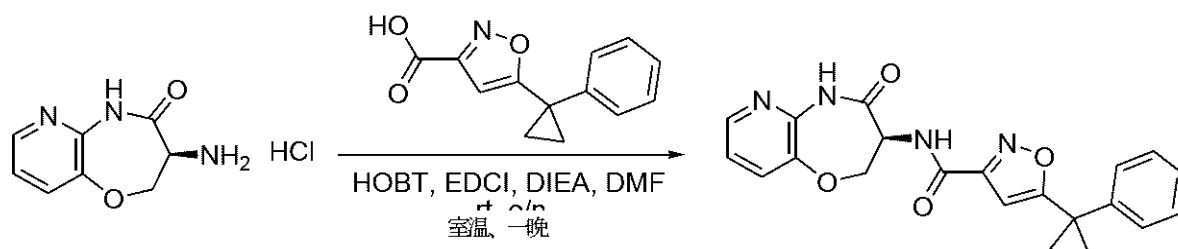
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: Xbridge Prep C18、19×150 mm、5 μm; 移動相: 相A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃); 相B: ACN (12分かけて20%~80%); 検出器: UV220&254 nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49-7.19 (m, 9H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.42-1.38 (m, 2H). LC-MS (方法D) : m/z = 404.2 [M+H]⁺、2.148分。

【0598】

実施例62: (S)-N-(4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル) イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化164】

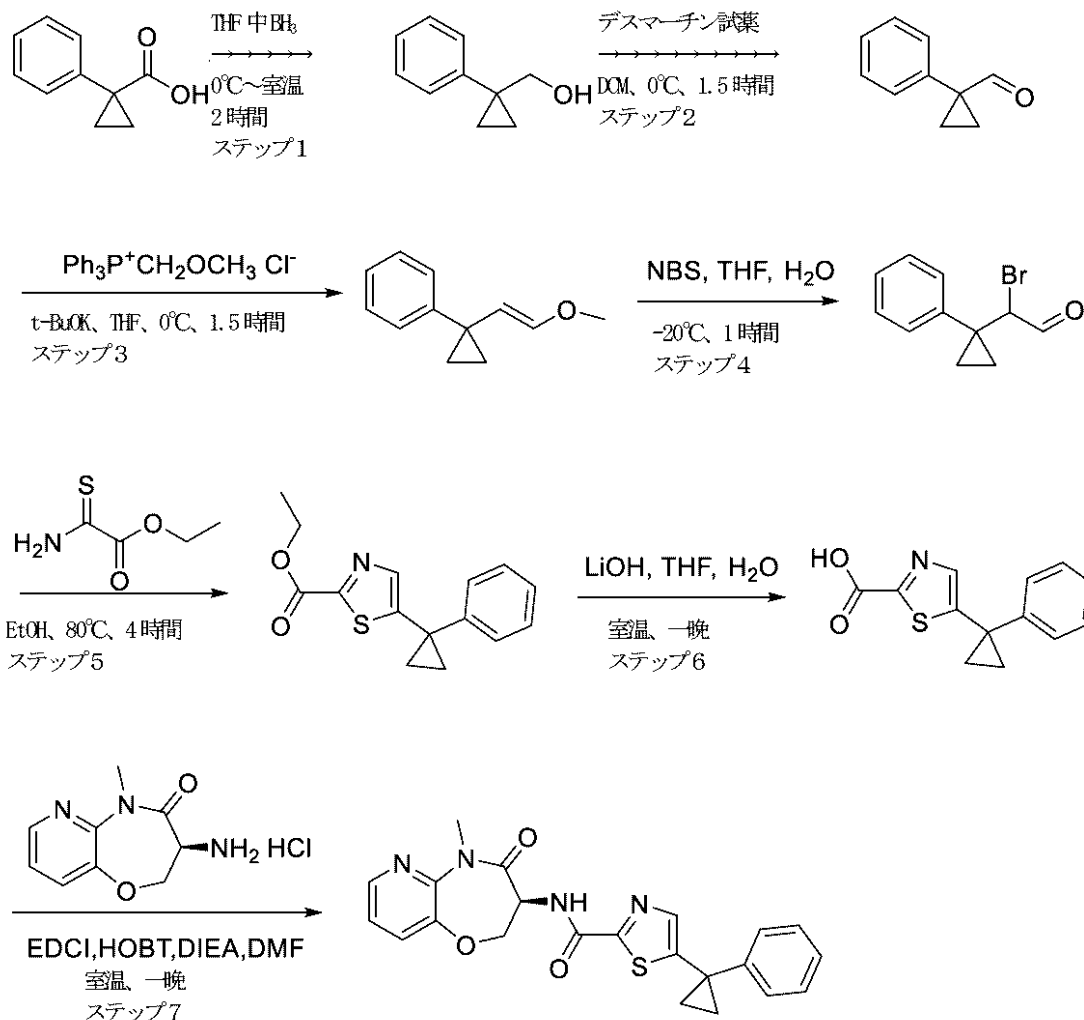


アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: X Select CSH Prep C18 OBDカラム、5 μm、19×150 mm; 移動相A: 水 (0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて35%のB~70%のB; UV254&220 nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 7.17 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.85-4.78 (m, 1H), 4.53-4.42 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 4H). LC-MS (方法D) : m/z = 391.1 [M+H]⁺、1.981分。

【0599】

実施例63: (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル) チアゾール-2-カルボキサミド

【化 1 6 5】



10

20

ステップ 1: (1-フェニルシクロプロピル) メタノールの調製

ボランのテトラヒドロフラン (1 M、60 mL、60 mmol) 溶液を、1-フェニルシクロプロパンカルボン酸 (6.5 g、40 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に 0°C でゆっくり添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、水 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物 (5.5 g、93%) を無色油として得た。LC-MS (方法 C): $m/z = 131.2$ [$\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}$] $^+$ 、1.125 分。

30

【0600】

ステップ 2: 1-フェニルシクロプロパンカルボアルデヒドの調製

デスマーチンペルヨージナン (35.6 g、84 mmol) を、(1-フェニルシクロプロピル) メタノール (5.4 g、42 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 溶液に 0°C で添加した。得られた混合物を 0°C で 1.5 時間攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィによって精製し (酢酸エチル/石油エーテル、1/10)、表題化合物 (4.4 g、72%) を無色油として得た。LC-MS (方法 C): $m/z = 147.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 、1.215 分。

40

【0601】

ステップ 3: (E)-(1-(2-メトキシビニル)シクロプロピル)ベンゼンの調製

塩化メトキシメチルトリフェニルホスホニウム (22.4 g、65 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に、カリウム 2-メチルプロパン-2-オレートのテトラヒドロフラン (1 M、65 mL、65 mmol) 溶液を 0°C で添加した。得られた混合物を 0°C で 0.5 時間攪拌し、続いて、1-フェニルシクロプロパンカルボアルデヒド (

50

4. 2 g、2.9 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、水(100 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル(3×100 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物(20 g、粗製) を黄色油として得、これを、さらに精製することなく次のステップにおいて直接使用した。

【0602】

ステップ4: 2-ブロモ-2-(1-フェニルシクロプロピル) アセトアルデヒドの調製

(E)- (1-(2-メトキシビニル) シクロプロピル) ベンゼン(3.8 g、22 mmol) のテトラヒドロフラン(20 mL) 及び水(2 mL) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド(4.3 g、24 mmol) を-20℃で添加した。溶液を-20℃で1時間攪拌し、濃縮して、表題化合物(8 g、粗製) を黄色油として得、これを、さらに精製することなく次のステップにおいて直接使用した。

【0603】

ステップ5: 5-(1-フェニルシクロプロピル) チアゾール-2-カルボン酸エチルの調製

2-ブロモ-2-(1-フェニルシクロプロピル) アセトアルデヒド(2 g、8 mmol) のエタノール(20 mL) 溶液に2-アミノ-2-チオキソ酢酸エチル(1.1 g、8 mmol) を添加した。反応混合物を80℃で4時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/5)、表題化合物(310 mg、14%) を黄色油として得た。LC-MS (方法I): m/z = 274.0 [M+H]⁺、1.034分。

【0604】

ステップ6: 5-(1-フェニルシクロプロピル) チアゾール-2-カルボン酸の調製

水酸化リチウム(52.8 mg、2.2 mmol) を、5-(1-フェニルシクロプロピル) チアゾール-2-カルボン酸エチル(100 mg、0.36 mmol) のテトラヒドロフラン(2 mL) 及び水(1 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮し、水(10 mL) で希釈した。得られた混合物を水性塩酸(1 N、10 mL) によってpH = 5に調整し、酢酸エチル(3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物(49 mg、56%) を黄色油として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC-MS (方法C): m/z = 246.1 [M+H]⁺、1.200分。

【0605】

ステップ7: (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル) チアゾール-2-カルボキサミド

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: Xbridge Prep C18、19×250 mm、5 μm; 移動相: 相A: 水(10 mmol/L NH₄HCO₃); 相B: ACN (7分かけて45%~65%); 検出器、UV 220 & 254 nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.7、1.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 7.9、1.6 Hz, 1H), 7.40-7.23 (m, 6H), 4.88-4.71 (m, 2H), 4.52 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.47 (s, 4H). LC-MS (方法T): m/z = 421.3 [M+H]⁺、1.729分。

【0606】

実施例64: (S)-1-ベンジル-4-フルオロ-N-(5-メチル-4-オキソ-

10

20

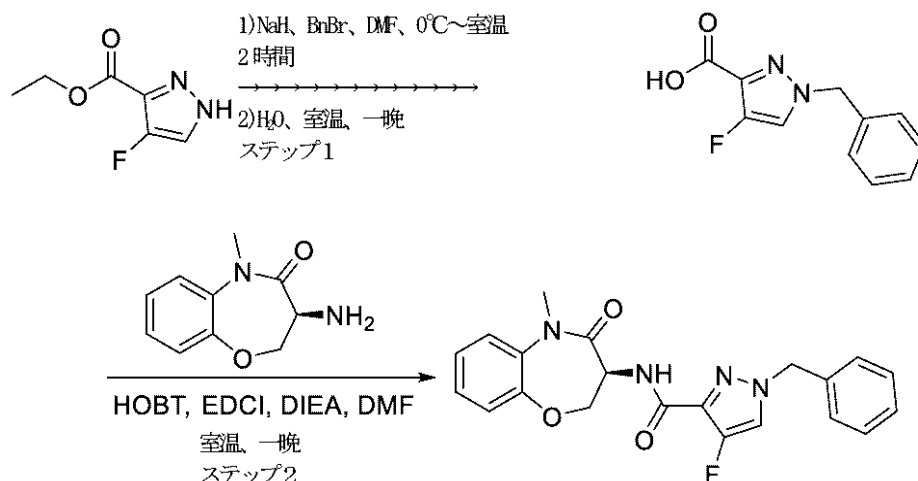
30

40

50

2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化166】



10

ステップ1：1-ベンジル-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製
水素化ナトリウム（60%、1 g、25 mmol）を、4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（1.2 g、7.6 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（20 mL）溶液に0℃で添加した。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌し、続いて、臭化ベンジル（1.36 g、8.0 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。水（20 mL）を滴加した。得られた溶液を、次いで室温で5時間攪拌した。溶液のpH値を水性塩酸（1 N、20 mL）によって7に調整した。得られた溶液を酢酸エチル（3×50 mL）によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、次いで、以下の条件：カラム：X Bridge C18 OBD分取カラム、5 μm、19 mm×250 mm；移動相A：水（0.1%ギ酸）、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて30%のB～60%のB；254 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物（370 mg、22%）を白色固体として得た。LC-MS（方法D）：m/z = 221.1 [M+H]⁺、1.206分。

20

【0607】

ステップ2：(S)-1-ベンジル-4-フルオロ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

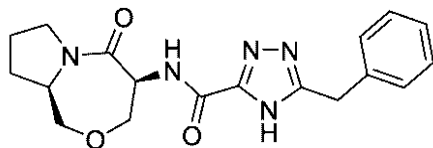
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge Prep C18 OBDカラム19×150 mm、5 μm；移動相A：水（0.05% NH₃ H₂O）、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて25%のB～55%のB；検出器、UV 220 & 254 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 7.66（d，J = 6.8 Hz，1H），7.43-7.40（m，3H），7.39-7.21（m，6H），5.26（s，2H），5.13-5.07（m，1H），4.83-4.81（m，1H），4.31-4.26（m，1H），3.47（s，3H）。LC-MS（方法J）：m/z = 395.2 [M+H]⁺、1.474分。

40

【0608】

実施例65：N-[(4S, 9aR)-5-オキソオクタヒドロピロロ [2,1-c] [1,4] オキサゼピン-4-イル]-5-ベンジル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化 1 6 7】



表題化合物を、実施例 27 に記載されている手順を使用して N-Boc-D-プロリンから調製した。

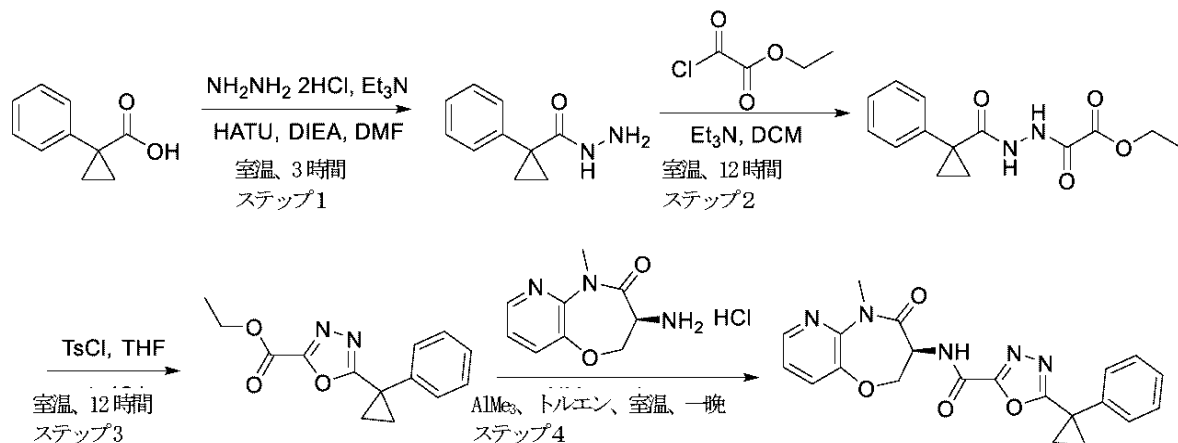
【0609】

粗生成物を、K P-NH 修飾シリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィによって精製して (CH₂Cl₂-MeOH、97:3~90:10)、表題化合物を得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.37-7.23 (m, 5H), 4.90 (ddd, J=9.3, 6.3, 2.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.17 (ddd, J=11.7, 2.6 Hz, 1H), 4.09 (q, J=8.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.52-3.39 (m, 2H), 3.24 (dd, J=12.8, 9.3 Hz, 1H), 2.33-2.17 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 1H). LC-MS (方法 A): m/z = 356.4 [M+H]⁺、0.71 分。

【0610】

実施例 66: (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

【化 1 6 8】



ステップ 1: 1-フェニルシクロプロパンカルボヒドラジドの調製

トリエチルアミン (93.5 g、925.5 mmol) を、ヒドラジン二塩酸塩 (32.1 g、308.6 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (300 mL) 中の攪拌混合物に添加した。得られた混合物を、1-フェニルシクロプロパンカルボン酸 (10.0 g、61.7 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (28.2 g、74.0 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (23.9 g、185.1 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の混合物に添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、水 (500 mL) で希釈し、酢酸エチル (5×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/3)、表題化合物 (6 g、55.2%) を白色固体として得た。LC-MS

(方法E) : $m/z = 177.0$ $[M+H]^+$ 、1.139分。

【0611】

ステップ2 : 2-オキソ-2-(2-(1-フェニルシクロプロパンカルボニル)ヒドラジニル)酢酸エチルの調製

2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル (1.56 g、11.4 mmol) を、1-フェニルシクロプロパンカルボヒドラジド (2.00 g、11.4 mmol) 及びトリエチルアミン (3.44 g、34.1 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 攪拌溶液に室温で添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌し、水 (40 mL) の添加によってクエンチし、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/3)、表題化合物 (3 g、96.7%) を黄色油として得た。LC-MS (方法E) : $m/z = 277.0$ $[M+H]^+$ 、0.676分。

10

【0612】

ステップ3 : 5-(1-フェニルシクロプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチルの調製

塩化トシル (0.80 g、3.62 mmol) を、2-オキソ-2-(2-(1-フェニルシクロプロパンカルボニル)ヒドラジニル)酢酸エチル (1.0 g、3.62 mmol) 及びトリエチルアミン (1.1 g、6.6 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌し、水 (20 mL) の添加によってクエンチし、ジクロロメタン (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/3)、表題化合物 (0.80 g、85.6%) を黄色油として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 259.0$ $[M+H]^+$ 、1.457分。

20

【0613】

ステップ4 : (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミドの調製

実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件 : カラム : Xbridge Prep C18 OBD カラム、5 μ m、19×150 mm ; 移動相、水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)、ACN (7分で40% ACN~70%のB) ; 検出器、UV 254 & 220 nm ; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.37-8.35 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 6H), 4.82-4.80 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.70-1.69 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H)。LC-MS (方法T) : $m/z = 406.3$ $[M+H]^+$ 、2.463分。

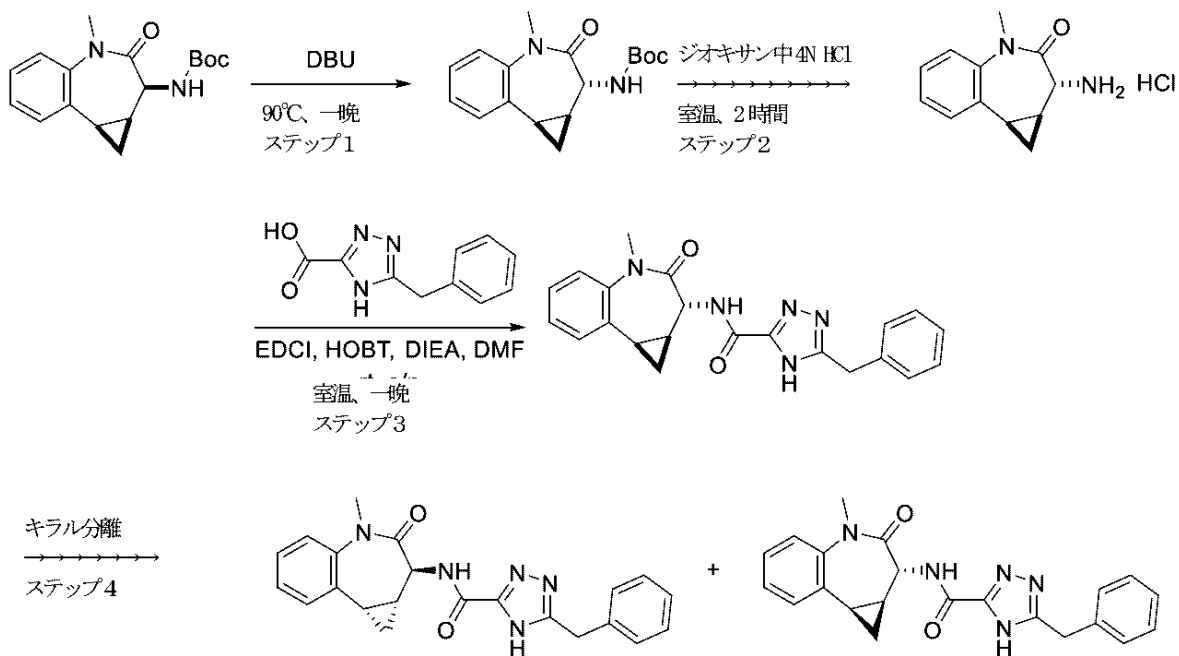
30

40

【0614】

実施例67A及び67B : 5-ベンジル-N-((1aR, 2S, 8bS)-4-メチル-3-オキソ-1,1a,2,3,4,8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド (67A) 及び5-ベンジル-N-((1aS, 2R, 8bR)-4-メチル-3-オキソ-1,1a,2,3,4,8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド (67B)

【化 1 6 9】



10

ステップ1: (トランス-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-2-イル) カルバミン酸tert-ブチルの調製

20

(シス-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-2-イル) カルバミン酸tert-ブチル (100 mg、0.33 mmol) の1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー7-エン溶液を90°Cで一晩撹拌した。溶液をTLCによって精製し (酢酸エチル/石油エーテル、1/8)、表題化合物 (60 mg、60%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法E): $m/z = 325.0$ [M+Na]⁺、0.930分。

【0615】

ステップ2: トランス-2-アミノ-4-メチル-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-3 (4H)-オン塩酸塩の調製

30

(トランス-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-2-イル) カルバミン酸tert-ブチル (60 mg、0.20 mmol) の1, 4-ジオキサン (2 mL) 溶液に、塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (4 M、5 mL、20 mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌し、高真空中で濃縮して、表題化合物 (40 mg、粗製) を黄色固体として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC-MS (方法S): $m/z = 203.3$ [M+H]⁺、0.592分。

【0616】

ステップ3: トランス-5-ベンジル-N- (4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

40

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: Xbridge Prep C18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm; 移動相A: 水 (0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 2.0 mL/分; 勾配: 7分かけて35%のB $\sim$ 65%のB; 254/220 nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。LC-MS (方法J): $m/z = 388.2$ [M+H]⁺、1.305分。

【0617】

ステップ7: 5-ベンジル-N- ((1aR, 2S, 8bS)-4-メチル-3-オキ

50

ソー1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (第1溶出異性体) 及び5-ベンジル-N-(1aS, 2R, 8bR)-4-メチル-3-オキソー1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (第2溶出異性体) の調製

トランス-5-ベンジル-N-(4-メチル-3-オキソー1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (25mg, 0.065mmol) のエナンチオマーを、以下の条件：カラム：Chiralpak ID-2、2×25cm、5μm；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：17mL/分；勾配：22分かけて50%のB～50%のB；UV254&220nm；RT1：11.72分；RT2：18.02分；を用いて分取キラルHPLCによって分離し、表題化合物を得た。

【0618】

実施例67A (第1溶出異性体)：¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42-7.19 (m, 9H), 4.23-4.13 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 1H), 0.79-0.65 (m, 1H). LC-MS (方法D)：m/z = 388.2 [M+H]⁺、1.806分。

【0619】

実施例67B (第2溶出異性体)：¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) δ 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42-7.19 (m, 9H), 4.23-4.13 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 1H), 0.79-0.65 (m, 1H). LC-MS (方法D)：m/z = 388.2 [M+H]⁺、1.812分。

【0620】

実施例68A：(R)-5-ベンジル-N-(4, 5-ジヒドロベンゾ [b] イミダゾ [1, 2-d] [1, 4] オキサゼピン-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化170】

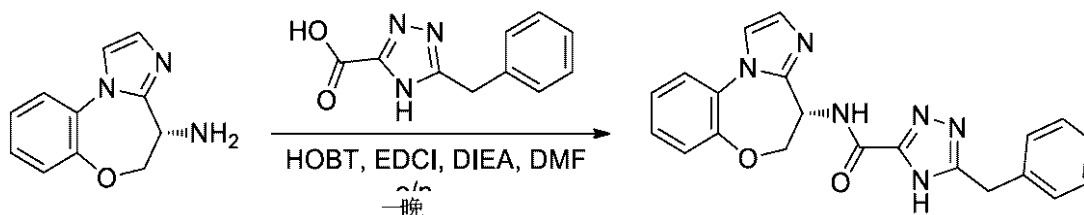


アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18 OBDカラム19×150mm 5μm；移動相A：水 (10mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流量：30mL/分；勾配：7分かけて25%のB～55%のB；UV254&220nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.42 (s, 1H), 8.80 (br. s, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 8H), 7.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.40-5.29 (m, 1H), 4.64-4.49 (m, 2H), 4.14 (s, 2H). LC-MS (方法D)：m/z = 387.1 [M+H]⁺、1.322分。

【0621】

実施例68B：(S)-5-ベンジル-N-(4, 5-ジヒドロベンゾ [b] イミダゾ

[1, 2-d] [1, 4] オキサゼピン-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド
【化171】



10

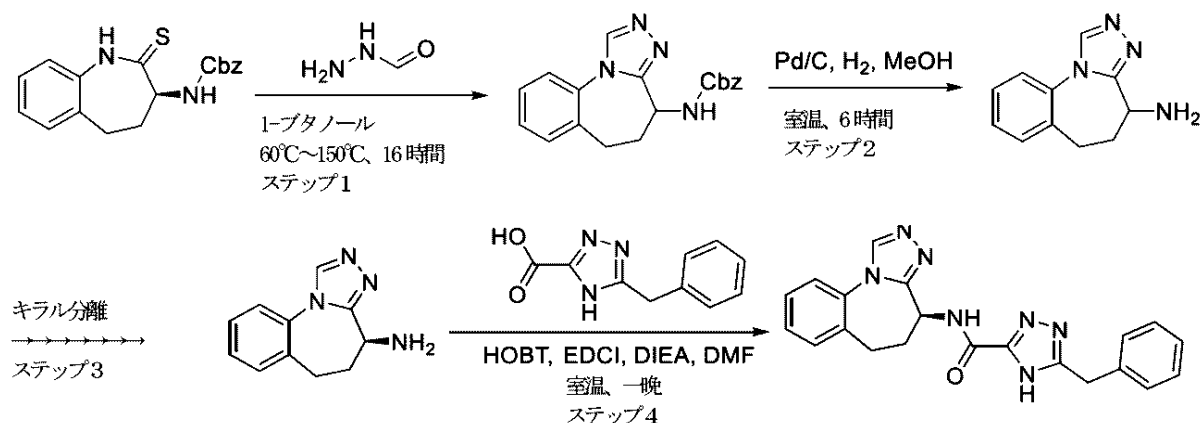
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18 OBDカラム19×150mm 5μm；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：30mL/分；勾配：7分かけて25%のB～55%のB；UV254&220nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 14.39（s, 1H），8.80（s, 1H），7.70-7.65（m, 2H），7.41-7.22（m, 8H），7.07（d, J = 1.2 Hz, 1H），5.40-5.31（m, 1H），4.64-4.49（m, 2H），4.14（s, 2H）。LC-MS（方法D）：m/z = 387.1 [M+H]⁺、1.325分。

20

【0622】

実施例69A及び69B：（S）-5-ベンジル-N-（5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド（69A）及び（R）-5-ベンジル-N-（5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン-4-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド（69B）

【化172】



30

ステップ1：（5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン-4-イル）カルバミン酸ベンジルの調製

40

ホルミルヒドラジン（0.54 g、9 mmol）を、（S）-ベンジル（2-チオキノ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル）カルバメート（1.00 g、3 mmol）の1-ブタノール（15 mL）攪拌溶液に添加した。60°Cで1時間及び150°Cで15時間攪拌した後、反応混合物を高真空下で濃縮して、水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル/石油エーテル、1/3）、表題化合物（0.64 g、63%）を白色固体として得た。LC-MS（方法E）：m/z = 335.1 [M+H]⁺、0.746分。

【0623】

50

ステップ2：5，6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f][1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]アゼピン-4-アミンの調製

メタノール(20 mL)中、(5，6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f][1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]アゼピン-4-イル)カルバミン酸ベンジル(0.63 g、1.9 mmol)を、水素雰囲気下(2～3気圧)、パラジウム担持炭素(10%、0.2 g)の存在下で水素化した。反応混合物を水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を高真空下で濃縮して、表題化合物(0.36 g、95%)を無色油として得た。LC-MS(方法C)：m/z = 201.1 [M+H]⁺、0.848分。

【0624】

10

ステップ3：(S)-5，6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f][1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]アゼピン-4-アミン及び(R)-5，6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f][1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]アゼピン-4-アミンの調製

5，6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f][1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]アゼピン-4-アミン(0.36 g、1.8 mmol)のエナンチオマーを、以下の条件：カラム：Chiralpak IC、2×25 cm、5 μm；移動相A：MTBE、移動相B：EtOH；流量：15 mL/分；勾配：23分かけて60%のB～60%のB；220/254 nm；RT1：12.04分；RT2：20.81分；を用いて分取キラルHPLCによって分離し、表題化合物を得た。

【0625】

20

(S)-5，6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f][1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]アゼピン-4-アミン(第1溶出異性体)：110 mg(62%)を白色固体として得た。LC-MS(方法C)：m/z = 201.1 [M+H]⁺、0.848分。

【0626】

(R)-5，6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f][1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]アゼピン-4-アミン(第2溶出異性体)：110 mg(62%)を白色固体として得た。LC-MS(方法C)：m/z = 201.1 [M+H]⁺、0.848分。

【0627】

ステップ4：(S)-5-ベンジル-N-(5，6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f][1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]アゼピン-4-イル)-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

30

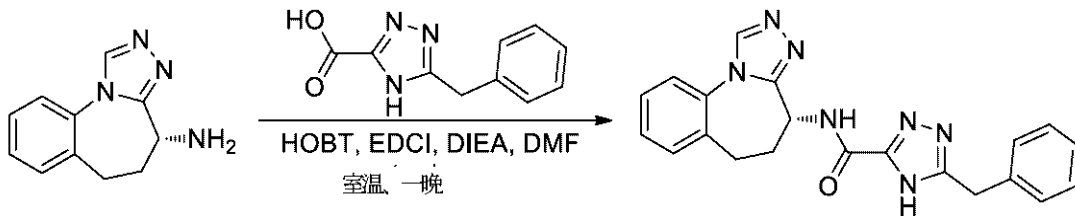
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XBridge C18 OBD分取カラム、100 Å、5 μm、19 mm×250 mm；移動相A：水(10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて20%のB～40%のB；UV 254 & 220 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.39(s, 1H), 8.93(m, 2H), 7.62–7.59(m, 1H), 7.56–7.43(m, 3H), 7.38–7.23(m, 5H), 5.02–4.92(m, 1H), 4.14(s, 2H), 2.84–2.77(m, 1H), 2.60–2.55(m, 1H), 2.48–2.40(m, 2H)。LC-MS(方法D)：m/z = 386.2 [M+H]⁺、1.489分。

40

【0628】

実施例69B：(R)-5-ベンジル-N-(5，6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f][1，2，4]トリアゾロ[4，3-a]アゼピン-4-イル)-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化173】

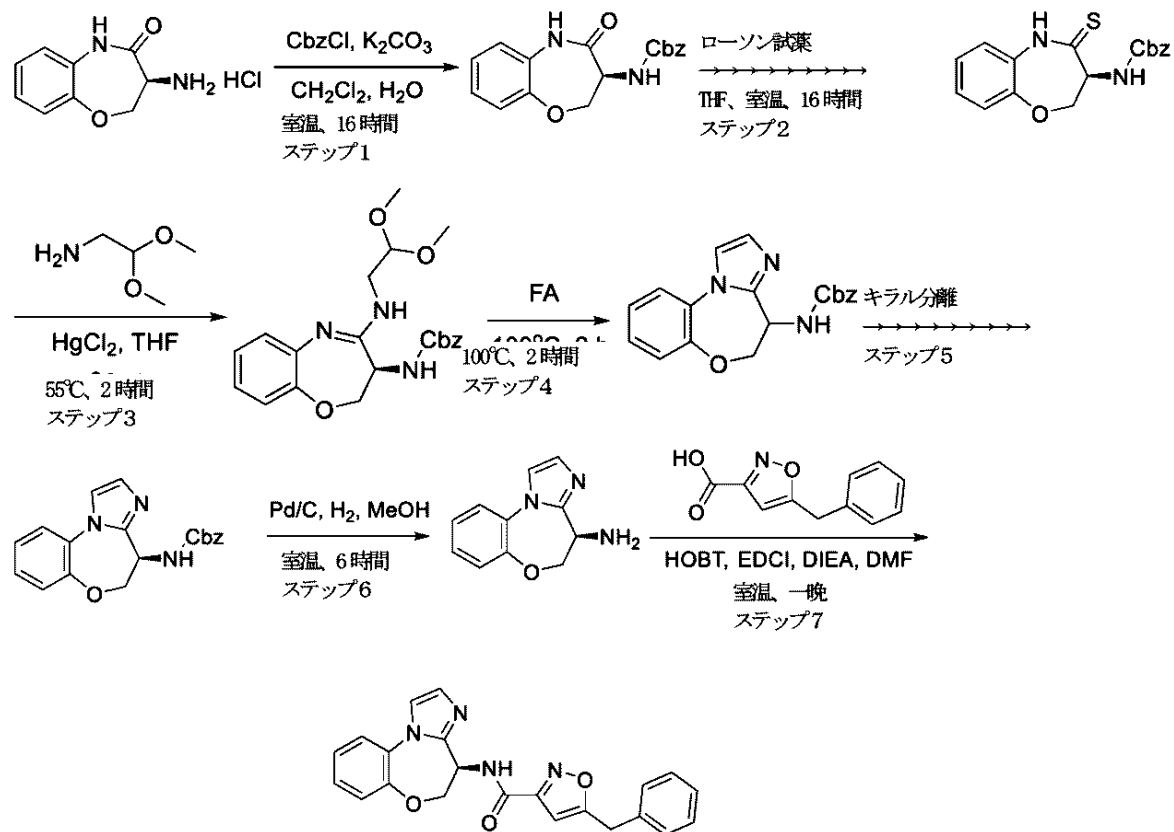


アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X
Bridge C18 OBD分取カラム、100 Å、5 μm、19 mm×250 mm；移動相A：水（10 mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：20 mL
/分；勾配：7分かけて20%のB～40%のB；UV 254 & 220 nm；を用いて分
取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（300 MHz, D
MSO-d₆）δ 14.39（s, 1H）, 8.93（m, 2H）, 7.
62–7.59（m, 1H）, 7.56–7.43（m, 3H）, 7.3
7–7.22（m, 5H）, 5.02–4.92（m, 1H）, 4.14
（s, 2H）, 2.84–2.73（m, 1H）, 2.58–2.54（m
, 1H）, 2.48–2.41（m, 2H）。LC-MS（方法D）：m/z =
386.2 [M+H]⁺、1.486分。

【0629】

実施例70A：（R）-5-ベンジル-N-（4,5-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4-イル）イソオキサゾール-3-カルボキサ
ミド

【化174】



ステップ1：（4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オ
キサゼピン-3-イル）カルバミン酸（S）-ベンジルの調製

炭酸カリウム（4.8 g、35 mmol）の水（9 mL）溶液を、（S）-3-アミノ
-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-4（5H）-オン塩酸塩（1
.5 g、7 mmol）のジクロロメタン（70 mL）溶液に添加し、次いで、クロロギ酸

ベンジル (1.8 g、10.5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。析出物を濾過によって収集し、水 (20 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥して、表題化合物 (1.44 g、66%) を白色固体として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 313.1$ $[M+H]^+$ 、1.365分。

【0630】

ステップ2: 4-チオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イルカルバミン酸 (S) -ベンジルの調製

ローソン試薬 (2.43 g、6 mmol) を、4-チオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イルカルバミン酸 (S) -ベンジル (1.9 g、6 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に添加し、反応混合物を、窒素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。析出物を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1.85 g、粗製) を淡黄色固体として得た。LC-MS (方法E) : $m/z = 351.0$ $[M+Na]^+$ 、0.946分。

【0631】

ステップ3: 4-(2, 2-ジメトキシエチルアミノ)-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] -オキサゼピン-3-イルカルバミン酸 (R) -ベンジルの調製

2, 2-ジメトキシエタンアミン (2.37 g、22.6 mmol) を、4-チオキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イルカルバミン酸 (S) -ベンジル (1.85 g、5.65 mmol) 及び塩化第二水銀 (2.0 g、7.35 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に添加した。反応混合物を55℃で2時間攪拌し、室温に冷却した。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を水 (100 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (2.20 g、98%) を淡黄色油として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 400.2$ $[M+H]^+$ 、1.157分。

【0632】

ステップ4: (4, 5-ジヒドロベンゾ [b] イミダゾ [1, 2-d] [1, 4] オキサゼピン-4-イル) カルバミン酸ベンジルの調製

4-(2, 2-ジメトキシエチルアミノ)-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] -オキサゼピン-3-イルカルバミン酸 (R) -ベンジル (2.2 g、5.5 mmol) のギ酸 (15 mL、96%) 溶液を100℃で2時間攪拌した。黒色沈殿物を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を水 (50 mL) で希釈し、水性水酸化ナトリウム (1 N、30 mL) によってpH=6に塩基性化し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/3)、表題化合物 (0.45 g、24%) を白色固体として得た。LC-MS (方法E) : $m/z = 336.0$ $[M+H]^+$ 、0.655分。

【0633】

ステップ5: (S) - (4, 5-ジヒドロベンゾ [b] イミダゾ [1, 2-d] [1, 4] オキサゼピン-4-イル) カルバミン酸ベンジル (第1溶出異性体) 及び (R) - (4, 5-ジヒドロベンゾ [b] イミダゾ [1, 2-d] [1, 4] オキサゼピン-4-イル) カルバミン酸ベンジル (第2溶出異性体) の調製

(4, 5-ジヒドロベンゾ [b] イミダゾ [1, 2-d] [1, 4] オキサゼピン-4-イル) カルバミン酸ベンジル (450 mg、1.35 mmol) のエナンチオマーを、以下の条件: カラム: CHIRALPAK-IC-SFC、5 cm×25 cm (5 µm); 移動相A: CO₂ 50%、移動相B: MeOH: 50%; 流量: 150 mL/分; 220 nm; RT1: 5.65分; RT2: 6.91分; によってSFCによって分離し、表題化合物を得た:

【0634】

(S)－(4, 5－ジヒドロベンゾ [b] イミダゾ [1, 2－d] [1, 4] オキサゼピン－4－イル) カルバミン酸ベンジル：(250mg、56%)を白色固体として得た。LC－MS (方法E)：m/z = 336.0 [M+H]⁺、0.655分。

【0635】

(R)－(4, 5－ジヒドロベンゾ [b] イミダゾ [1, 2－d] [1, 4] オキサゼピン－4－イル) カルバミン酸ベンジル (第2溶出異性体)：(200mg、45%)を白色固体として得た。LC－MS (方法E)：m/z = 336.0 [M+H]⁺、0.655分。

【0636】

10

ステップ6：(R)－4, 5－ジヒドロベンゾ [b] イミダゾ [1, 2－d] [1, 4] オキサゼピン－4－アミンの調製

メタノール (20mL) 中、(R)－(4, 5－ジヒドロベンゾ [b] イミダゾ [1, 2－d] [1, 4] オキサゼピン－4－イル) カルバミン酸ベンジル (0.25g、0.75mmol) を、水素雰囲気下 (2～3気圧)、パラジウム担持炭素 (10%、0.5g) の存在下で水素化した。反応混合物を、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を高真空下で濃縮して、表題化合物 (0.14g、93%) を白色固体として得た。LC－MS (方法C)：m/z = 202.1 [M+H]⁺、0.758分。

【0637】

20

ステップ7：(R)－5－ベンジル－N－(4, 5－ジヒドロベンゾ [b] イミダゾ [1, 2－d] [1, 4] オキサゼピン－4－イル) イソオキサゾール－3－カルボキサミドの調製

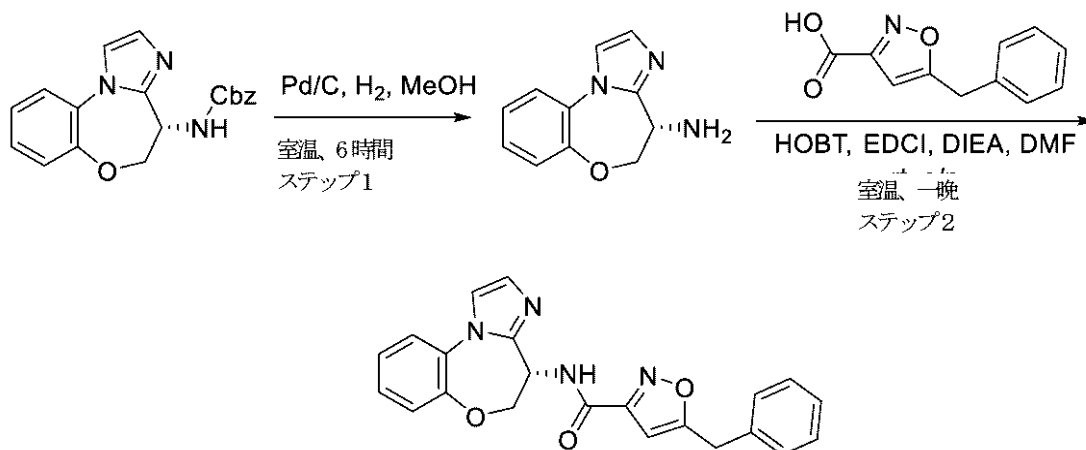
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18 OBD カラム、5μm、19×150mm；移動相A：水 (10mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：7分かけて20%のB～65%のB；UV254&220nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71–7.65 (m, 2H), 7.40–7.28 (m, 8H), 7.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.43–5.34 (m, 1H), 4.61–4.46 (m, 2H), 4.24 (s, 2H). LC－MS (方法D)：m/z = 387.1 [M+H]⁺、1.579分。

30

【0638】

実施例70B：(S)－5－ベンジル－N－(4, 5－ジヒドロベンゾ [b] イミダゾ [1, 2－d] [1, 4] オキサゼピン－4－イル) イソオキサゾール－3－カルボキサミド

【化 1 7 5】



10

ステップ1：(S)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-4-アミンの調製

メタノール(20 mL)中、(S)-((4,5-ジヒドロベンゾ[b]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-4-イル)カルバミン酸ベンジル(0.2 g、0.6 mmol)を、水素雰囲気下(2~3気圧)、パラジウム担持炭素(10%、0.2 g)の存在下で水素化した。反応混合物を水素雰囲気下、室温で6時間撹拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を高真空下で濃縮して、表題化合物(0.11 g、92%)を白色固体として得た。LC-MS(方法C)：m/z=202.1 [M+H]⁺、0.758分。

20

【0639】

ステップ2：(S)-5-ベンジル-N-((4,5-ジヒドロベンゾ[b]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-4-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18 OBDカラム、5 μm、19×150 mm；移動相A：水(10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて45%のB~57%のB；UV 254 & 220 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 8H), 7.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.43-5.34 (m, 1H), 4.62-4.45 (m, 2H), 4.24 (s, 2H)。LC-MS(方法V)：m/z=387.1 [M+H]⁺、2.491分。

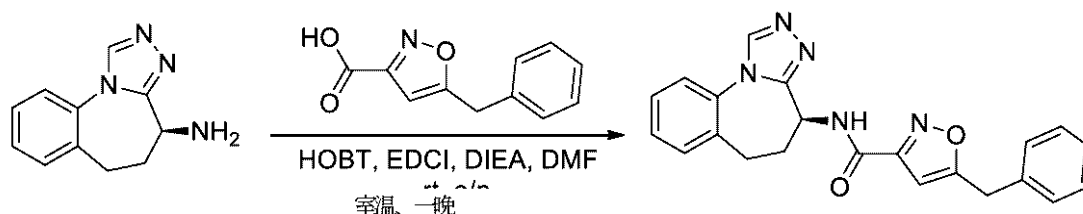
30

【0640】

実施例71A：(S)-5-ベンジル-N-((5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f][1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アゼピン-4-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド

40

【化 1 7 6】



アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18 OBDカラム、5 μm、19×150 mm；移動相A：水

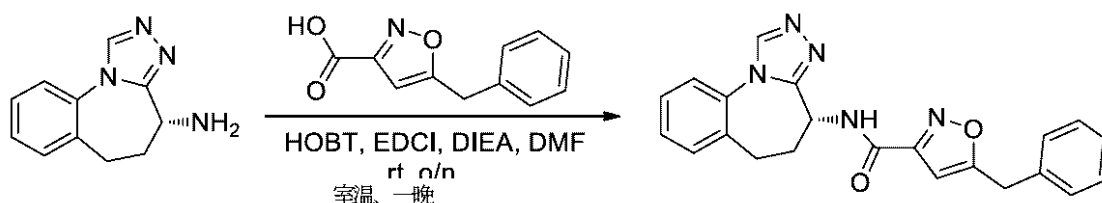
50

(10 mmol/L NH_4HCO_3)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて30%のB~58%のB; UV 254 & 220 nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.62–7.59 (m, 1H), 7.55–7.43 (m, 3H), 7.40–7.26 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.01–4.92 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.86–2.77 (m, 1H), 2.49–2.39 (m, 3H). LC-MS (方法D): $m/z = 386.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1.805分。

【0641】

実施例71B: (R)-5-ベンジル-N-(5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン-4-イル) イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化177】



アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: Xbridge Prep C18 OBDカラム、5 μm 、19 $\times$ 150 mm; 移動相A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて30%のB~60%のB; UV 254 & 220 nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.63–7.59 (m, 1H), 7.55–7.43 (m, 3H), 7.40–7.26 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.01–4.92 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.86–2.77 (m, 1H), 2.49–2.38 (m, 3H). LC-MS (方法D): $m/z = 386.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1.809分。

【0642】

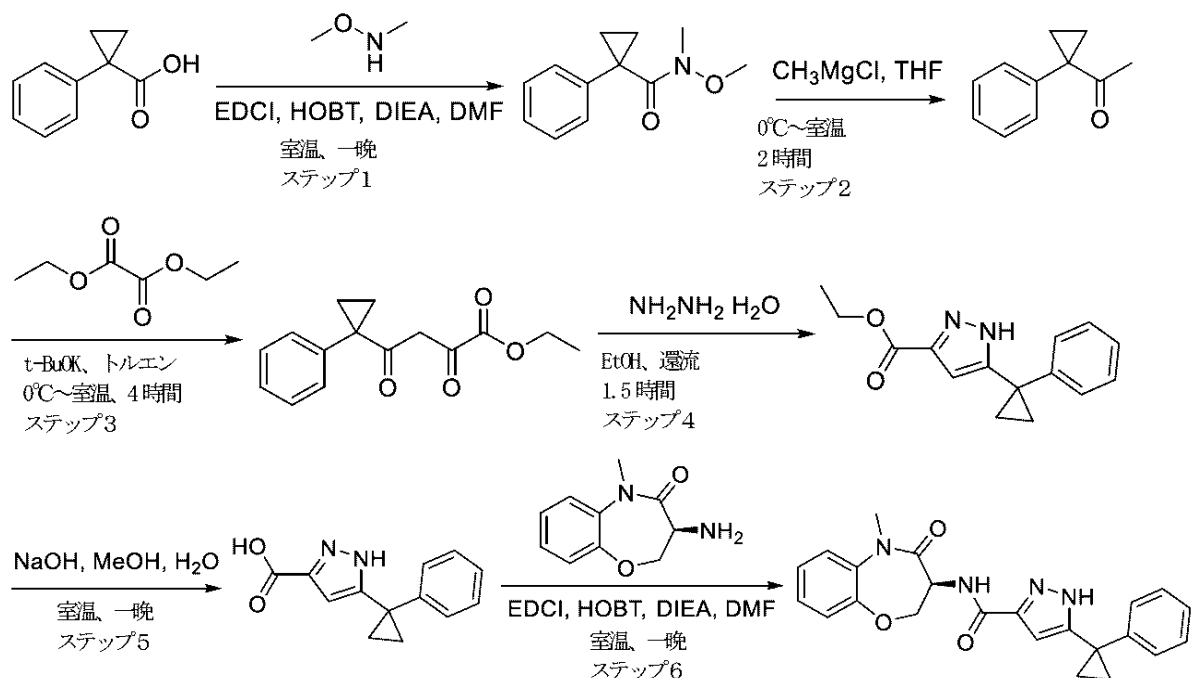
実施例72: (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

10

20

30

【化 178】



ステップ 1：N-メトキシ-N-メチル-1-フェニルシクロプロパンカルボキサミドの調製

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (47.2 g、219.6 mmol) を、1-フェニルシクロプロパンカルボン酸 (10.0 g、61.7 mmol)、O, N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (6.5 g、67.8 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (14.2 g、73.9 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (10.0 g、73.9 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 中の混合物に添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/20)、表題化合物 (11.2 g、89.6%) を無色油として得た。LC-MS (方法 K) : m/z = 206.0 [M+H]⁺、1.489 分。

【0643】

ステップ 2：1-(1-フェニルシクロプロピル) エタノンの調製

臭化メチルマグネシウム (3 M、14 mL、42 mmol) のテトラヒドロフラン溶液に、N-メトキシ-N-メチル-1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (11.2 g、24.4 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を 0°C で添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、飽和塩化アンモニウム (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×80 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/20)、表題化合物 (7.4 g、85%) を無色油として得た。LC-MS (方法 E) : m/z = 161.0 [M+H]⁺、0.889 分。

【0644】

ステップ 3：2, 4-ジオキソ-4-(1-フェニルシクロプロピル) ブタン酸エチルの調製

1-(1-フェニルシクロプロピル) エタノン (1.92 g、12 mmol) 及び シュウ酸ジエチル (2.1 g、14.4 mmol) のトルエン (8 mL) 中の混合物に、カリウム 2-メチルプロパン-2-オレート (1.7 g、15.6 mmol) を 0°C で添加した。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を水 (20 mL) で希釈した。得られた混合物を、水性塩酸 (1 N) によって pH = 6 に中和し、酢酸エチル

(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/10)、表題化合物(1.95 g、61%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法S): m/z = 261.2 [M+H]⁺、1.076分。

【0645】

ステップ4: 5-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルの調製

2, 4-ジオキソ-4-(1-フェニルシクロプロピル)ブタン酸エチル(800 mg、3.0 mmol)のエタノール(8 mL)溶液に、ヒドラジン水和物(80%水溶液、200 mg、3.0 mmol)を添加した。反応混合物を80℃で1.5時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィによって精製し(酢酸エチル/石油エーテル、1/3)、表題化合物(550 mg、70%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法K): m/z = 256.7 [M+H]⁺、1.640分。

【0646】

ステップ5: 5-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

5-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(470 mg、1.8 mmol)のメタノール(4.5 mL)及び水(1.5 mL)溶液に水酸化ナトリウム(432 mg、10.8 mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を水(20 mL)で希釈し、水性塩酸(1 N)を使用してpH=5に調整し、酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物(280 mg、粗製)を黄色固体として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC-MS(方法K): m/z = 228.7 [M+H]⁺、1.434分。

【0647】

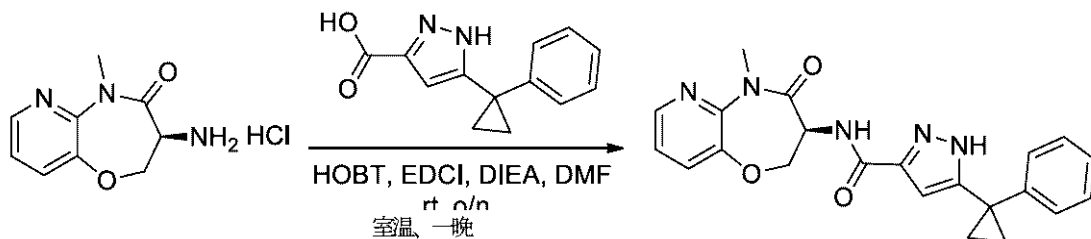
ステップ6: (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μm、19×150 mm; 移動相、水(10 mmol/L NH₄HCO₃)、ACN(7分かけて40% ACN~65%のB); 検出器、UV 254 & 220 nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 13.16 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.38-7.17 (m, 8H), 6.34 (s, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.60-4.28 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.39-1.16 (m, 4H). LC-MS(方法O): m/z = 403.05 [M+H]⁺、1.511分。

【0648】

実施例73: (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 179】

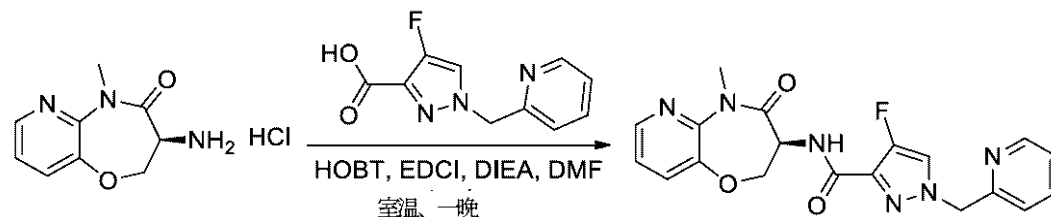


アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge C18 OBD分取カラム、100 Å、5 μm、19 mm×250 mm；移動相A：水（10 mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：20 mL／分；勾配：7分かけて30％のB～50％のB；UV 254 & 220 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 13.18（s, 1H），8.38–8.35（m, 1H），8.24（d, J = 7.5 Hz, 1H），7.73–7.69（m, 1H），7.36–7.20（m, 6H），6.54–6.35（m, 1H），4.90–4.80（m, 1H），4.70–4.62（m, 1H），4.53–4.46（m, 1H），3.35（s, 3H），1.34–1.30（m, 4H）。LC-MS（方法D）：m/z = 404.2 [M+H]⁺、1.872分。

【0649】

実施例74：(S)-4-フルオロ-N-((5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 180】



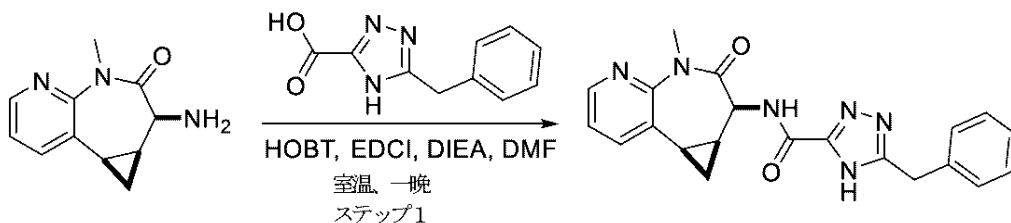
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge Prep C18 OBDカラム、5 μm、19×150 mm；移動相A：水（10 mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：20 mL／分；勾配：7分かけて5％のB～57％のB；UV 254 & 220 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.56（d, J = 4.8 Hz, 1H），8.36（dd, J = 4.8、1.6 Hz, 1H），8.27（d, J = 7.6 Hz, 1H），8.16（d, J = 4.4 Hz, 1H），7.87–7.77（m, 1H），7.70（dd, J = 8.0、1.6 Hz, 1H），7.38–7.31（m, 2H），7.21（d, J = 8.0 Hz, 1H），5.47（s, 2H），4.88–4.80（m, 1H），4.71–4.64（m, 1H），4.52–4.47（m, 1H），3.35（s, 3H）。LC-MS（方法V）：m/z = 397.1 [M+H]⁺、2.159分。

【0650】

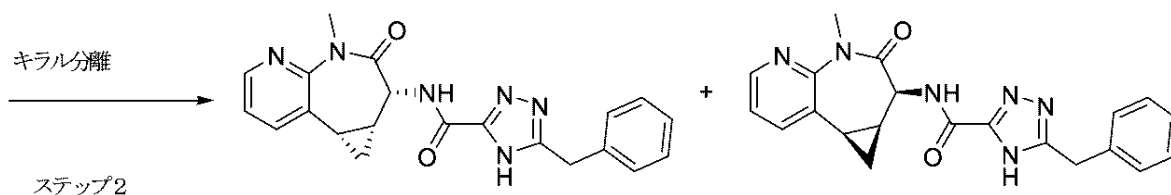
実施例75A及び75B：5-ベンジル-N-((1aS, 2S, 8bR)-4-メチル-3-オキソ-1,1a,2,3,4,8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2,3-b]アゼピン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド（75A）及び5-ベンジル-N-((1aR, 2R, 8bS)-4-メチル-3

ーオキソ－1, 1 a, 2, 3, 4, 8 b－ヘキサヒドロシクロプロパ [d] ピリド [2, 3－b] アゼピン－2－イル)－4 H－1, 2, 4－トリアゾール－3－カルボキサミド (75 B)

【化181】



10



ステップ1：5－ベンジル－N－（シス－4－メチル－3－オキソ－1, 1 a, 2, 3, 4, 8 b－ヘキサヒドロシクロプロパ [d] ピリド [2, 3－b] アゼピン－2－イル)－4 H－1, 2, 4－トリアゾール－3－カルボキサミドの調製

20

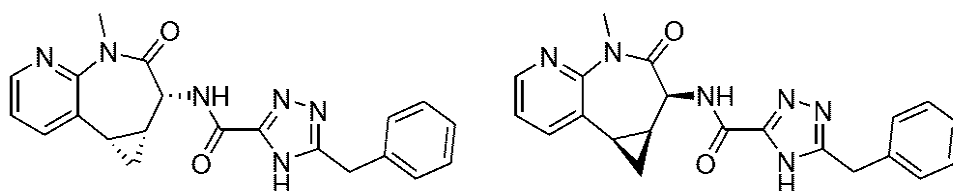
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X bridge Prep C18、19×150mm、5μm；移動相：相A：水（10mol/L NH₄HCO₃）；相B：ACN（12分かけて20%～80%）；検出器、UV220&254nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物（55mg、44.3%）を白色固体として得た。LC-MS（方法C）：m/z = 389.2 [M+H]⁺、1.111分。

【0651】

ステップ2：5－ベンジル－N－（（1 a R, 2 R, 8 b S）－4－メチル－3－オキソ－1, 1 a, 2, 3, 4, 8 b－ヘキサヒドロシクロプロパ [d] ピリド [2, 3－b] アゼピン－2－イル)－4 H－1, 2, 4－トリアゾール－3－カルボキサミド（第1溶出異性体）及び5－ベンジル－N－（（1 a S, 2 S, 8 b R）－4－メチル－3－オキソ－1, 1 a, 2, 3, 4, 8 b－ヘキサヒドロシクロプロパ [d] ピリド [2, 3－b] アゼピン－2－イル)－4 H－1, 2, 4－トリアゾール－3－カルボキサミド（第2溶出異性体）の調製

30

【化182】



40

5－ベンジル－N－（シス－4－メチル－3－オキソ－1, 1 a, 2, 3, 4, 8 b－ヘキサヒドロシクロプロパ [d] ピリド [2, 3－b] アゼピン－2－イル)－4 H－1, 2, 4－トリアゾール－3－カルボキサミド（55mg、0.14mmol）のエナチオマーを、以下の条件：カラム：Chiralpak IC、2×25cm、5μm；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：1.9mL/分；勾配：18.5分かけて35%のB～35%のB；UV220&254nm；RT1：13.00分；RT2：15.67分；を用いて分取キラルHPLCによって分離し、表題化合物を得た：

【0652】

50

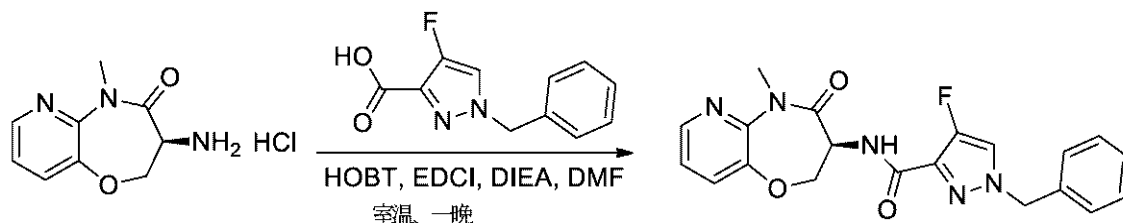
実施例 75 B (第 1 溶出異性体) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.37 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.40–8.38 (m, 1H), 8.02–7.98 (m, 1H), 7.35–7.25 (m, 6H), 4.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.33–2.26 (m, 1H), 2.05–1.99 (m, 1H), 1.21–1.14 (m, 1H), 1.11–1.04 (m, 1H). LC-MS (方法 D) : m/z = 389.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.651 分。

【0653】

実施例 75 A (第 2 溶出異性体) : ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.40–8.38 (m, 1H), 8.02–7.98 (m, 1H), 7.38–7.23 (m, 6H), 4.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.32–2.26 (m, 1H), 2.06–1.99 (m, 1H), 1.20–1.15 (m, 1H), 1.10–1.04 (m, 1H). LC-MS (方法 D) : m/z = 389.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.656 分。

実施例 76 : (S)-1-ベンジル-4-フルオロ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化183】



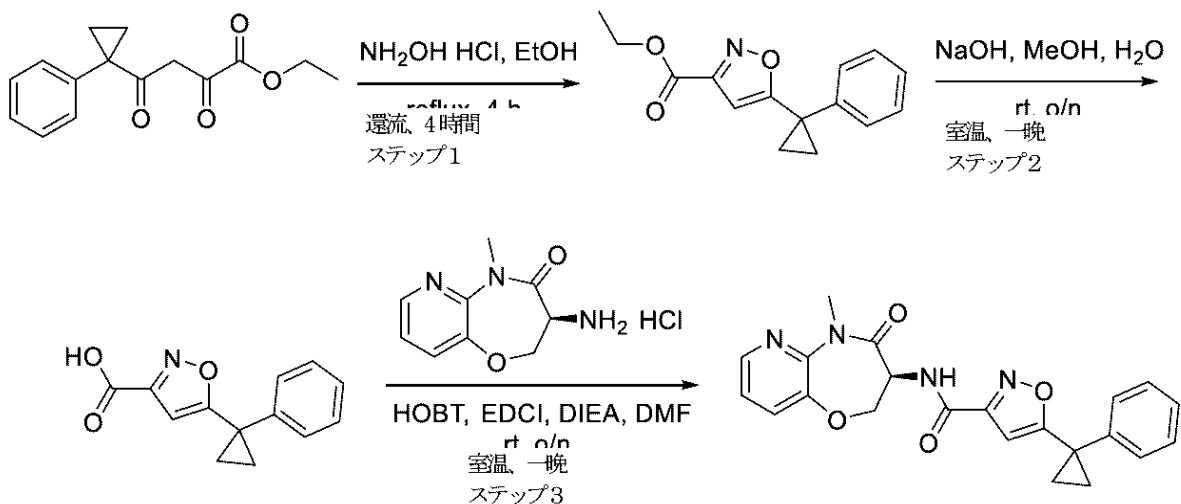
【0654】

アミドカップリング手順 C を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge Prep C18 OBD カラム、5 μm 、19 $\times$ 150 mm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)、移動相 B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7 分かけて 32 % の B ~ 54 % の B；UV 254 & 220 nm；を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (dd, J = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.43–7.27 (m, 6H), 5.36 (s, 2H), 4.90–4.80 (m, 1H), 4.73–4.65 (m, 1H), 4.55–4.48 (m, 1H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (方法 D) : m/z = 396.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.893 分。

【0655】

実施例 77 : (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化 1 8 4】



ステップ1：5-（1-フェニルシクロプロピル）イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルの調製

2, 4-ジオキソ-4-（1-フェニルシクロプロピル）ブタン酸エチル（970 mg、3.7 mmol）のエタノール（10 mL）中の混合物に、ヒドロキシルアミン塩酸塩（255 mg、3.7 mmol）を添加した。反応混合物を加熱還流し、4時間攪拌した。減圧濃縮の際、残渣をカラムクロマトグラフィによって精製し（酢酸エチル／石油エーテル、1／5）、表題化合物（260 mg、27%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法K）：m/z = 258.1 [M]⁺、1.603分。

【0656】

ステップ2：5-（1-フェニルシクロプロピル）イソオキサゾール-3-カルボン酸の調製

5-（1-フェニルシクロプロピル）イソオキサゾール-3-カルボン酸エチル（100 mg、0.39 mmol）のメタノール（3 mL）及び水（1 mL）溶液に、水酸化ナトリウム（93 mg、2.33 mmol）を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮乾固させて、水（10 mL）で希釈した。反応混合物を水性塩酸（1 N、10 mL）によってpH = 5に調整し、酢酸エチル（3 × 10 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物（80 mg、粗製）を黄色固体として得た。LC-MS（方法E）：m/z = 229.9 [M+H]⁺、0.840分。

【0657】

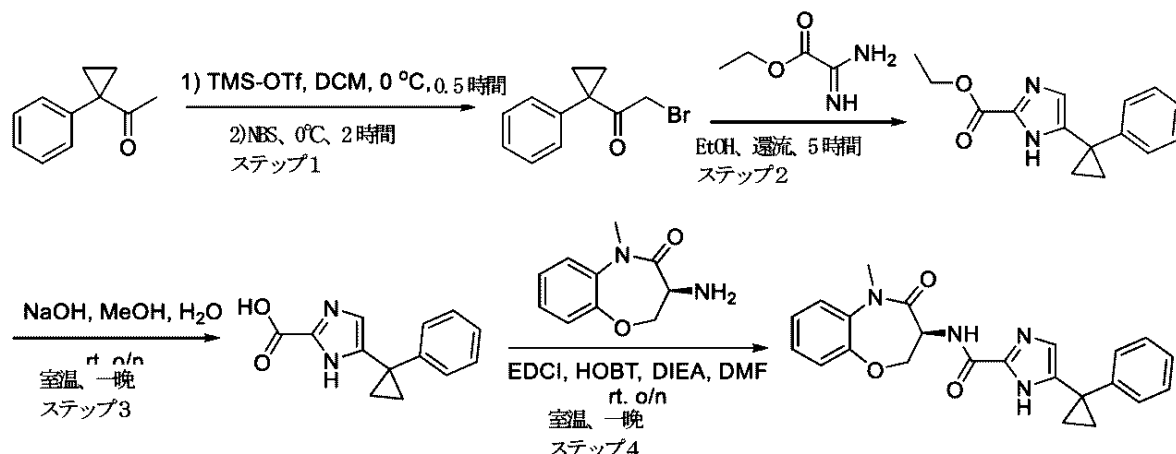
ステップ3：（S）-N-（5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル）-5-（1-フェニルシクロプロピル）イソオキサゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18 OBDカラム、5 μm、19 × 150 mm；移動相A：水（10 mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて40%のB～75%のB；UV 254 & 220 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.95（d, J = 8.1 Hz, 1H），8.37（dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H），7.70（dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H），7.43-7.29（m, 6H），6.38（s, 1H），4.90-4.80（m, 1H），4.70-4.62（m, 1H），4.55-4.48（m, 1H），3.35（s, 3H），1.58-1.51（m, 2H），1.50-1.42（m, 2H）。LC-MS（方法D）：m/z = 405.1 [M+H]⁺、2.134分。

【0658】

実施例78：(S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド

【化185】



10

ステップ1：2-ブロモ-1-(1-フェニルシクロプロピル)エタノンの調製

1-(1-フェニルシクロプロピル)エタノン(4.0 g、25.0 mmol)及びトリエチルアミン(5.0 g、50 mmol)のジクロロメタン(100 mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(5.55 g、25.0 mmol)を0 °Cで添加した。0.5時間攪拌後、1-ブロモピロリジン-2,5-ジオン(4.9 g、27.5 mmol)を0 °Cで分割して添加した。反応混合物をさらに2時間攪拌し、100 mLの水でクエンチし、ジクロロメタン(3×80 mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/20)、表題化合物(3.4 g、57%)を黄色油として得た。LC-MS(方法E)：m/z = 238.8 [M+H]⁺、0.971分。

20

【0659】

ステップ2：5-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチルの調製

2-ブロモ-1-(1-フェニルシクロプロピル)エタノン(3.4 g、14.2 mmol)、2-アミノ-2-イミノ酢酸エチル(1.65 g、14.2 mmol)及びトリエチルアミン(4.3 g、42.6 mmol)のエタノール(50 mL)溶液を5時間加熱還流した。減圧濃縮の際、得られた残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/5)、表題化合物(520 mg、14%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法C)：m/z = 257.0 [M+H]⁺、1.000分。

30

【0660】

ステップ3：5-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸の調製

5-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチル(300 mg、1.2 mmol)のメタノール(9 mL)及び水(3 mL)溶液に、水酸化ナトリウム(288 mg、7.2 mmol)を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。溶液をpH=5に調整し、酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物(130 mg、粗製)を黄色固体として得た。LC-MS(方法C)：m/z = 229.1 [M+H]⁺、0.906分。

40

【0661】

ステップ4：(S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)

50

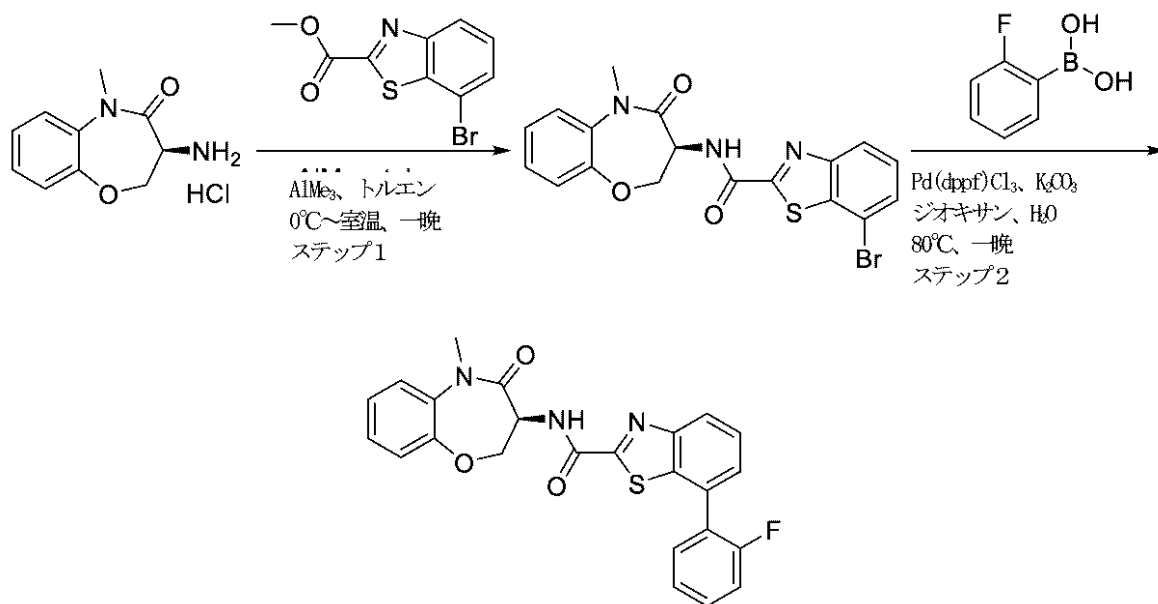
) -1H-イミダゾール-2-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XB ridge Prep C18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm；移動相、水（10 mmol/L NH_4HCO_3 ）、ACN（7分かけて40% ACN $\sim$ 70%のB）；検出器、UV 254 & 220 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 13.11–12.79（m, 1H），8.32–8.17（m, 1H），7.51（dd, J = 7.6、1.9 Hz, 1H），7.37–7.16（m, 8H），6.85–6.44（m, 1H），4.88–4.74（m, 1H），4.66–4.50（m, 1H），4.45–4.35（m, 1H），3.32（s, 3H），1.38–1.27（m, 2H），1.25–1.12（m, 2H）。LC-MS（方法Q）： m/z = 403.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.53 3分。

【0662】

実施例79：(S)-7-(2-フルオロフェニル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド

【化186】



ステップ1：(S)-7-ブロモ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミドの調製

実施例54に記載されている手順を利用して、表題化合物（370 mg）を黄色固体として得、これを、精製することなく次のステップにおいて使用した。LC-MS（方法S）： m/z = 432.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.102分。

【0663】

ステップ2：7-(2-フルオロフェニル)-N-((S)-5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミドの調製

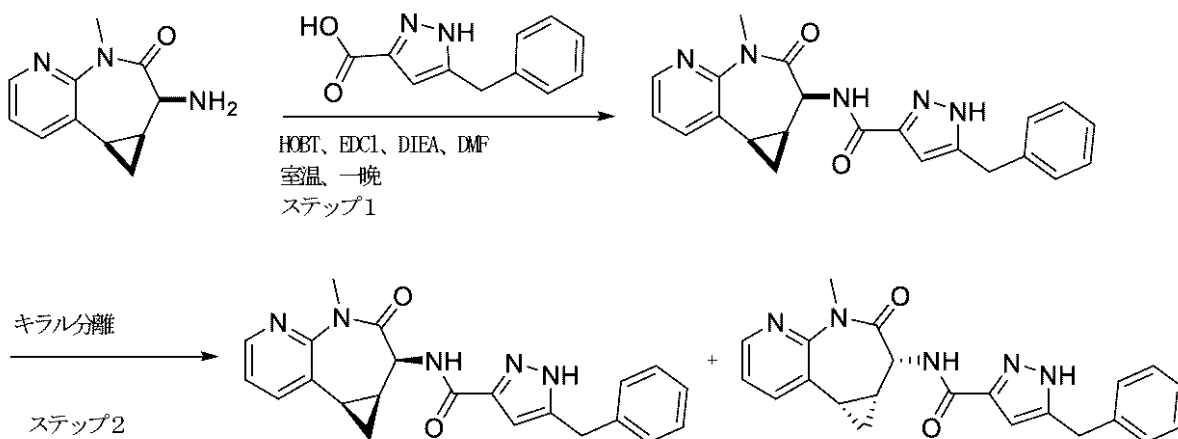
[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（29 mg、0.04 mmol）を、(S)-7-ブロモ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド（170 mg、0.39 mmol）、2-フルオロフェニルボロン酸（85 mg、0.59 mmol）及び炭酸カリウム（109 mg、0.79 mmol）のジオキサン（2 mL）及び水（0.5 mL）中の混合物に窒素雰

雰囲気下で添加した。得られた混合物を80℃で一晩攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：X Bridge Prep C18 OBDカラム、5 μm、19×150 mm；移動相A：水（0.05% TFA）、移動相B：ACN；流量：20 mL／分；勾配：7分かけて3%のB～38%のB；254 & 220 nm；Rt：6.33分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 9.31–9.29（d, J = 7.5 Hz, 1H）, 8.29–8.26（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 7.79–7.77（m, 1H）, 7.68–7.60（m, 2H）, 7.60–7.51（m, 2H）, 7.43–7.26（m, 5H）, 4.89–4.72（m, 2H）, 4.50–4.44（m, 1H）, 3.33（s, 3H）。LC-MS（方法T）：m/z = 448.3 [M+H]⁺、1.884分。

【0664】

実施例80A及び80B：5-ベンジル-N-（（1aS, 2S, 8bR）-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（80A）及び5-ベンジル-N-（（1aR, 2R, 8bS）-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（80B）

【化187】



ステップ1：5-ベンジル-N-（シス-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge C18 OBD分取カラム、100 Å、5 μm、19 mm×250 mm；移動相A：水（10 mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：20 mL／分；勾配：7分かけて30%のB～50%のB；UV 254 & 220 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。LC-MS（方法D）：m/z = 388.2 [M+H]⁺、1.757分。

【0665】

ステップ2：5-ベンジル-N-（（1aS, 2S, 8bR）-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（第1溶出異性体）及び5-ベンジル-N-（（1aR, 2R, 8bS）-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（第2溶出異性体）の調製

5-ベンジル-N-（シス-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）-1H-ピ

ラゾール-3-カルボキサミド (60 mg、0.16 mmol) のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：キラル IC、2×25 cm、5 μm；移動相 A：ヘキサン、移動相 B：EtOH；流量：20 mL/分；勾配：16.5 分で 60% の B～60% の B；UV 254 & 220 nm；RT1：8.27 分；RT2：13.00 分；を用いて、分取キラル HPLC により分離して、表題化合物を得た：

【0666】

実施例 80A (第1溶出異性体)：¹H NMR (300 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.38 (dd, *J* = 4.8、1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.8、1.8 Hz, 1H), 7.35–7.21 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.31–2.23 (m, 1H), 2.12–2.03 (m, 1H), 1.32–1.26 (m, 1H), 1.22–1.13 (m, 1H). LC-MS (方法 D)：*m/z* = 388.2 [M+H]⁺、1.757 分。

10

【0667】

実施例 80B (第2溶出異性体)：¹H NMR (300 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.38 (dd, *J* = 4.5、1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.8、1.5 Hz, 1H), 7.35–7.21 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.31–2.23 (m, 1H), 2.12–2.04 (m, 1H), 1.33–1.26 (m, 1H), 1.22–1.13 (m, 1H). LC-MS (方法 D)：*m/z* = 388.2 [M+H]⁺、1.757 分。

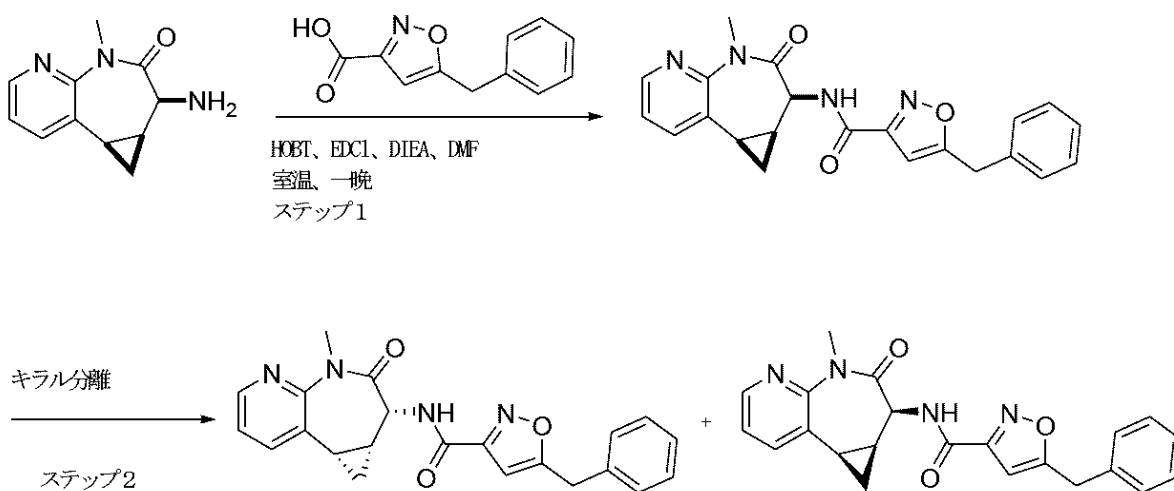
20

【0668】

実施例 81A 及び 81B：5-ベンジル-N-((1aS, 2S, 8bR)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド (81A) 及び 5-ベンジル-N-((1aR, 2R, 8bS)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド (81B)

30

【化188】



40

ステップ1：5-ベンジル-N-((シス-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18 OBDカラム、5 μm、19×150 mm；移動相 A：水

50

(10 mmol / L NH_4HCO_3)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL / 分; 勾配: 7分かけて25%のB~55%のB; UV 254 & 220 nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。LC-MS (方法D): $m/z = 389.1$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺、2.036分。

【0669】

ステップ2: 5-ベンジル-N-((1aR, 2R, 8bS)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド(第1溶出異性体)及び5-ベンジル-N-((1aS, 2S, 8bR)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド(第2溶出異性体)の調製

10

5-ベンジル-N-(シス-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド(60 mg、0.15 mmol)のラセミ化合物を、以下の条件: カラム: Chiralpak IC、2×25 cm、5 μm; 移動相A: ヘキサン、移動相B: EtOH; 流量: 18 mL / 分; 勾配: 17分かけて50%のB~50%のB; UV 254 & 220 nm; RT1: 12.098分; RT2: 14.358分; を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た:

【0670】

実施例81B(第1溶出異性体): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 6H), 6.62 (s, 1H), 4.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.25-1.06 (m, 2H). LC-MS (方法D): $m/z = 389.1$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺、2.036分。

20

【0671】

実施例81A(第2溶出異性体): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.40-7.26 (m, 6H), 6.62 (s, 1H), 4.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.22-1.06 (m, 2H). LC-MS (方法D): $m/z = 389.1$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺、2.027分。

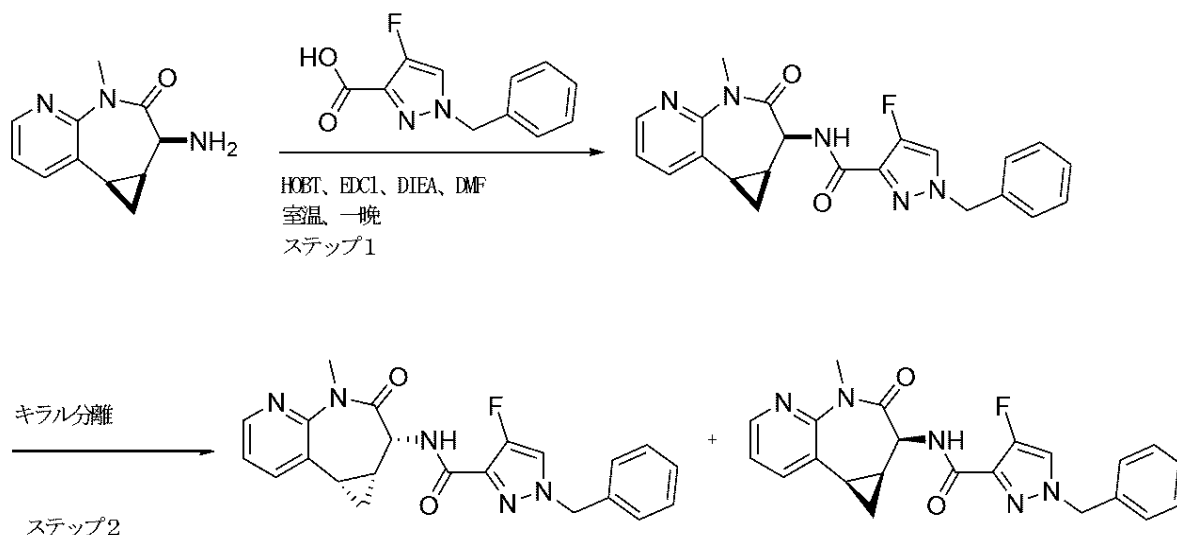
30

【0672】

実施例82A及び82B: 1-ベンジル-4-フルオロ-N-((1aS, 2S, 8bR)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(82A)及び1-ベンジル-4-フルオロ-N-((1aR, 2R, 8bS)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(82B)

40

【化 1 8 9】



10

ステップ1：1-ベンジル-4-フルオロ-N-(シス-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge C18 OBD分取カラム、100 Å、5 μm、19 mm×250 mm；移動相A：水（10 mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて35%のB～65%のB；UV 254 & 220 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物（58 mg、50%）を白色固体として得た。LC-MS（方法V）：m/z = 406.1 [M+H]⁺、2.852分。

20

【0673】

ステップ2：1-ベンジル-4-フルオロ-N-((1aR, 2R, 8bS)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（第1溶出異性体）及び1-ベンジル-4-フルオロ-N-((1aS, 2S, 8bR)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（第2溶出異性体）の調製

30

1-ベンジル-4-フルオロ-N-(シス-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（58 mg、0.15 mmol）のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：Chiralpak IC、2×25 cm、5 μm；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：18 mL/分；勾配：23分かけて50%のB～50%のB；UV 254 & 220 nm；RT1：10.936分；RT2：16.976分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して表題化合物を得た：

40

【0674】

実施例82B（第1溶出異性体）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.39（dd, J = 4.8、1.8 Hz, 1H）、8.17–8.12（m, 2H）、8.00（dd, J = 7.8、1.8 Hz, 1H）、7.44–7.28（m, 6H）、5.36（s, 2H）、4.46（d, J = 6.9 Hz, 1H）、3.30（s, 3H）、2.33–2.24（m, 1H）、2.06–1.98（m, 1H）、1.26–1.14（m, 1H）、1.12–1.03（m, 1H）。LC-MS（方法V）：m/z = 406.1 [M+H]⁺、2.852分。

【0675】

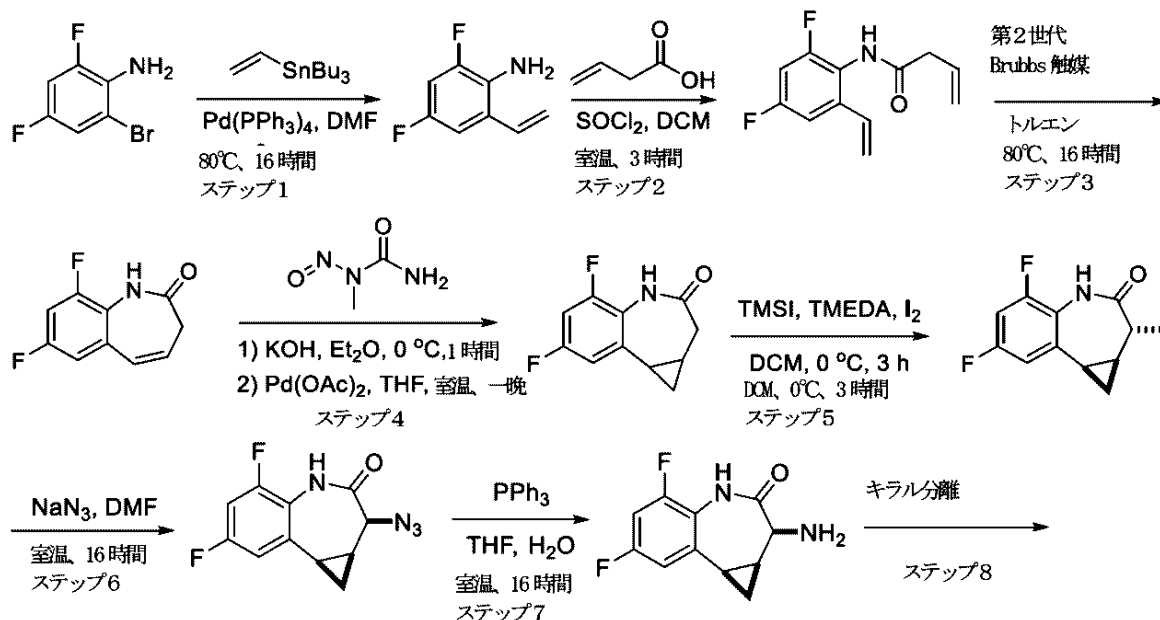
50

実施例 82A (第2溶出異性体): ^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 8.38 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.44–7.27 (m, 6H), 5.35 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.32–2.23 (m, 1H), 2.15–2.03 (m, 1H), 1.33–1.26 (m, 1H), 1.22–1.14 (m, 1H). LC-MS (方法D): $m/z = 406.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1.932分。

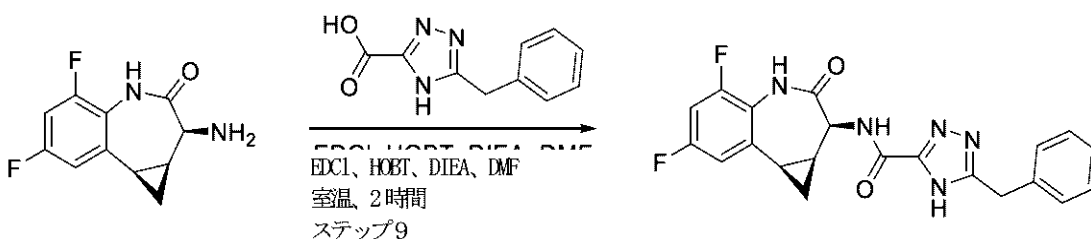
【0676】

実施例 83A: 5-ベンジル-N-((1aS, 2S, 8bR)-5,7-ジフルオロ-3-オキソ-1,1a,2,3,4,8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化190】



【化191】



ステップ1: 2,4-ジフルオロ-6-ビニルベンゾエナミンの調製

2-ブロモ-4,6-ジフルオロアニリン (10.0 g, 48.0 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に、トリブチル(エチニル)スタナン (18.0 g, 56.7 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2.2 g, 1.90 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を80°Cで16時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を水 (200 mL) の添加によってクエンチし、ジクロロメタン (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、3/17)、表題化合物 (6.0 g, 80%) を黄色油として得た。LC-MS (方法C): $m/z = 156.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1.216分。

【0677】

10

20

30

40

50

ステップ2：N-(2,4-ジフルオロ-6-ビニルフェニル)ブター3-エンアミドの調製

塩化チオニル(9.3 g、46.46 mmol)をブター3-エン酸(4.0 g、46.46 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液に滴加した。室温で1時間攪拌後、得られた混合物を、トリエチルアミン(11.8 g、116.6 mmol)及び2-エチニル-4,6-ジフルオロアニリン(6.0 g、38.67 mmol)のジクロロメタン(20 mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、水(50 mL)の添加によってクエンチし、ジクロロメタン(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、3/17)、表題化合物(5.7 g、66%)を黄色油として得た。LC-MS(方法C)： $m/z = 224.0$ [M+H]⁺、1.145分。

【0678】

ステップ3：(Z)-7,9-ジフルオロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オンの調製

[1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)イミダゾリジンを2-イリデン]ジクロロ(フェニルメチリデン)ルテニウムトリシクロヘキシルホスフィン(3.4 g、4.0 mmol)を、N-(5-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)ブター3-エンアミド(4.4 g、19.9 mmol)のトルエン(150 mL)溶液に添加した。得られた溶液を80℃で16時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/4)、表題化合物(2.8 g、69%)を黄色油として得た。LC-MS(方法S)： $m/z = 196.0$ [M+H]⁺、0.754分。

【0679】

ステップ4：5,7-ジフルオロ-1,1a,2,8b-テトラヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-3(4H)-オンの調製

水酸化カリウム(40 g、714 mmol)の水(60 mL)溶液に、1-メチル-1-ニトロソウレア(20.6 g、199.8 mmol)のエーテル(150 mL)を窒素雰囲気下0℃で滴加した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、有機相を分離して、ジアゾメタンの溶液(150 mL)を得た。7,9-ジフルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-2-オン(2.0 g、10.25 mmol)のテトラヒドロフラン(60 mL)溶液に、ジアゾメタンの溶液(150 mL)を滴加し、続いて、二酢酸パラジウム(224.5 mg、1.00 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)中の混合物を0℃で滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮し、表題化合物(1.2 g、粗製)を黄色油として得た。LC-MS(方法C)： $m/z = 210.0$ [M+H]⁺、1.117分。

【0680】

ステップ5：トランス-5,7-ジフルオロ-2-ヨード-1,1a,2,8b-テトラヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-3(4H)-オンの調製

5,7-ジフルオロ-1,1a,2,8b-テトラヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-3(4H)-オン(1.2 g、6.0 mmol)のジクロロメタン(60 mL)中の混合物に、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(2.1 g、18.0 mmol)を添加し、続いて、ヨードトリメチルシラン(3.6 g、18.0 mmol)を0℃で添加した。0℃で2時間攪拌後、ヨウ素(2.3 g、9.0 mmol)を添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、水性チオ硫酸ナトリウム(5%、40 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物(1.32 g、粗製)を黄色油として得た。LC-MS(方法C)： $m/z = 336.0$ [M+H]⁺、1.213分。

【0681】

ステップ6：シス-2-アジド-5, 7-ジフルオロ-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-3 (4H)-オンの調製

アジ化ナトリウム (250 mg、3.84 mmol) を、トランス-5, 7-ジフルオロ-2-ヨード-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-3 (4H)-オン (860 mg、2.56 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、水 (50 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物 (520 mg、粗製) を黄色油として得た。LC-MS (方法C) : m/z = 251.0 [M+H]⁺、1.176分。

10

【0682】

ステップ7：シス-2-アミノ-5, 7-ジフルオロ-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-3 (4H)-オンの調製

トリフェニルホスフィン (629 mg、2.40 mmol) を、シス-2-アジド-5, 7-ジフルオロ-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-3 (4H)-オン (400 mg、1.60 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 及び水 (1 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、水 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で乾固濃縮させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して (メタノール/ジクロロメタン、3/97)、表題化合物 (310 mg、86%) を黄色油として得た。LC-MS (方法C) : m/z = 225.0 [M+H]⁺、0.776分。

20

【0683】

ステップ8：(1aR, 2R, 8bS)-2-アミノ-5, 7-ジフルオロ-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-3 (4H)-オン (第1溶出異性体) 及び (1aS, 2S, 8bR)-2-アミノ-5, 7-ジフルオロ-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-3 (4H)-オン (第2溶出異性体) の調製

シス-2-アミノ-5, 7-ジフルオロ-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-3 (4H)-オン (310 mg、1.38 mmol) のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：Chiralpak IA、2×25 cm、5 µm；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：15 mL/分；勾配：28分かけて50%のB～50%のB；254/220 nm；RT1：10.247分；RT2：20.789分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

30

【0684】

(1aR, 2R, 8bS)-2-アミノ-5, 7-ジフルオロ-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-3 (4H)-オン (第1溶出異性体) : (150 mg、48%) を白色固体として得た。LC-MS (方法C) : m/z = 225.0 [M+H]⁺、0.776分。

【0685】

(1aS, 2S, 8bR)-2-アミノ-5, 7-ジフルオロ-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-3 (4H)-オン (第2溶出異性体) : (140 mg、45%) を白色固体として得た。LC-MS (方法C) : m/z = 225.0 [M+H]⁺、0.776分。

40

【0686】

ステップ9：5-ベンジル-N-((1aS, 2S, 8bR)-5, 7-ジフルオロ-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (50 mg、0.39 mmol) を、(1aS, 2S, 8bR)-2-アミノ-5, 7-ジフルオロ-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロ

50

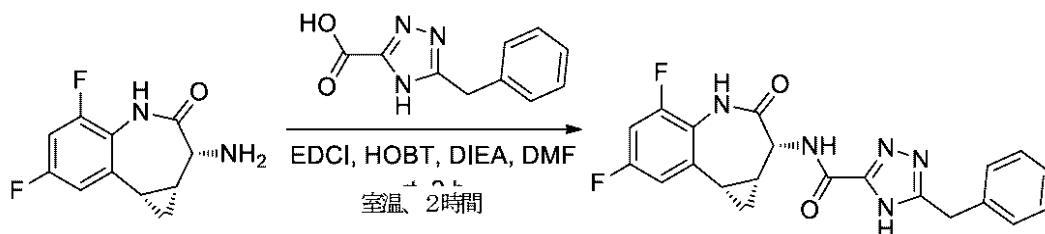
ベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-3 (4H) -オン (30 mg、0.13 mmol)、5-ベンジル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 (32 mg、0.16 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (31 mg、0.16 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (22 mg、0.16 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム、X Bridge C18 OBD分取カラム、5 µm、19 mm×250 mm；移動相、水 (10 mmol/L NH₄ HCO₃) 及びACN (7分かけて30.0% ACN~60.0%)；検出器、UV254 nm；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.30 (br. s, 1H), 9.96 (br. s, 1H), 8.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.36-7.19 (m, 7H), 4.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 1H), 1.12-1.07 (m, 1H). LC-MS (方法Q) : m/z = 410.3 [M+H]⁺、1.144分。

10

【0687】

実施例83B：5-ベンジル-N-((1aR, 2R, 8bS)-5, 7-ジフルオロ-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド
【化192】

20



30

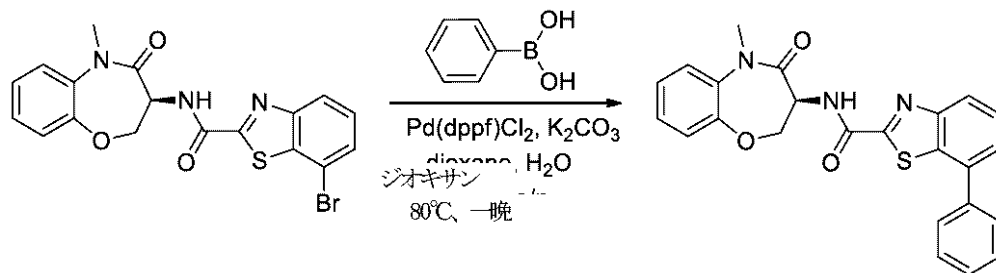
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム、X Bridge C18 OBD分取カラム、5 µm、19 mm×250 mm；移動相、水 (10 mmol/L NH₄ HCO₃) 及びACN (7分にて30.0% ACN~最大60.0%)；検出器、UV254 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.41 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35-7.19 (m, 7H), 4.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 1H), 1.12-1.07 (m, 1H). LC-MS (方法Q) : m/z = 410.3 [M+H]⁺、1.143分。

40

【0688】

実施例84：(S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-7-フェニルベンゾ [d] チアゾール-2-カルボキサミド

【化193】

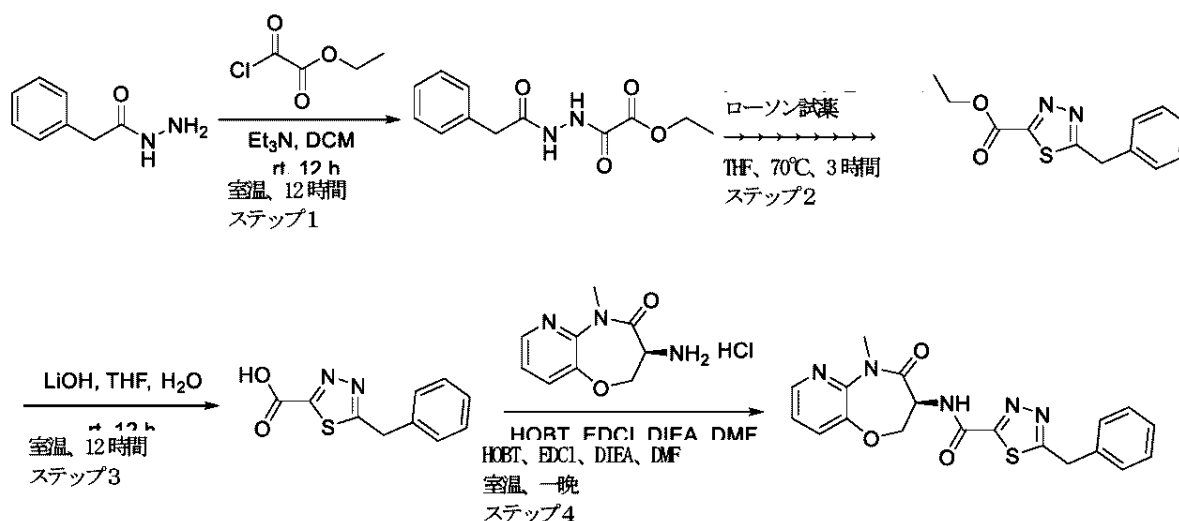


【1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン】ジクロロパラジウム(II) (34 mg、0.05 mmol)を、(S)-7-ブromo-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-カルボキサミド(200 mg、0.47 mmol)、フェニルボロン酸(85 mg、0.70 mmol)及び炭酸カリウム(128 mg、0.93 mmol)のジオキサン(2 mL)及び水(0.5 mL)中の混合物に、窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を80℃で一晩撹拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：X Bridge Prep C18 OBDカラム、5 µm、19×150 mm；移動相A：水(0.05% TFA)、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて3%のB～38%のB；254 & 220 nm；Rt：6.33分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79–7.60 (m, 4H), 7.60–7.49 (m, 4H), 7.34–7.26 (m, 3H), 4.96–4.68 (m, 2H), 4.50–4.45 (m, 1H), 3.33 (s, 3H). LC-MS (方法T) : m/z = 430.3 [M+H]⁺, 1.906分。

【0689】

実施例85：(S)-5-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキサミド

【化194】



ステップ1：2-オキソ-2-(2-(2-フェニルアセチル)ヒドラジニル)酢酸エチルの調製

2-フェニルアセトヒドラジド(2 g、13.3 mmol)及びトリエチルアミン(4.04 g、39.9 mmol)のジクロロメタン(30 mL)撹拌溶液に、2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル(1.8 g、13.4 mmol)を0℃で滴加した。得られた溶液

を室温で12時間攪拌し、水(20 mL)で希釈し、ジクロロメタン(5×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/3)、表題化合物(1.2 g、36%)を白色固体として得た。LC-MS(方法I): $m/z = 251.0$ $[M+H]^+$ 、0.944分。

【0690】

ステップ2: 5-ベンジル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチルの調製

2-オキソ-2-(2-(2-フェニルアセチル)ヒドラジニル)酢酸エチル(0.65 g、2.6 mmol)のテトラヒドロフラン(8 mL)中の混合物に、ローソン試薬(1.89 g、4.7 mmol)を添加した。得られた混合物を70℃で3時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を酢酸エチル(30 mL)で希釈した。相を分離し、有機層を水性重炭酸ナトリウム(10%、3×20 mL)及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で乾固濃縮させた。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/3)、表題化合物(500 mg、78%)を黄色油として得た。LC-MS(方法I): $m/z = 249.0$ $[M+H]^+$ 、0.991分。

【0691】

ステップ3: 5-ベンジル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボン酸の調製

5-ベンジル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチル(500 mg、2.01 mmol)のテトラヒドロフラン(6 mL)及び水(2 mL)中の混合物に、水酸化リチウム(97 mg、4.04 mmol)を添加した。得られた溶液を室温で12時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を水(10 mL)で希釈し、溶液のpH値を水性塩酸(1 N、10 mL)によって6に調整した。得られた溶液を酢酸エチル(3×15 mL)によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物(250 mg、粗製)を白色固体として得た。LC-MS(方法I): $m/z = 221.0$ $[M+H]^+$ 、0.574分。

【0692】

ステップ4: (S)-5-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: Xbridge Prep C18 OBDカラム、5 μ m、19×150 mm; 移動相A: 水(10 mmol/L NH_4HCO_3)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて38%のB~70%のB; UV 254 & 220 nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 6H), 4.91-4.75 (m, 2H), 4.58-4.52 (m, 3H), 3.36 (s, 3H). LC-MS(方法D): $m/z = 396.1$ $[M+H]^+$ 、1.912分。

【0693】

実施例86: (S)-5-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)チアジアゾール-2-カルボキサミド

【化195】

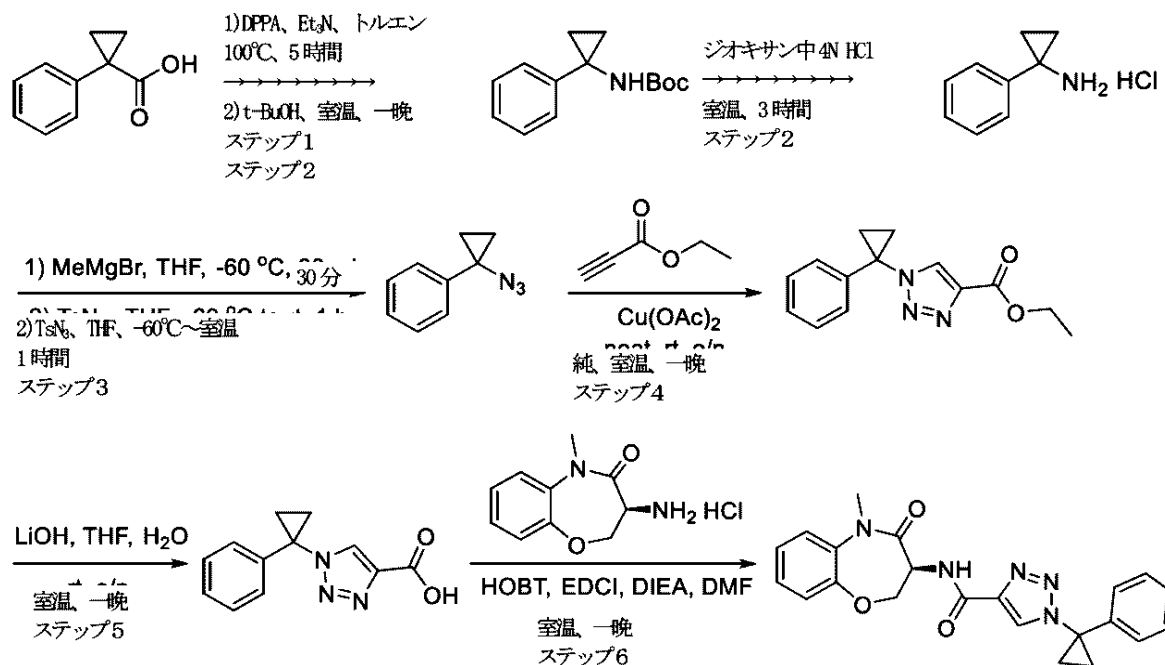


アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm；移動相A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて38%のB～70%のB；UV 254 & 220 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.95（d, $J = 7.2$ Hz, 1H），8.37（dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H），7.88（s, 1H），7.71（dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H），7.37–7.23（m, 6H），4.89–4.72（m, 2H），4.56–4.50（m, 1H），4.28（s, 2H），3.36（s, 3H）。LC-MS（方法D）： $m/z = 395.1$ [M+H] $^+$ 、2.096分。

【0694】

実施例87：（S）-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1-（1-フェニルシクロプロピル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

【化196】



ステップ1：1-フェニルシクロプロピルカルバミン酸tert-ブチルの調製

1-フェニルシクロプロパンカルボン酸（10.0 g、61.7 mmol）及びアジリン酸ジフェニル（17.0 g、61.7 mmol）のトルエン（100 mL）中の攪拌混合物に、トリエチルアミン（18.6 g、185 mmol）を添加した。反応混合物を100°Cで5時間攪拌し、室温に冷却し、次いで2-メチルプロパン-2-オール（33.7 mg、0.216 mmol）を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、高真空中で濃縮した。残渣を水（100 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 $\times$ 100 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル/石油エーテ

ル、1/5)、表題化合物(4.00g、28%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 234.2$ [M+H]⁺、1.345分。

【0695】

ステップ2: 1-フェニルシクロプロパンアミン塩酸塩の調製

1-フェニルシクロプロピルカルバミン酸tert-ブチル(4.0g、17.2mmol)を、塩化水素のジオキサン溶液(4N、50mL、200mmol)に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、高真空下で濃縮して、表題化合物(2.00g、88%)を白色固体として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 134.2$ [M+H]⁺、0.775分。

【0696】

ステップ3: (1-アジドシクロプロピル)ベンゼンの調製

1-フェニルシクロプロパンアミン塩酸塩(320mg、1.89mmol)のエーテル(10mL)攪拌溶液に臭化メチルマグネシウムのエーテル溶液(3M、1.89mL、5.67mmol)を-60℃にてアルゴン雰囲気下で添加した。-60℃で30分間攪拌後、4-メチルベンゼンスルホニルアジド(745mg、3.78mmol)を添加した。反応混合物を-60℃で1時間攪拌し、水(20mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物(500mg、粗製)を黄色固体として得た。

【0697】

ステップ4: 1-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチルの調製

酢酸銅(468mg、3.14mmol)を(1-アジドシクロプロピル)ベンゼンのプロピオール酸エチル(5mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、高真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/3)、表題化合物(100mg、12%)を黄色油として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 258.1$ [M+H]⁺、1.250分。

【0698】

ステップ5: 1-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸の調製

水酸化リチウム(18.7mg、0.78mmol)を、1-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸エチル(100mg、0.39mmol)のテトラヒドロフラン(3mL)及び水(1mL)溶液に添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、真空下で濃縮し、水(5mL)で希釈した。溶液のpHを水性塩酸(1N、5mL)によって5に調整した。得られた溶液を酢酸エチル(3×5mL)によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物(30mg、粗製)を白色固体として得た。LC-MS(方法D): $m/z = 230.2$ [M+H]⁺、0.532分。

【0699】

ステップ6: (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、5μm、19×150mm; 移動相A: 水(0.1%ギ酸)、移動相B: ACN; 流量: 20mL/分; 勾配: 7分かけて35%のB~65%のB; 220nm; Rt: 6分; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.39-7.20 (m, 5H), 7.07-7.04 (m, 2H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.65-

10

20

30

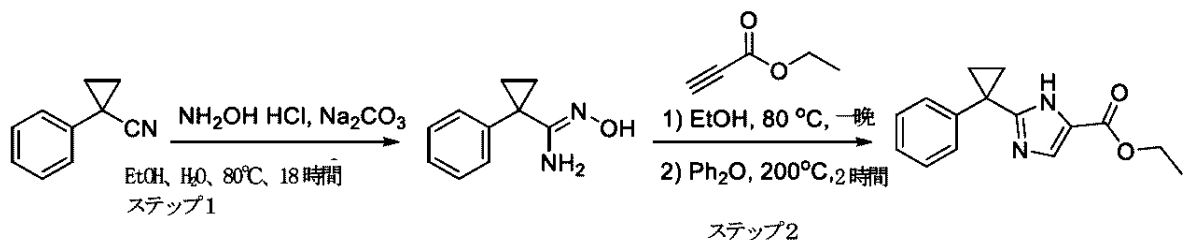
40

50

4. 55 (m, 1H), 4. 43-4. 30 (m, 1H), 3. 32 (s, 3H), 1. 79-1. 78 (m, 2H), 1. 73-1. 64 (m, 2H). LC-MS (方法D): $m/z = 404.1$ $[M+H]^+$, 1. 992分。

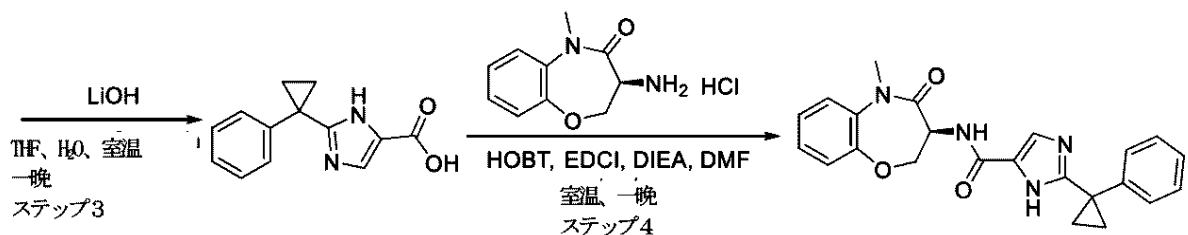
実施例88: (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド

【化197】



10

【化198】



20

【0700】

ステップ1: (Z)-N'-ヒドロキシ-1-フェニルシクロプロパンカルボキシイミドアミドの調製

ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1. 4 g、20. 3 mmol) を、1-フェニルシクロプロパンカルボニトリル (1. 5 g、10. 5 mmol) 及び炭酸ナトリウム (2. 2 g、20. 7 mmol) のエタノール (20 mL) 及び水 (10 mL) 中の混合物に添加した。得られた混合物を 80 °C で 18 時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を水 (50 mL) で希釈しジクロロメタン (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/20)、表題化合物 (1. 2 g、68%) を白色固体として得た。LC-MS (方法E): $m/z = 176.8$ $[M+H]^+$, 0. 371分。

30

【0701】

ステップ2: 2-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチルの調製

(Z)-N'-ヒドロキシ-1-フェニルシクロプロパンカルボキシイミドアミド (1. 2 g、6. 8 mmol) 及びプロピオール酸エチル (1. 0 g、10. 2 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液を 80 °C で一晩攪拌し、真空下で濃縮した。残渣をオキシジベンゼン (20 mL) に溶解し、混合物を 200 °C で 2 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィによって精製し (酢酸エチル/石油エーテル、1/5)、表題化合物 (0. 7 g、40%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法C): $m/z = 257.0$ $[M+H]^+$, 1. 200分。

40

【0702】

ステップ3: 2-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸の調製

水酸化リチウム (288 mg、7. 2 mmol) を、2-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (300 mg、1. 2 mmol) のテトラヒドロフラン (9 mL) 及び水 (3 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩

50

攪拌し、水（20 mL）で希釈し、水性塩酸（1 N、10 mL）によって pH を 5 に調整し、酢酸エチル（3 × 20 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物（130 mg、粗製）を黄色固体として得た。LC-MS（方法 C）： $m/z = 229.1$ $[M+H]^+$ 、0.906 分。

【0703】

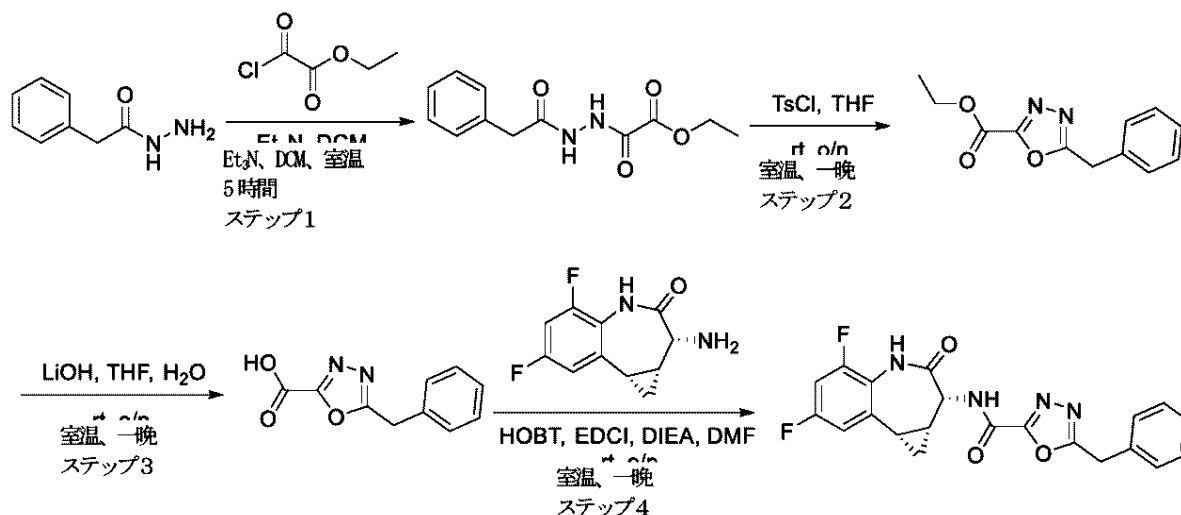
ステップ 4：（S）-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-2-（1-フェニルシクロプロピル）-1H-イミダゾール-5-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順 C を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18 OBD カラム、5 μ m、19 × 150 mm；移動相 A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相 B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7 分かけて 35% の B ~ 60% の B；UV 254 & 220 nm；を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ） δ 12.28（s, 1H），7.86（d, $J = 8.1$ Hz, 1H），7.52–7.49（m, 2H），7.37–7.19（m, 8H），4.89–4.79（m, 1H），4.54–4.38（m, 2H），3.33（s, 3H），1.48–1.40（m, 2H），1.28–1.20（m, 2H）。LC-MS（方法 O）： $m/z = 403.1$ $[M+H]^+$ 、1.389 分。

【0704】

実施例 89A：5-ベンジル-N-（（1aR, 2R, 8bS）-5,7-ジフルオロ-3-オキソ-1,1a,2,3,4,8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

【化199】



ステップ 1：2-オキソ-2-（2-（2-フェニルアセチル）ヒドラジニル）酢酸エチルの調製

2-クロロ-2-オキソ酢酸エチル（603 mg、4.4 mmol）を、2-フェニルアセトヒドラジド（660 mg、4.4 mmol）及びトリエチルアミン（1.33 g、13.2 mmol）のジクロロメタン（20 mL）攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、水（20 mL）の添加によってクエンチし、ジクロロメタン（3 × 25 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル/石油エーテル、1/3）、表題化合物（550 mg、50%）を黄色油として得た。LC-MS（方法 S）： $m/z = 251.0$ $[M+H]^+$ 、0.679 分。

【0705】

ステップ2：5-ベンジル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキシン酸エチルの調製

塩化トシル (840 mg、4.4 mmol) を、2-オキソ-2-((2-(2-フェニルアセチル)ヒドラジニル)酢酸エチル (666 mg、6.6 mmol) のテトラヒドロフラン (25 mL) 攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水 (20 mL) の添加によってクエンチし、ジクロロメタン (3×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/3)、表題化合物 (500 mg、98%) を黄色油として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 233.0$ $[M+H]^+$ 、1.200分。

10

【0706】

ステップ3：5-ベンジル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボン酸の調製

水酸化リチウム (103 mg、4.3 mmol) を、5-ベンジル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキシン酸エチル (500 mg、2.15 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 及び水 (2 mL) 攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空下で濃縮し、水 (20 mL) で希釈した。混合物のpH値を水性塩酸 (1 N、10 mL) によってpH=6に調整した。得られた溶液を酢酸エチル (3×50 mL) によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物 (250 mg、粗製) を黄色半固体として得た。LC-MS (方法I) : $m/z = 205.0$ $[M+H]^+$ 、0.058分。

20

【0707】

ステップ4：5-ベンジル-N-((1aR, 2R, 8bS)-5, 7-ジフルオロ-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミドの調製

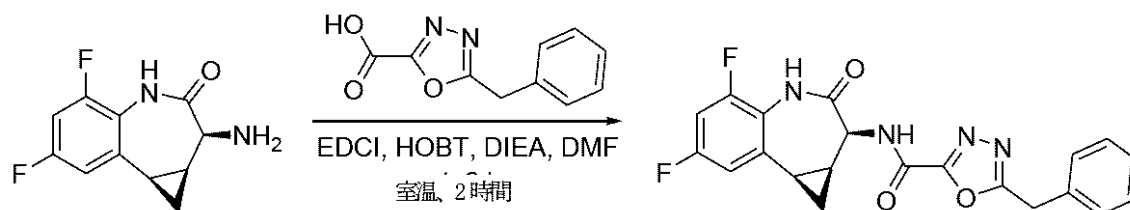
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、5 μ m、19 mm×250 mm；移動相、水 (10 mmol/L NH_4HCO_3) 及びACN (7分かけて30.0% ACN~最大60.0%)；検出器、UV 254 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.38–7.29 (m, 5H), 7.12–7.08 (m, 1H), 6.98–6.93 (m, 1H), 4.82 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.31–2.25 (m, 1H), 2.12–2.07 (m, 1H), 1.67–1.63 (m, 1H), 1.23–1.17 (m, 1H)。LC-MS (方法V) : $m/z = 411.05$ $[M+H]^+$ 、2.915分。

30

【0708】

実施例89B：5-ベンジル-N-((1aS, 2S, 8bR)-5, 7-ジフルオロ-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

【化200】



40

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、5 μ m、19 mm×250 mm；移動相、水 (10 mmol/L NH_4HCO_3) 及びACN (7分かけて30.0% ACN~60.0%)；検出器、UV 254 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.39–7.28 (m

50

, 5 H), 7.11–7.08 (m, 1 H), 6.98–6.93 (m, 1 H), 4.81 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 2.31–2.25 (m, 1 H), 2.12–2.07 (m, 1 H), 1.67–1.63 (m, 1 H), 1.23–1.17 (m, 1 H). LC-MS (方法Q): $m/z = 411.30$ $[M+H]^+$, 0.965分。

【0709】

実施例90A: 1-ベンジル-N-((1aR, 2R, 8bS)-5,7-ジフルオロ-3-オキソ-1,1a,2,3,4,8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

【化201】

10



アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム、XB ridge C18 OBD分取カラム、 $5\mu\text{m}$ 、 $19\text{mm} \times 250\text{mm}$; 移動相、水 (10mmol/L NH_4HCO_3) 及びACN (7分かけて30.0% ACN~最大60.0%); 検出器、UV254nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.90 (br s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.43–7.33 (m, 5 H), 7.32–7.26 (m, 1 H), 7.24–7.19 (m, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.32–2.26 (m, 1 H), 2.06–2.00 (m, 1 H), 1.44–1.40 (m, 1 H), 1.14–1.08 (m, 1 H). LC-MS (方法D): $m/z = 410.10$ $[M+H]^+$, 1.876分。

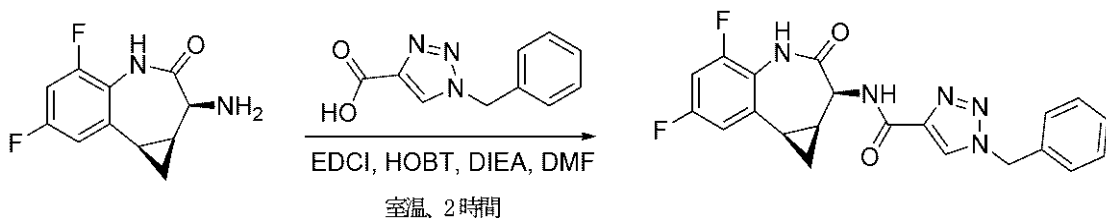
20

【0710】

実施例90B: 1-ベンジル-N-((1aS, 2S, 8bR)-5,7-ジフルオロ-3-オキソ-1,1a,2,3,4,8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

【化202】

30



アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム、XB ridge C18 OBD分取カラム、 $5\mu\text{m}$ 、 $19\text{mm} \times 250\text{mm}$; 移動相、水 (10mmol/L NH_4HCO_3) 及びACN (7分かけて30.0% ACN~60.0%); 検出器、UV254nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.90 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 7.46–7.33 (m, 5 H), 7.30–7.26 (m, 1 H), 7.24–7.19 (m, 1 H), 5.67 (s, 2 H), 4.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 2.32–2.26 (m, 1 H), 2.05–2.00 (m, 1 H), 1.45–1.40 (m, 1 H), 1.14–1.08 (m, 1 H). LC-MS (方法J): $m/z = 410.15$ $[M+$

40

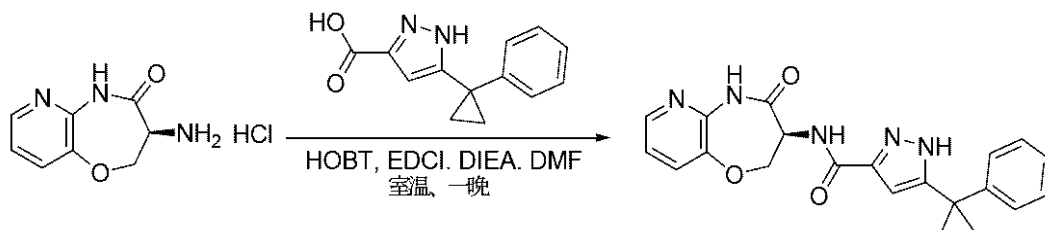
50

H]⁺、1.269分。

【0711】

実施例91：(S)-N-(4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化203】



10

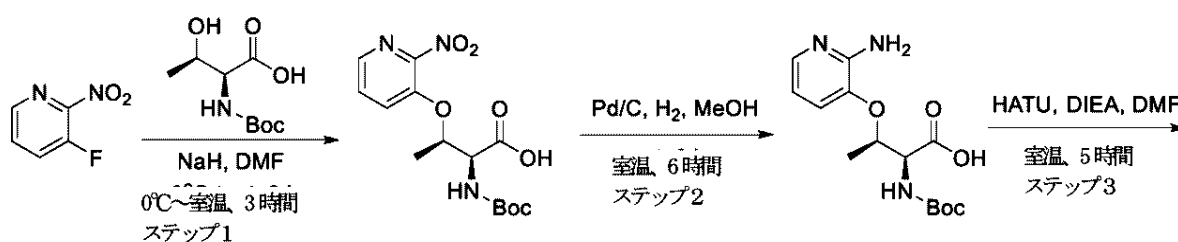
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge Prep Phenyl OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150mm；移動相A：水（0.1%ギ酸）、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：7分かけて25%のB～60%のB；UV254&220nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 1.3-1.8（s, 1H），10.53（s, 1H），8.24-8.14（m, 2H），7.56（dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H），7.34-7.15（m, 6H），6.38（s, 1H），4.84-4.77（m, 1H），4.52-4.41（m, 2H），1.35-1.30（m, 4H）。LC-MS（方法D）：m/z = 390.1 [M+H]⁺、1.537分。

20

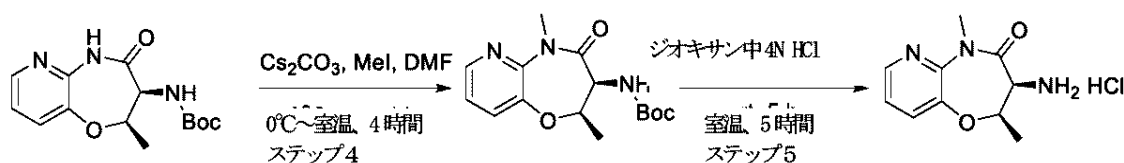
【0712】

実施例92：1-ベンジル-N-((2R,3S)-2,5-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

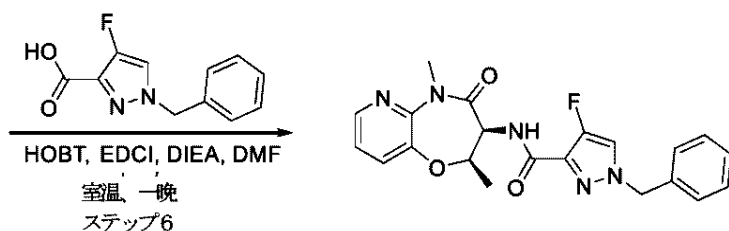
【化204】



30



40



ステップ1：(2S,3R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-((1-phenylcyclopropyl)pyrazol-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrido[3,2-b][1,4]oxazepin-3-one

50

2-ニトロピリジン-3-イルオキシ)-ブタン酸の調製

水素化ナトリウム (60%, 9.2 g, 230 mmol) を、(2S, 3R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシブタン酸 (25 g, 115 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (500 mL) 攪拌溶液に添加し、反応混合物を0℃で1時間攪拌した。3-フルオロ-2-ニトロピリジン (16.4 g, 115 mmol) の添加後、反応混合物を室温でさらに2時間攪拌し、次いで、塩酸 (3N, 20 mL) によってクエンチした。反応溶液のpH値を塩化水素 (3N, 20 mL) によって3~4に調整した。得られた溶液を酢酸エチル (3×150 mL) によって抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣を、逆相カラムクロマトグラフィによって精製して (アセトニトリル/水、1/2)、表題化合物 (3.8 g, 10%) を淡黄色油として得た。LC-MS (方法C): m/z = 286.1 [M+H]⁺、1.167分。

10

【0713】

ステップ2: (2S, 3R)-3-(2-アミノピリジン-3-イルオキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-ブタン酸の調製

メタノール (30 mL) 中、(2S, 3R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-(2-ニトロピリジン-3-イルオキシ)ブタン酸 (3.77 g, 11 mmol) を、水素雰囲気下 (2~3 気圧)、パラジウム炭素 (10%, 1.0 g) の存在下で水素化した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮し、表題化合物 (3.12 g, 91%) を無色油として得た。LC-MS (方法C): m/z = 312.1 [M+H]⁺、0.887分。

20

【0714】

ステップ3: (2R, 3S)-2-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.43 g, 11 mmol) を、(2S, 3R)-3-(2-アミノピリジン-3-イルオキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタン酸 (3.0 g, 10 mmol) 及びN, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (4.18 g, 11 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、水 (20 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (メタノール/ジクロロメタン、1/20)、表題化合物 (2.2 g, 78%) を白色固体として得た。LC-MS (方法C): m/z = 294.1 [M+H]⁺、1.136分。

30

【0715】

ステップ4: (2R, 3S)-2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

40

ヨードメタン (388 mg, 2.73 mmol) を、(2R, 3S)-2-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル (800 mg, 2.73 mmol) 及び炭酸セシウム (890 mg, 2.73 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 攪拌溶液に滴加した。反応混合物を0℃で1時間及び室温で3時間攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (メタノール/ジクロロメタン、1/10)、表題化合物 (670 mg, 80%) を白色固体として得た。LC-MS (方法C): m/z = 308.2 [M+H]⁺、1.250分。

50

【0716】

ステップ5：(2R, 3S) - 3-アミノ-2, 5-ジメチル-2, 3-ジヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -オン塩酸塩の調製

(2R, 3S) - 2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル (670mg, 2.18mmol) を、塩化水素のジオキサン溶液 (4M, 10mL, 40mmol) に添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (460mg, 粗製) を白色固体として得た。LC-MS (方法E) : m/z = 207.90 [M+H]⁺, 0.432分。

【0717】

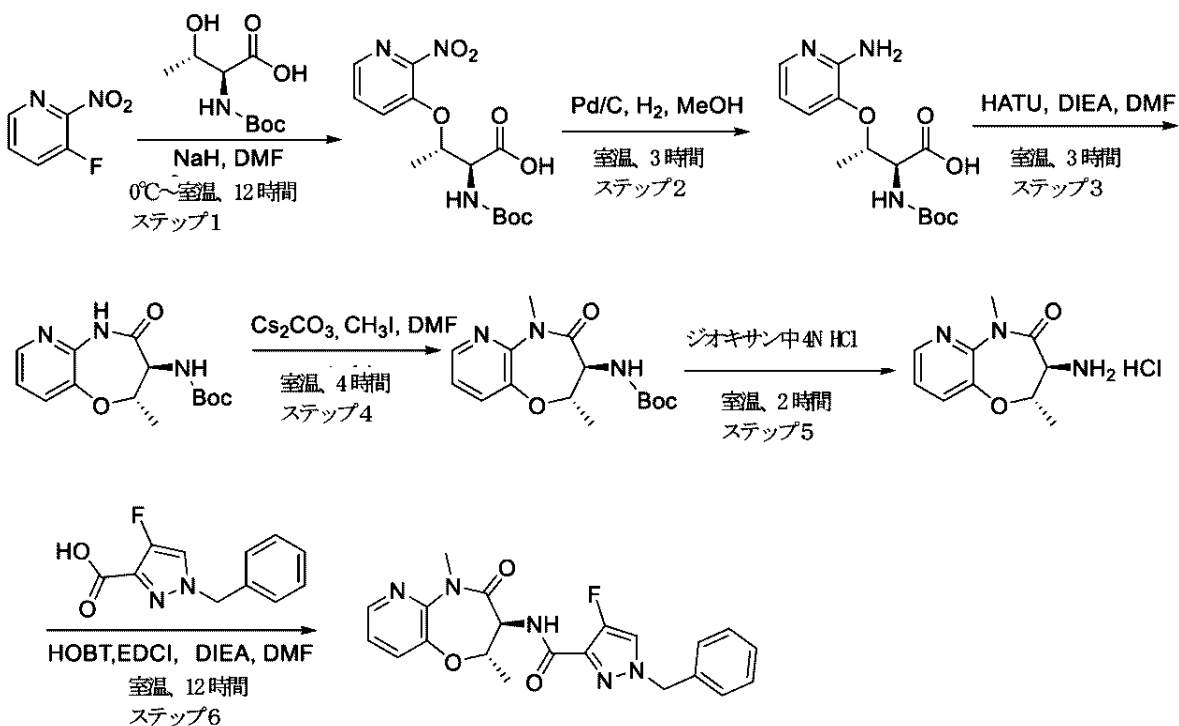
ステップ6：1-ベンジル-N-((2R, 3S) - 2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) -4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge C18 OBD分取カラム、5μm, 19mm×250mm；移動相A：水 (10mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：7分にて40%のB～60%のB；UV254&220nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。LC-MS (方法F) : m/z = 409.9 [M+H]⁺, 1.336分。

【0718】

実施例93：1-ベンジル-N-((2S, 3S) - 2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) -4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化205】



表題化合物を、実施例 9 2 に記載されている手順を使用して (2 S, 3 S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸から調製した。

【0719】

得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18 OBD カラム 19×150 mm、5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相 B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7 分かけて 25% の B ~ 55% の B；UV 254 & 220 nm；を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 4.8、1.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0、1.6 Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 6H), 5.36 (s, 2H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (方法 D) : m/z = 410.1 [M+H]⁺、1.923 分。

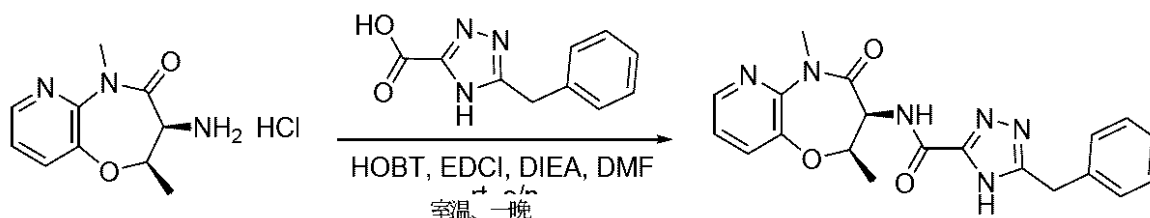
10

【0720】

実施例 9 4：5-ベンジル-N-((2R, 3S)-2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化 206】

20



N, N-ジイソプロピルエチルアミン (95 mg、0.73 mmol) を、5-ベンジル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 (50 mg、0.24 mmol)、(2R, 3S)-3-アミノ-2, 5-ジメチル-2, 3-ジヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H)-オン塩酸塩 (50 mg、0.24 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (60 mg、0.32 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (43 mg、0.32 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。アミドカップリング手順 C を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Shield RP18 OBD カラム、5 μm、19×150 mm；移動相 A：水 (0.05% TFA)、移動相 B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：4 分かけて 5% の B ~ 5% の B；UV 254 & 220 nm；を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.46 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 4.8、1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0、1.6 Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 6H), 5.01-4.94 (m, 1H), 4.93-4.89 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (方法 D) : m/z = 393.1 [M+H]⁺、1.725 分。

30

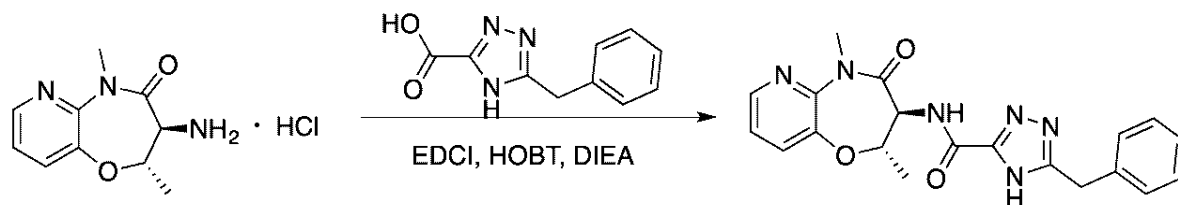
40

【0721】

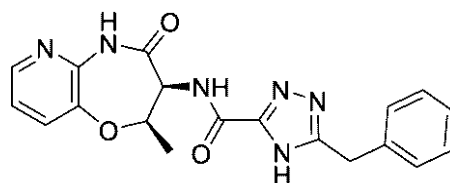
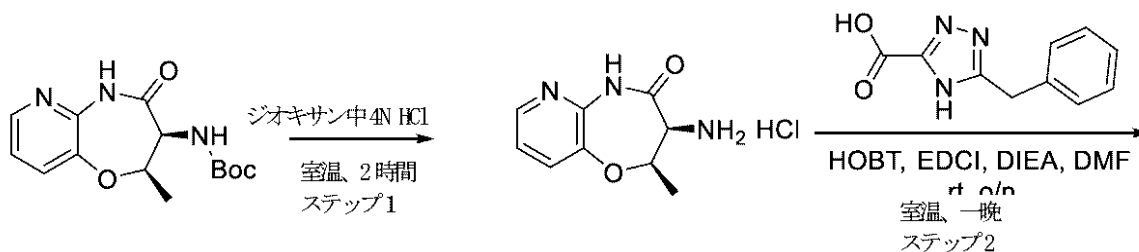
実施例 9 5：5-ベンジル-N-((2S, 3S)-2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル

50

) - 4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド
【化207】



実施例96：5-ベンジル-N-((2R, 3S)-2-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド
【化208】



ステップ1：(2R, 3S)-3-アミノ-2-メチル-2, 3-ジヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-4(5H)-オン塩酸塩の調製

(2R, 3S)-2-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル(100mg、0.34mmol)を、塩化水素のジオキサン溶液(4M、5mL)に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮して、表題化合物(100mg、粗製)を白色固体として得た。LC-MS(方法E)：m/z=194.0[M+H]⁺、0.432分。

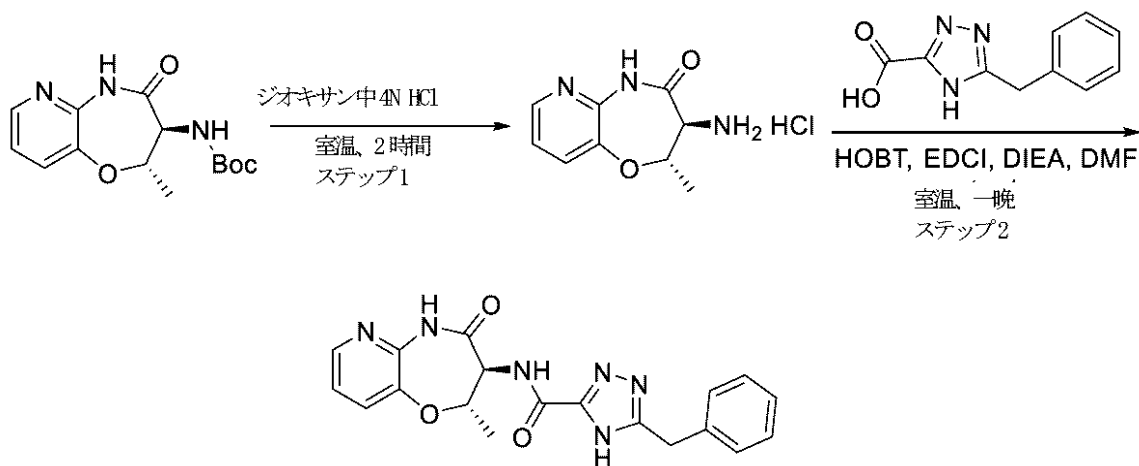
【0722】

ステップ2：5-ベンジル-N-((2R, 3S)-2-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge C18 OBD分取カラム、10μm、19mm×250mm；移動相A：水(0.1%ギ酸)、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：7分かけて20%のB～35%のB、UV254&220nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.41(s, 1H), 10.84(s, 1H), 8.19-8.08(m, 2H), 7.62(dd, J=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.37-7.20(m, 6H), 4.98-4.86(m, 2H), 4.15(s, 2H), 1.30(d, J=6.0 Hz, 3H)。LC-MS(方法D)：m/z=379.1[M+H]⁺、1.546分。

実施例97：5-ベンジル-N-((2S, 3S)-2-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化 209】



10

【0723】

ステップ 1: (2S, 3S)-3-アミノ-2-メチル-2,3-ジヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-4(5H)-オン塩酸塩の調製

(2S, 3S)-2-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (50 mg、0.17 mmol) を塩化水素のジオキサン溶液 (4M、5 mL、20 mmol) に添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、真空下で濃縮して、表題化合物 (35 mg、粗製) を白色固体として得た。LC-MS (方法 E): $m/z = 194.0$ [M+H]⁺、0.432 分。

20

【0724】

ステップ 2: 5-ベンジル-N-((2S, 3S)-2-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順 C を使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: X Select CSH prep C18 OBD 分取カラム、5 μ m、19 mm $\times$ 150 mm; 移動相 A: 水 (0.1% ギ酸)、移動相 B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7 分かけて 15% の B $\sim$ 60% の B; UV 254 & 220 nm; を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.36 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.23–8.20 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39–7.17 (m, 6H), 5.11–4.90 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (方法 F): $m/z = 378.95$ [M+H]⁺、0.932 分。

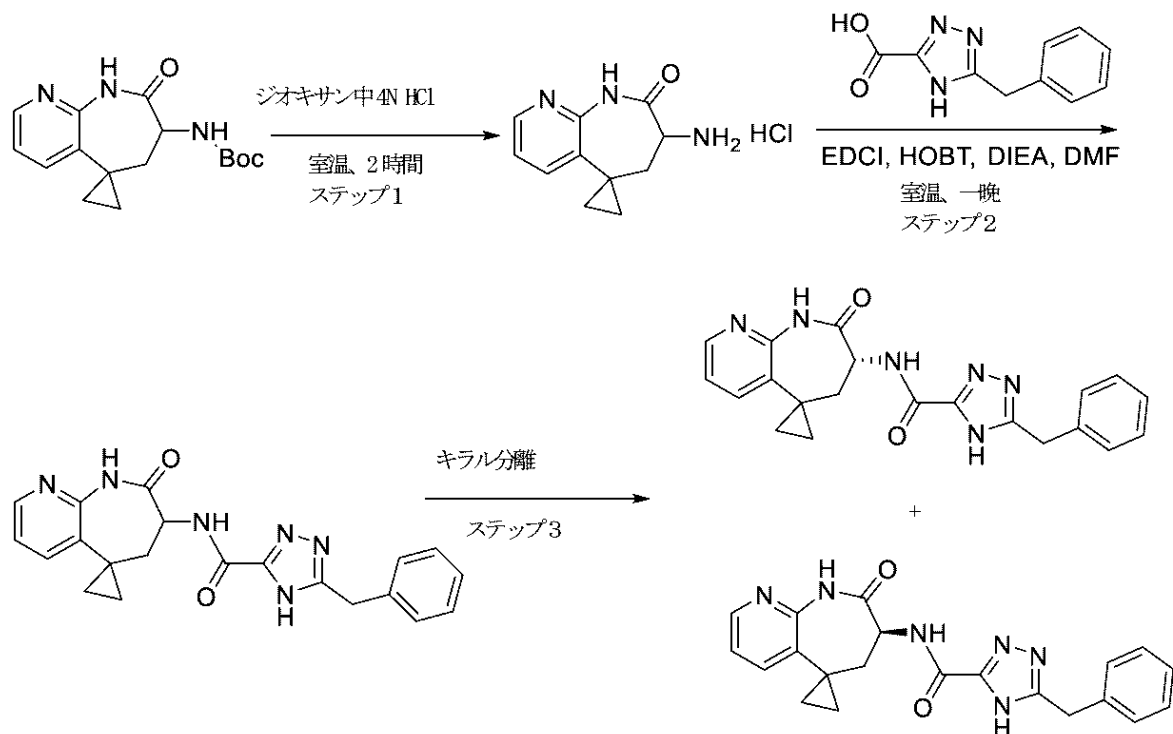
30

【0725】

実施例 98A 及び 98B: (R)-5-ベンジル-N-(8'-オキソ-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド [2, 3-b] アゼピン] -7'-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド (98A) 及び (S)-5-ベンジル-N-(8'-オキソ-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド [2, 3-b] アゼピン] -7'-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド (98B)

40

【化 2 1 0】



ステップ1: 7'-アミノ-6', 7'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド [2, 3-b] アゼピン] -8' (9'H) -オン塩酸塩の調製

塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (4 N、10 mL、40 mmol) を、(8'-オキソ-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド [2, 3-b] アゼピン] -7'-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (100 mg、0.34 mmol) の1, 4-ジオキサン (4 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、高真空下で濃縮して、表題化合物 (80 mg、粗製) を白色固体として得た。LC-MS (方法C): $m/z = 204.1$ $[M+H]^+$ 、0.677分。

【0726】

ステップ2: 5-ベンジル-N-(8'-オキソ-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド [2, 3-b] アゼピン] -7'-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: X Bridge Prep C18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm; 移動相A: 水 (0.05% TFA)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて35%のB~65%のB; 254/220 nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た (50 mg、56%) を白色固体として得た。LC-MS (方法V): $m/z = 389.2$ $[M+H]^+$ 、0.982分。

【0727】

ステップ2: (R)-5-ベンジル-N-(8'-オキソ-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド [2, 3-b] アゼピン] -7'-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (第1溶出異性体) 及び (S)-5-ベンジル-N-(8'-オキソ-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド [2, 3-b] アゼピン] -7'-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (第2溶出異性体) の調製

5-ベンジル-N-(8'-オキソ-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド [2, 3-b] アゼピン] -7'-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (50 mg、0.128 mmol) のラセミ化合物を、以下の条件: カラム: Chiralpak ID-2、2 $\times$ 25 cm、5 μ m

10

20

30

40

50

m; 移動相 A: ヘキサン/DCM 4.5:1、移動相 B: EtOH; 流量: 1.7 mL/分; 勾配: 2.2 分かけて 50% の B ~ 50% の B; UV 254 & 220 nm; RT 1: 11.72 分; RT 2: 18.02 分; を用いて分取キラル HPLC により分離して、表題化合物を得た:

【0728】

実施例 98A (第 1 溶出異性体): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14.28 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.27 (dd, J = 4.8、1.8 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.34–7.08 (m, 6H), 4.42–4.33 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.82–2.68 (m, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.23–1.05 (m, 1H), 0.88–0.78 (m, 1H), 0.70–0.65 (m, 1H), 0.40–0.25 (m, 1H). LC-MS (方法 D): m/z = 389.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 、1.499 分。

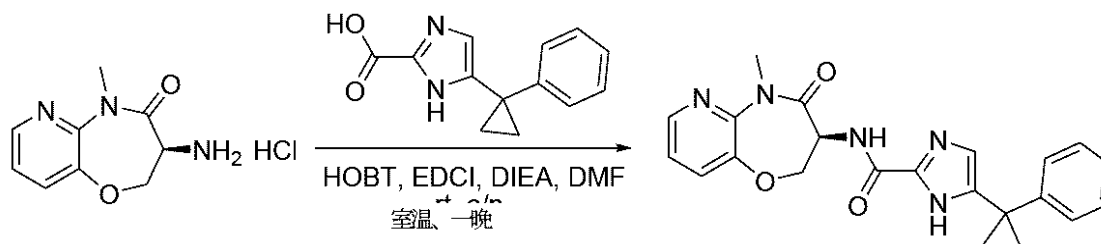
【0729】

実施例 98B (第 2 溶出異性体): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.37–8.22 (m, 2H), 7.71–7.67 (m, 1H), 7.44–7.08 (m, 6H), 4.43–4.34 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.78–2.71 (m, 1H), 1.73 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.23–1.05 (m, 2H), 0.86–0.79 (m, 1H), 0.71–0.64 (m, 1H), 0.27 (s, 1H). LC-MS (方法 D): m/z = 389.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 、1.503 分。

【0730】

実施例 99: (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド

【化 211】



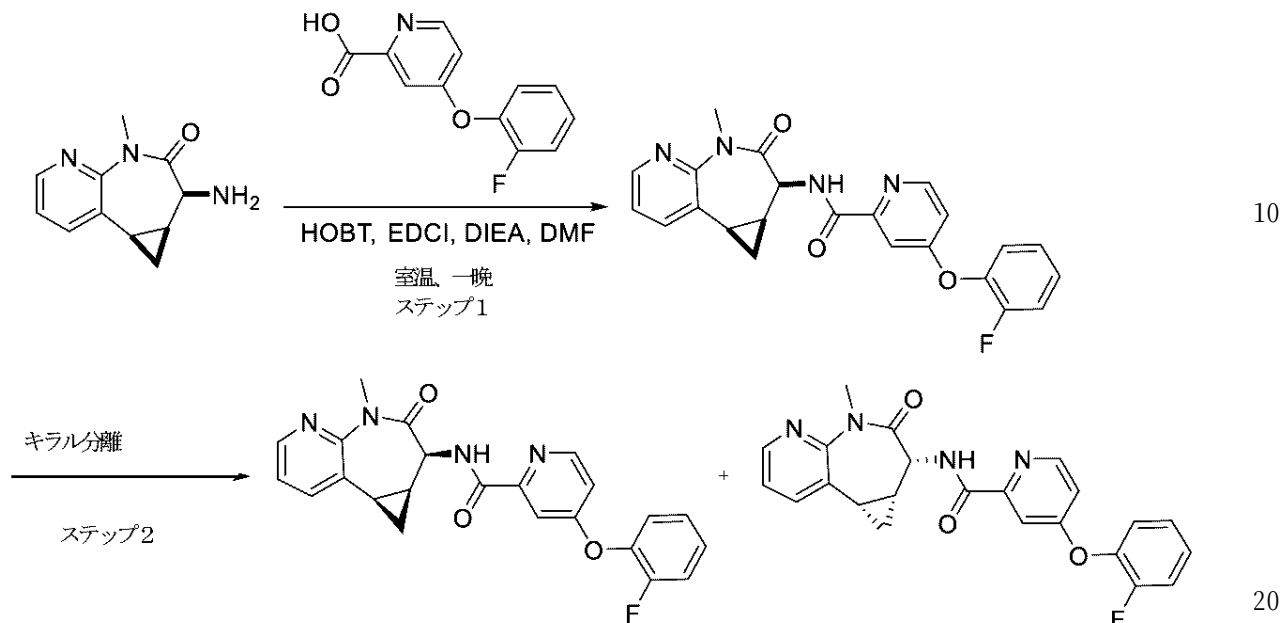
アミドカップリング手順 C を使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: Xbridge Prep C18、19×150 mm、5 μm ; 移動相: 相 A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3); 相 B: ACN; 流量: 2.0 mL/分; 勾配: 7 分かけて 25% の B ~ 55% の B; 検出器: UV 220 & 254 nm; Rt: 6.32 分; を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.80 (s, 1H), 8.50–8.32 (m, 2H), 7.72–7.70 (m, 1H), 7.39–7.15 (m, 6H), 6.78–6.65 (m, 1H), 4.92–4.63 (m, 2H), 4.52–4.48 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.35–1.30 (m, 2H), 1.28–1.11 (m, 2H). LC-MS (方法 O): m/z = 404.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 、1.412 分。

【0731】

実施例 100A 及び 100B: 4-(2-フルオロフェノキシ)-N-((1aS, 2S, 8bR)-4-メチル-3-オキソ-1,1a,2,3,4,8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2,3-b]アゼピン-2-イル)ピコリンアミド (100A

）及び 4-（2-フルオロフェノキシ）-N-（（1aR, 2R, 8bS）-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）ピコリンアミド（100B）

【化212】



ステップ1：4-（2-フルオロフェノキシ）-N-（シス-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）ピコリンアミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、分取TLCによって精製し（酢酸エチル／石油エーテル、1／3）、表題ラセミ化合物を得た。LC-MS（方法J）：m/z = 419.1 [M+H]⁺、1.330分。

【0732】

ステップ2：4-（2-フルオロフェノキシ）-N-（（1aS, 2S, 8bR）-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）ピコリンアミド（第1溶出異性体）及び4-（2-フルオロフェノキシ）-N-（（1aR, 2R, 8bS）-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）ピコリンアミド（第2溶出異性体）の調製

4-（2-フルオロフェノキシ）-N-（シス-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）ピコリンアミド（25mg、0.096mmol）のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：Chiralpak IA、2×25cm、5μm；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：16mL／分；勾配：19分で50％のB～50％のB；220／254nm；RT1：13.609分；RT2：15.738分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

【0733】

実施例100A（第1溶出異性体）：¹H NMR（300 MHz, メタノール-d₄）δ 8.59（d, J = 5.6 Hz, 1H）, 8.39（dd, J = 4.7, 1.8 Hz, 1H）, 7.95（dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H）, 7.55（d, J = 2.5 Hz, 1H）, 7.42-7.27（m, 5H）, 7.15（dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H）, 4.66（s, 1H）, 3.42（s, 3H）, 2.32-2.26（m, 1H）, 2.17-2.06（m, 1H）, 1.36-1.32（m, 1H）, 1.23-1.14（m, 1H）。LC-MS

(方法J) : $m/z = 419.2$ $[M+H]^+$ 、1.467分。

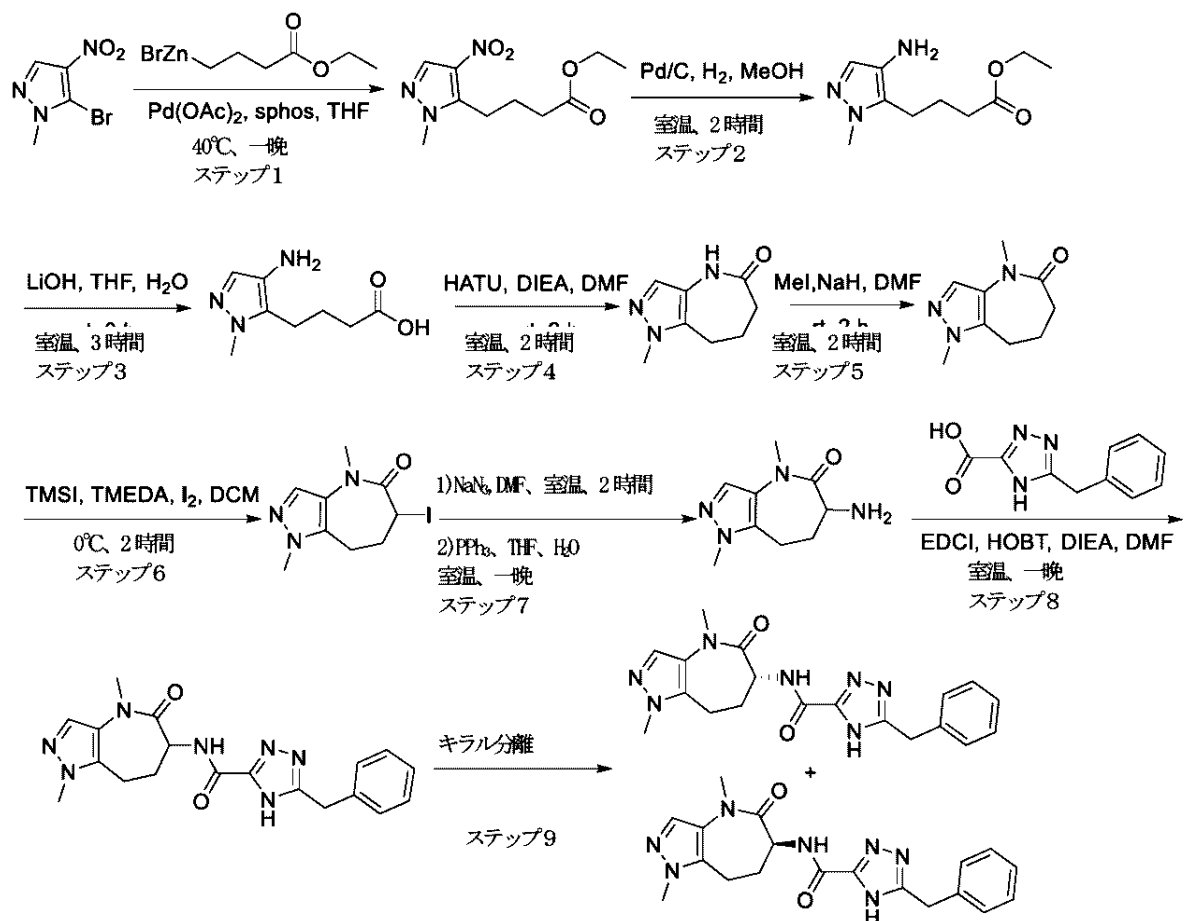
【0734】

実施例100B(第2溶出異性体) : ^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 8.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 4.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.41–7.28 (m, 5H), 7.14 (dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.35–2.25 (m, 1H), 2.15–2.03 (m, 1H), 1.37–1.25 (m, 1H), 1.24–1.16 (m, 1H). LC-MS (方法T) : $m/z = 419.3$ $[M+H]^+$ 、2.774分。

【0735】

実施例101A及び101B : (R)-5-ベンジル-N-(1,4-ジメチル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(101A)及び(S)-5-ベンジル-N-(1,4-ジメチル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(101B)

【化213】



ステップ1 : 4-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル)ブタン酸エチルの調製

5-プロモ-1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール(2.0g、9.76mmol)、(4-エトキシ-4-オキソブチル)亜鉛(II)ブロミド(テトラヒドロフラン中0.5M)(29.2mL、14.6mmol)及びジシクロヘキシル(2',6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(402.3mg、0.98mmol)の

テトラヒドロフラン（100 mL）攪拌溶液に、二酢酸パラジウム（109.8 mg、0.49 mmol）のテトラヒドロフラン溶液を窒素雰囲気下、攪拌しながら滴加した。得られた混合物を40℃で一晩加熱した。反応混合物を高真空下で濃縮して、残渣をカラムクロマトグラフィによって精製し（メタノール／ジクロロメタン、1／99）、表題化合物（445 mg、18.9%）を黄色油として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 242.1$ [M+H]⁺、1.156分。

【0736】

ステップ2：4-（4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）ブタン酸エチルの調製

4-（1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-5-イル）ブタン酸エチル（405 mg、1.68 mmol）を、メタノール（20 mL）中、水素雰囲気下（2～3気圧）、パラジウム担持炭素（10%、41 mg）の存在下で水素化した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、固体を濾過によって除去し、溶媒を真空下で蒸発させて、表題化合物（320 mg、粗製）を黄色固体として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 212.2$ [M+H]⁺、0.768分。

【0737】

ステップ3：4-（4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）ブタン酸の調製

4-（4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）ブタン酸エチル（320 mg、1.51 mmol）及び水酸化リチウム（108.9 mg、4.53 mmol）のテトラヒドロフラン／水＝3／1（4 mL）溶液を室温で3時間攪拌した。溶液のpH値を塩酸（1 N）によって6～7に調整した。得られた溶液を真空下で濃縮し、表題化合物（220 mg、粗製）を黄色固体として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 184.1$ [M+H]⁺、0.318分。

【0738】

ステップ4：1-メチル-7, 8-ジヒドロピラゾロ[4, 3-b]アゼピン-5（1H, 4H, 6H）-オンの調製

N, N-ジイソプロピルエチルアミン（465.2 mg、3.6 mmol）を、4-（4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）ブタン酸（220 mg、1.2 mmol）及びN, N, N', N'-テトラメチル-O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）ウロニウムヘキサフルオロホスフェート（548.2 mg、1.44 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（5 mL）攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水（10 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／4）、表題化合物（160 mg、80.8%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 166.2$ [M+H]⁺、0.751分。

【0739】

ステップ5：1, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロピラゾロ[4, 3-b]アゼピン-5（1H, 4H, 6H）-オンの調製

ヨードメタン（150.5 mg、1.06 mmol）を、1-メチル-7, 8-ジヒドロピラゾロ[4, 3-b]アゼピン-5（1H, 4H, 6H）-オン（160 mg、0.96 mmol）及び水素化ナトリウム（60%）（42.4 mg、1.06 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（5 mL）攪拌溶液に攪拌しながら滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水（10 mL）によってクエンチし、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（石油エーテル／酢酸エチル、3／1）、表題化合物（140 mg、81.5%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 180.2$ [M+H]⁺、0.816分。

【0740】

ステップ6：6-ヨード-1, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロピラゾロ [4, 3-b] アゼピン-5 (1H, 4H, 6H) -オンの調製

N¹, N¹, N², N²-テトラメチルエタン-1, 2-ジアミン (271.4mg、2.34mmol) を、1, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロピラゾロ [4, 3-b] アゼピン-5 (1H, 4H, 6H) -オン (140mg、0.78mmol) のジクロロメタン (5mL) 攪拌溶液に0℃で添加し、続いて、ヨードトリメチルシラン (468mg、2.34mmol) を添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。ヨウ素 (137.2mg、0.54mmol) を添加後、反応混合物を0℃でさらに1時間攪拌し、水性チオ硫酸ナトリウム (5%、15mL) でクエンチした。反応混合物をさらに15分攪拌し、酢酸エチル (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物 (214mg、粗製) を黄色固体として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC-MS (方法C) : m/z = 306.0 [M+H]⁺、0.953分。

【0741】

ステップ7：6-アミノ-1, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロピラゾロ [4, 3-b] アゼピン-5 (1H, 4H, 6H) -オンの調製

6-ヨード-1, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロピラゾロ [4, 3-b] アゼピン-5 (1H, 4H, 6H) -オン (214mg、0.70mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (4mL) 溶液に、アジ化ナトリウム (136.9mg、2.1mmol) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン (6mL) 及び水 (2mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (551.8mg、2.1mmol) を少しずつ添加した。反応混合物を50℃で一晩攪拌し、水 (10mL) で希釈し、酢酸エチル (3×20mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (メタノール/ジクロロメタン、1/10)、表題化合物 (100mg、73.6%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法C) : m/z = 195.1 [M+H]⁺、0.386分。

【0742】

ステップ8：5-ベンジル-N- (1, 4-ジメチル-5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピラゾロ [4, 3-b] アゼピン-6-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18、19×150mm、5μm；移動相：相A：水 (10mmol/L NH₄HCO₃)；相B：ACN (12分かけて20%~80%)；検出器、UV220&254nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。LC-MS (方法C) : m/z = 380.2 [M+H]⁺、1.290分。

【0743】

ステップ9：(R)-5-ベンジル-N- (1, 4-ジメチル-5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピラゾロ [4, 3-b] アゼピン-6-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (第1溶出異性体) 及び (S)-5-ベンジル-N- (1, 4-ジメチル-5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピラゾロ [4, 3-b] アゼピン-6-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (第2溶出異性体) の調製

5-ベンジル-N- (1, 4-ジメチル-5-オキソ-1, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピラゾロ [4, 3-b] アゼピン-6-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (50mg、0.13mmol) のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：Chiralpak IA、2×25cm、5μm；移動相A：Hex、移動相B：EtOH；流量：15mL/分；勾配：21分かけて60%のB~60%のB；220/254nm；RT1：12.12分；RT2：18.44分；を用いて分取キラルHPLCによって分離した。

10

20

30

40

50

【0744】

実施例101A（第1溶出異性体）： ^1H NMR（400 MHz，メタノール- d_4 ） δ 7.51（s，1H），7.34–7.22（m，5H），4.60（dd， J = 2.0、10.0 Hz，1H），4.17（s，2H），3.80（s，3H），3.36（s，3H），3.20–3.11（m，1H），2.99–2.91（m，1H），2.48–2.41（m，1H），2.25–2.14（m，1H）。LC-MS（方法V）： m/z = 380.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、2.240分。

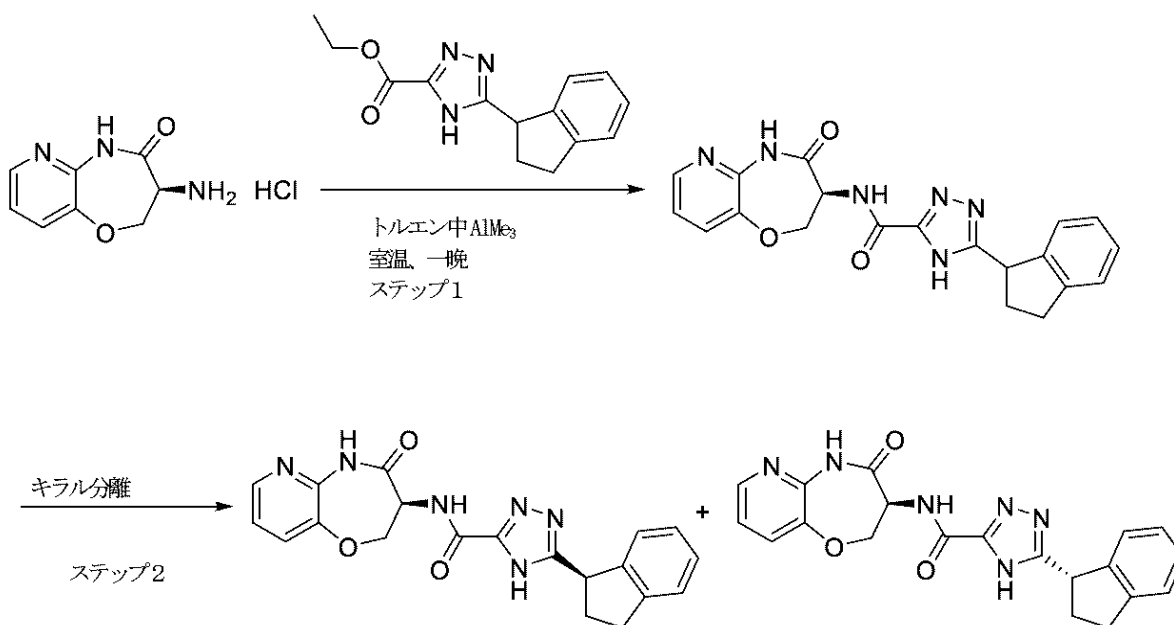
【0745】

実施例101B（第2溶出異性体）： ^1H NMR（400 MHz，メタノール- d_4 ） δ 7.51（s，1H），7.35–7.22（m，5H），4.60（dd， J = 2.4、10.4 Hz，1H），4.17（s，2H），3.80（s，3H），3.36（s，3H），3.20–3.11（m，1H），2.99–2.91（m，1H），2.49–2.41（m，1H），2.25–2.14（m，1H）。LC-MS（方法D）： m/z = 380.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.471分。

【0746】

実施例102A&102B：5-（（R）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-N-（（S）-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロピリド[3，2-b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び5-（（S）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-N-（（S）-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロピリド[3，2-b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化214】



ステップ1：5-（2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-N-（（S）-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロピリド[3，2-b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge C18 OBD分取カラム、5 μm 、19 mm $\times$ 250 mm；移動相A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて20%のB～36%のB；254 nm；Rt：7分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。LC-MS（方法D）： m/z = 391.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.593分。

10

20

30

40

50

【0747】

ステップ2：5-((R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-((S)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び5-((S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-((S)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

5-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-N-((S)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(10mg)のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRALPAK IA、2.12×15cm、5μm；移動相A：Hex：DCM 4.5：1、移動相B：EtOH；流量：20mL/分；勾配：17.5分で50%のB～50%のB；220/254nm；RT1：10.95分；RT2：15.02分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た。

10

【0748】

実施例102A(第1溶出異性体)：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.14-8.13 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.31-7.10 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 1H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H). LC-MS (方法T)：m/z = 391.3 [M+H]⁺、1.133分。

20

【0749】

実施例102B(第2溶出異性体)：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.14-8.13 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.31-7.10 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 1H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.18-3.15 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 1H). LC-MS (方法T)：m/z = 391.3 [M+H]⁺、1.135分。

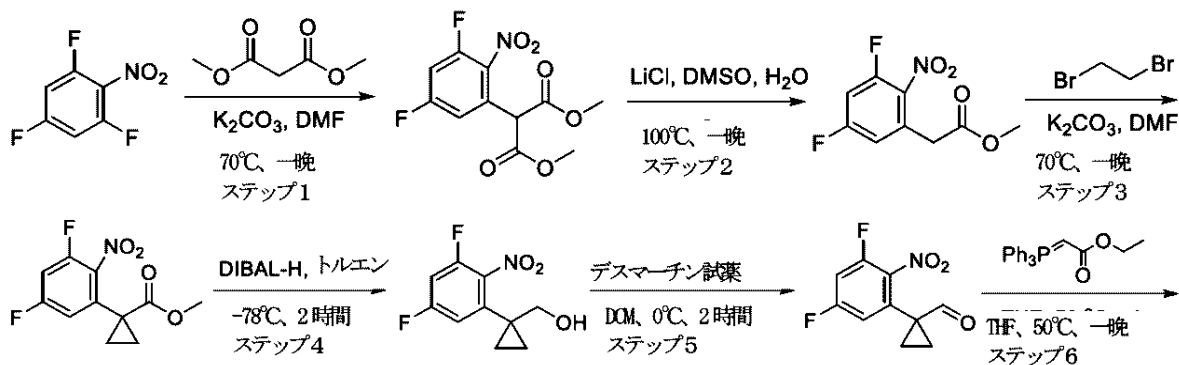
30

【0750】

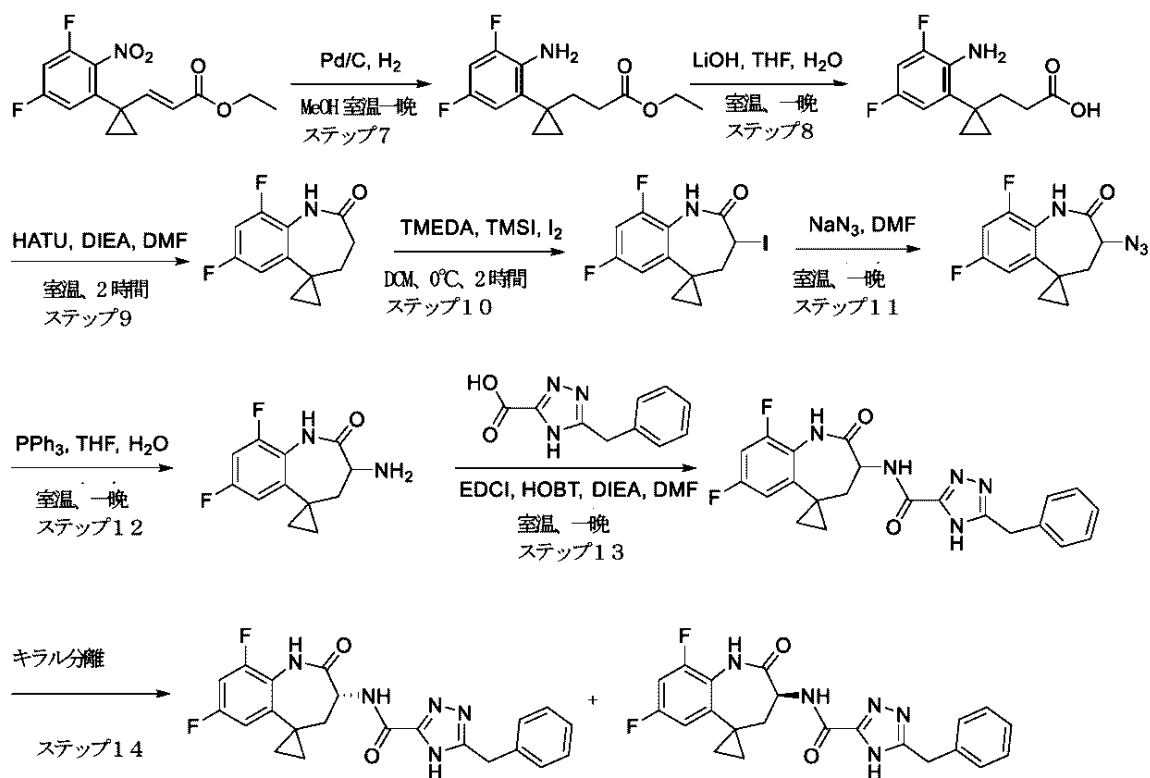
実施例103A及び103B：(R)-5-ベンジル-N-(7,9-ジフルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロスピロ[ベンゾ[b]アゼピン-5,1'-シクロプロパン]-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び(S)-5-ベンジル-N-(7,9-ジフルオロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロスピロ[ベンゾ[b]アゼピン-5,1'-シクロプロパン]-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

40

【化 2 1 5】



【化 2 1 6】



ステップ 1：2-（3，5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル）マロン酸ジメチルの調製

マロン酸ジメチル（15 g、114 mmol）を、1，3，5-トリフルオロ-2-ニトロベンゼン（10 g、56 mmol）及び炭酸カリウム（23 g、168 mmol）の N，N-ジメチルホルムアミド（150 mL）攪拌混合物に滴加した。反応混合物を 70 °C で一晩攪拌し、水（50 mL）の添加によってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（3 × 100 mL）によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／8）、表題化合物（15 g、92 %）を黄色油として得た。LC-MS（方法 C）：m/z = 290.0 [M+H]⁺、1.235 分。

40

【0751】

ステップ 2：2-（3，5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル）酢酸メチルの調製

塩化リチウム（6.3 g、150 mmol）の水（20 mL）溶液を、2-（3，5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル）マロン酸ジメチル（15 g、52 mmol）のジメチルスルホキシド（50 mL）溶液に添加した。反応混合物を 100 °C で一晩攪拌し、水（250 mL）の添加によってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（3 × 150 mL

50

）によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物（1.1 g、粗製）を黄色油として得、これを、さらに精製することなく次のステップにおいて直接使用した。

【0752】

ステップ3：1-（3，5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル）シクロプロパンカルボン酸メチルの調製

1，2-ジブromoエタン（1.3 g、7.0 mmol）を、2-（3，5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル）酢酸メチル（1.1 g、4.8 mmol）及び炭酸カリウム（2.0 g、14.5 mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（50 mL）攪拌溶液に滴加した。反応混合物を70℃で一晩攪拌し、水（250 mL）の添加によってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル（3×250 mL）によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／8）、表題化合物（1.1 g、9%）を黄色油として得た。LC-MS（方法C）：m/z = 258.1 [M+H]⁺、1.291分。

【0753】

ステップ4：（1-（3，5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル）シクロプロピル）メタノールの調製

水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン（1 M、9.4 mL、9.4 mmol）溶液を、1-（3，5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル）シクロプロパンカルボン酸メチルのトルエン（30 mL）攪拌溶液に窒素雰囲気下、-78℃で滴加した。反応混合物を-78℃で2時間攪拌し、水（50 mL）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／6）、表題化合物（0.92 g、94%）を黄色油として得た。LC-MS（方法C）：m/z = 230.1 [M+H]⁺、1.192分。

【0754】

ステップ5：1-（3，5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル）シクロプロパンカルボアルデヒドの調製

デス-マーチンペルヨージナン（3.4 g、8 mmol）を、（1-（3，5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル）シクロプロピル）メタノール（0.92 g、4 mmol）のジクロロメタン（30 mL）攪拌溶液に添加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、水（50 mL）の添加によってクエンチし、ジクロロメタン（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／6）、表題化合物（0.85 mg、92%）を黄色油として得た。

【0755】

ステップ6：3-（1-（3，5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル）シクロプロピル）アクリル酸（E）-エチルの調製

（トリフェニルホスホラニリデン）酢酸エチル（1.5 g、4.3 mmol）を、1-（3，5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル）シクロプロパンカルボアルデヒド（800 mg、3.5 mmol）のテトラヒドロフラン（50 mL）攪拌溶液に添加した。反応混合物を50℃で一晩攪拌し、水（100 mL）の添加によってクエンチし、ジクロロメタン（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／8）、表題化合物（0.64 g、61%）を黄色油として得た。LC-MS（方法C）：m/z = 298.0 [M+H]⁺、1.382分。

【0756】

ステップ7：3-(1-(2-アミノ-3, 5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)プロパン酸エチルの調製

メタノール(30 mL)中、3-(1-(3, 5-ジフルオロ-2-ニトロフェニル)シクロプロピル)アクリル酸(E)-エチル(640 mg、2.2 mmol)を、水素雰囲気下(2~3気圧)、パラジウム担持炭素(10%、65 mg)の存在下で水素化した。水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した後、反応混合物を、Celiteを通して濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物(400 mg、粗製)を黄色油として得た。LC-MS(方法C)： $m/z = 270.1 [M+H]^+$ 、1.361分。

【0757】

ステップ8：3-(1-(2-アミノ-3, 5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)プロパン酸の調製

水酸化リチウム(180 mg、7.5 mmol)を、3-(1-(2-アミノ-3, 5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)プロパン酸エチル(400 mg、1.5 mmol)のテトラヒドロフラン(30 mL)及び水(10 mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。減圧下でテトラヒドロフランを除去した後、得られた溶液を、水性塩酸(1 N、10 mL)によってpH=7に調整した。得られた溶液を酢酸エチル(3×50 mL)によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物(320 mg、粗製)を黄色油として得た。LC-MS(方法C)： $m/z = 242.1 [M+H]^+$ 、1.143分。

【0758】

ステップ9：7, 9-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロスピロ[ベンゾ[b]アゼピン-5, 1'-シクロプロパン]-2(1H)-オンの調製

N, N-ジイソプロピルエチルアミン(515 mg、4.0 mmol)を、3-(1-(2-アミノ-3, 5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)プロパン酸(320 mg、1.3 mmol)及びN, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(608 mg、1.6 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10 mL)中の混合物に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水(50 mL)の添加によってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル(3×50 mL)によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/6)、表題化合物(270 mg、91%)を黄色油として得た。LC-MS(方法C)： $m/z = 224.1 [M+H]^+$ 、1.303分。

【0759】

ステップ10：7, 9-ジフルオロ-3-ヨード-3, 4-ジヒドロスピロ[ベンゾ[b]アゼピン-5, 1'-シクロプロパン]-2(1H)-オンの調製

N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(418 mg、3.6 mmol)を、7, 9-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロスピロ[ベンゾ[b]アゼピン-5, 1'-シクロプロパン]-2(1H)-オン(270 mg、1.2 mmol)のジクロロメタン(40 mL)溶液中に0℃で添加し、続いて、ヨードトリメチルシラン(720 mg、3.6 mmol)を20分かけて滴加した。混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、ヨウ素(457 mg、1.8 mmol)を混合物中に添加した。0℃でさらに1時間攪拌後、反応混合物を水性チオ硫酸ナトリウム(5%、20 mL)の添加によってクエンチし、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物(410 mg、粗製)を黄色油として得た。LC-MS(方法C)： $m/z = 350.1 [M+H]^+$ 、1.262分。

【0760】

ステップ11：3-アジド-7, 9-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロスピロ[ベンゾ[

10

20

30

40

50

b] アゼピン-5, 1'-シクロプロパン]-2 (1H)-オンの調製

アジ化ナトリウム (117 mg、1.8 mmol) を、7, 9-ジフルオロ-3-ヨード-3, 4-ジヒドロスピロ [ベンゾ [b] アゼピン-5, 1'-シクロプロパン]-2 (1H)-オン (410 mg、1.2 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を一晩室温で攪拌し、水 (40 mL) の添加によってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル (3×50 mL) によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物 (260 mg、粗製) を黄色油として得た。LC-MS (方法 E) : m/z = 265.1 [M+H]⁺、0.875 分。

【0761】

10

ステップ 12 : 3-アミノ-7, 9-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロスピロ [ベンゾ [b] アゼピン-5, 1'-シクロプロパン]-2 (1H)-オンの調製

トリフェニルホスフィン (393 mg、1.5 mmol) を、3-アジド-7, 9-ジフルオロ-3, 4-ジヒドロスピロ [ベンゾ [b] アゼピン-5, 1'-シクロプロパン]-2 (1H)-オン (260 mg、1.0 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 及び水 (1 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、5/1)、表題化合物 (210 mg、90%) を黄色油として得た。LC-MS (方法 C) : m/z = 239.1 [M+H]⁺、0.814 分。

20

【0762】

ステップ 13 : 5-ベンジル-N-(7, 9-ジフルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロスピロ [ベンゾ [b] アゼピン-5, 1'-シクロプロパン]-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順 C を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XB ridge Prep C18 OBD カラム 19×150 mm、5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相 B：ACN；流量：30 mL/分；勾配：7 分かけて 25% の B ~ 55% の B；UV 254 & 220 nm；を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物 (30 mg、26%) を白色固体として得た。LC-MS (方法 O) : m/z = 423.9 [M+H]⁺、1.204 分。

30

【0763】

ステップ 14 : (R)-5-ベンジル-N-(7, 9-ジフルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロスピロ [ベンゾ [b] アゼピン-5, 1'-シクロプロパン]-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (実施例 103A) 及び (S)-5-ベンジル-N-(7, 9-ジフルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロスピロ [ベンゾ [b] アゼピン-5, 1'-シクロプロパン]-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (実施例 103B) の調製

5-ベンジル-N-(7, 9-ジフルオロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロスピロ [ベンゾ [b] アゼピン-5, 1'-シクロプロパン]-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドのラセミ化合物を、以下の条件：カラム：Chiralpak IA、2×25 cm、5 μm；移動相 A：ヘキサン、移動相 B：EtOH；流量：16 mL/分；勾配：27 分かけて 55% の B ~ 55% の B；UV 220 & 254 nm；Rt 1 : 13.94 分；Rt 2 : 21.44 分；を用いて、分取キラル HPLC により分離して、2つの表題化合物を得た。

40

【0764】

実施例 103A (第1溶出異性体) : ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.33-7.26 (m, 5H), 7.10-6.99 (m, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.08-2.99 (m, 1H), 1.63-1.57 (m, 1H), 1.25

50

−1.18 (m, 1H), 1.07–1.01 (m, 1H), 0.85–0.77 (m, 1H), 0.59–0.52 (m, 1H). LC-MS (方法O) : $m/z = 423.9$ $[M+H]^+$ 、1.204分。

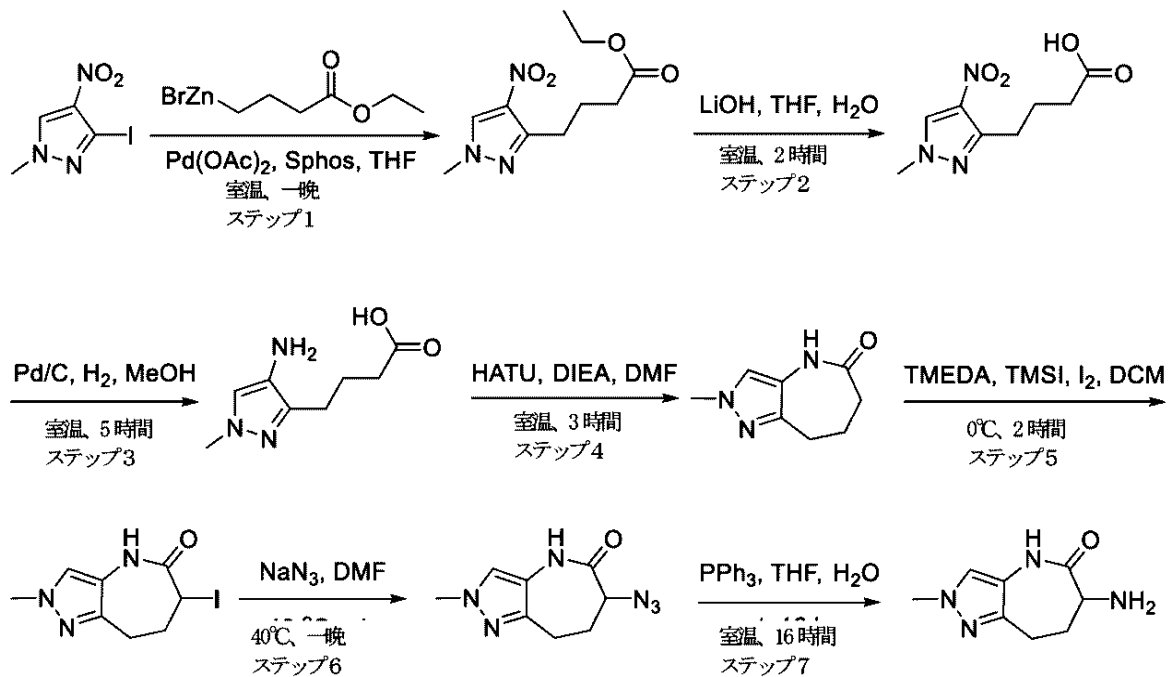
【0765】

実施例103B (第2溶出異性体) : ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.36–7.23 (m, 5H), 7.07–6.98 (m, 2H), 4.73–4.64 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.07–2.96 (m, 1H), 1.68–1.53 (m, 1H), 1.25–1.18 (m, 1H), 1.06–0.99 (m, 1H), 0.84–0.77 (m, 1H), 0.59–0.52 (m, 1H). LC-MS (方法V) : $m/z = 424.2$ $[M+H]^+$ 、2.031分。

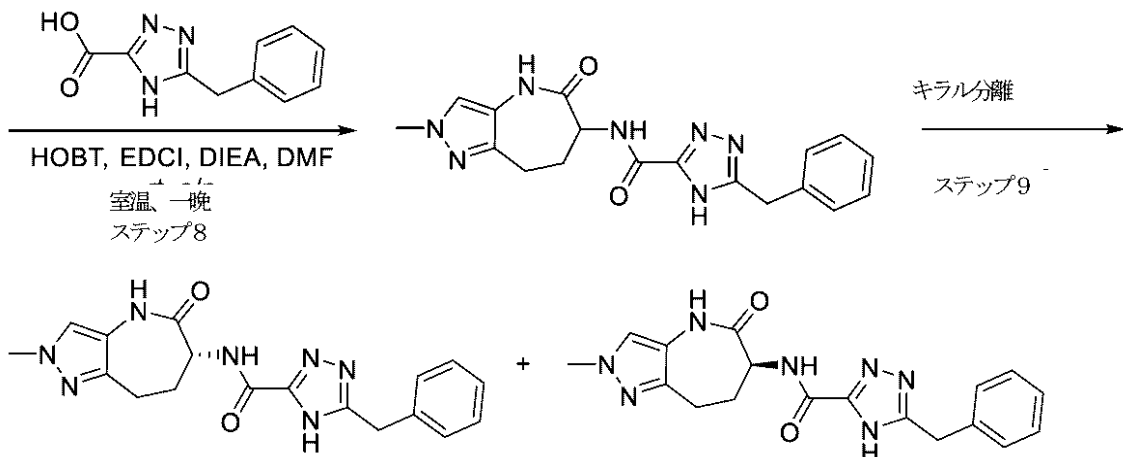
【0766】

実施例104A及び104B : (R)-5-ベンジル-N-(2-メチル-5-オキソ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び(S)-5-ベンジル-N-(2-メチル-5-オキソ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化217】



【化218】



10

20

30

40

50

ステップ1：4-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)ブタン酸エチルの調製

(4-エトキシ-4-オキソブチル)亜鉛(II)ブロミドのテトラヒドロフラン(0.5M、41.5mL、20.7mmol)溶液を、3-ヨード-1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール(4.32g、17.1mmol)及びジシクロヘキシル(2', 6'-ジメトキシビフェニル-2-イル)ホスフィン(864mg、2.1mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)中の攪拌混合物に窒素雰囲気下で添加し、続いて、酢酸パラジウム(432mg、1.9mmol)のテトラヒドロフラン中の混合物を滴加した。得られた混合物を一晩室温で攪拌し、高真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して(メタノール/ジクロロメタン、1/99)、表題化合物(1.7g、41.3%)を黄色油として得た。LC-MS(方法E)：m/z = 242.1 [M+H]⁺、0.852分。

10

【0767】

ステップ2：4-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)ブタン酸の調製

水酸化リチウム(339mg、14.1mmol)を、4-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)ブタン酸エチル(1.7g、7.05mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)及び水(10mL)中の混合物に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。減圧下でテトラヒドロフランを除去した後、溶液のpH値を水性塩酸(1N、20mL)によって6~7に調整した。得られた溶液を酢酸エチル(3×50mL)によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を高真空下で濃縮して、表題化合物(1.2g、粗製)を黄色固体として得た。LC-MS(方法E)：m/z = 213.9 [M+H]⁺、0.617分。

20

【0768】

ステップ3：4-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ブタン酸の調製

メタノール(20mL)中、4-(1-メチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール-3-イル)ブタン酸(1.2g、5.61mmol)の溶液を、水素雰囲気下(2~3気圧)、パラジウム担持炭素(10%、120mg)の存在下で水素化した。水素雰囲気下にて室温で5時間攪拌後、反応混合物を、Celiteを通して濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物(1g、粗製)を黄色固体として得た。LC-MS(方法C)：m/z = 184.1 [M+H]⁺、0.304分。

30

【0769】

ステップ4：2-メチル-7, 8-ジヒドロピラゾロ[4, 3-b]アゼピン-5(2H, 4H, 6H)-オンの調製

N, N-ジイソプロピルエチルアミン(2.2g、17.05mmol)を、4-(4-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ブタン酸(1.0g、5.46mmol)及びN, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(2.5g、6.58mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(20mL)中の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、水(50mL)で希釈した。得られた溶液を酢酸エチル(3×50mL)によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/4)、表題化合物(560mg、62.1%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法C)：m/z = 166.2 [M+H]⁺、0.331分。

40

【0770】

ステップ5：6-ヨード-2-メチル-7, 8-ジヒドロピラゾロ[4, 3-b]アゼピン-5(2H, 4H, 6H)-オンの調製

N¹, N¹, N², N²-テトラメチルエタン-1, 2-ジアミン(1.01g、8.73mmol)を、2-メチル-7, 8-ジヒドロピラゾロ[4, 3-b]アゼピン-5

50

(2H, 4H, 6H)−オン (0.48g、2.91mmol) のジクロロメタン (30 mL) 中の攪拌混合物に 0℃で添加し、続いて、ヨードトリメチルシラン (1.16g、5.82mmol) を 20 分かけて滴加した。反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。ヨウ素 (1.11g、4.37mmol) を混合物に添加した。反応混合物を 0℃でさらに 1 時間攪拌し、水性チオ硫酸ナトリウム (5%、20 mL) の添加によってクエンチした。得られた溶液を 15 分間攪拌し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物 (550mg、粗製) を黄色固体として得た。LC−MS (方法 I) : m/z = 291.9 [M+H]⁺、0.522 分。

【0771】

ステップ 6 : 6−アジド−2−メチル−7, 8−ジヒドロピラゾロ [4, 3−b] アゼピン−5 (2H, 4H, 6H)−オンの調製

アジ化ナトリウム (246mg、3.78mmol) を、6−ヨード−2−メチル−7, 8−ジヒドロピラゾロ [4, 3−b] アゼピン−5 (2H, 4H, 6H)−オン (550mg、1.89mmol) の N, N−ジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に添加した。反応混合物を 40℃で一晩攪拌し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (480mg、粗製) を褐色固体として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC−MS (方法 I) : m/z = 207.0 [M+H]⁺、0.481 分。

【0772】

ステップ 7 : 6−アミノ−2−メチル−7, 8−ジヒドロピラゾロ [4, 3−b] アゼピン−5 (2H, 4H, 6H)−オンの調製

トリフェニルホスフィン (1.5g、7.28mmol) を、6−アジド−2−メチル−7, 8−ジヒドロピラゾロ [4, 3−b] アゼピン−5 (2H, 4H, 6H)−オン (0.48g、2.18mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 及び水 (1 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌し、水 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (メタノール/ジクロロメタン、3/97)、表題化合物 (300mg、70.9%) を黄色油として得た。LC−MS (方法 R) : m/z = 181.3 [M+H]⁺、0.655 分。

【0773】

ステップ 8 : 5−ベンジル−N−(2−メチル−5−オキソ−2, 4, 5, 6, 7, 8−ヘキサヒドロピラゾロ [4, 3−b] アゼピン−6−イル)−4H−1, 2, 4−トリアゾール−3−カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順 C を使用して得られた粗生成物を、以下の条件 : カラム : X Select CSH Prep C18 OBD カラム、5 μm、19×150mm ; 移動相 A : 水 (0.05% TFA)、移動相 B : ACN ; 流量 : 20 mL/分 ; 勾配 : 7 分かけて 5% の B ~ 47% の B ; UV 254 & 220 nm ; Rt : 6.22 分 ; を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物 (50mg、26.8%) を白色固体として得た。LC−MS (方法 Y) : m/z = 366.0 [M+H]⁺、0.779 分。

【0774】

ステップ 9 : (R)−5−ベンジル−N−(2−メチル−5−オキソ−2, 4, 5, 6, 7, 8−ヘキサヒドロピラゾロ [4, 3−b] アゼピン−6−イル)−4H−1, 2, 4−トリアゾール−3−カルボキサミド (実施例 104A) 及び (S)−5−ベンジル−N−(2−メチル−5−オキソ−2, 4, 5, 6, 7, 8−ヘキサヒドロピラゾロ [4, 3−b] アゼピン−6−イル)−4H−1, 2, 4−トリアゾール−3−カルボキサミド (実施例 104B) の調製

5−ベンジル−N−(2−メチル−5−オキソ−2, 4, 5, 6, 7, 8−ヘキサヒド

10

20

30

40

50

ロピラゾロ [4, 3-b] アゼピン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (50 mg、0.13 mmol) のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRAL ART Cellulose-SB、2×25 cm、5 μm；移動相 A：ヘキサン、移動相 B：i-PrOH；流量：20 mL/分；勾配：21分かけて50%のB～50%のB；UV 254 & 220 nm；Rt 1：9.68分；Rt 2：14.84分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

【0775】

実施例104A（第1溶出異性体）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.37 (br. s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.39 (br. s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 5H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H). LC-MS (方法X)：m/z = 366.2 [M+H]⁺、2.165分。

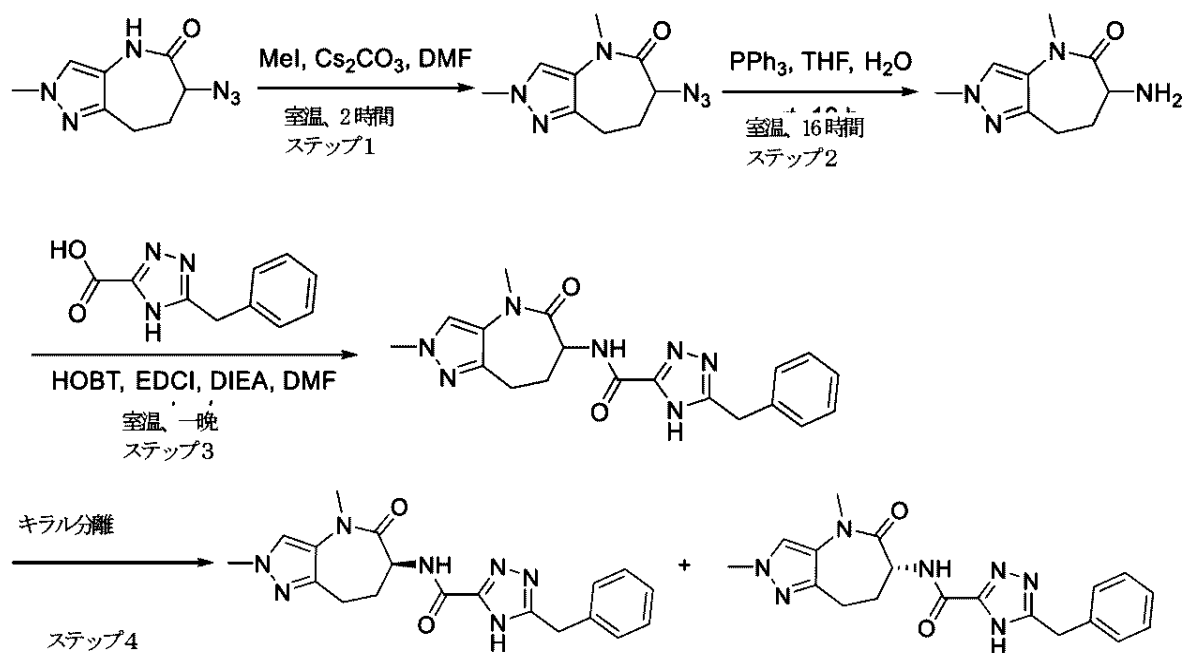
【0776】

実施例104B（第2溶出異性体）：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.37 (br. s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.39 (br. s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 5H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H). LC-MS (方法T)：m/z = 366.3 [M+H]⁺、0.858分。

【0777】

実施例105A及び105B：(S)-5-ベンジル-N-(2, 4-ジメチル-5-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピラゾロ [4, 3-b] アゼピン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び(R)-5-ベンジル-N-(2, 4-ジメチル-5-オキソ-2, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピラゾロ [4, 3-b] アゼピン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化219】



ステップ1：6-アジド-2, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロピラゾロ [4, 3-b] アゼピン-5 (2H, 4H, 6H)-オンの調製

ヨードメタン (664 mg、4.68 mmol) を、6-アジド-2-メチル-7,8-ジヒドロピラゾロ [4,3-b] アゼピン-5 (2H, 4H, 6H) -オン (480 mg、2.33 mmol) 及び炭酸セシウム (1.5 g、4.66 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の攪拌混合物に滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水 (50 mL) の添加によってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル (3×50 mL) によって抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物 (480 mg、粗製) を褐色固体として得た。LC-MS (方法I) : $m/z = 221.0$ [M+H]⁺、0.565分。

【0778】

ステップ2: 6-アミノ-2,4-ジメチル-7,8-ジヒドロピラゾロ [4,3-b] アゼピン-5 (2H, 4H, 6H) -オンの調製

10

トリフェニルホスフィン (2.44 g、9.31 mmol) を、6-アジド-2,4-ジメチル-7,8-ジヒドロピラゾロ [4,3-b] アゼピン-5 (2H, 4H, 6H) -オン (480 mg、2.18 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 及び水 (1 mL) 溶液に添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、水 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で乾固濃縮させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して (メタノール/ジクロロメタン、3/97)、表題化合物 (300 mg、71%) を黄色油として得た。LC-MS (方法I) : $m/z = 195.0$ [M+H]⁺、0.168分。

20

【0779】

ステップ3: 5-ベンジル-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ [4,3-b] アゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: XBridge C18 OBD分取カラム、100 Å、5 µm、19 mm×250 mm; 移動相A: 水 (0.1%ギ酸)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 10分かけて15%のB~30%のB; UV 254 & 220 nm; Rt: 7分; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物 (50 mg、26.8%) を白色固体として得た。LC-MS (方法Q) : $m/z = 380.4$ [M+H]⁺、0.786分。

30

【0780】

ステップ4: (S)-5-ベンジル-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ [4,3-b] アゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド (実施例105A) 及び (R)-5-ベンジル-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ [4,3-b] アゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド (実施例105B) の調製

5-ベンジル-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ [4,3-b] アゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド (50 mg、0.13 mmol) のラセミ化合物を、以下の条件: カラム: CHIRALPAK IC、2×25 cm、5 µm; 移動相A: ヘキサン: DCM=4.5:1、移動相B: EtOH; 流量: 16 mL/分; 勾配: 21分かけて50%のB~50%のB; UV 220 & 254 nm; Rt1: 8.88分; Rt2: 16.76分; を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た:

40

【0781】

実施例105A (第1溶出異性体): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.35 (br. s, 1H), 8.32 (br. s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34-7.22 (m, 5H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.85-2.66 (m, 2H), 2.35

50

− 2.31 (m, 1H), 2.30−2.26 (m, 1H). LC-MS (方法T): $m/z = 380.2$ $[M+H]^+$ 、0.958分。

【0782】

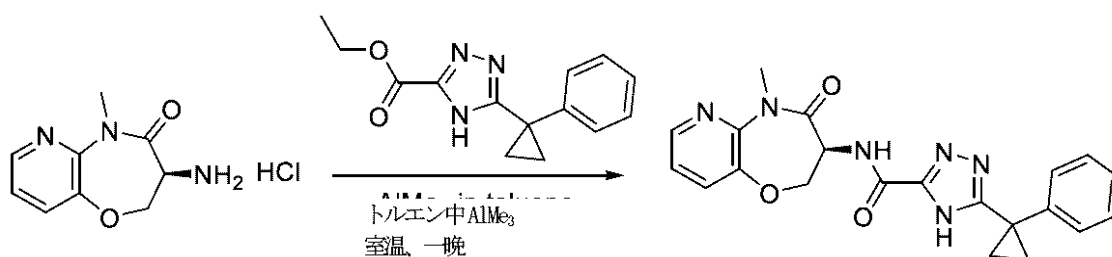
実施例105B (第2溶出異性体): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.29 (br. s, 1H), 8.30 (br. s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.34−7.22 (m, 5H), 4.52−4.46 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.85−2.68 (m, 2H), 2.35−2.31 (m, 1H), 2.30−2.27 (m, 1H). LC-MS (方法T): $m/z = 380.2$ $[M+H]^+$ 、0.953分。

10

【0783】

実施例106: (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化220】



20

実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、5 μm 、19 $\times$ 150 mm; 移動相A: 水 (0.1%ギ酸); 移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて30%のB~60%のB; 検出器、UV254 & 220 nm; Rt: 5.47分; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.11 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 4.8$ 、1.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.0$ 、1.5 Hz, 1H), 7.40−7.22 (m, 6H), 4.92−4.66 (m, 2H), 4.56−4.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.52−1.27 (m, 4H). LC-MS (方法O): $m/z = 405.0$ $[M+H]^+$ 、1.126分。

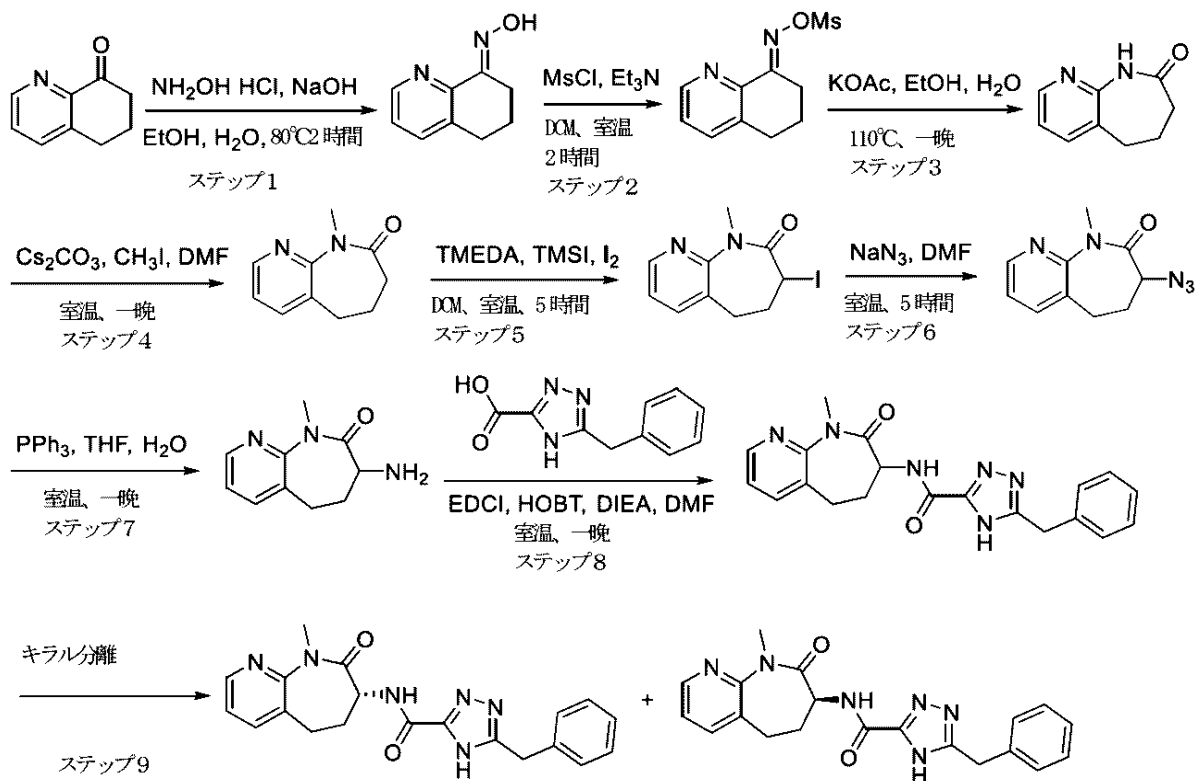
30

【0784】

実施例107A及び107B: (R)-5-ベンジル-N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び(S)-5-ベンジル-N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

40

【化 2 2 1】



10

20

ステップ1: (E)-6,7-ジヒドロキノリン-8(5H)-オンオキシムの調製
 ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.4g, 20.3mmol)を、6,7-ジヒドロキノリン-8(5H)-オン(1.5g, 10.2mmol)及び水酸化ナトリウム(1.2g, 30.0mmol)のエタノール(20mL)及び水(10mL)溶液に添加した。得られた混合物を80°Cで2時間撹拌した。反応混合物を水(50mL)で希釈しジクロロメタン(3×80mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/20)、表題化合物(1.4g, 86.4%)を白色固体として得た。LC-MS(方法E): m/z = 163.1 [M+H]⁺、0.362分。

30

【0785】

ステップ2: (E)-6,7-ジヒドロキノリン-8(5H)-オンO-メチルスルホニルオキシムの調製

トリエチルアミン(3.5g, 30.6mmol)及び塩化メタンスルホン(0.74g, 6.4mmol)を、(E)-6,7-ジヒドロキノリン-8(5H)-オンオキシム(1.4g, 8.64mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間撹拌し、水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムによって乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/5)、表題化合物(1.7g, 82%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法C): m/z = 241.0 [M+H]⁺、0.810分。

40

【0786】

ステップ3: 6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-8(9H)-オンの調製

酢酸カリウム(5g, 51mmol)を、(E)-6,7-ジヒドロキノリン-8(5H)-オンO-メチルスルホニルオキシム(1.7g, 7mmol)のエタノール(40mL)及び水(20mL)溶液に添加した。反応混合物を110°Cで一晩撹拌し、減圧下で濃縮した。残渣を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。

50

合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／5）、表題化合物（1.0 g、87%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 162.8$ $[M+H]^+$ 、0.612分。

【0787】

ステップ4：9-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-8(9H)-オンの調製

ヨードメタン（1.0 g、0.70 mmol）を、6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-8(9H)-オン（1.0 g、0.60 mmol）及び炭酸セシウム（3.0 g、0.92 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中の攪拌混合物に滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水（50 mL）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（3×60 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／30）、表題化合物（0.97 g、89.8%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 177.1$ $[M+H]^+$ 、1.192分。

【0788】

ステップ5：7-ヨード-9-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-8(9H)-オンの調製

N¹, N¹, N², N²-テトラメチルエタン-1,2-ジアミン（1.9 g、16.4 mmol）を、9-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-8(9H)-オン（0.97 g、5.5 mmol）のジクロロメタン（100 mL）中の攪拌混合物に0℃で添加し、続いて、ヨードトリメチルシラン（3.3 g、16.5 mmol）を20分かけて添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。ヨウ素（4.2 g、16.5 mmol）を添加した後、反応混合物を室温でさらに4時間攪拌した後、水性チオ硫酸ナトリウム（5%、30 mL）の添加によりクエンチした。得られた溶液を15分間攪拌し、酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／30）、表題化合物（1.5 g、89.8%）を白色固体として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 303.0$ $[M+H]^+$ 、1.350分。

【0789】

ステップ6：7-アジド-9-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-8(9H)-オンの調製

アジ化ナトリウム（650 mg、10.0 mmol）を、7-ヨード-9-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-8(9H)-オン（1.5 g、4.9 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）溶液に添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、水（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（メタノール／ジクロロメタン、1／10）、表題化合物（900 mg、84%）を白色固体として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 218.2$ $[M+H]^+$ 、0.586分。

【0790】

ステップ7：7-アミノ-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-8(9H)-オンの調製

トリフェニルホスフィン（1.6 g、6.1 mmol）を、7-アジド-9-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-8(9H)-オン（0.9 g、4.1 mmol）のテトラヒドロフラン（10 mL）及び水（10 mL）溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾

過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（メタノール／ジクロロメタン、1／10）、表題化合物（0.65g、82%）を白色固体として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 192.1$ $[M+H]^+$ 、0.386分。

【0791】

ステップ8：5-ベンジル-N-（9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

【0792】

N,N-ジイソプロピルエチルアミン（201.2mg、1.56mmol）を、5-ベンジル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸（104.6mg、0.52mmol）、7-アミノ-9-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-8(9H)-オン（100mg、0.52mmol）、N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩（119.6mg、0.62mmol）及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（84.2mg、0.62mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（4mL）中の混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水（30mL）で希釈し、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、5 μ m、19×150mm；移動相A：水（10mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：11分かけて10%のB～35%のB；UV254&220nm；Rt：10分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物（50mg、25%）を白色固体として得た。LC-MS（方法D）： $m/z = 377.2$ $[M+H]^+$ 、1.551分。

【0793】

ステップ9：（R）-5-ベンジル-N-（9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド（実施例107A）及び（S）-5-ベンジル-N-（9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド（実施例107B）の調製

5-ベンジル-N-（9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル）-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド（50mg、0.14mmol）のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：Chiralpak ID-2、2×25cm、5 μ m；移動相A：ヘキサン、移動相B：MeOH：EtOH=1：1；流量：17mL/分；勾配：23分かけて60%のB～60%のB；UV220&254nm；Rt1：8.53分；Rt2：18.27分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

【0794】

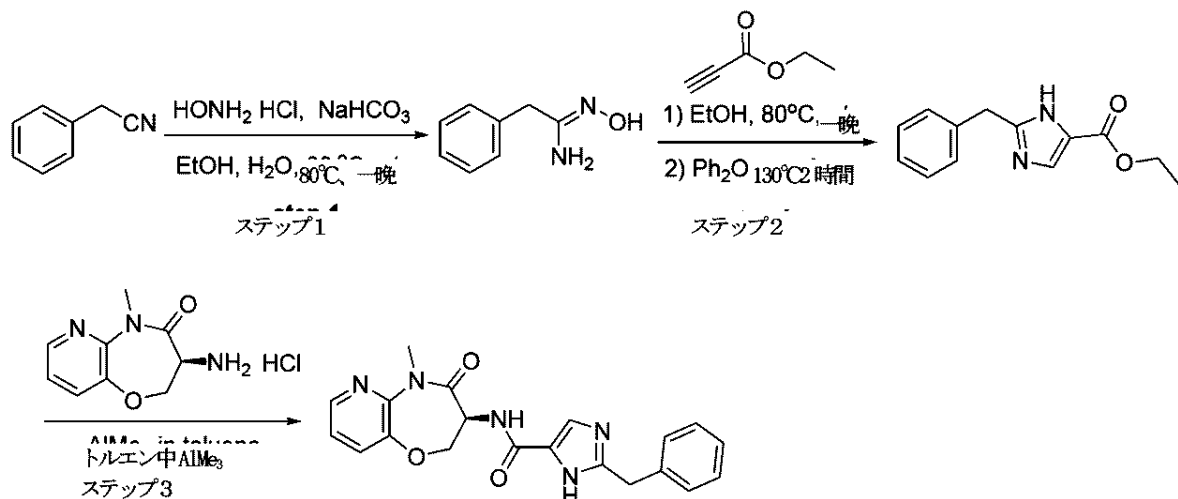
実施例107A（第1溶出異性体）： ^1H NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ） δ 14.35（br. s, 1H），8.52-8.42（m, 2H），7.82-7.79（m, 1H），7.34-7.21（m, 6H），4.35-4.26（m, 1H），4.10（s, 2H），3.34（s, 3H），2.75-2.62（m, 2H），2.41-2.16（m, 2H）。LC-MS（方法D）： $m/z = 377.2$ $[M+H]^+$ 、1.551分。

【0795】

実施例107B（第2溶出異性体）： ^1H NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ） δ 14.35（br. s, 1H），8.45-8.41（m, 2H），7.83-7.79（m, 1H），7.35-7.15（m, 6H），4.35-4.23（m, 1H），4.10（s, 2H），3.34（s, 3H），2.75-2.61（m, 2H），2.50-2.20（m

, 2 H). LC-MS (方法D) : $m/z = 377.2$ $[M+H]^+$ 、1.546分。
【0796】

実施例108 : (S)-2-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド
【化222】



ステップ1 : (Z)-N'-ヒドロキシ-2-フェニルアセトイミドアミドの調製

重炭酸ナトリウム (1.44 g、17.1 mmol) を、2-フェニルアセトニトリル (1.0 g、8.54 mmol) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.19 g、17.1 mmol) のエタノール (15 mL) 及び水 (5.0 mL) 中の混合物に添加した。反応混合物を 80 °C で一晩攪拌し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (メタノール/ジクロロメタン、5/95)、表題化合物 (1.15 g、90%) を白色固体として得た。MS (方法I) : $m/z = 151.1$ $[M+H]^+$ 、0.194分。

【0797】

ステップ2 : 2-ベンジル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチルの調製

(Z)-N'-ヒドロキシ-2-フェニルアセトイミドアミド (1.0 g、6.67 mmol) 及びプロピオール酸エチル (1.96 g、20 mmol) のエタノール (20 mL) 中の反応混合物を 80 °C で一晩攪拌した。ジフェニルエーテル (50 mL) を混合物に添加し、130 °C で2時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (メタノール/ジクロロメタン、1/99)、表題化合物 (650 mg、43%) を灰色固体として得た。LC-MS (方法L) : $m/z = 231.1$ $[M+H]^+$ 、1.197分。

【0798】

ステップ3 : (S)-2-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミドの調製

実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件 : カラム : XBridge Shield RP18 OBDカラム、5 µm、19 × 150 mm ; 移動相A : 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)、移動相B : ACN ; 流量 : 20 mL/分 ; 勾配 : 7分かけて20%のB ~ 45%のB ; UV 254 & 220 nm ; Rt : 6分 ; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.41 (s, 1H), 8.36 (d

10

20

30

40

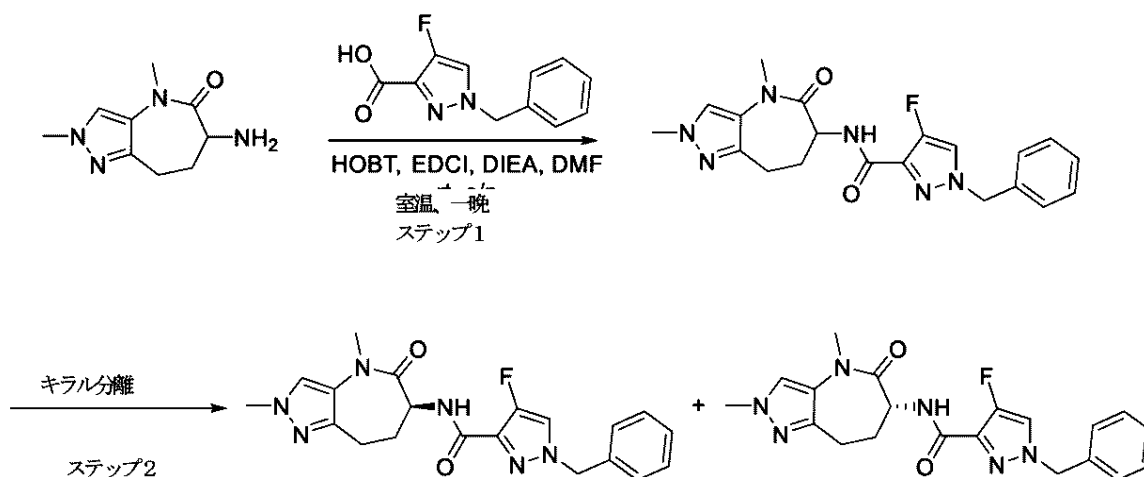
50

d, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.38–7.17 (m, 6H), 4.90–4.76 (m, 1H), 4.64 (dd, $J = 11.5, 9.8$ Hz, 1H), 4.54–4.45 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (方法O): $m/z = 378.0$ $[M+H]^+$, 1.047分。

【0799】

実施例109A及び109B: (S)-1-ベンジル-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド及び(R)-1-ベンジル-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化223】



ステップ1: 1-ベンジル-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: X Bridge Shield RP18 OBDカラム、5 μ m、19×150mm; 移動相A: 水(10mmol/L NH_4HCO_3)、移動相B: ACN; 流量: 20mL/分; 勾配: 7分かけて20%のB~50%のB; UV254 & 220nm; Rt: 6分; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物(80mg、55.6%)を白色固体として得た。LC-MS (方法Q): $m/z = 397.4$ $[M+H]^+$, 1.115分。

【0800】

ステップ2: (S)-1-ベンジル-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(実施例109A)及び(R)-1-ベンジル-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(実施例109B)の調製。

1-ベンジル-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-2,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(80mg、0.20mmol)のラセミ化合物を、以下の条件: カラム: Lux 5u Cellulose-3、AXIA Packed、2.12×25cm、5 μ m; 移動相A: ヘキサン、移動相B: EtOH; 流量: 20mL/分; 勾配: 15分かけて40%のB~40%のB; UV254 & 220nm; Rt 1: 9.8

9分；R_t 2：12.58分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

【0801】

実施例109A（第1溶出異性体）：¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 8.13（d，J=4.4 Hz，1H），7.92（d，J=7.2 Hz，1H），7.83（s，1H），7.40-7.31（m，3H），7.31-7.28（m，2H），5.33（s，2H），4.50-4.44（m，1H），3.78（s，3H），3.18（s，3H），2.84-2.77（m，1H），2.75-2.67（m，1H），2.33-2.24（m，1H），2.16-2.04（m，1H）。LC-MS（方法T）：m/z=397.2 [M+H]⁺、1.155分。

10

【0802】

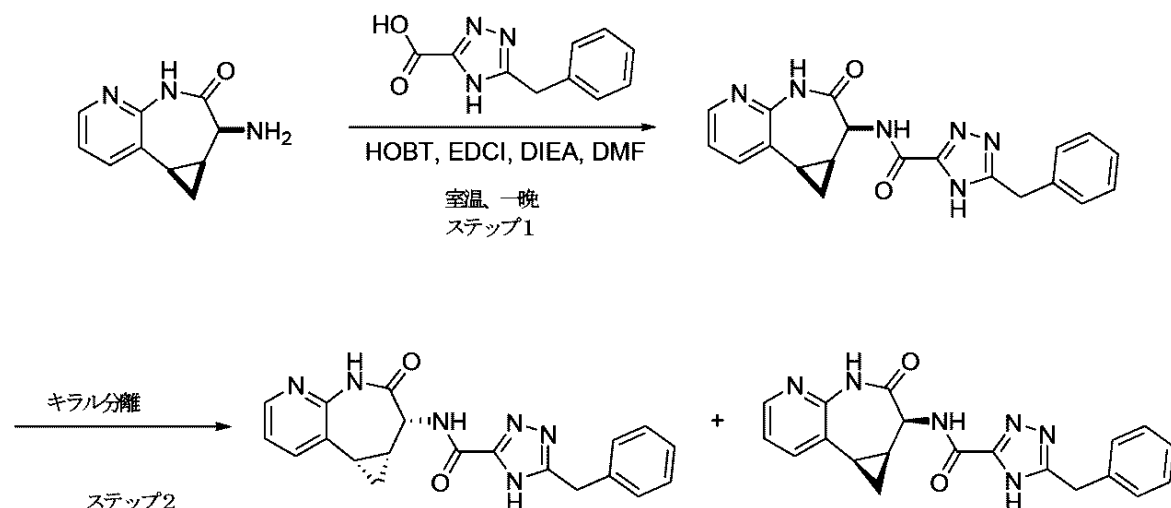
実施例109B（第2溶出異性体）：¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 8.13（d，J=4.4 Hz，1H），7.93（d，J=7.2 Hz，1H），7.83（s，1H），7.40-7.31（m，3H），7.31-7.26（m，2H），5.33（s，2H），4.51-4.42（m，1H），3.78（s，3H），3.18（s，3H），2.87-2.63（m，2H），2.35-2.21（m，1H），2.18-2.03（m，1H）。LC-MS（方法T）：m/z=397.2 [M+H]⁺、1.154分。

20

【0803】

実施例110A及び110B：5-ベンジル-N-（（1aR，2R，8bS）-3-オキソ-1，1a，2，3，4，8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2，3-b]アゼピン-2-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び5-ベンジル-N-（（1aS，2S，8bR）-3-オキソ-1，1a，2，3，4，8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2，3-b]アゼピン-2-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化224】



30

40

ステップ1：5-ベンジル-N-（シス-3-オキソ-1，1a，2，3，4，8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2，3-b]アゼピン-2-イル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、分取TLCによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／3）、表題化合物（20mg、26.7%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法I）：m/z=375.2 [M+H]⁺、1.007分。

【0804】

50

ステップ2：5-ベンジル-N-（（1aR, 2R, 8bS）-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド（実施例110A）及び5-ベンジル-N-（（1aS, 2S, 8bR）-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド（実施例110B）の調製

5-ベンジル-N-（（シス-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド（20mg、0.053mmol）のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRAL ART Cellulose-SB、2×25cm、5μm；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：20mL/分；勾配：20分かけて30%のB～30%のB；UV254&220nm；Rt1：12.8分；Rt2：16.08分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

【0805】

実施例110A（第1溶出異性体）：¹H NMR（400 MHz, CD₃OD-d₄）δ 8.24（dd, J = 4.8、1.6 Hz, 1H），7.91（dd, J = 7.6、1.6 Hz, 1H），7.38-7.16（m, 6H），4.84（s, 1H），4.17（s, 2H），2.25-2.21（m, 1H），2.15-2.09（m, 1H），1.62-1.57（m, 1H），1.16-1.12（m, 1H）。LC-MS（方法J）：m/z = 375.2 [M+H]⁺、1.007分。

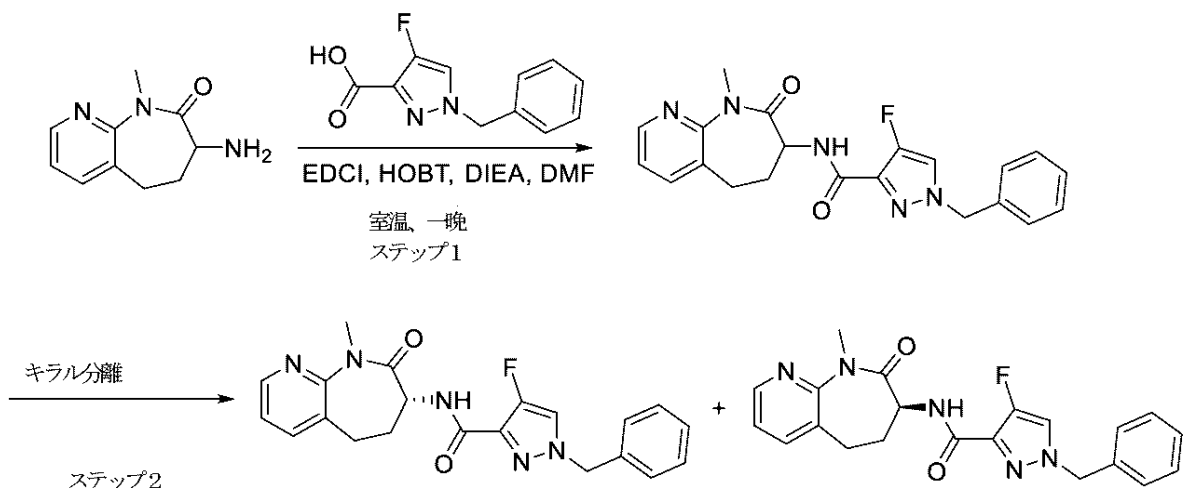
【0806】

実施例110B（第2溶出異性体）：¹H NMR（300 MHz, CD₃OD-d₄）δ 8.23（dd, J = 4.8、1.8 Hz, 1H），7.90（dd, J = 7.5、1.8 Hz, 1H），7.39-7.13（m, 6H），4.84（s, 1H），4.18（s, 2H），2.19-2.09（m, 2H），1.64-1.55（m, 1H），1.17-1.10（m, 1H）。LC-MS（方法F）：m/z = 374.9 [M+H]⁺、0.919分。

【0807】

実施例111A及び111B：（R）-1-ベンジル-4-フルオロ-N-（9-メチル-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-b]アゼピン-7-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド及び（S）-1-ベンジル-4-フルオロ-N-（9-メチル-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-b]アゼピン-7-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化225】



ステップ1：1-ベンジル-4-フルオロ-N-（9-メチル-8-オキソ-6, 7,

8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-7-イル) - 1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (201.2 mg, 1.56 mmol) を、1-ベンジル-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (104.6 mg, 0.52 mmol)、7-アミノ-9-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-8 (9H) -オン (100 mg, 0.52 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル) -N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (119.6 mg, 0.62 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (84.2 mg, 0.62 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。アミドカップリング手順 C を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X Select CSH Prep C18 OBD カラム、5 µm、19 × 150 mm；移動相 A：水 (0.1% ギ酸)、移動相 B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7 分かけて 35% の B ~ 55% の B；UV 254 & 220 nm；Rt：5.6 分；を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物 (32 mg, 25.4%) を白色固体として得た。LC-MS (方法 D)：m/z = 394.2 [M+H]⁺、1.571 分。

【0808】

ステップ 2：(R) - 1-ベンジル-4-フルオロ-N-(9-メチル-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-7-イル) - 1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (実施例 111A) 及び (S) - 1-ベンジル-4-フルオロ-N-(9-メチル-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-7-イル) - 1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (実施例 111B) の調製

1-ベンジル-4-フルオロ-N-(9-メチル-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-7-イル) - 1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (32 mg, 0.081 mmol) のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRAL ART Cellulose-SB、2 × 25 cm、5 µm；移動相 A：ヘキサン、移動相 B：EtOH；流量：20 mL/分；勾配：15 分かけて 30% の B ~ 30% の B；UV 254 & 220 nm；Rt1：11.47 分；Rt2：13.24 分；を用いて、分取キラル HPLC により分離して、表題化合物を得た：

【0809】

実施例 111A (第 1 溶出異性体)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42-8.40 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.39-7.24 (m, 6H), 5.31 (s, 2H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.78-2.60 (m, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H)。LC-MS (方法 D)：m/z = 394.2 [M+H]⁺、1.571 分。

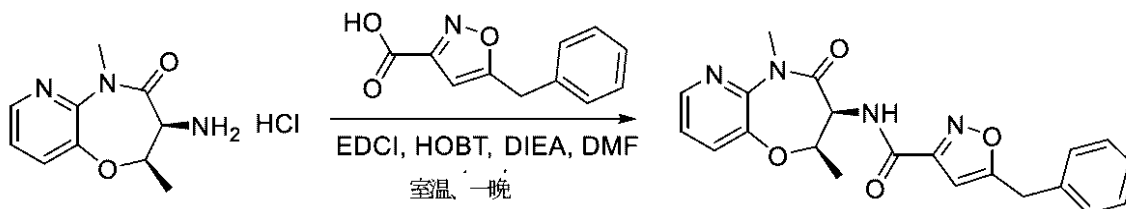
【0810】

実施例 111B (第 2 溶出異性体)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42-8.40 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.39-7.24 (m, 6H), 5.31 (s, 2H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H)。LC-MS (方法 D)：m/z = 394.2 [M+H]⁺、1.570 分。

【0811】

実施例 112：5-ベンジル-N-((2R, 3S) - 2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化 2 2 6】

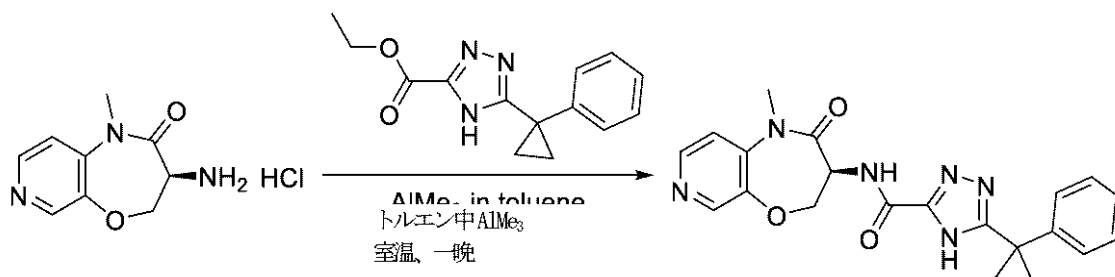


アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XB
ridge C18 OBD分取カラム、5 μ m、19 $\times$ 250 mm；移動相A：水（10
mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分
にて30%のB～60%のB；UV 254 & 220 nm；Rt：7分；を用いて分取HP
LCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz，DMSO
- d_6 ） δ 8.35（dd， J = 4.7、1.5 Hz，1H），8.
27（d， J = 7.0 Hz，1H），7.73（dd， J = 7.
9、1.5 Hz，1H），7.39–7.23（m，6H），6.61（
s，1H），4.99–4.87（m，2H），4.22（s，2H），
3.39（s，3H），1.36（d， J = 6.2 Hz，3H）。
LC-MS（方法X）： m/z = 393.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、3.187分。

【0812】

実施例113：（S）-N-（1-メチル-2-オキソ-1，2，3，4-テトラヒド
ロピリド[3，4-b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-5-（1-フェニルシク
ロプロピル）-4H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化 2 2 7】

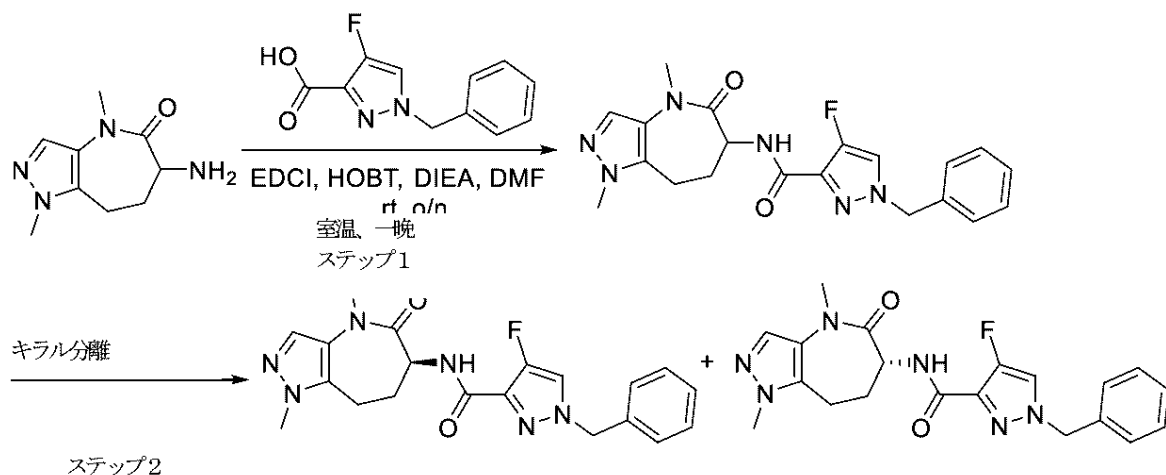


実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム
：XBridge Shield RP18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm
；移動相A：水（0.05% TFA）、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：
7分かけて10%のB～40%のB；UV 254 & 220 nm；Rt：6分；を用いて分
取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz，D
MSO- d_6 ） δ 14.11（s，1H），8.91–8.36（m，3
H），7.53（d， J = 5.3 Hz，1H），7.33（m，5
H），4.94–4.82（m，1H），4.82–4.70（m，1H），
4.51（dd， J = 9.6、7.2 Hz，1H），3.32（s
，3H），1.59–1.20（m，4H）。LC-MS（方法O）： m/z =
405.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.127分。

【0813】

実施例114A及び114B：（S）-1-ベンジル-N-（1，4-ジメチル-5-
オキソ-1，4，5，6，7，8-ヘキサヒドロピラゾロ[4，3-b]アゼピン-6-
イル）-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド及び（R）-1-ベンジ
ル-N-（1，4-ジメチル-5-オキソ-1，4，5，6，7，8-ヘキサヒドロピラ
ゾロ[4，3-b]アゼピン-6-イル）-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カル
ボキサミド

【化 2 2 8】



10

ステップ1：1-ベンジル-N-(1,4-ジメチル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge Prep Phenyl OBDカラム19×150mm 5μm；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：7分かけて25%のB～50%のB；UV254&220nm；Rt：6分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物（50mg、48.6%）を白色固体として得た。LC-MS（方法C）：m/z=397.2 [M+H]⁺、1.512分。

20

【0814】

ステップ2：(S)-1-ベンジル-N-(1,4-ジメチル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（実施例114A）及び(R)-1-ベンジル-N-(1,4-ジメチル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（実施例114B）の調製。

30

1-ベンジル-N-(1,4-ジメチル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（50mg、0.13mmol）のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRAL ART Cellulose-SB、2×25cm、5μm；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：20mL/分；勾配：18分かけて50%のB～50%のB；UV254&220nm；Rt1：12.54分；Rt2：15.41分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

【0815】

実施例114A（第1溶出異性体）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.14（d, J = 4.0 Hz, 1H），8.07（d, J = 6.4 Hz, 1H），7.50（s, 1H），7.41-7.27（m, 5H），5.34（s, 2H），4.43-4.37（m, 1H），3.74（s, 3H），3.24（s, 3H），3.06-2.96（m, 1H），2.91-2.84（m, 1H），2.30-2.23（m, 1H），2.10-1.99（m, 1H）。LC-MS（方法D）：m/z=397.1 [M+H]⁺、1.500分。

40

【0816】

実施例114B（第2溶出異性体）：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.14（d, J = 4.4 Hz, 1H），8.07（d, J = 6.8 Hz, 1H），7.50（s, 1H），7.41-7.2

50

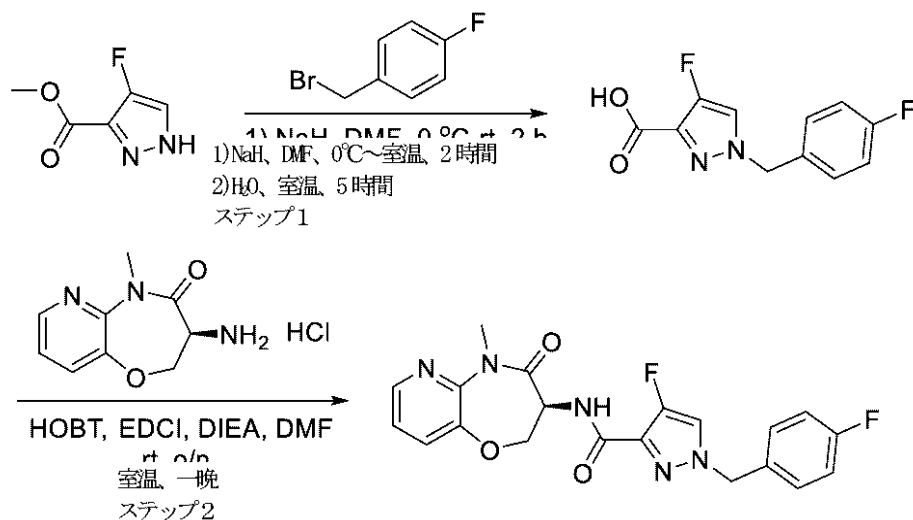
6 (m, 5H), 5.34 (s, 2H), 4.43–4.37 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.06–2.96 (m, 1H), 2.91–2.83 (m, 1H), 2.30–2.22 (m, 1H), 2.10–1.99 (m, 1H). LC-MS (方法D): $m/z = 397.1$ $[M+H]^+$, 1.514分。

【0817】

実施例115: (S)-4-フルオロ-1-(4-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化229】

10



20

ステップ1: 4-フルオロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

水素化ナトリウム (60%, 152 mg, 3.8 mmol) を、4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル (200 mg, 1.27 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に0℃で添加した。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌し、続いて、1-(ブロモメチル)-4-フルオロベンゼン (264 mg, 1.40 mmol) を添加した。反応混合物を室温でさらに1.5時間攪拌し、水 (20 mL) の添加によってクエンチした。得られた溶液を、次いで室温で5時間攪拌した。溶液のpH値を水性塩酸 (1 N, 10 mL) によって7に調整した。得られた溶液を酢酸エチル (3 × 50 mL) によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件: カラム: X Bridge C18 OBD分取カラム、100 Å、5 μm、19 mm × 250 mm; 移動相A: 水 (0.1%ギ酸)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 9分かけて40%のB ~ 60%のB; UV 254 & 220 nm; Rt: 7分; を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物 (100 mg, 33.2%) を得た。LC-MS (方法S): $m/z = 239.2$ $[M+H]^+$, 1.093分。

30

40

【0818】

ステップ2: (S)-4-フルオロ-1-(4-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: X Bridge Prep C18 OBDカラム 19 × 150 mm 5 μm; 移動相A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3), 移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて25%のB ~ 55%のB; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.32分; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37–8.35 (m, 1H), 8.27 (d,

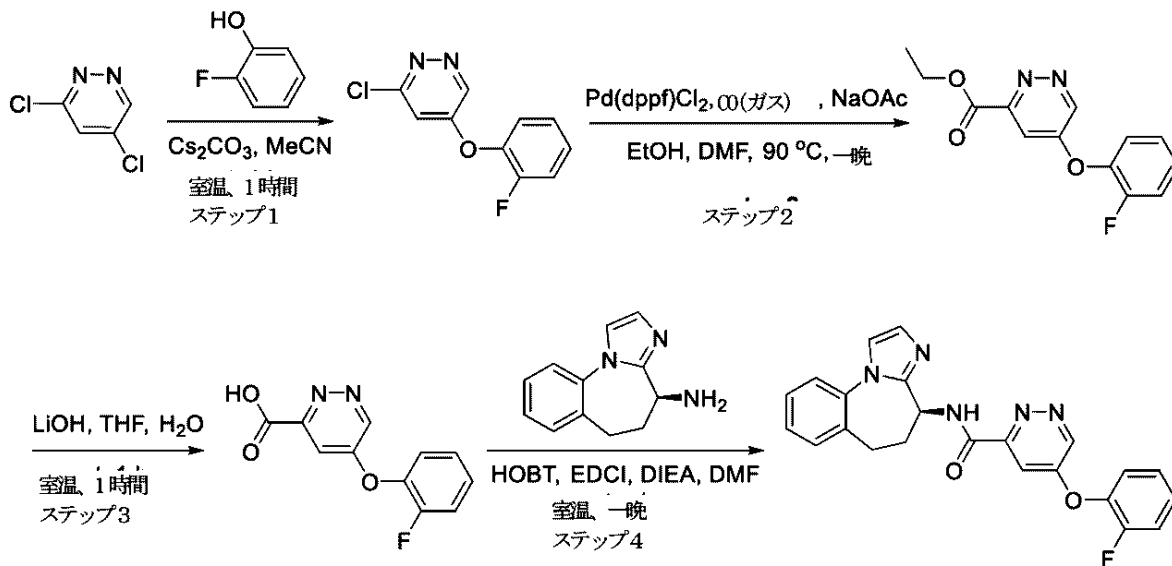
50

J = 8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.71–7.69 (m, 1H), 7.36–7.32 (m, 3H), 7.25–7.20 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.87–4.81 (m, 1H), 4.70–4.65 (m, 1H), 4.52–4.48 (m, 1H), 3.35 (s, 3H). LC-MS (方法X): m/z = 414.2 [M+H]⁺, 2.606分。

【0819】

実施例116: (S)-N-(5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-a]アゼピン-4-イル)-5-(2-フルオロフェノキシ)ピリダジン-3-カルボキサミド

【化230】



ステップ1: 3-クロロ-5-(2-フルオロフェノキシ)ピリダジンの調製

2-フルオロフェノール (2 g、17.8 mmol) を、3,5-ジクロロピリダジン (3.17 g、21.4 mmol) 及び炭酸セシウム (8.7 g、26.9 mmol) のアセトニトリル (40 mL) 中の攪拌混合物に滴加した。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (石油エーテル)、表題化合物 (2.8 g、70%) を白色固体として得た。LC-MS (方法X): m/z = 225.1 [M+H]⁺, 0.919分。

【0820】

ステップ2: 5-(2-フルオロフェノキシ)ピリダジン-3-カルボン酸エチルの調製

1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン (0.95 g、1.16 mmol) を、3-クロロ-5-(2-フルオロフェノキシ)ピリダジン (2.6 g、11.6 mmol) 及び酢酸ナトリウム (1.9 g、23.2 mmol) のエタノール (125 mL) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 中の混合物に添加した。反応混合物を、一酸化炭素雰囲気下 (1 MPa)、90°Cで一晩攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/10)、表題化合物 (2.4 g、79%) を無色油として得た。LC-MS (方法X): m/z = 263.1 [M+H]⁺, 0.905分。

【0821】

ステップ3: 5-(2-フルオロフェノキシ)ピリダジン-3-カルボン酸の調製

水酸化リチウム (48 mg、2 mmol) を、5-(2-フルオロフェノキシ)ピリダジン-3-カルボン酸エチル (131 mg、0.5 mmol) のテトラヒドロフラン (8

10

20

30

40

50

mL) 及び水 (2 mL) 攪拌溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。減圧下でテトラヒドロフランを除去した後、残渣を水 (20 mL) で希釈した。得られた溶液のpHを、水性塩酸 (2 N、5 mL) によって4に調整した。得られた溶液を酢酸エチル (3×20 mL) によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物 (100 mg、粗製) を白色固体として得た。LC-MS (方法R) : $m/z = 235.2$ [M+H]⁺、0.507分。

【0822】

ステップ4 : (S)-N-(5,6-ジヒドロ-4H-ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-a]アゼピン-4-イル)-5-(2-フルオロフェノキシ)ピリダジン-3-カルボキサミドの調製

10

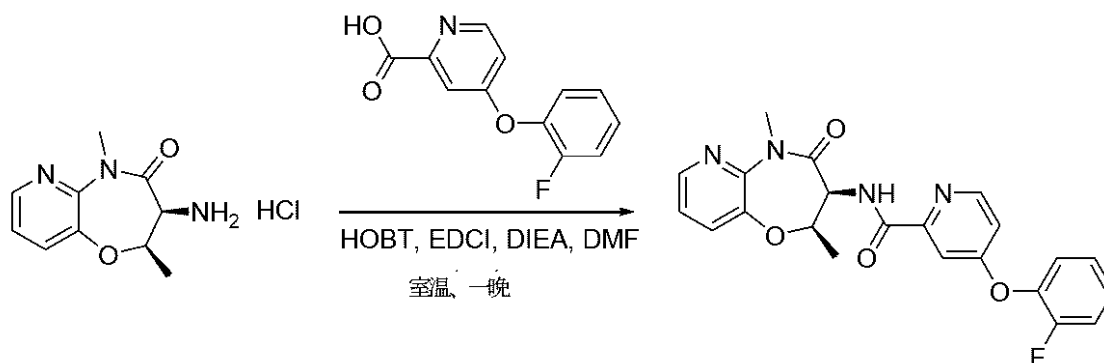
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XB ridge Prep C18 OBDカラム 19×150 mm 5 μm；移動相A：水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN、流量：30 mL/分；勾配：5分かけて45%のB～50%のB；UV 254 & 220 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.51–7.32 (m, 10H), 7.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.11–5.06 (m, 1H), 2.88–2.81 (m, 1H), 2.80–2.71 (m, 1H), 2.66–2.57 (m, 1H), 2.51–2.42 (m, 1H). LC-MS (方法D) : $m/z = 416.1$ [M+H]⁺、1.337分。

20

【0823】

実施例117 : N-((2R,3S)-2,5-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4-(2-フルオロフェノキシ)ピコリンアミド

【化231】



30

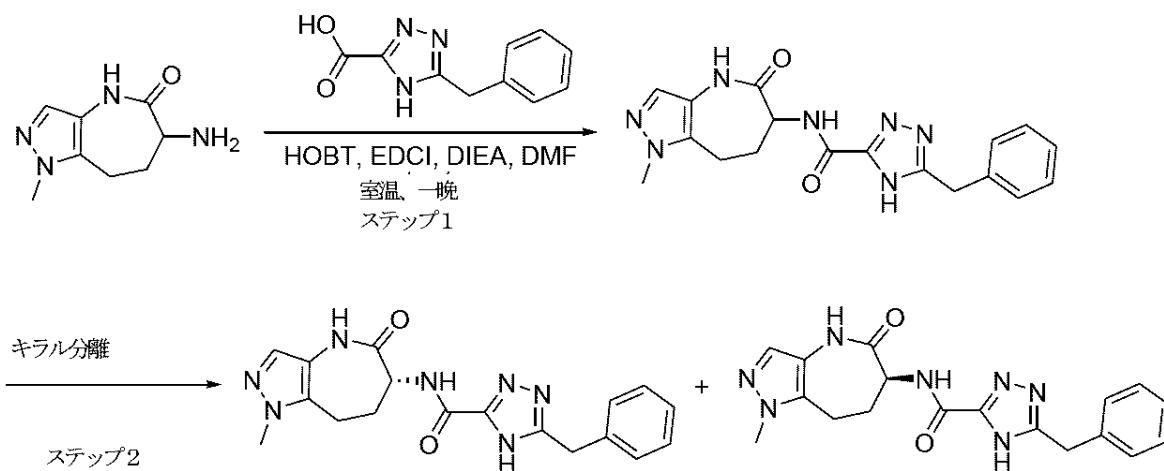
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XB ridge Shield RP18 OBDカラム、5 μm、19×150 mm；移動相A：水 (0.1%ギ酸)、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて35%のB～85%のB；UV 254 & 220 nm；Rt：6.35分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.8、1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0、1.6 Hz, 1H), 7.54–7.39 (m, 3H), 7.38–7.33 (m, 3H), 7.27–7.29 (m, 1H), 5.02–4.95 (m, 1H), 4.94–4.89 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (方法Q) : $m/z = 423.0$ [M+H]⁺、2.885分。

40

50

【0824】

実施例118A & 118B: (R)-5-ベンジル-N-(1-メチル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び(S)-5-ベンジル-N-(1-メチル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド
【化232】



ステップ1: 5-ベンジル-N-(1-メチル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: X Bridge Prep Phenyl OBDカラム19×150mm 5µm; 移動相A: 水(0.1%ギ酸)、移動相B: ACN; 流量: 20mL/分; 勾配: 10分かけて5%のB~35%のB; UV254 & 220nm; Rt: 9分; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物(50mg、38.1%)を白色固体として得た。LC-MS(方法C): m/z = 366.2 [M+H]⁺、1.174分。

【0825】

ステップ2: (R)-5-ベンジル-N-(1-メチル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(実施例118A)及び(S)-5-ベンジル-N-(1-メチル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(実施例118B)

5-ベンジル-N-(1-メチル-5-オキソ-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-b]アゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(50mg、0.14mmol)のラセミ化合物を、以下の条件: カラム: CHIRAL ART Cellulose-SB、2×25cm、5µm; 移動相A: ヘキサン、移動相B: EtOH; 流量: 20mL/分; 勾配: 12分かけて50%のB~50%のB; 254/220nm; Rt1: 8.84分; Rt2: 10.81分; を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た:

【0826】

実施例118A(第1溶出異性体): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H). LC-MS(方法D): m/z = 366

6. 1 [M+H]⁺、1. 180分。

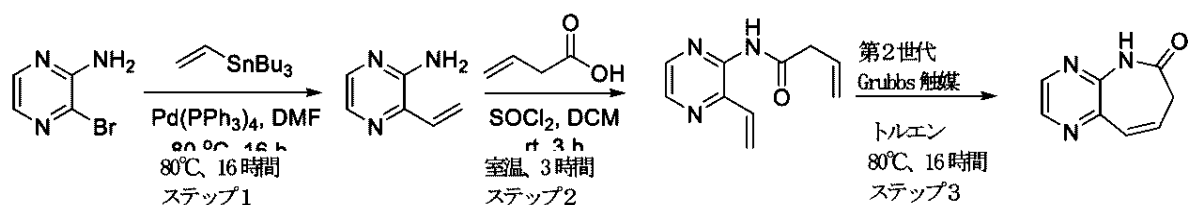
【0827】

実施例118B(第2溶出異性体): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35–7.10 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 4.35–4.30 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.00–2.92 (m, 2H), 2.27–2.23 (m, 1H), 2.04–1.98 (m, 1H). LC-MS (方法D): m/z = 366. 1 [M+H]⁺、1. 177分。

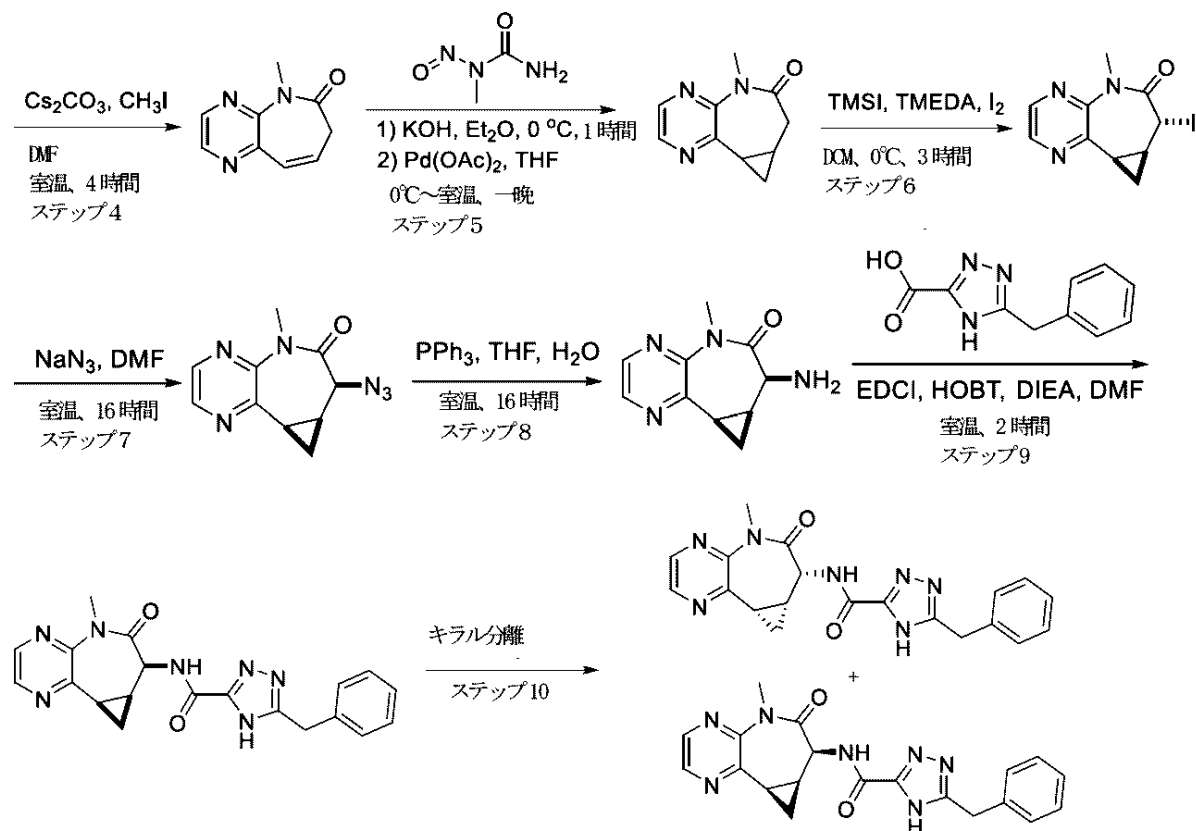
【0828】

実施例119A&119B: 5-ベンジル-N-((7R, 7aR, 8aS)-5-メチル-6-オキソ-5, 6, 7, 7a, 8, 8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2, 3-b]アゼピン-7-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び5-ベンジル-N-((7S, 7aS, 8aR)-5-メチル-6-オキソ-5, 6, 7, 7a, 8, 8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2, 3-b]アゼピン-7-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化233】



【化234】



ステップ1: 3-ビニルピラジニン-2-アミンの調製

3-ブロモピラジニン-2-アミン(10 g、57 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(50 mL)溶液に、トリブチル(エチニル)スタナン(20 g、63 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(2.7 g、2.3 mmol)

を窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を80℃で16時間攪拌し、水(200mL)の添加によりクエンチし、ジクロロメタン(3×200mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(メタノール/ジクロロメタン、3/97)、表題化合物(6.0g、86%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法C): m/z = 122.1 [M+H]⁺、0.658分。

【0829】

ステップ2: N-(3-ビニルピラジン-2-イル)ブター-3-エンアミドの調製

塩化チオニル(9.3g、46.5mmol)をブター-3-エン酸(4.0g、46.5mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に滴加した。室温で1時間攪拌後、得られた混合物を、トリエチルアミン(11.8g、116.6mmol)及び3-ビニルピラジン-2-アミン(4.7g、38.7mmol)のジクロロメタン(20mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水(50mL)の添加によってクエンチし、ジクロロメタン(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、3/1)、表題化合物(5.7g、78%)を黄色油として得た。LC-MS(方法C): m/z = 190.1 [M+H]⁺、0.881分。

【0830】

ステップ3: (Z)-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-6(7H)-オンの調製

[1,3-ビス(2,4,6-トリメチルフェニル)イミダゾリジン-2-イリデン]ジクロロ(フェニルメチリデン)ルテニウムトリシクロヘキシルホスフィン(340mg、0.4mmol)をN-(3-ビニルピラジン-2-イル)ブター-3-エンアミド(380mg、2mmol)のトルエン(50mL)溶液に添加した。得られた溶液を80℃で16時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、5/1)、表題化合物(210mg、65%)を黄色油として得た。LC-MS(方法C): m/z = 162.1 [M+H]⁺、0.762分。

【0831】

ステップ4: (Z)-5-メチル-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-6(7H)-オンの調製

ヨードメタン(180mg、1.3mmol)を、(Z)-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-6(7H)-オン(210mg、1.3mmol)及び炭酸セシウム(1.3g、3.9mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)攪拌溶液に滴加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、水(60mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、4/1)、表題化合物(200mg、88%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法E): m/z = 176.1 [M+H]⁺、0.776分。

【0832】

ステップ5: 5-メチル-7,7a,8,8a-テトラヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-6(5H)-オンの調製

水酸化カリウム(4g、71.4mmol)の水(6mL)溶液に、1-メチル-1-ニトロソウレア(2.1g、20mmol)のエーテル(30mL)溶液を窒素雰囲気下0℃で滴加した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、有機相を分離して、ジアゾメタンの溶液(30mL)を得た。(Z)-5-メチル-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-6(7H)-オン(200mg、1.1mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、ジアゾメタンの溶液(30mL)を滴加し、続いて、二酢酸パラジウム(25mg、0.11mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)中の混合物を0℃

10

20

30

40

50

で滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮し、表題化合物（110mg、粗製）を黄色油として得た。LC-MS（方法E）： $m/z = 190.1$ [M+H]⁺、0.825分。

【0833】

ステップ6：トランス-7-ヨード-5-メチル-7,7a,8,8a-テトラヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-6(5H)-オンの調製

5-メチル-7,7a,8,8a-テトラヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-6(5H)-オン（110mg、0.6mmol）のジクロロメタン（20mL）中の混合物に、N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン（210mg、1.8mmol）を添加し、続いて、ヨードトリメチルシラン（360mg、1.8mmol）を0℃で添加した。0℃で2時間攪拌後、ヨウ素（230mg、0.9mmol）を添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、水性チオ硫酸ナトリウム（5%、40mL）でクエンチし、ジクロロメタン（3×30mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物（132mg、粗製）を黄色油として得た。LC-MS（方法E）： $m/z = 316.1$ [M+H]⁺、0.840分。

【0834】

ステップ7：シス-7-アジド-5-メチル-7,7a,8,8a-テトラヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-6(5H)-オンの調製

アジ化ナトリウム（39mg、0.6mmol）を、トランス-7-ヨード-5-メチル-7,7a,8,8a-テトラヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-6(5H)-オン（132mg、0.4mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（10mL）中の混合物に添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、水（30mL）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（3×30mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物（60mg、粗製）を黄色油として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 231.1$ [M+H]⁺、1.036分。

【0835】

ステップ8：シス-7-アミノ-5-メチル-7,7a,8,8a-テトラヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-6(5H)-オンの調製

【0836】

トリフェニルホスフィン（102mg、0.39mmol）を、シス-7-アジド-5-メチル-7,7a,8,8a-テトラヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-6(5H)-オン（60mg、0.26mmol）のテトラヒドロフラン（10mL）及び水（1mL）中の混合物に添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、水（30mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で乾固濃縮させた。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（メタノール/ジクロロメタン、1/19）、表題化合物（40mg、75%）を黄色油として得た。LC-MS（方法E）： $m/z = 205.1$ [M+H]⁺、0.406分。

【0837】

ステップ9：5-ベンジル-N-シス-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,7a,8,8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

N,N-ジイソプロピルエチルアミン（93mg、0.72mmol）を、5-ベンジル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸（51mg、0.24mmol）、シス-7-アミノ-5-メチル-7,7a,8,8a-テトラヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-6(5H)-オン（40mg、0.20mmol）、N-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩（46mg、0.24mmol）及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（32mg、0.24

10

20

30

40

50

mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：X B r i d g e P r e p C 1 8 O B D カラム 19 × 150 mm、5 μm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相 B：ACN；流量：30 mL/分；勾配：7 分かけて 25 % の B ~ 55 % の B；UV 254 & 220 nm；を用いて分取 HPLC により精製し、表題化合物 (20 mg、26 %) を白色固体として得た。LC-MS (方法 D)：m/z = 390.2 [M+H]⁺、1.386 分。

【0838】

10

ステップ 10：5-ベンジル-N-((7R, 7aR, 8aS)-5-メチル-6-オキソ-5, 6, 7, 7a, 8, 8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2, 3-b]アゼピン-7-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (実施例 119A) 及び 5-ベンジル-N-((7S, 7aS, 8aR)-5-メチル-6-オキソ-5, 6, 7, 7a, 8, 8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]-ピラジノ[2, 3-b]アゼピン-7-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (実施例 119B) の調製

5-ベンジル-N-シス-5-メチル-6-オキソ-5, 6, 7, 7a, 8, 8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]-ピラジノ[2, 3-b]アゼピン-7-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (20 mg、0.05 mmol) のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：Chiralpak IA、2 × 25 cm、5 μm；移動相 A：ヘキサン、移動相 B：EtOH；流量：16 mL/分；勾配：27 分かけて 55 % の B ~ 55 % の B；220/254 nm；Rt1：13.94 分；Rt2：21.44 分；を用いて、分取キラル HPLC により分離して、表題化合物を得た：

20

【0839】

実施例 119A (第 1 溶出異性体)：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44-8.40 (m, 2H), 7.36-7.21 (m, 5H), 4.81 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.36-1.25 (m, 1H)。LC-MS (方法 D)：m/z = 390.1 [M+H]⁺、1.389 分。

30

【0840】

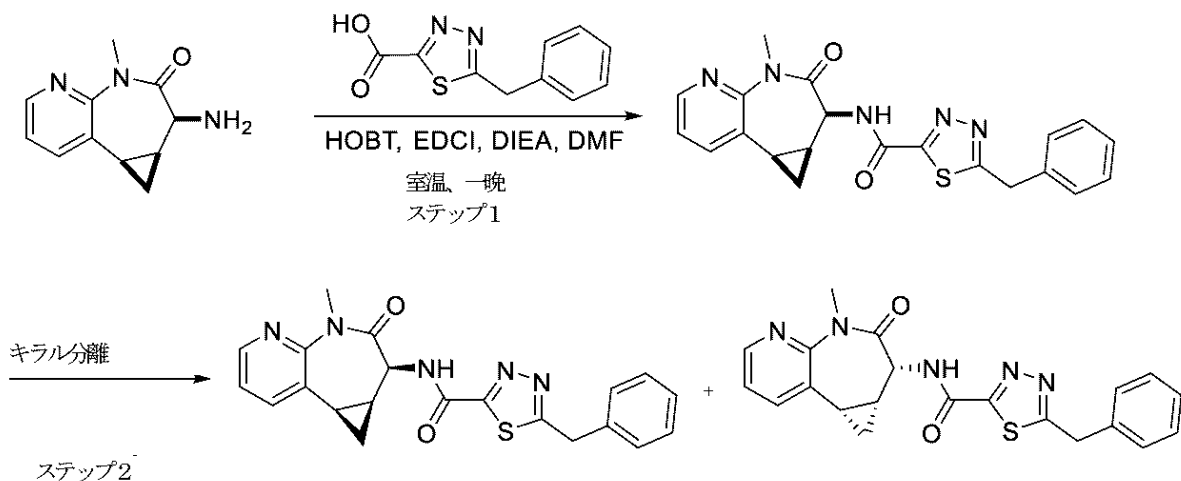
実施例 119B (第 2 溶出異性体)：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.46-8.38 (m, 2H), 7.39-7.21 (m, 5H), 4.81 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 1H)。LC-MS (方法 D)：m/z = 390.2 [M+H]⁺、1.384 分。

【0841】

実施例 120A 及び 120B：5-ベンジル-N-((1aS, 2S, 8bR)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキサミド及び 5-ベンジル-N-((1aR, 2R, 8bS)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキサミド

40

【化 2 3 5】



ステップ1：5-ベンジル-N-（シス-4-メチル-3-オキソ-1, 1 a, 2, 3, 4, 8 b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X B r i d g e P r e p C 1 8 O B Dカラム19×150mm 5 μm；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：7分かけて25%のB～55%のB；UV254&220nm；Rt：6.32分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物（20mg、32.9%）を白色固体として得た。LC-MS（方法I）：m/z=406.2 [M+H]⁺、1.001分。

【0842】

ステップ2：5-ベンジル-N-（（1 a S, 2 S, 8 b R）-4-メチル-3-オキソ-1, 1 a, 2, 3, 4, 8 b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキサミド（実施例120A）及び5-ベンジル-N-（（1 a R, 2 R, 8 b S）-4-メチル-3-オキソ-1, 1 a, 2, 3, 4, 8 b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキサミド（実施例120B）の調製

5-ベンジル-N-（シス-4-メチル-3-オキソ-1, 1 a, 2, 3, 4, 8 b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]-ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル）-1, 3, 4-チアジアゾール-2-カルボキサミド（20mg、0.049mmol）のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：L u x C e l l u l o s e - 4、0.46×5cm、3 μm；移動相A：ヘキサン；移動相B：EtOH；流量：1.0mL/分；勾配：8分かけて50%のB～50%のB；UV254&220nm；Rt1：4.09分；Rt2：6.43分；を用いた分取キラル分離によって分離し、表題化合物を得た：

【0843】

実施例120A（第1溶出異性体）：¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ 8.38（dd, J = 4.8、2.0 Hz, 1H），7.94（dd, J = 7.6、2.0 Hz, 1H），7.41-7.26（m, 6H），4.64（s, 1H），4.53（s, 2H），3.41（s, 3H），2.33-2.25（m, 1H），2.15-2.06（m, 1H），1.34-1.28（m, 1H），1.21-1.12（m, 1H）。LC-MS（方法D）：m/z=406.1 [M+H]⁺、1.703分。

【0844】

実施例120B（第2溶出異性体）：¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ 8.36（dd, J = 4.8、2.0 Hz, 1H），7.91（dd, J = 7.6、2.0 Hz, 1H），7.38-7.24（

10

20

30

40

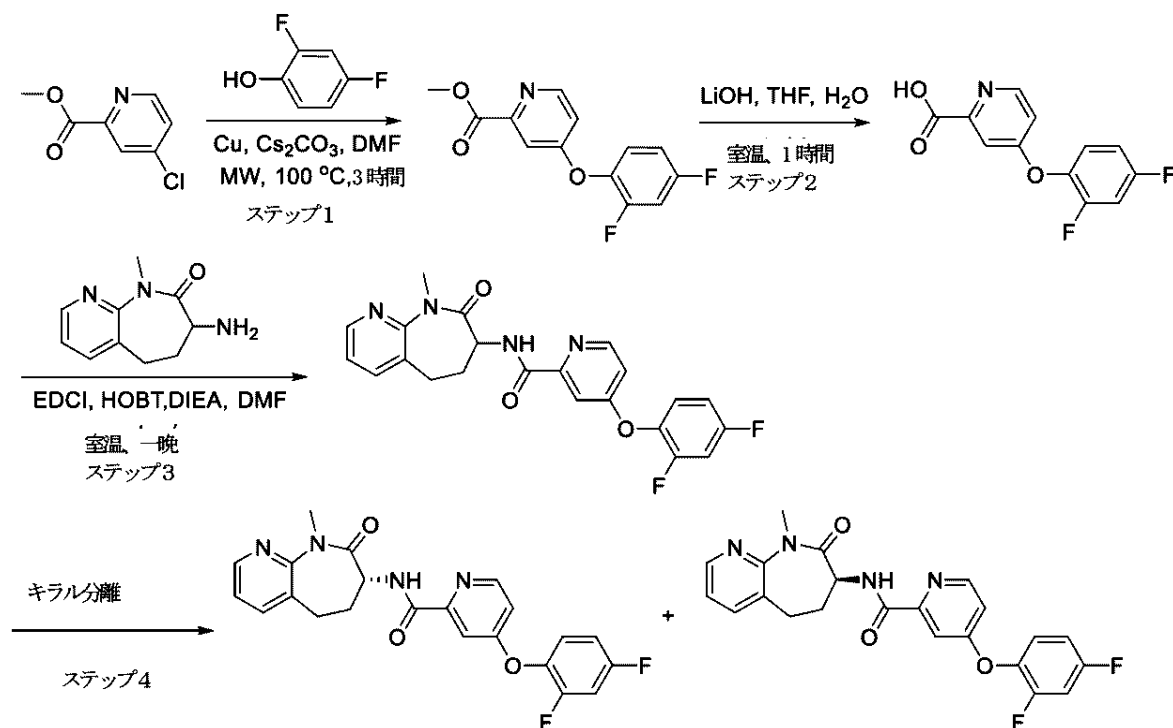
50

m, 6 H), 4.62 (s, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 2.29–2.24 (m, 1 H), 2.12–2.06 (m, 1 H), 1.32–1.26 (m, 1 H), 1.22–1.14 (m, 1 H). LC–MS (方法V): $m/z = 406.1$ $[M+H]^+$, 2.915分。

【0845】

実施例121A & 121B: (R)–4–(2, 4–ジフルオロフェノキシ)–N–(9–メチル–8–オキソ–6, 7, 8, 9–テトラヒドロ–5H–ピリド[2, 3–b]アゼピン–7–イル)ピコリンアミド及び(S)–4–(2, 4–ジフルオロフェノキシ)–N–(9–メチル–8–オキソ–6, 7, 8, 9–テトラヒドロ–5H–ピリド[2, 3–b]アゼピン–7–イル)ピコリンアミド

【化236】



ステップ1: 4–(2, 4–ジフルオロフェノキシ)ピコリン酸メチルの調製

密閉管に、4–クロロピコリン酸メチル (1 g、5.85 mmol)、2, 4–ジフルオロフェノール (1.14 g、8.77 mmol)、炭酸セシウム (5.7 g、17.5 mmol)、銅粉末 (0.38 g、5.94 mmol) 及びN, N–ジメチルホルムアミド (10 mL) を添加した。得られた混合物をマイクロ波照射によって100 °Cで加熱し、3時間攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物 (0.5 g、粗製) を白色固体として得た。LC–MS (方法I): $m/z = 265.9$ $[M+H]^+$, 0.926分。

【0846】

ステップ2: 4–(2, 4–ジフルオロフェノキシ)ピコリン酸の調製

水酸化リチウム (260 mg、10.8 mmol) を、4–フェノキシピコリン酸メチル (500 mg、1.89 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 及び水 (5 mL) 中の攪拌混合物に添加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。減圧下でテトラヒドロフランを除去した後、水溶液のpHを水性塩酸 (1 N、10 mL) によって6に調整した。得られた混合物を酢酸エチル (3×30 mL) によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物 (200 mg、粗製) を白色固体として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC–MS (方法X): $m/z = 252.2$ $[M+$

H]⁺、0.639分。

【0847】

ステップ3：4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)ピコリンアミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge Shield RP18 OBDカラム、19×150mm 5μm；移動相A：水(10mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：7分かけて40%のB～70%のB；254&220nm；Rt：5.590分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物(80mg、40.1%)を白色固体として得た。LC-MS(方法R)：m/z=425.3 [M+H]⁺、1.442分。

10

【0848】

ステップ4：(R)-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)ピコリンアミド(実施例121A)及び(S)-4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)ピコリンアミド(実施例121B)の調製

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)ピコリンアミド(80mg、0.19mmol)のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：Chiralpak ID-2、2×25cm、5μm；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：15mL/分；勾配：23分かけて55%のB～55%のB；UV220&254nm；Rt1：14.83分；Rt2：18.87分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

20

【0849】

実施例121A(第1溶出異性体)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.44-8.43 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.65-7.48 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 4H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.81-2.70 (m, 2H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H)。LC-MS(方法T)：m/z=425.25 [M+H]⁺、1.432分。

30

【0850】

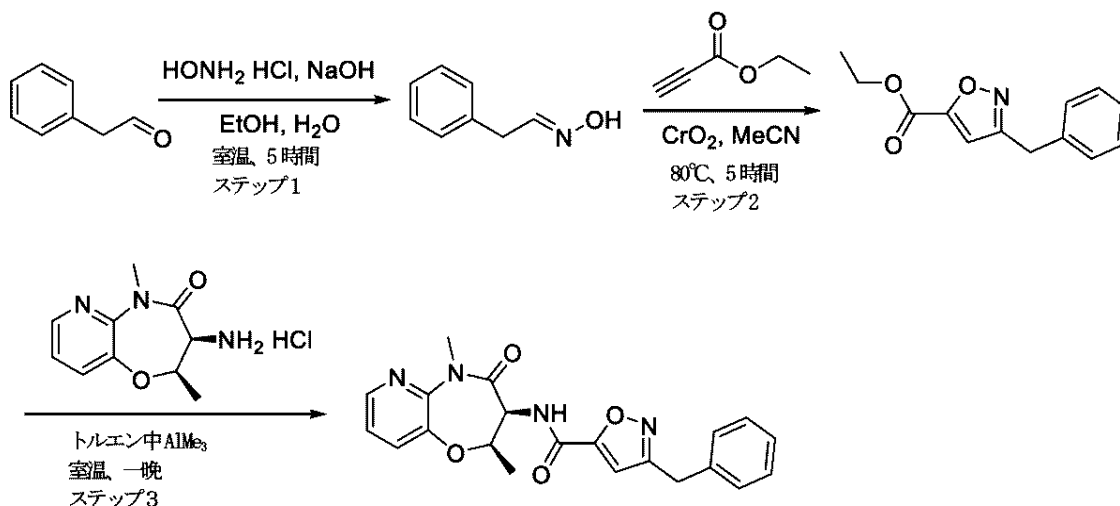
実施例121B(第2溶出異性体)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.44-8.43 (m, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 4H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.77-2.73 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H)。LC-MS(方法X)：m/z=425.25 [M+H]⁺、1.437分。

40

【0851】

実施例122：3-ベンジル-N-((2R,3S)-2,5-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)イソオキサゾール-5-カルボキサミド

【化 2 3 7】



ステップ1：(E)－2－フェニルアセトアルデヒドオキシムの調製

水酸化ナトリウム（1.2 g、30.0 mmol）を、2－フェニルアセトアルデヒド（1.2 g、10.0 mmol）及びヒドロキシルアミン塩酸塩（1.4 g、20.3 mmol）のエタノール（40 mL）及び水（20 mL）中の混合物に添加した。得られた混合物を室温で5時間攪拌し、水（50 mL）で希釈し、ジクロロメタン（3×80 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（メタノール／ジクロロメタン、1／20）、表題化合物（400 mg、29.6%）を白色固体として得た。LC-MS（方法E）：m/z = 136.0 [M+H]⁺、0.371分。

【0852】

ステップ2：3－ベンジルイソオキサゾール－5－カルボン酸エチルの調製

プロピオール酸エチル（2.7 g、27.5 mmol）を、(E)－2－フェニルアセトアルデヒドオキシム（400 mg、2.9 mmol）及び酸化クロム（2.5 g、29.7 mmol）のアセトニトリル（50 mL）中の混合物に添加した。反応混合物を80℃で5時間攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／2）、表題化合物（200 mg、40%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法C）：m/z = 232.0 [M+H]⁺、1.200分。

【0853】

ステップ3：3－ベンジル－N－（（2R, 3S）－2, 5－ジメチル－4－オキソ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン－3－イル）イソオキサゾール－5－カルボキサミドの調製

実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XBridge C18 OBD分取カラム、100 Å、19×250 mm 5 μm；移動相A：水（10 mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：20 mL／分；勾配：7分かけて35%のB～55%のB；UV 254 & 220 nm；Rt：7分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.73（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 8.34–8.33（m, 1H）, 7.71–7.69（m, 1H）, 7.36–7.24（m, 6H）, 7.18（s, 1H）, 5.03–4.99（m, 1H）, 4.84–4.78（m, 1H）, 4.06（s, 2H）, 3.40（s, 3H）, 1.37（d, J = 6.4 Hz, 3H）。LC-MS（方法D）：m/z = 393.1 [M+H]⁺、1.787分。

【0854】

実施例123：(S)－5－ベンジル－N－（4－オキソ－2, 3, 4, 5－テトラヒ

10

20

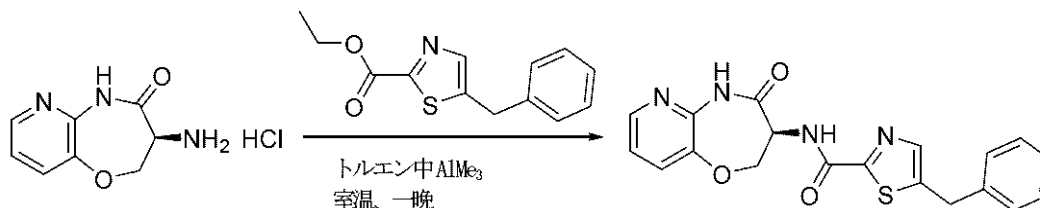
30

40

50

ドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) チアゾール-2-カルボキサミド

【化238】

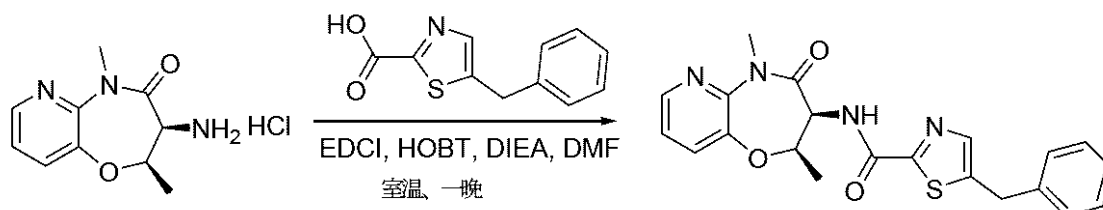


実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム
：X B r i d g e C 1 8 O B D分取カラム、100 Å、5 μm、19mm×250mm
；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：20
mL/分；勾配：7分かけて20%のB～40%のB；UV254&220nm；Rt：
7分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（300
MHz, DMSO-d₆）δ 10.56（s, 1H），8.92（d
，J = 7.9 Hz, 1H），8.15（dd, J = 4.7、1.5
Hz, 1H），7.88（s, 1H），7.56（dd, J = 8.
0、1.5 Hz, 1H），7.41-7.12（m, 6H），4.88-4.
74（m, 1H），4.62-4.41（m, 2H），4.28（s,
2H）。LC-MS（方法O）：m/z = 381.0 [M+H]⁺、1.290分。

【0855】

実施例124：5-ベンジル-N-（（2R, 3S）-2, 5-ジメチル-4-オキソ
-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル）
チアゾール-2-カルボキサミド

【化239】

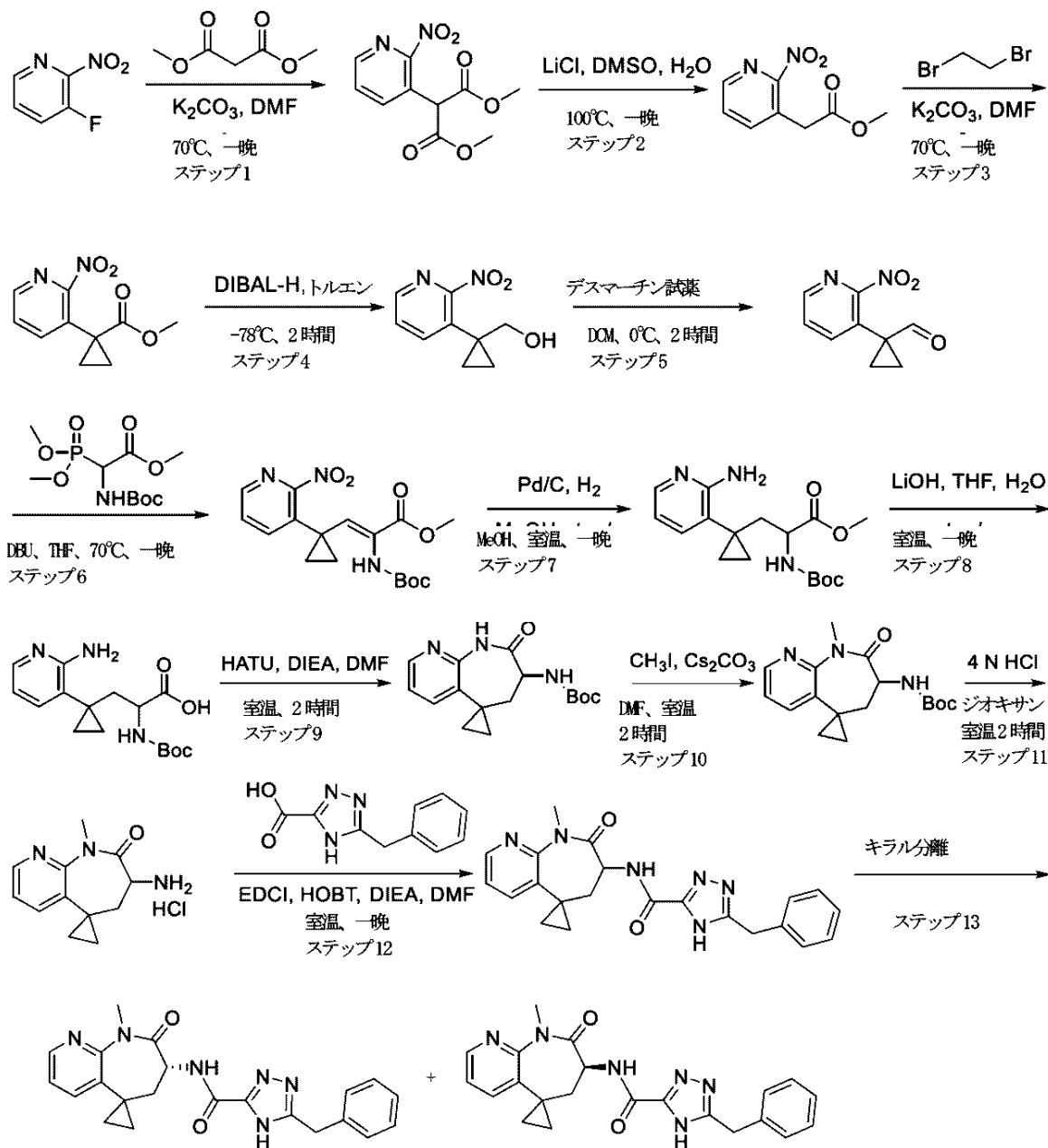


アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X B
r i d g e C 1 8 O B D分取カラム、19×150mm、5 μm；移動相A：水（10
mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：7分
かけて40%のB～60%のB；UV254&220nm；を用いて分取HPLCによっ
て精製し、表題化合物（18.8mg、9%）を白色半固体として得た。¹H NMR
（400 MHz, メタノール-d₄）δ 8.36-8.30（m, 1H），
7.76-7.65（m, 2H），7.37-7.22（m, 6H），5.
04-4.96（m, 2H），4.26（s, 2H），3.50（s,
3H），1.42（d, J = 6.0 Hz, 3H）。LC-MS（方法D
）：m/z = 409.2 [M+H]⁺、1.638分。

【0856】

実施例125A&125B：（R）-5-ベンジル-N-（9'-メチル-8'-オキ
ソ-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド
[2, 3-b] アゼピン] -7'-イル）-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カル
ボキサミド（125A）及び（S）-5-ベンジル-N-（9'-メチル-8'-オキシ
-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド [2,
3-b] アゼピン] -7'-イル）-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボ
キサミド（125B）

【化 2 4 0】



10

20

30

40

50

を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物（12 g、粗製）を褐色油として得た。LC-MS（方法R）： $m/z = 197.1$ $[M+H]^+$ 、0.673分。

【0858】

ステップ3：1-（2-ニトロピリジン-3-イル）シクロプロパンカルボン酸メチルの調製

1, 2-ジブromoエタン（17 g、91.8 mmol）を、3-フルオロ-2-ニトロピリジン（12 g、61.2 mmol）及び炭酸カリウム（25.3 g、183.6 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（25 mL）中の攪拌混合物に室温で滴加した。反応混合物を70℃で一晩攪拌し、水（50 mL）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル/石油エーテル、1/3）、表題化合物（5 g、36.8%）を赤色油として得た。LC-MS（方法R）： $m/z = 223.1$ $[M+H]^+$ 、0.802分。

【0859】

ステップ4：（1-（2-ニトロピリジン-3-イル）シクロプロピル）メタノールの調製

水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液（1 M、45 mL、45 mmol）を、1-（2-ニトロピリジン-3-イル）シクロプロパンカルボン酸メチル（5 g、22.5 mmol）のトルエン（50 mL）の攪拌溶液に-78℃で滴加した。反応混合物を-78℃で2時間攪拌し、水（2 mL）の添加によってクエンチし、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル/石油エーテル、1/3）、表題化合物（3 g、68.6%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 195.1$ $[M+H]^+$ 、0.975分。

【0860】

ステップ5：1-（2-ニトロピリジン-3-イル）シクロプロパンカルボアルデヒドの調製

デス-マーチンペルヨージナン（13 g、30.9 mmol）を、（1-（2-ニトロピリジン-3-イル）シクロプロピル）メタノール（3 g、15.5 mmol）のジクロロメタン（100 mL）攪拌溶液に添加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、水（50 mL）の添加によってクエンチし、ジクロロメタン（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル/石油エーテル、1/3）、表題化合物（2.5 g、84.2%）を黄色油として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 193.0$ $[M+H]^+$ 、1.002分。

【0861】

ステップ6：2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-3-（1-（2-ニトロピリジン-3-イル）シクロプロピル）アクリル酸（Z）-メチルの調製

1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（4 g、26 mmol）を、2-（（tert-ブトキシ）カルボニル）アミノ-2-（ジメトキシホスホリル）酢酸メチル（7.7 g、26 mmol）のテトラヒドロフラン（50 mL）攪拌溶液に添加した。反応混合物を70℃で1時間攪拌し、続いて、1-（2-ニトロピリジン-3-イル）シクロプロパンカルボアルデヒド（2.5 g、13 mmol）のテトラヒドロフラン（50 mL）溶液を添加した。次いで、反応混合物を70℃で一晩攪拌し、水（50 mL）の添加によってクエンチし、ジクロロメタン（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル/石油エーテル、1/4）、表題化合物（3 g、63.5%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法E）： $m/z = 364.0$ $[M+H]^+$ 、0.860分。

【0862】

ステップ7: 3-(1-(2-アミノピリジン-3-イル)シクロプロピル)-2-(tert-ブトキシカルボニル-アミノ)プロパン酸メチルの調製

メタノール(50 mL)中、2-(tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-3-(1-(2-ニトロピリジン-3-イル)シクロプロピル)アクリル酸(Z)-メチル(3 g、8.26 mmol)を、水素雰囲気下(2~3気圧)、パラジウム担持炭素(10%、0.3 g)の存在下で水素化した。反応混合物を、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を高真空下で濃縮して、表題化合物(2.5 g、粗製)を白色固体として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 336.1$ $[M+H]^+$ 、0.926分。

【0863】

ステップ8: 3-(1-(2-アミノピリジン-3-イル)シクロプロピル)-2-(tert-ブトキシカルボニル-アミノ)プロパン酸の調製

水酸化リチウム(358 mg、14.9 mmol)を、3-(1-(2-アミノピリジン-3-イル)シクロプロピル)-2-(tert-ブトキシカルボキシル-アミノ)プロパン酸メチル(2.5 g、7.46 mmol)のテトラヒドロフラン(15 mL)及び水(5 mL)溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を水(20 mL)で希釈し、水性塩酸(1 N、10 mL)によってpH=7に調整し、酢酸エチル(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物(1 g、粗製)を白色固体として得た。LC-MS(方法R): $m/z = 322.1$ $[M+H]^+$ 、0.580分。

【0864】

ステップ9: (8'-オキソ-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピリド[2, 3-b]アゼピン]-7'-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

N, N-ジイソプロピルエチルアミン(1.2 g、9.34 mmol)を、3-(1-(2-アミノピリジン-3-イル)シクロプロピル)-2-(tert-ブトキシカルボニル-アミノ)プロパン酸(1 g、3.11 mmol)、2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(1.59 g、3.73 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中の混合物に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水(20 mL)の添加によってクエンチし、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/3)、表題化合物(500 mg、53%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法R): $m/z = 304.0$ $[M+H]^+$ 、0.842分。

【0865】

ステップ10: (9'-メチル-8'-オキソ-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピリド[2, 3-b]アゼピン]-7'-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

ヨードメタン(52 mg、0.36 mmol)を、(8'-オキソ-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ[シクロプロパン-1, 5'-ピリド[2, 3-b]アゼピン]-7'-イル)カルバミン酸tert-ブチル(110 mg、0.36 mmol)及び炭酸セシウム(119 mg、0.36 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)攪拌溶液に0℃で滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水(50 mL)の添加によってクエンチし、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/4)、表題化合物(110 mg、95.6%)を白色固体として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 218.1$ $[M+H-100]^+$ 、1.613分。

【0866】

ステップ11：7'-アミノ-9'-メチル-6', 7'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド [2, 3-b] アゼピン] -8' (9'H) -オン塩酸塩の調製

塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (4M、10 mL、40 mmol) を、(9'-メチル-8'-オキソ-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド [2, 3-b] アゼピン] -7'-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (110 mg、0.34 mmol) の1, 4-ジオキサン (4 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、高真空下で濃縮して、表題化合物 (80 mg、粗製) を白色固体として得た。LC-MS (方法C) : m/z = 218.1 [M+H]⁺、0.777分。

10

【0867】

ステップ12：5-ベンジル-N-(9'-メチル-8'-オキソ-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド [2, 3-b] アゼピン] -7'-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (107 mg、0.828 mmol) を、5-ベンジル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 (62 mg、0.304 mmol)、7'-アミノ-9'-メチル-6', 7'-ジヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド [2, 3-b] アゼピン] -8' (9'H) -オン塩酸塩 (60 mg、0.276 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル) -N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (69 mg、0.359 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (49 mg、0.359 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18 OBDカラム 19×150 mm、5 μm；移動相A：水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流量：30 mL/分；勾配：7分かけて25%のB～55%のB；UV 254 & 220 nm；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た。LC-MS (方法D) : m/z = 403.1 [M+H]⁺、1.460分。

20

【0868】

ステップ13：(R)-5-ベンジル-N-(9'-メチル-8'-オキソ-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド [2, 3-b] アゼピン] -7'-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (第1溶出異性体) 及び (S)-5-ベンジル-N-(9'-メチル-8'-オキソ-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド [2, 3-b] アゼピン] -7'-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (第2溶出異性体) の調製

5-ベンジル-N-(9'-メチル-8'-オキソ-6', 7', 8', 9'-テトラヒドロスピロ [シクロプロパン-1, 5'-ピリド [2, 3-b] アゼピン] -7'-イル) -4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (60 mg、0.149 mmol) のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：Chiralpak ID-2、2×25 cm、5 μm；移動相A：ヘキサン/DCM (4.5/1)、移動相B：EtOH；流量：17 mL/分；勾配：22分かけて50%のB～50%のB；UV 254 & 220 nm；RT1：11.72分；RT2：18.02分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

40

【0869】

実施例125A (第1溶出異性体) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.27 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 4.8、1.8 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 7.6、1.8 Hz, 1H), 7.34-7.18 (m, 6H), 4.42-4.33 (m, 1H),

50

4.09 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.73–2.63 (m, 1H), 1.73–1.62 (m, 1H), 1.09–1.05 (m, 1H), 0.70 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 0.36 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H). LC-MS (方法D): $m/z = 403.1$ [$M+H$]⁺, 1.661分。

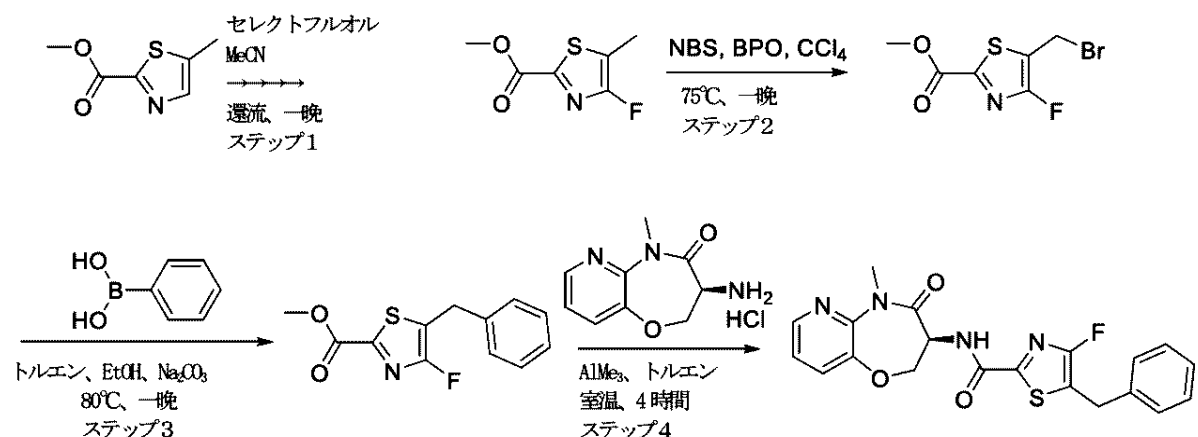
【0870】

実施例125B (第2溶出異性体): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.27 (s, 1H), 8.41 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.75 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.35–7.18 (m, 6H), 4.40–4.33 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.68 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 0.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 0.36 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H). LC-MS (方法D): $m/z = 403.1$ [$M+H$]⁺, 1.673分。

【0871】

実施例126: (S)-5-ベンジル-4-フルオロ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド

【化241】



ステップ1: 4-フルオロ-5-メチルチアゾール-2-カルボン酸メチルの調製

1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンピス(テトラフルオロボレート)(7.0g、19.8mmol)を、4-フルオロ-5-メチルチアゾール-2-カルボン酸メチル(1.6g、10.2mmol)のアセトニトリル(50mL)中の混合物に窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を加熱還流し、一晩攪拌し、水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(3×40mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/3)、表題化合物(600mg、33.7%)を白色固体として得た。LC-MS (方法C): $m/z = 176.1$ [$M+H$]⁺, 1.240分。

【0872】

ステップ2: 5-(プロモメチル)-4-フルオロチアゾール-2-カルボン酸メチルの調製

過酸化ベンゾイル(10mg、0.04mmol)を、N-ブロモスクシンイミド(650mg、3.6mmol)及び4-フルオロ-5-メチルチアゾール-2-カルボン酸メチル(600mg、3.4mmol)の四塩化炭素(20mL)中の混合物に添加した。反応混合物を75°Cで一晩攪拌した。固体を濾過によって除去した。濾液を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナ

10

20

30

40

50

トリウム (20 mL) 及び塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/2)、表題化合物 (600 mg、68.9%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法F) : $m/z = 254$ [M+H]⁺、1.490分。

【0873】

ステップ3 : 5-ベンジル-4-フルオロチアゾール-2-カルボン酸メチルの調製
テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (147 mg、0.13 mmol) を、5-(プロモメチル)-4-フルオロチアゾール-2-カルボン酸メチル (582 mg、2.3 mmol)、フェニルボロン酸 (402 mg、3.3 mmol) 及び炭酸ナトリウム (1 g、9.4 mmol) のトルエン (20 mL) 及びエタノール (10 mL) 中の混合物に窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を80℃で一晩攪拌し、水 (20 mL) の添加によってクエンチし酢酸エチル (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/2)、表題化合物 (400 mg、66.6%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 252.2$ [M+H]⁺、1.971分。

10

【0874】

ステップ4 : (S)-5-ベンジル-4-フルオロ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-b] [1,4] オキサゼピン-3-イル) チアゾール-2-カルボキサミド

20

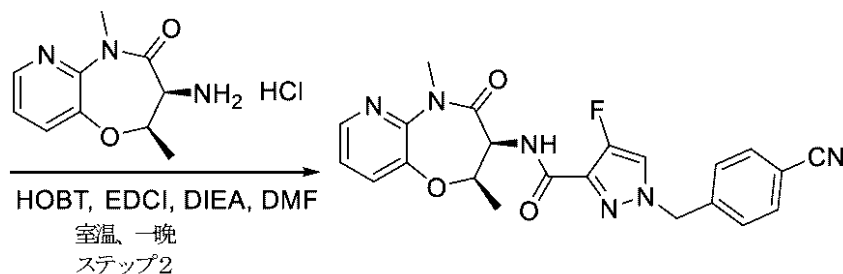
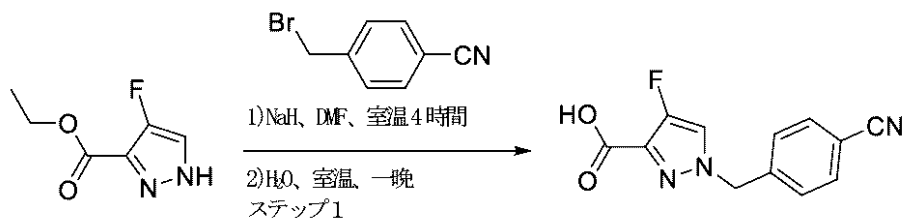
実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件 : カラム : X Bridge Prep C18 OBD カラム、19×150 mm、5 μm ; 移動相 A : 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相 B : ACN ; 7分かけて40% ACN ~ 70% のB ; UV 254 & 220 nm ; を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 4.8、1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.0、1.6 Hz, 1H), 7.39-7.21 (m, 6H), 4.88-4.71 (m, 2H), 4.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.34 (s, 3H)。LC-MS (方法V) : $m/z = 413.00$ [M+H]⁺、2.480分。

30

【0875】

実施例127 : 1-(4-シアノベンジル)-N-((2R,3S)-2,5-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 2 4 2】



10

ステップ 1：1-（4-シアノベンジル）-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

水素化ナトリウム（60%、144mg、6mmol）を、4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（474mg、3mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（20mL）中の攪拌混合物に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、続いて、4-（ブロモメチル）ベンゾニトリル（585mg、3mmol）を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。水（20mL）の添加後、反応混合物を室温で一晩攪拌し、水性塩酸（1N、10mL）によってpHを6に調整し、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：XBridge C18 OBD分取カラム、100Å、5μm、19mm×250mm；移動相A：水（0.1%ギ酸）、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：7分かけて30%のB～50%のB；UV254&220nm；Rt：7分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物（250mg、34%）を白色固体として得た。LC-MS（方法C）：m/z = 246.1 [M+H]⁺、0.969分。

20

30

【0876】

ステップ 2：1-（4-シアノベンジル）-N-（（2R,3S）-2,5-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XBridge C18 OBD分取カラム、100Å、5μm、19mm×250mm；移動相A：水（0.1%ギ酸）、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：12分かけて25%のB～48%のB；UV254&220nm；Rt：7分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.35（dd, J = 4.8、1.6 Hz, 1H），8.20（d, J = 4.4 Hz, 1H），7.88-7.85（m, 2H），7.75（dd, J = 8.0、1.6 Hz, 1H），7.61（d, J = 6.4 Hz, 1H），7.44-7.41（m, 2H），7.36（dd, J = 8.0、4.8 Hz, 1H），5.50（s, 2H），4.99-4.88（m, 2H），3.39（s, 3H），1.31（d, J = 6.4 Hz, 3H）。LC-MS（方法X）：m/z = 435.2 [M+H]⁺、1.355分。

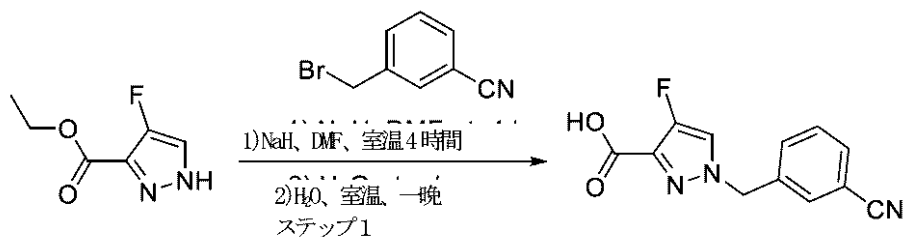
40

【0877】

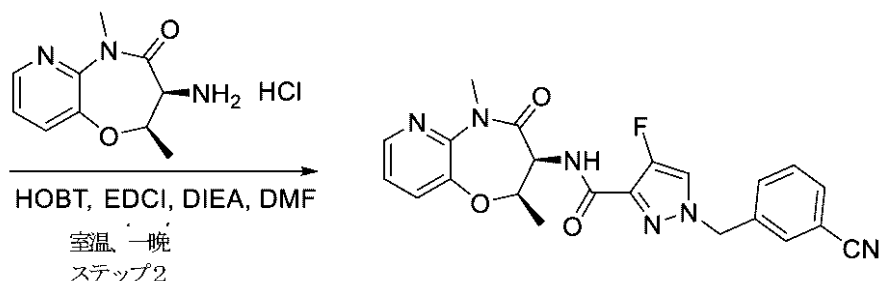
実施例 128：1-（3-シアノベンジル）-N-（（2R,3S）-2,5-ジメチ

50

ルー 4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
【化 2 4 3】



10



ステップ 1 : 1-(3-シアノベンジル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

20

水素化ナトリウム (60%, 144 mg, 6 mmol) を、4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (474 mg, 3 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の攪拌混合物に 0℃ で添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、続いて、4-(プロモメチル)ベンゾニトリル (585 mg, 3 mmol) を添加した。反応混合物を室温でさらに 2 時間攪拌した。水 (20 mL) の添加後、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。溶液の pH 値を水性塩酸 (1 N, 10 mL) によって 6 に調整した。得られた混合物を酢酸エチル (3×50 mL) によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：X Bridge Prep C18 OBD カラム 19×150 mm, 5 μm; 移動相 A：水 (0.1% ギ酸)、移動相 B：ACN; 流量：20 mL/分; 勾配：7 分かけて 20% の B ~ 50% の B; UV 254 & 220 nm; Rt：6 分; を用いて分取 HPLC により精製し、表題化合物 (230 mg, 31%) を白色固体として得た。LC-MS (方法 C) : m/z = 246.1 [M+H]⁺, 1.236 分。

30

【0878】

ステップ 2 : 1-(3-シアノベンジル)-N-((2R, 3S)-2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

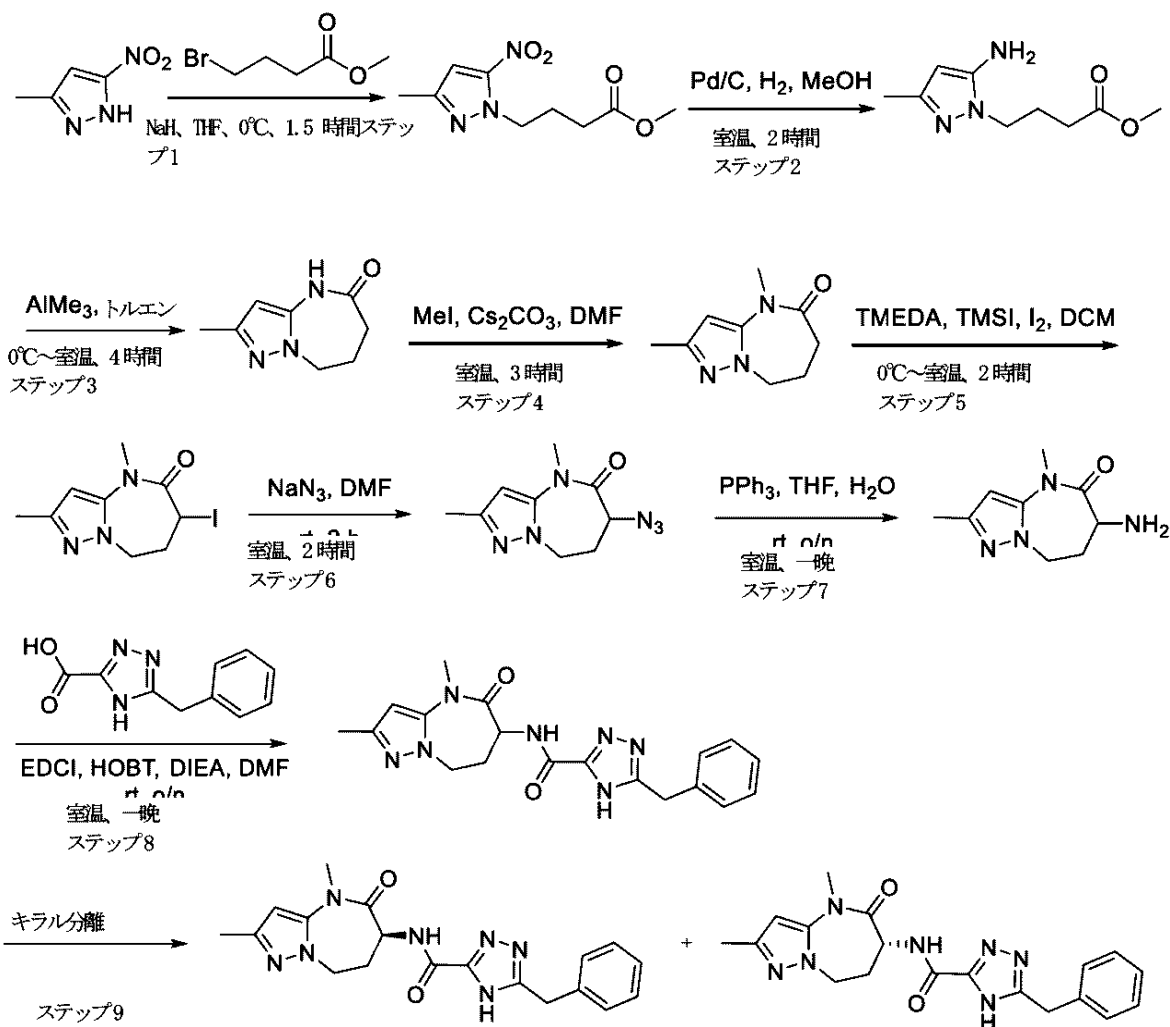
アミドカップリング手順 C を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge C18 OBD 分取カラム、100 Å, 5 μm, 19 mm×250 mm; 移動相 A：水 (0.1% ギ酸)、移動相 B：ACN; 流量：20 mL/分; 勾配：12 分かけて 25% の B ~ 48% の B; UV 254 & 220 nm; Rt：7 分; を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.99-4.88 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。LC-MS (方法 D) : m/z = 435.1 [M+H]⁺, 1.659 分。

40

【0879】

50

実施例 129A 及び 129B: (S)-5-ベンジル-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び (R)-5-ベンジル-N-(2,4-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド
【化 244】



ステップ 1: 4-(3-メチル-5-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン酸メチルの調製

水素化ナトリウム (60%, 2.5 g, 63 mmol) を、3-メチル-5-ニトロ-1H-ピラゾール (8 g, 63 mmol) のテトラヒドロフラン (80 mL) 中の混合物に 0℃ で添加した。得られた混合物を 0℃ で 0.5 時間攪拌し、続いて、4-ブロモブタン酸メチル (11.2 g, 63 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、水 (40 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/10)、表題化合物 (2.2 g, 15%) を無色油として得た。LC-MS (方法 C): m/z = 228.1 [M+H]⁺、1.180 分。

【0880】

ステップ 2: 4-(5-アミノ-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン酸メチルの調製

4-(3-メチル-5-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン酸メチル (2.2 g, 9.7 mmol) のメタノール (50 mL) 中の混合物を、水素雰囲気下 (2~3

気圧)、パラジウム担持炭素(10%、0.2g)の存在下で水素化した。室温で2時間攪拌後、水素雰囲気下、反応混合物を、Celiteを通して濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物(1.8g、94%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 198.1$ [M+H]⁺、0.733分。

【0881】

ステップ3: 2-メチル-7, 8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3]ジアゼピン-5(6H)-オンの調製

実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し(メタノール/ジクロロメタン、1/10)、表題化合物(1.0g、66%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 166.1$ [M+H]⁺、0.755分。

10

【0882】

ステップ4: 2, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3]ジアゼピン-5(6H)-オンの調製

ヨードメタン(0.74g、5.4mmol)を、2-メチル-7, 8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3]ジアゼピン-5(6H)-オン(0.90g、5.4mmol)及び炭酸セシウム(5.28g、16.2mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(15mL)中の攪拌混合物に滴加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(メタノール/ジクロロメタン、1/20)、表題化合物(0.72g、74%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 180.1$ [M+H]⁺、0.865分。

20

【0883】

ステップ5: 6-ヨード-2, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3]ジアゼピン-5(6H)-オンの調製

N¹, N¹, N², N²-テトラメチルエタン-1, 2-ジアミン(1.2g、12.0mmol)を、2, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3]ジアゼピン-5(6H)-オン(720mg、4.0mmol)のジクロロメタン(10mL)中の攪拌混合物に0℃で添加し、続いて、ヨードトリメチルシラン(2.4g、12.0mmol)を20分かけて滴加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。ヨウ素(2.0g、8.0mmol)の添加後、反応混合物を0℃でさらに1時間攪拌した。次いで、混合物を水性チオ硫酸ナトリウム(5%、20mL)の添加によってクエンチし、さらに15分攪拌し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(ジクロロメタン)、表題化合物(500mg、41%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 306.0$ [M+H]⁺、1.033分。

30

【0884】

ステップ6: 6-アジド-2, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3]ジアゼピン-5(6H)-オンの調製

アジ化ナトリウム(137mg、2.10mmol)を、6-ヨード-2, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3]ジアゼピン-5(6H)-オン(500mg、1.64mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)中の混合物に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、水(40mL)の添加によってクエンチし、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物(280mg、粗製)を黄色油として得た。LC-MS(方法S): $m/z = 221.3$ [M+H]⁺、0.763分。

40

【0885】

50

ステップ7：6-アミノ-2, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3] ジアゼピン-5 (6H)-オン の調製

トリフェニルホスフィン (734 mg、2.80 mmol) を、6-アジド-2, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3] ジアゼピン-5 (6H)-オンのテトラヒドロフラン (10 mL) 及び水 (2 mL) 中の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (メタノール/ジクロロメタン、1/10)、表題化合物 (200 mg、62%) を黄色油として得た。LC-MS (方法I) : m/z = 195.0 [M+H]⁺、0.263分。

10

【0886】

ステップ8：5-ベンジル-N- (2, 4-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3] ジアゼピン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド の調製

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (140 mg、1.13 mmol) を、5-ベンジル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 (73 mg、0.36 mmol)、6-アミノ-2, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3] ジアゼピン-5 (6H)-オン (70 mg、0.36 mmol)、N- (3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (77 mg、0.39 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (65 mg、0.39 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：X Bridge Prep C18 OBDカラム、5 µm、19×150 mm；移動相A：水 (0.1%ギ酸)、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて15%のB～45%のB；UV 254 & 220 nm；Rt：6分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物 (50 mg、36%) を白色固体として得た。LC-MS (方法Y) : m/z = 380.2 [M+H]⁺、0.750分。

20

【0887】

ステップ9：(S)-5-ベンジル-N- (2, 4-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3] ジアゼピン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (129A) 及び(R)-5-ベンジル-N- (2, 4-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3] ジアゼピン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド (129B) の調製

5-ベンジル-N- (2, 4-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3] ジアゼピン-6-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドのラセミ化合物を、以下の条件：カラム：Chiralpak IC、2×25 cm、5 µm；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：20 mL/分；勾配：22分かけて50%のB～50%のB；UV 254 & 220 nm；RT1：10.04分；RT2：18.12分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

30

40

【0888】

実施例129A (第1溶出異性体) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 14.31 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.40-7.18 (m, 5H), 6.13 (s, 1H), 4.41-4.20 (m, 2H), 4.20-4.02 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.65-2.26 (m, 2H), 2.18 (s, 3H). LC-MS (方法D) : m/z = 380.2 [M+H]⁺、1.298分。

【0889】

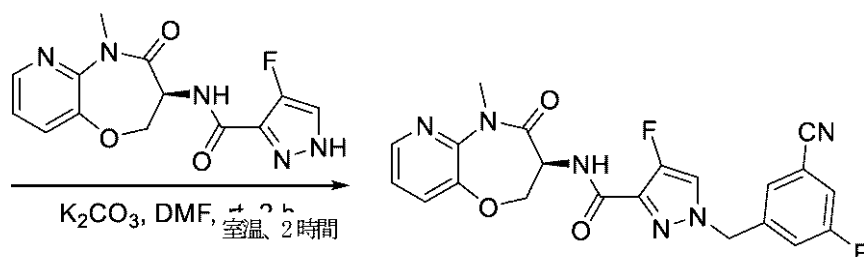
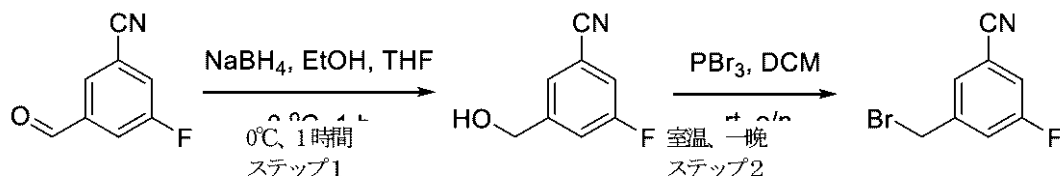
50

実施例 129B (第2溶出異性体) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14.30 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.38–7.20 (m, 5H), 6.13 (s, 1H), 4.41–4.20 (m, 2H), 4.20–4.02 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.61–2.37 (m, 2H), 2.17 (s, 3H). LC-MS (方法D) : m/z = 380.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1.300分。

【0890】

実施例 130 : (S)-1-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)-4-フルオロ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化245】



ステップ3

ステップ1 : 3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリルの調製

水素化ホウ素ナトリウム (1.0 g、6.71 mmol) を、3-フルオロ-5-ホルミルベンゾニトリル (306 mg、8.05 mmol) のエタノール (10 mL) 及びテトラヒドロフラン (10 mL) 中の攪拌混合物に窒素雰囲気下 0°C で添加した。0°C で1時間攪拌した後、反応混合物を真空下で濃縮し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物 (980 mg、粗製) を黄色固体として得た。LC-MS (方法T) : m/z = 152.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 0.671分。

【0891】

ステップ2 : 3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゾニトリルの調製

トリブロモホスフィン (2.9 g、10.7 mmol) を、3-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル (0.8 g、5.30 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の攪拌混合物に添加した。室温で一晩攪拌後、反応混合物を真空下で濃縮し、表題化合物 (0.8 g、粗製) を黄色固体として得、これを、さらに精製することなく次のステップにおいて直接使用した。

【0892】

ステップ3 : (S)-1-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)-4-フルオロ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

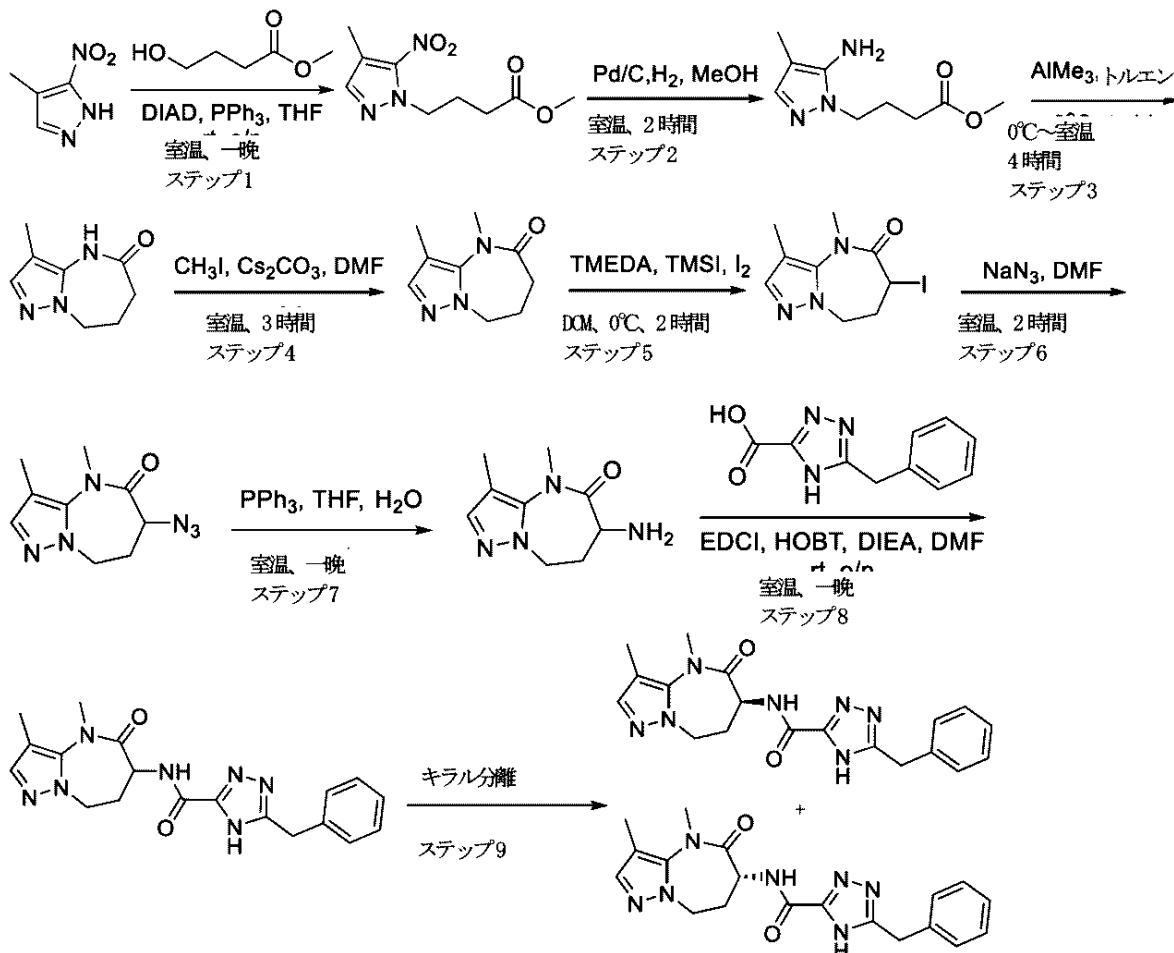
炭酸カリウム (55 mg、0.40 mmol) を、(S)-4-フルオロ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (40 mg、0.13 mmol) 及び 3-(ブロモメチル)-5-フルオロベンゾニトリル (34 mg、0.16 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の攪拌混合物に添加した。室

温で2時間攪拌後、反応混合物を水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：X Bridge Prep C18 OBDカラム、5 μm、19×150 mm；移動相A：水(10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流量：30 mL/分；勾配：5分かけて35%のB～65%のB；UV 254 & 220 nm；Rt：3.75分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90–7.86 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56–7.52 (m, 1H), 7.36–7.32 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.89–4.81 (m, 1H), 4.70–4.64 (m, 1H), 4.54–4.49 (m, 1H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (方法X) : m/z = 439.2 [M+H]⁺, 1.291分。

【0893】

実施例131A及び131B：(S)-5-ベンジル-N-(3,4-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び(R)-5-ベンジル-N-(3,4-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1,5-a][1,3]ジアゼピン-6-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化246】



ステップ1：4-(4-メチル-5-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン酸

10

20

30

40

50

メチルの調製

アゾジカルボン酸ジイソプロピル (3.4 g、16.9 mmol) を、4-ヒドロキシブタン酸メチル (2 g、16.9 mmol)、4-メチル-5-ニトロ-1H-ピラゾール (1 g、7.8 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (4.44 g、16.9 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 中の攪拌混合物に、窒素雰囲気下、0℃でゆっくり添加した。室温で一晩攪拌後、反応混合物を水 (100 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/10)、表題化合物 (1.0 g、56%) を無色油として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 228.1$ [M+H]⁺、1.130分。

10

【0894】

ステップ2 : 4-(5-アミノ-4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン酸メチルの調製

4-(4-メチル-5-ニトロ-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン酸メチル (1.0 g、4.4 mmol) のメタノール (30 mL) 溶液を、水素雰囲気下 (2~3気圧)、パラジウム担持炭素 (10%、0.1 g) の存在下で水素化した。水素雰囲気下、室温で2時間攪拌後、反応混合物を、Celiteを通して濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物 (0.85 mg、97%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法I) : $m/z = 197.9$ [M+H]⁺、1.013分。

20

【0895】

ステップ3 : 3-メチル-7,8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1,5-a] [1,3] ジアゼピン-5 (6H)-オンの調製

実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し (メタノール/ジクロロメタン、1/10)、表題化合物 (600 mg、84%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 166.1$ [M+H]⁺、0.782分。

【0896】

ステップ4 : 3,4-ジメチル-7,8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1,5-a] [1,3] ジアゼピン-5 (6H)-オンの調製

30

ヨードメタン (511 mg、3.6 mmol) を、3-メチル-7,8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1,5-a] [1,3] ジアゼピン-5 (6H)-オン (600 mg、3.6 mmol) 及び炭酸セシウム (3.52 g、10.8 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (メタノール/ジクロロメタン、1/20)、表題化合物 (480 mg、78%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 180.1$ [M+H]⁺、0.876分。

【0897】

40

ステップ5 : 6-ヨード-3,4-ジメチル-7,8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1,5-a] [1,3] ジアゼピン-5 (6H)-オンの調製

N¹, N¹, N², N²-テトラメチルエタン-1,2-ジアミン (0.82 mg、8.02 mmol) を、3,4-ジメチル-7,8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ [1,5-a] [1,3] ジアゼピン-5 (6H)-オン (0.48 mg、2.67 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中の攪拌混合物に0℃で添加し、続いて、ヨードトリメチルシラン (1.6 g、8.01 mmol) を添加した。0℃で1時間攪拌後、ヨウ素 (1.36 g、5.35 mmol) を添加した。反応混合物を0℃でさらに1時間攪拌し、水性チオ硫酸ナトリウム (5%、20 mL) の添加によってクエンチした。得られた混合物をさらに15分間攪拌し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で

50

洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（ジクロロメタン）、表題化合物（0.427 g、52%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法I）： $m/z = 305.9$ $[M+H]^+$ 、0.756分。

【0898】

ステップ6：6-アジド-3, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3]ジアゼピン-5(6H)-オンの調製

アジ化ナトリウム（137 mg、2.1 mmol）を、6-ヨード-3, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3]ジアゼピン-5(6H)-オン（427 mg、1.39 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水（40 mL）でクエンチし、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物（400 mg、粗製）を黄色油として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 220.7$ $[M+H]^+$ 、1.383分。

【0899】

ステップ7：6-アミノ-3, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3]ジアゼピン-5(6H)-オンの調製

トリフェニルホスフィン（734 mg、2.80 mmol）を、6-アジド-3, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3]ジアゼピン-5(6H)-オン（400 mg、1.80 mmol）のテトラヒドロフラン（10 mL）及び水（2 mL）中の攪拌混合物に添加した。室温で一晩攪拌後、反応混合物を水（10 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（メタノール/ジクロロメタン、1/10）、表題化合物（232 mg、86%）を黄色油として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 194.7$ $[M+H]^+$ 、0.378分。

【0900】

ステップ8：5-ベンジル-N-（3, 4-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3]ジアゼピン-6-イル）-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

N, N-ジイソプロピルエチルアミン（140 mg、1.13 mmol）を、5-ベンジル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸（73 mg、0.36 mmol）、6-アミノ-3, 4-ジメチル-7, 8-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3]ジアゼピン-5(6H)-オン（70 mg、0.36 mmol）、N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩（77 mg、0.39 mmol）及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（65 mg、0.39 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（2 mL）中の混合物に添加した。室温で一晩攪拌後、反応混合物を水（20 mL）で希釈し酢酸エチル（3×40 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：X Bridge C18 OBD分取カラム100 Å、10 µm、19 mm×250 mm；移動相A：水（0.05% 酢酸）、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて22%のB～43%のB；UV 254 & 220 nm；Rt：7分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物（50 mg、36%）を白色固体として得た。LC-MS（方法T）： $m/z = 380.3$ $[M+H]^+$ 、1.041分。

【0901】

ステップ9：（S）-5-ベンジル-N-（3, 4-ジメチル-5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-ピラゾロ[1, 5-a][1, 3]ジアゼピン-6-イル）-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド（131 A）及び（R）-5

ーベンジルーNー（3，4ージメチルー5ーオキソー5，6，7，8ーテトラヒドロー4Hーピラゾロ[1，5-a][1，3]ジアゼピンー6ーイル）ー4Hー1，2，4ートリアゾールー3ーカルボキサミド（131B）の調製

5ーベンジルーNー（3，4ージメチルー5ーオキソー5，6，7，8ーテトラヒドロー4Hーピラゾロ[1，5-a][1，3]ジアゼピンー6ーイル）ー4Hー1，2，4ートリアゾールー3ーカルボキサミド（50mg、0.13mmol）のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：Chiralpak IF、2×25cm、5μm；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：17mL／分；勾配：24分かけて40％のB～40％のB；UV254&220nm；RT1：7.35分；RT2：8.28分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

10

【0902】

実施例131A（第1溶出異性体）：¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）δ 14.31（s，1H），8.34（d，J = 7.7 Hz，1H），7.40–7.18（m，6H），4.36–4.09（m，5H），3.22（s，3H），2.61–2.23（m，2H），2.02（s，3H）。LC-MS（方法D）：m/z = 380.2 [M+H]⁺、1.312分。

【0903】

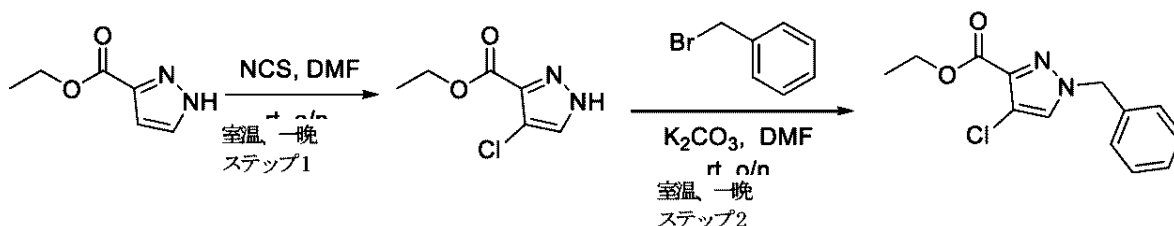
実施例131B（第2溶出異性体）：¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）δ 14.31（s，1H），8.34（d，J = 7.6 Hz，1H），7.38–7.20（m，6H），4.30–4.14（m，5H），3.22（s，3H），2.60–2.27（m，2H），2.02（s，3H）。LC-MS（方法D）：m/z = 380.2 [M+H]⁺、1.312分。

20

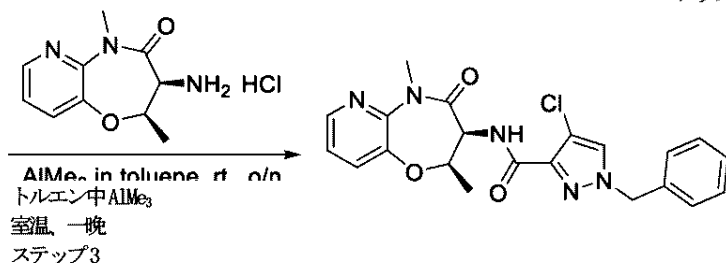
【0904】

実施例132：1ーベンジルー4ークロローNー（（2R，3S）ー2，5ージメチルー4ーオキソー2，3，4，5ーテトラヒドロピリド[3，2-b][1，4]オキサゼピンー3ーイル）ー1Hーピラゾールー3ーカルボキサミド

【化247】



30



40

ステップ1：4ークロロー1Hーピラゾールー3ーカルボン酸エチルの調製

1ークロロピロリジンー2，5ージオン（5.75g、42.9mmol）を、1Hーピラゾールー3ーカルボン酸エチル（5.00g、35.7mmol）のN，Nージメチルホルムアミド（40mL）中の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水（100mL）で希釈した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮し、表題化合物（6.0g、粗製）を黄色油として得た。LC-MS（方法S）：m/z = 175.2 [M+H]⁺、0.695分。

【0905】

50

ステップ2：1-ベンジル-4-クロロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルの調製

炭酸カリウム（7.1 g、51.4 mmol）を、（4-クロロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（3.0 g、17.1 mmol）及び（ブロモメチル）ベンゼン（3.6 g、21.1 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で乾固濃縮させた。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／3）、表題化合物（2.0 g、44%）を無色油として得た。LC-MS（方法S）： $m/z = 265.2$ [M+H]⁺、1.040分。

【0906】

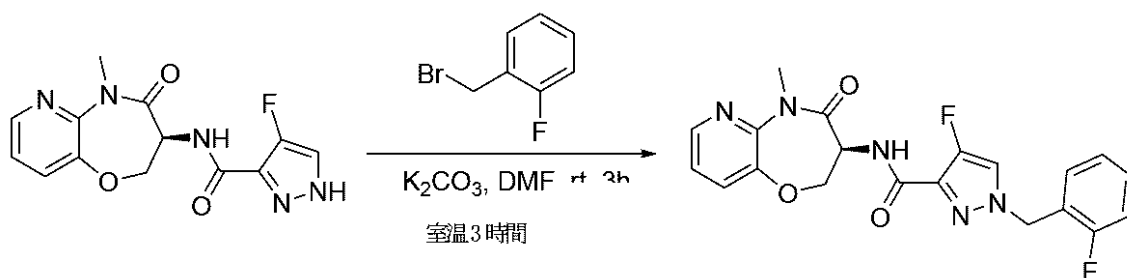
ステップ3：1-ベンジル-4-クロロ-N-（（2R,3S）-2,5-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XBridge C18 OBD分取カラム、100 Å、5 µm、19 mm×250 mm；移動相A：水（10 mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：20 mL／分；勾配：7分かけて40%のB～65%のB；UV 254 & 220 nm；Rt：7分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.36（dd, J = 4.8、1.6 Hz, 1H），8.26（s, 1H），7.76–7.71（m, 2H），7.42–7.29（m, 6H），5.42（s, 2H），4.99–4.88（m, 2H），3.40（s, 3H），1.32（d, J = 6.0 Hz, 3H）。LC-MS（方法T）： $m/z = 426.2$ [M+H]⁺、1.518分。

【0907】

実施例133：（S）-4-フルオロ-1-（2-フルオロベンジル）-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化248】



炭酸カリウム（34 mg、0.25 mmol）を、（S）-4-フルオロ-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（25 mg、0.08 mmol）及び1-（ブロモメチル）-2-フルオロベンゼン（19 mg、0.10 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（2 mL）中の混合物に添加した。室温で3時間攪拌後、反応混合物を水（2 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で乾固濃縮させた。残渣を、以下の条件：カラム：XBridge Prep C18 OBDカラム、5 µm、19×150 mm；移動相A：水（10 mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：30 mL／分；勾配：5分かけて35%のB～65%のB；UV 254 & 220 nm；Rt：3.75分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.37

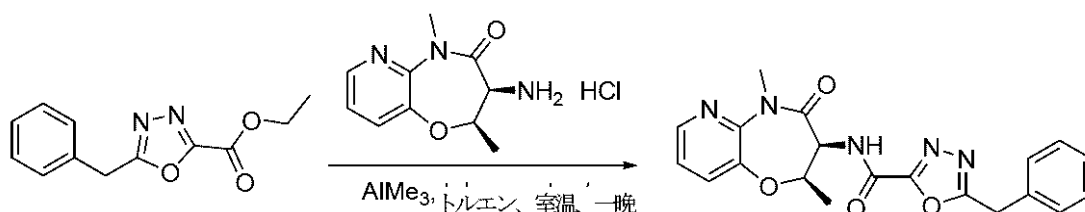
(dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.46–7.40 (m, 1H), 7.35–7.21 (m, 4H), 5.43 (s, 2H), 4.88–4.80 (m, 1H), 4.70–4.64 (m, 1H), 4.53–4.48 (m, 1H), 3.35 (s, 3H). LC-MS (方法T) : $m/z = 414.2$ $[M+H]^+$, 1.346分。

【0908】

実施例134：5-ベンジル-N-((2R, 3S)-2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

10

【化249】



実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm；移動相A：水(10 mmol/L NH_4HCO_3)、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：15分かけて15%のB～60%のB；UV254 & 220 nm； R_t ：14.5分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物(13.3 mg、17%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.33–8.31 (m, 1H), 7.71–7.67 (m, 1H), 7.37–7.28 (m, 6H), 5.07–4.97 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H). LC-MS (方法J) : $m/z = 394.15$ $[M+H]^+$, 2.483分。

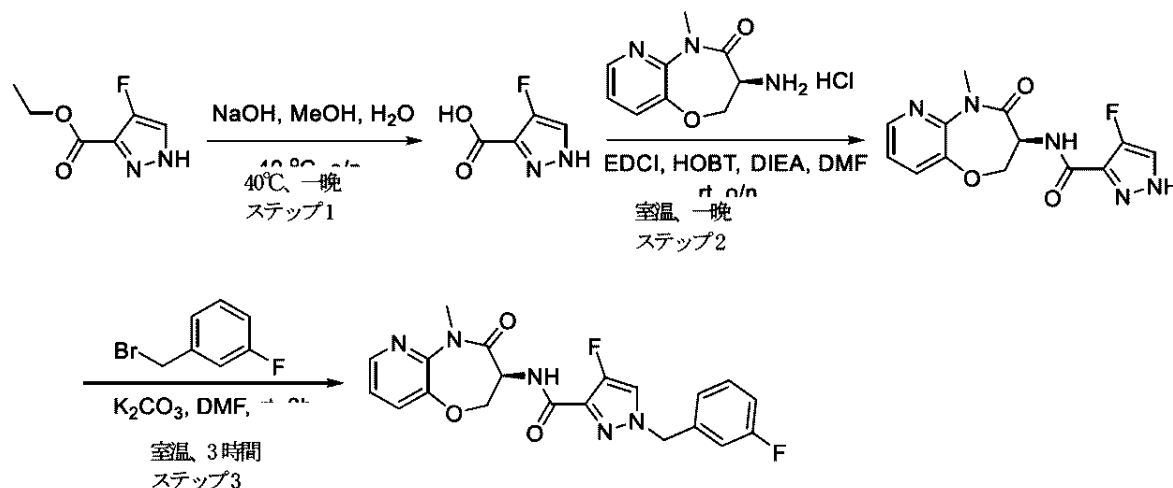
20

【0909】

30

実施例135：(S)-4-フルオロ-1-(3-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化250】



40

ステップ1：4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

水酸化ナトリウム(253 mg、6.33 mmol)を、4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル(500 mg、3.16 mmol)のメタノール(10 mL

50

）及び水（4 mL）中の混合物に添加した。得られた溶液を40℃に加熱し、一晚撹拌した。減圧下でメタノールを除去した後、得られた溶液を水性塩酸（1 N、20 mL）によってpH=6に調整し、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物（400 mg、97.2%）を白色固体として得た。LC-MS（方法T）：m/z = 131.4 [M+H]⁺、0.567分。

【0910】

ステップ2：（S）-4-フルオロ-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

N,N-ジイソプロピルエチルアミン（993 mg、7.70 mmol）を、（S）-3-アミノ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-4（5H）-オン塩酸塩（354 mg、1.54 mmol）、4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸（200 mg、1.54 mmol）、N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩（355 mg、1.85 mmol）及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（250 mg、1.85 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中の混合物に添加した。室温で一晩撹拌後、反応混合物を水（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、分取TLCによって精製して（酢酸エチル）、表題化合物（200 mg、42.6%）を白色固体として得た。LC-MS（方法T）：m/z = 306.3 [M+H]⁺、0.696分。

【0911】

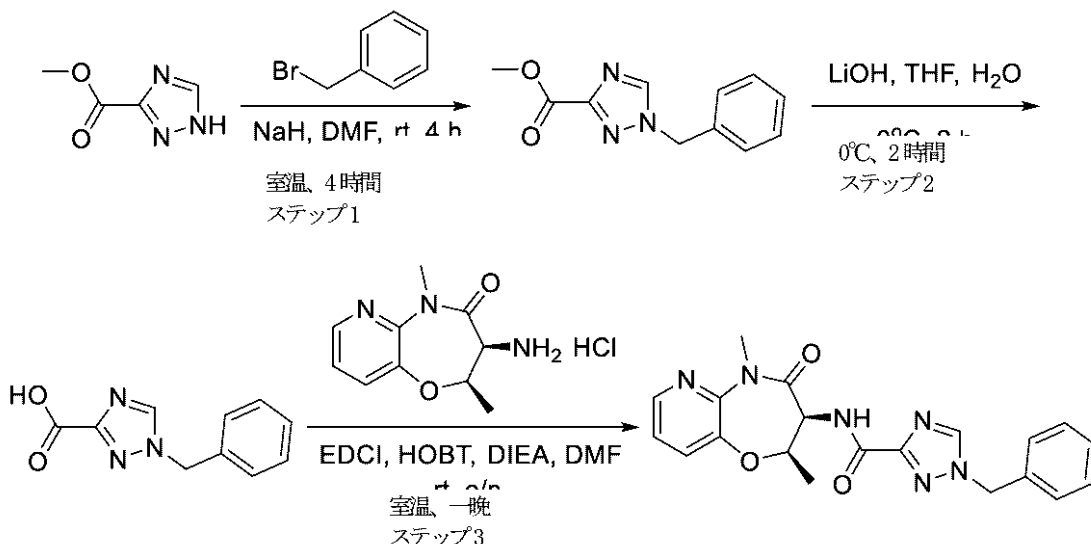
ステップ3：（S）-4-フルオロ-1-（3-フルオロベンジル）-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

炭酸カリウム（68 mg、0.49 mmol）を、（S）-4-フルオロ-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（50 mg、0.16 mmol）及び1-（ブロモメチル）-3-フルオロベンゼン（38 mg、0.20 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の混合物に添加した。室温で3時間撹拌後、反応混合物を水（5 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：X Bridge Shield RP18 OBDカラム、5 µm、19×150 mm；移動相A：水（10 mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて35%のB～78%のB；UV254 & 220 nm；Rt：6.5分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.36（d, J = 4.0 Hz, 1H），8.27（d, J = 8.0 Hz, 1H），8.16（d, J = 4.4 Hz, 1H），7.70（d, J = 7.6 Hz, 1H），7.49-7.38（m, 1H），7.38-7.28（m, 1H），7.22-6.98（m, 3H），5.38（s, 2H），4.92-4.78（m, 1H），4.78-4.61（m, 1H），4.61-4.41（m, 1H），3.36（s, 3H）。LC-MS（方法T）：m/z = 414.2 [M+H]⁺、1.347分。

【0912】

実施例136：1-ベンジル-N-（（2R,3S）-2,5-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化 2 5 1】



ステップ1：1-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルの調製

水素化ナトリウム（60%、192mg、8mmol）を、1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチル（508mg、4mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（10mL）中の攪拌混合物に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、続いて、（ブロモメチル）ベンゼン（680mg、4mmol）を窒素雰囲気下で添加した。さらに2時間攪拌後、反応混合物を水（20mL）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／2）、表題化合物（400mg、46%）を白色固体として得た。LC-MS（方法E）：m/z = 217.9 [M+H]⁺、0.661分。

【0913】

ステップ2：1-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸の調製

水酸化リチウム（48mg、2mmol）を、1-ベンジル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチル（108mg、0.5mmol）のテトラヒドロフラン（3mL）及び水（1mL）中の攪拌混合物に添加した。0°Cで2時間攪拌した後、反応混合物のpHを水性塩酸（1N、10mL）によって6に調整し、酢酸エチル（3×20mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物（80mg、79%）を白色固体として得た。LC-MS（方法E）：m/z = 203.9 [M+H]⁺、0.560分。

【0914】

ステップ3：1-ベンジル-N-((2R,3S)-2,5-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XBridge C18 OBD分取カラム、100Å、5μm、19mm×250mm；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：ACN；流量：20mL／分；勾配：7分かけて25%のB～75%のB；UV254&220nm；Rt：6.3分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物（31.5mg、40%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.86（s, 1H），8.36（dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H），8.01（d, J = 6.4 Hz, 1H），7.76（dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H），7.41-7.31（m, 6H），5.5

10

20

30

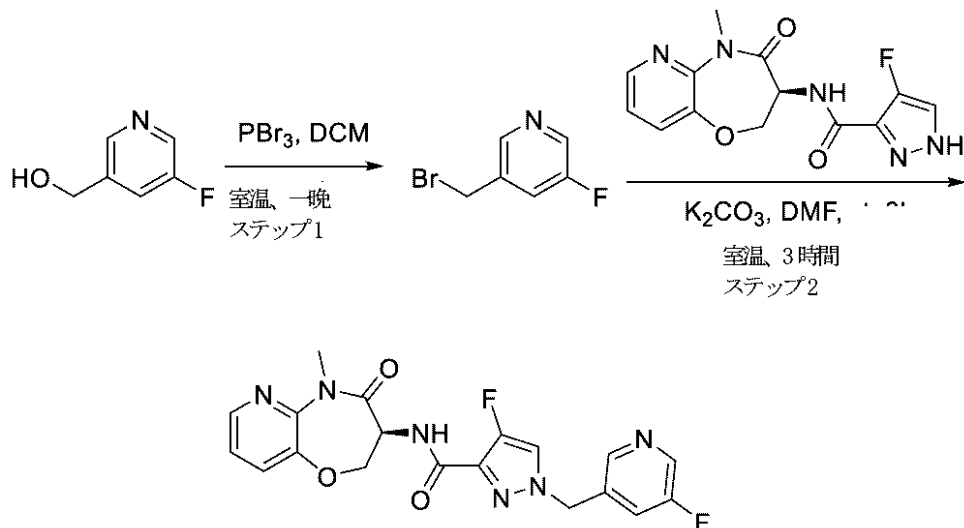
40

50

0 (s, 2H), 5.00–4.88 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). LC-MS (方法D): $m/z = 393.15$ $[M+H]^+$, 1.553分。

【0915】

実施例137: (S)-4-フルオロ-1-((5-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
【化252】



ステップ1: 3-(ブロモメチル)-5-フルオロピリジンの調製

トリブロモホスフィン (853 mg、3.15 mmol) を、(5-フルオロピリジン-3-イル)メタノール (200 mg、1.57 mmol) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させて、表題化合物 (150 mg、粗製) を得た。LC-MS (方法S): $m/z = 190.1$ $[M+H]^+$, 0.787分。

【0916】

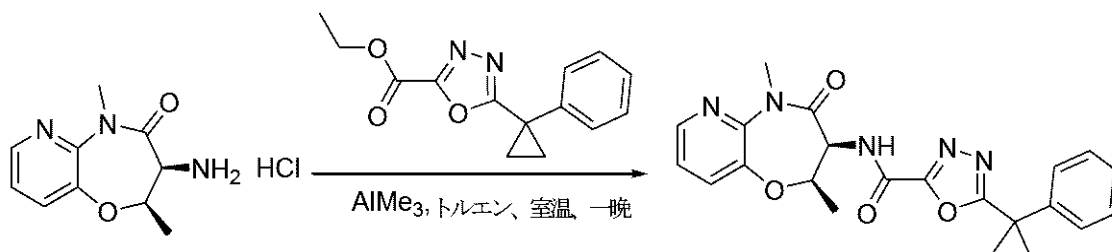
ステップ2: (S)-4-フルオロ-1-((5-フルオロピリジン-3-イル)メチル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

炭酸カリウム (181 mg、1.31 mmol) を、(S)-4-フルオロ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (80 mg、0.26 mmol) 及び 3-(ブロモメチル)-5-フルオロピリジン (107 mg、0.39 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の混合物に添加した。得られた混合物を室温で3時間撹拌し、水 (2 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で乾固濃縮させた。残渣を、以下の条件: カラム: XBridge C18 OBD 分取カラム、100 Å、5 µm、19 mm×250 mm; 移動相A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3); 移動相B: ACN; 流量: 2.0 mL/分; 勾配: 7分かけて15%のB~35%のB; UV 254 & 220 nm; Rt: 7分; を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.72–7.67 (m, 2H), 7.36–7.32 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.88–4.81 (m, 1H), 4.70–4

. 64 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (方法T): $m/z = 415.2$ $[M+H]^+$, 1.057分。

【0917】

実施例138: N-((2R, 3S)-2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド
【化253】



10

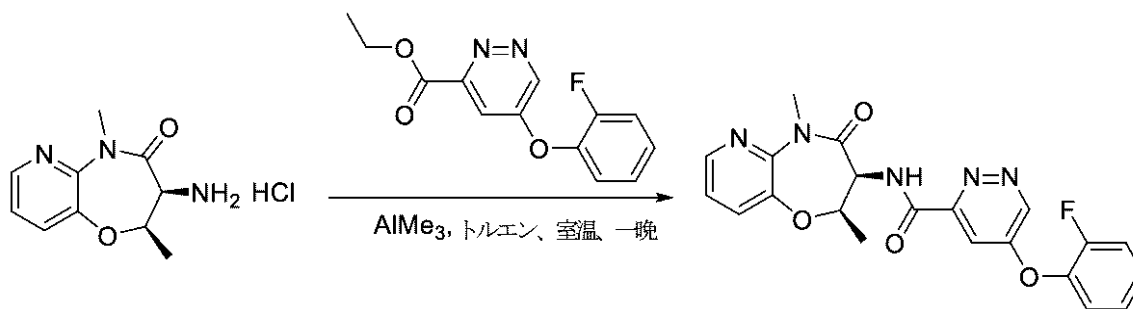
実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: XBridge C18 OBD分取カラム、100 Å、5 μm、19 mm × 250 mm; 移動相A: 水(10 mmol/L NH_4HCO_3); 移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分にて40%のB~60%のB; UV 254 & 220 nm; Rt: 7分; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.58 (s, 1H), 8.36 (dd, $J = 4.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.44-7.29 (m, 6H), 4.96-4.90 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.39-1.36 (m, 3H). LC-MS (方法D): $m/z = 420.15$ $[M+H]^+$, 1.777分。

20

【0918】

実施例139: N-((2R, 3S)-2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-5-(2-フルオロフェノキシ)ピリダジンを3-カルボキサミド
【化254】

30



実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、5 mm、19 × 150 mm; 移動相A: 水(10 mmol/L NH_4HCO_3); 移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて25%のB~50%のB; UV 254 & 220 nm; Rt: 6.5分; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.48 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.58-7.34 (m, 5H), 7.27 (dd, $J = 3.0, 0.9$ Hz, 1H), 5.05-4.93 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H)

40

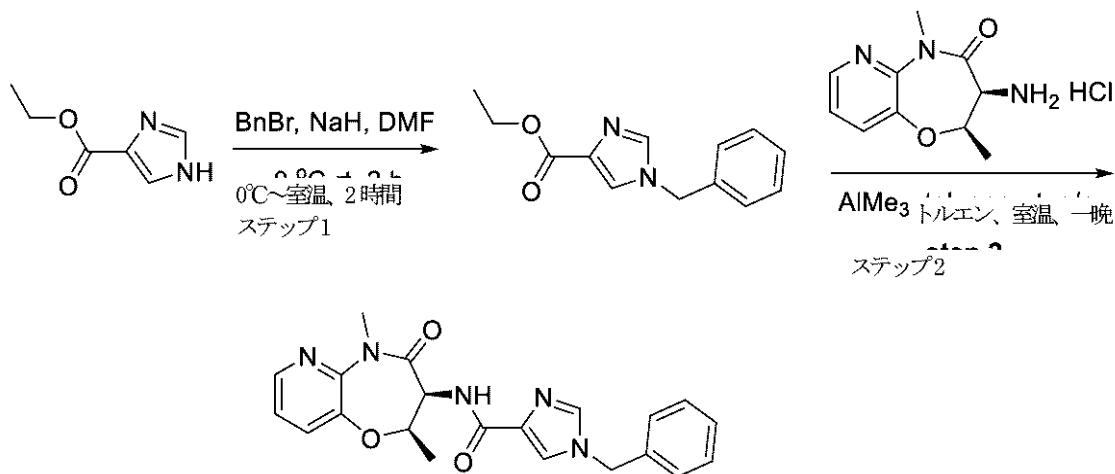
50

) . LC-MS (方法D) : $m/z = 424.1$ $[M+H]^+$ 、1.747分。

【0919】

実施例140: 1-ベンジル-N-((2R, 3S)-2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

【化255】



10

ステップ1: 1-ベンジル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルの調製

20

水素化ナトリウム (60%, 0.51 g, 21.3 mmol) を、1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチル (2.0 g, 14.3 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 攪拌溶液に添加した。得られた混合物を0℃で30分間攪拌し、続いて、(ブロモメチル)ベンゼン (2.93 g, 17.13 mmol) を添加した。室温で1.5時間攪拌した後、反応混合物を水 (30 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/1)、表題化合物 (1.0 g, 30%) を黄色油として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 231.1$ $[M+H]^+$ 、0.985分。

【0920】

30

ステップ2: 1-ベンジル-N-((2R, 3S)-2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミドの調製

実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム、X Bridge Shield RP18 OBD、5 μ m、19×150 mm; 移動相A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3); 移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて30%のB~55%のB; 検出器: UV 254 & 220 nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (dd, $J = 4.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.78-7.71 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 6H), 5.21 (s, 2H), 4.92-4.84 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H). LC-MS (方法F) : $m/z = 392.0$ $[M+H]^+$ 、1.029分。

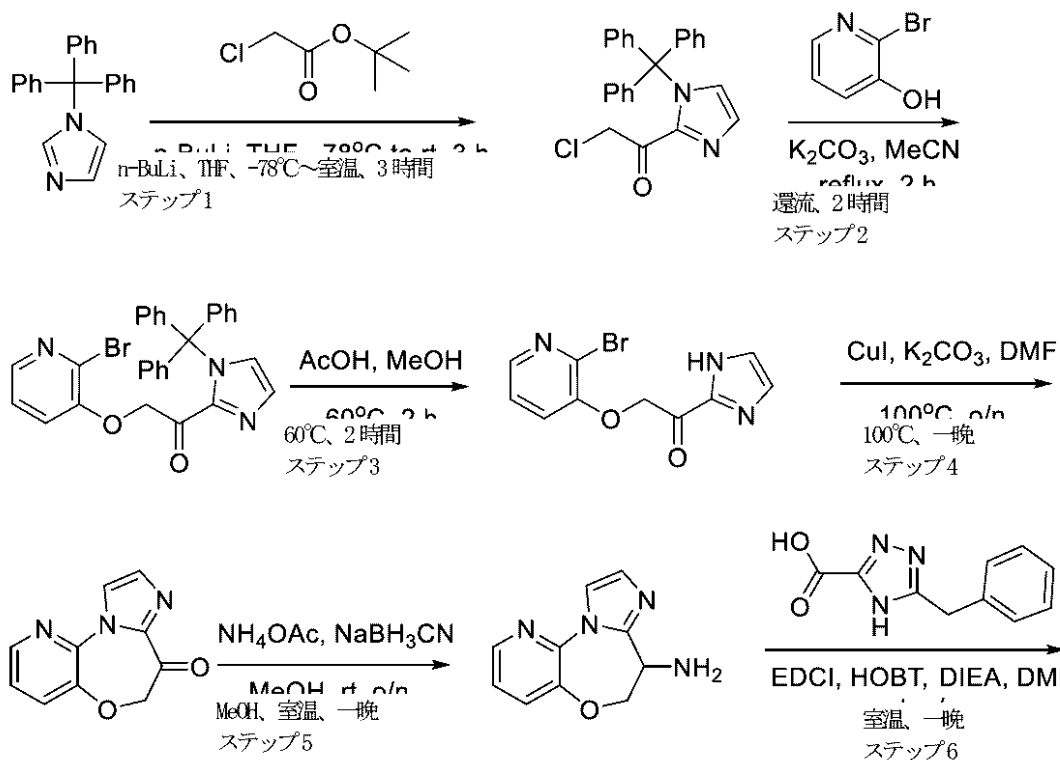
40

【0921】

実施例141A及び141B: (S)-5-ベンジル-N-(6, 7-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-7-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び(R)-5-ベンジル-N-(6, 7-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-7-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド

50

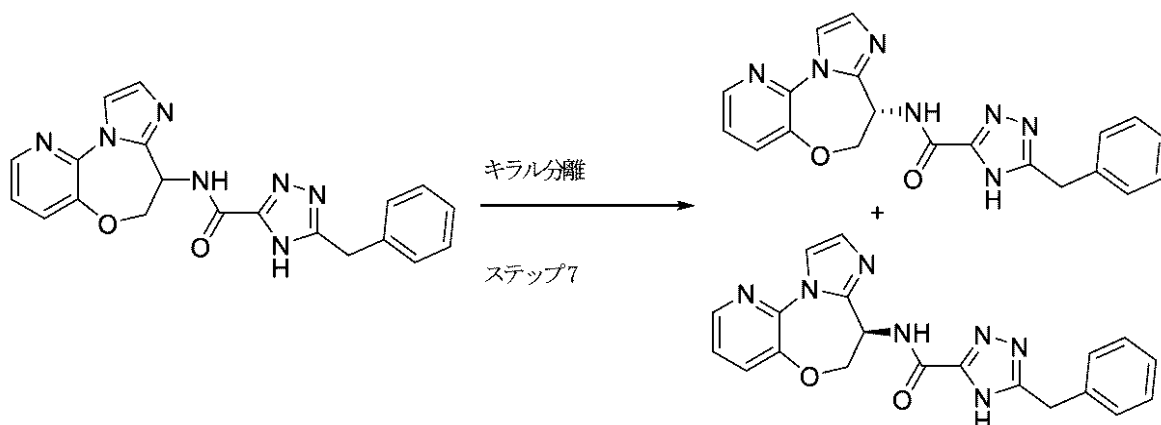
【化 2 5 6】



10

20

【化 2 5 7】



30

ステップ1：2-クロロ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタノンの調製

n-ブチルリチウムのヘキサン溶液（2.5M、13.2mL、33.0mmol）を、1-トリチル-1H-イミダゾール（9.3g、30.0mmol）のテトラヒドロフラン（190mL）中の攪拌混合物に、窒素雰囲気下、-78℃で滴加した。添加が完了した後、反応混合物を-10℃にゆっくり加温し、1時間攪拌した。次いで、混合物を再び-78℃に冷却し、2-クロロ酢酸tert-ブチル（5.4g、36.0mmol）のテトラヒドロフラン（10mL）溶液を少しずつ添加した。得られた混合物を2～3時間にわたって攪拌しながら室温に加温し、氷水（100mL）でクエンチし、酢酸エチル（3×100mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／4）、表題化合物（900mg、7.8%）を黄色固体として得た。

40

【0922】

ステップ2：2-(2-ブロモピリジン-3-イルオキシ)-1-(1-トリチル-1

50

H-イミダゾール-2-イル) エタノンの調製

2-クロロ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタノン (772.0 mg、2.0 mmol) を、2-ブロモピリジン-3-オール (346.0 mg、2.0 mmol) 及び炭酸カリウム (414.0 mg、3.0 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 中の攪拌混合物に窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を加熱還流し、2時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/3)、表題化合物 (700 mg、66.9%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 524.1$ [M+H]⁺、1.490分。

10

【0923】

ステップ3: 2-(2-ブロモピリジン-3-イルオキシ)-1-(1H-イミダゾール-2-イル) エタノンの調製

2-(2-ブロモピリジン-3-イルオキシ)-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタノン (700 mg、1.34 mmol) のメタノール/酢酸 (5 mL/1 mL) 中の混合物を加熱還流し、一晩攪拌した。室温に冷却後、得られた混合物を、高真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/1)、表題化合物 (300 mg、79.7%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法R) : $m/z = 282.2$ [M+H]⁺、0.628分。

20

【0924】

ステップ4: イミダゾ [1, 2-d] ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-7(6H)-オンの調製

ヨウ化第一銅 (19 mg、0.1 mmol) を、2-(2-ブロモピリジン-3-イルオキシ)-1-(1H-イミダゾール-2-イル) エタノン (281 mg、1.0 mmol)、L-プロリン (23.1 mg、0.2 mmol) 及び炭酸カリウム (345 mg、2.50 mmol) のトルエン (10 mL) 中の混合物に窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を100℃で一晩攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を飽和水性塩化アンモニウム (20 mL) で希釈し、ジクロロメタン/メタノール (10/1) (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (メタノール/ジクロロメタン、1/40)、表題化合物 (70 mg、34.8%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法R) : $m/z = 202.3$ [M+H]⁺、0.540分。

30

【0925】

ステップ5: 6, 7-ジヒドロイミダゾ [1, 2-d] ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-7-アミンの調製

シアノ水素化ホウ素ナトリウム (11.0 mg、0.17 mmol) を、イミダゾ [1, 2-d] ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-7(6H)-オン (50.0 mg、0.29 mmol) 及び酢酸アンモニウム (383.0 mg、4.98 mmol) のメタノール (5 mL) 中の攪拌混合物に添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (メタノール/ジクロロメタン、1/15)、表題化合物 (30 mg、59.4%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 203.1$ [M+H]⁺、0.778分。

40

【0926】

ステップ7: 5-ベンジル-N-(6, 7-ジヒドロイミダゾ [1, 2-d] ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-7-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、分取TLCによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、3/1)、表題化合物 (16 mg、27.6%) を白色固体として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 388.1$ [M+H]⁺、0.921

50

分。

【0927】

ステップ7：(S)-5-ベンジル-N-(6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-7-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(141A)及び(R)-5-ベンジル-N-(6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-7-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(141B)の調製。

5-ベンジル-N-(6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-7-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド(16mg、0.041mmol)のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：Chiralpak IC、2×25cm、5μm；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：16mL/分；勾配：30分かけて50%のB～50%のB；UV254&220nm；RT1：16.881；RT2：24.391；を用いて分取キラルHPLCにより分離し、表題化合物を得た：

【0928】

実施例141A(第1溶出異性体)：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.43 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 4.4、1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.0、1.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0、4.4 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 6H), 5.86 (s, 1H), 4.59-4.48 (m, 2H), 4.15 (s, 2H). LC-MS(方法D)：m/z = 388.1 [M+H]⁺、1.139分。

【0929】

実施例141B(第2溶出異性体)：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.37 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 4.4、1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0、1.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.0、4.4 Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 6H), 5.83 (s, 1H), 4.57-4.47 (m, 2H), 4.10 (s, 2H). LC-MS(方法D)：m/z = 388.1 [M+H]⁺、1.139分。

【0930】

実施例142：(S)-5-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化258】



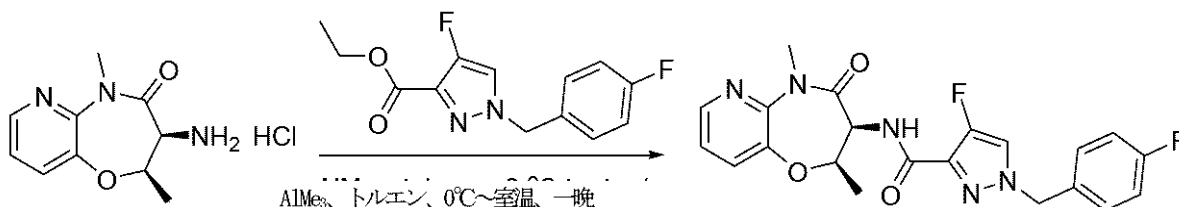
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、5μm、19×150mm；移動相A：水(10mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：7分かけて25%のB～50%のB；UV254&220nm；Rt：5.6分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 4.8、1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.8、1.5 Hz, 1H), 7.35-7.21 (m, 6H), 6.52 (s, 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 4.6

7-4.59 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.31 (s, 3H). LC-MS (方法D): $m/z = 379.1$ $[M+H]^+$, 1.719分。

【0931】

実施例143: N-(2R, 3S)-2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-4-フルオロ-1-(4-フルオロベンジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化259】



10

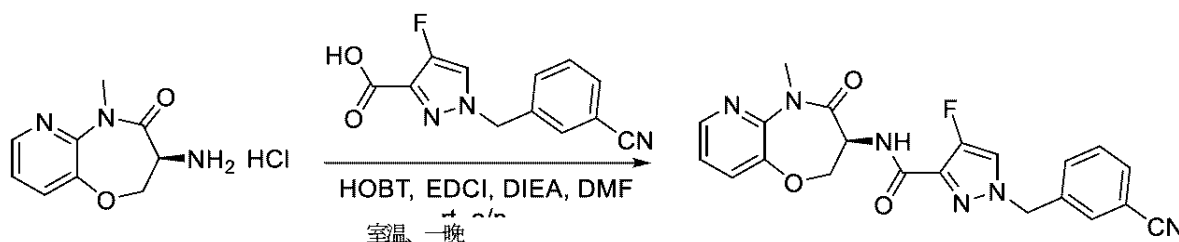
実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: X Bridge Shield RP18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm; 移動相A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて25%のB~65%のB; UV 254 & 220 nm; Rt: 5分; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物 (26.2 mg、28%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 3H), 7.22-7.14 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.94-4.83 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). LC-MS (方法D): $m/z = 428.1$ $[M+H]^+$, 1.771分。

20

【0932】

実施例144: (S)-1-(3-シアノベンジル)-4-フルオロ-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化260】



30

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: X Bridge Shield RP 18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm; 移動相A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて25%のB~50%のB; UV 254 & 220 nm; Rt: 5.5分; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 4.50-4.44 (

40

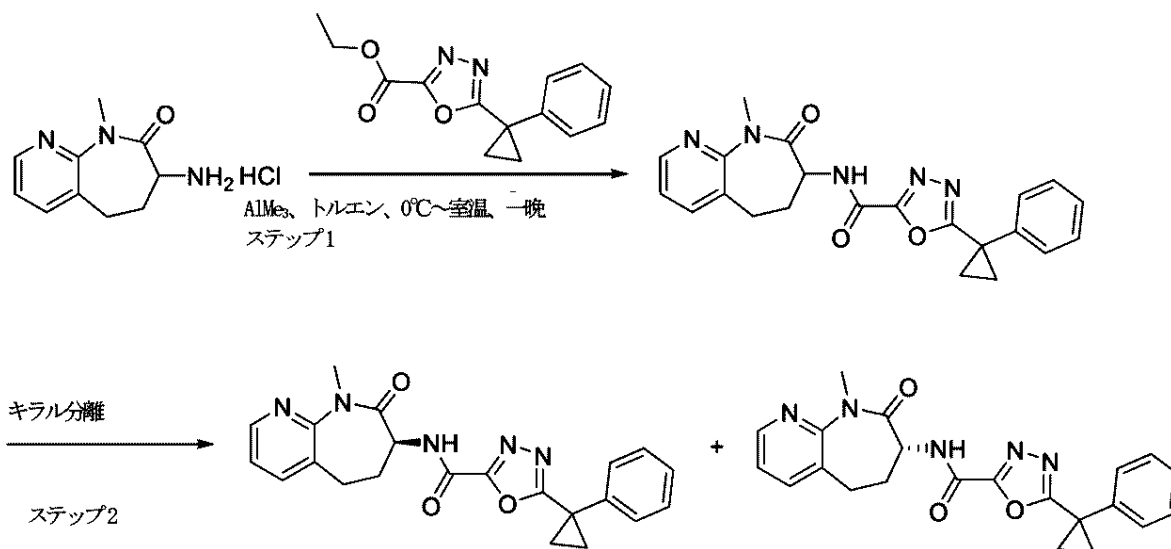
50

m, 1H), 3.32 (s, 3H). LC-MS (方法D): m/z = 421.1 [M+H]⁺, 1.550分。

【0933】

実施例145A及び145B: (S)-N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド及び(R)-N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

【化261】



ステップ1: N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミドの調製

実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、分取HPLC: カラム: XBridge Shield RP18 OBD、19×150mm、5µm; 移動相: 相A: 水(10mmol/L NH₄HCO₃); 相B: ACN(7分かけて35.0%ACN~41.0%); 検出器、UV220&254nm; Rt: 5.88分; によって精製し、表題化合物(45mg、25.4%)を白色固体として得た。LC-MS (方法E): m/z = 404.00 [M+H]⁺, 0.833分。

【0934】

ステップ2: (S)-N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(第1溶出異性体)及び(R)-N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(第2溶出異性体)の調製。

N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(45mg、0.11mmol)のラセミ化合物を、以下の条件: カラム: Chiralpak IA、5µm、2.12×15cm; 移動相A: ヘキサン、移動相B: IPA; 流量: 20mL/分; 勾配: 13.5分かけて50%のB~50%のB; UV220&254nm; RT1: 8.78; RT2: 11.03; を用いて分取キラルHPLCにより分離し、表題化合物を得た:

【0935】

実施例145A(第1溶出異性体): ¹H NMR (400 MHz, メタノール

10

20

30

40

50

—d₄) δ 8.41 (dd, J = 4.9、1.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.5、1.8 Hz, 1H), 7.45—7.42 (m, 2H), 7.38—7.25 (m, 4H), 4.48—4.44 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.91—2.76 (m, 2H), 2.60—2.49 (m, 1H), 2.37—2.28 (m, 1H), 1.77—1.74 (m, 2H), 1.55—1.53 (m, 2H). LC-MS (方法X): m/z = 404.10 [M+H]⁺、1.180分。

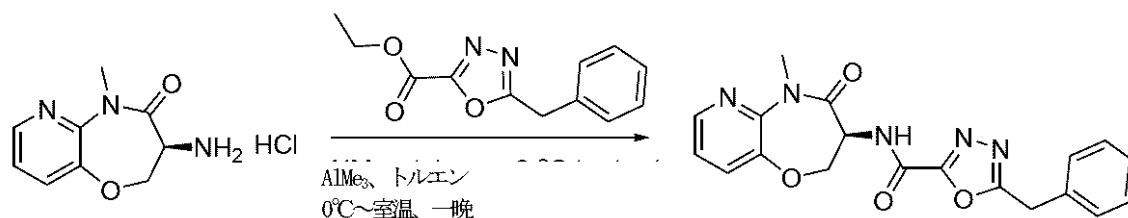
【0936】

実施例145B (第2溶出異性体): ¹H NMR (400 MHz, メタノール—d₄) δ 8.41 (dd, J = 4.9、1.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.6、1.8 Hz, 1H), 7.46—7.42 (m, 2H), 7.38—7.25 (m, 4H), 4.49—4.44 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.90—2.77 (m, 2H), 2.60—2.49 (m, 1H), 2.37—2.28 (m, 1H), 1.77—1.74 (m, 2H), 1.55—1.53 (m, 2H). LC-MS (方法X): m/z = 404.00 [M+H]⁺、1.179分。

【0937】

実施例146: (S)-5-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

【化262】



実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: XBridge Shield RP18 OBDカラム、5mm、19×150mm; 移動相A: 水(10mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて35%のB~65%のB; UV254&220nm; Rt: 5分; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 4.8、1.5 Hz, 1H), 7.69—7.65 (m, 1H), 7.38—7.24 (m, 6H), 4.84—4.65 (m, 2H), 4.53—4.47 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.31 (s, 3H). LC-MS (方法D): m/z = 380.1 [M+H]⁺、1.531分。

【0938】

実施例147: 5-ベンジル-N-((2R,3S)-2,5-ジメチル-8-(メチルスルホニル)-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

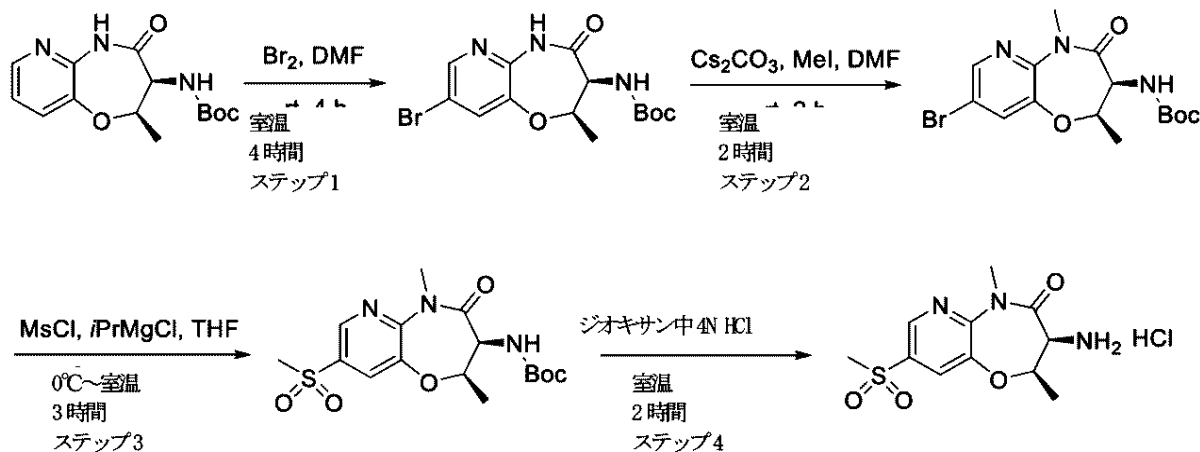
10

20

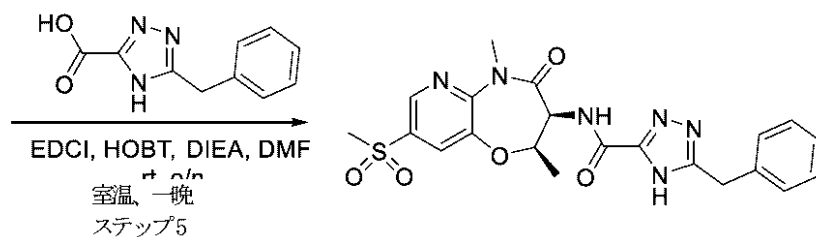
30

40

【化 2 6 3】



【化 2 6 4】



ステップ1：(2R, 3S)－8－ブromo－2－メチル－4－オキソ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン－3－イルカルバミン酸tert－ブチルの調製

臭素(1.63g、10.2mmol)を、(2R, 3S)－2－メチル－4－オキソ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン－3－イルカルバミン酸tert－ブチル(1.0g、3.4mmol)のN,N－ジメチルホルムアミド(30mL)中の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、水性チオ硫酸ナトリウム(5%、20mL)の添加によってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル(3×50mL)によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して(酢酸エチル／石油エーテル、1／4)、表題化合物(900mg、71%)を白色固体として得た。LC－MS(方法C)：m/z=372.0[M+H]⁺、1.283分。

【0939】

ステップ2：(2R, 3S)－8－ブromo－2, 5－ジメチル－4－オキソ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン－3－イルカルバミン酸tert－ブチルの調製

ヨードメタン(306mg、2.2mmol)を、(2R, 3S)－8－ブromo－2－メチル－4－オキソ－2, 3, 4, 5－テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン－3－イルカルバミン酸tert－ブチル(800mg、2.2mmol)及び炭酸セシウム(703mg、2.2mmol)のN,N－ジメチルホルムアミド(20mL)中の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して(酢酸エチル／石油エーテル、1／6)、表題化合物(650mg、79%)を白色固体として得た。LC－MS(方法C)：m/z=330.0[M+H]⁺、1.408分。

【0940】

ステップ3：(2R, 3S)－2, 5－ジメチル－8－(メチルスルホニル)－4－オ

10

20

30

40

50

キソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルの調製

塩化イソプロピルマグネシウムのテトラヒドロフラン (2.0 M、0.52 mL、1.04 mmol) 溶液を、(2R, 3S)-8-ブromo-2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (200 mg、0.52 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中の攪拌混合物に 0℃ で添加した。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、続いて、塩化メタンスルホン (60 mg、0.52 mmol) を添加した。反応混合物を室温でさらに 2 時間攪拌し、水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/4)、表題化合物 (55 mg、28%) を白色固体として得た。LC-MS (方法 C) : m/z = 330.1 [M+H]⁺、1.208 分。

10

【0941】

ステップ 4 : (2R, 3S)-3-アミノ-2, 5-ジメチル-8-(メチルスルホニル)-2, 3-ジヒドロピリド- [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H)-オン塩酸塩の調製

(2R, 3S)-2, 5-ジメチル-8-(メチルスルホニル)-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル (55 mg、0.15 mmol) の 1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の攪拌混合物に、塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (4 M、2 mL、8 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、高真空下で濃縮して、表題化合物 (46 mg、粗製) を白色固体として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC-MS (方法 C) : m/z = 286.1 [M+H]⁺、0.783 分。

20

【0942】

ステップ 5 : 5-ベンジル-N-((2R, 3S)-2, 5-ジメチル-8-(メチルスルホニル)-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

30

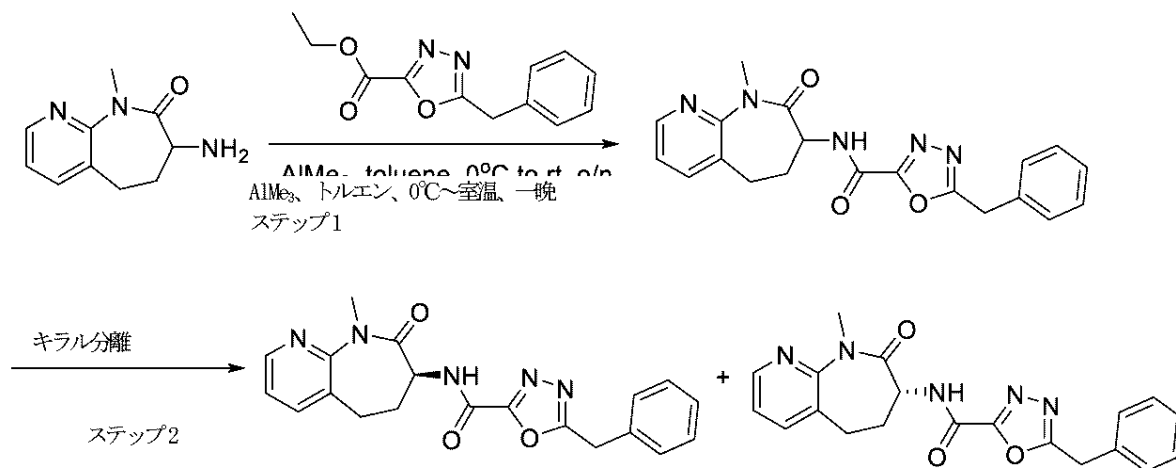
アミドカップリング手順 C を使用して得られた粗生成物を、以下の条件 : カラム : XBridge C18 OBD 分取カラム、100 Å、5 μm、19 mm×250 mm ; 移動相 A : 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相 B : ACN ; 流量 : 20 mL/分 ; 勾配 : 7 分かけて 40% の B ~ 60% の B ; UV 254 & 220 nm ; Rt : 7 分 ; を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.40 (s, 1H), 8.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.36-7.21 (m, 5H), 5.15-5.04 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。LC-MS (方法 D) : m/z = 471.1 [M+H]⁺、1.519 分。

40

【0943】

実施例 148A 及び 148B : (S)-5-ベンジル-N-(9-メチル-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-7-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド及び (R)-5-ベンジル-N-(9-メチル-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [2, 3-b] アゼピン-7-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

【化 2 6 5】



10

ステップ1：5-ベンジル-N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミドの調製

実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、5mm、19×150mm；移動相A：水（0.1%ギ酸）；移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：4分かけて40%のB～52%のB；UV254&220nm；Rt：4分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物（20mg、14.2%）を白色固体として得た。LC-MS（方法D）：m/z=378.1 [M+H]⁺、1.492分。

20

【0944】

ステップ2：(S)-5-ベンジル-N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド（第1溶出異性体）及び(R)-5-ベンジル-N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド（第2溶出異性体）の調製

30

5-ベンジル-N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド（20mg）のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRALPAK IA、2.12×15cm、5μm；移動相A：ヘキサン；移動相B：IPA；流量：20mL/分；勾配：12分かけて50%のB～50%のB；UV254&220nm；RT1：7.106；RT2：9.363分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

【0945】

実施例148A（第1溶出異性体）：¹H NMR（300 MHz, CD₃OD-d₄）δ 8.44（dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H），7.81（dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H），7.38-7.26（m, 6H），4.54-4.46（m, 1H），4.34（s, 2H），3.48（s, 3H），2.90-2.78（m, 2H），2.65-2.51（m, 1H），2.41-2.97（m, 1H）。LC-MS（方法D）：m/z=378.1 [M+H]⁺、1.492分。

40

【0946】

実施例148B（第2溶出異性体）：¹H NMR（300 MHz, CD₃OD-d₄）δ 8.41（dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H），7.78（dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H），7.39-7.21（m, 6H），4.52-4.41（m, 1H），4.31（s, 2H），

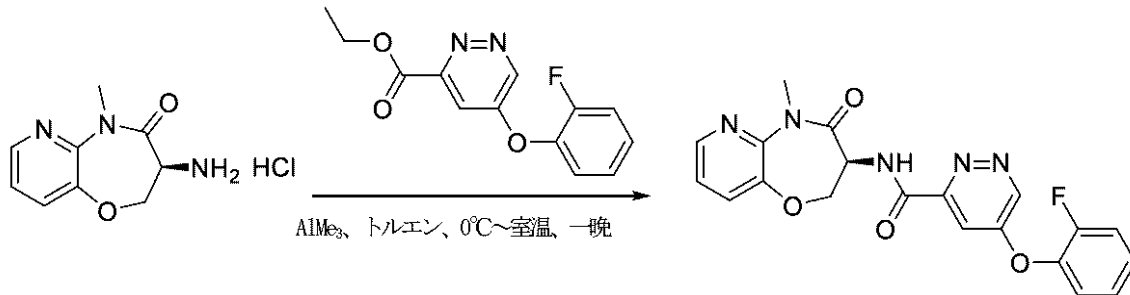
50

3.45 (s, 3H), 2.91–2.75 (m, 2H), 2.64–2.45 (m, 1H), 2.41–2.25 (m, 1H). LC-MS (方法D) : $m/z = 378.1$ $[M+H]^+$, 1.496分。

【0947】

実施例149: (S)-5-(2-フルオロフェノキシ)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)ピリダジン-3-カルボキサミド

【化266】



10

実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XBridge C18 OBD分取カラム、100 Å、5mm、19mm×250mm；移動相A：水(10mmol/L NH_4HCO_3)、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：7分かけて40%のB～60%のB；UV254&220nm；Rt：6.5分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.45–9.42 (m, 2H), 8.34–8.31 (m, 1H), 7.69–7.65 (m, 1H), 7.53–7.38 (m, 3H), 7.37–7.27 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.91–4.74 (m, 2H), 4.56–4.50 (m, 1H), 3.32 (s, 3H). LC-MS (方法V) : $m/z = 410.1$ $[M+H]^+$, 2.765分。

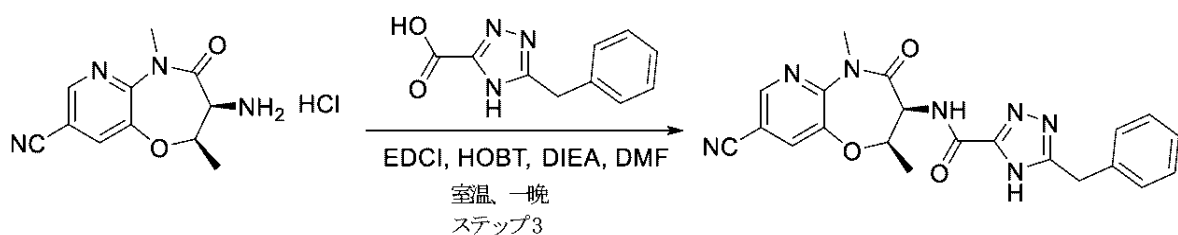
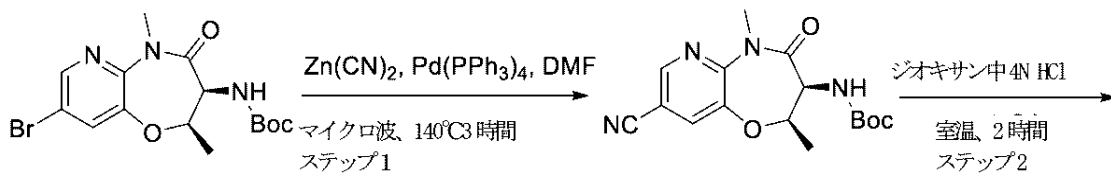
20

【0948】

実施例150: 5-ベンジル-N-((2R,3S)-8-シアノ-2,5-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

30

【化267】



40

ステップ1: (2R,3S)-8-シアノ-2,5-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルの調製

テトラキス(トリフェニルホスファニル)パラジウム(60mg、0.052mmol)を、シアン化亜鉛(80mg、0.68mmol)及び(2R,3S)-8-ブromo-

50

2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (200 mg、0.52 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 懸濁液に、窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を、マイクロ波の下、140℃で加熱し、3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/3)、表題化合物 (110 mg、64%) を白色固体として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 277.1$ $[M+H]^+$ 、1.300分。

【0949】

ステップ2: (2R, 3S)-3-アミノ-2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-8-カルボニトリル塩酸塩の調製

(2R, 3S)-8-シアノ-2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イルカルバミン酸 *tert*-ブチル (68 mg、0.21 mmol) の1, 4-ジオキサン (5 mL) 溶液に、塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液 (4 M、2 mL、8 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、高真空下で濃縮して、表題化合物 (55 mg、粗製) を白色固体として得、これを、さらに精製することなく、次のステップにおいて直接使用した。LC-MS (方法C) : $m/z = 233.1$ $[M+H]^+$ 、0.825分。

【0950】

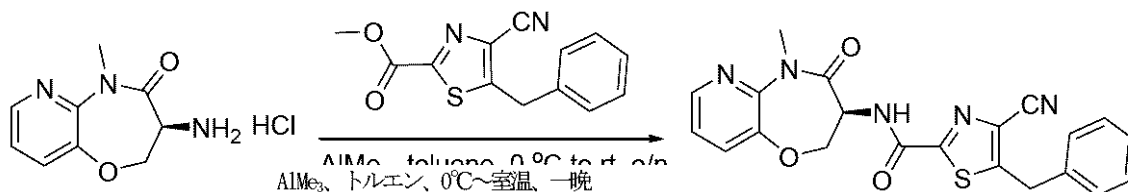
ステップ3: 5-ベンジル-N-((2R, 3S)-8-シアノ-2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、5 μ m、19×150 mm; 移動相A: 水 (0.1%ギ酸)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて30%のB~65%のB; UV 254 & 220 nm; Rt: 6分; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.43 (s, 1H), 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.36-7.23 (m, 5H), 5.08-5.01 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (方法F) : $m/z = 418.0$ $[M+H]^+$ 、1.187分。

【0951】

実施例151: (S)-5-ベンジル-4-シアノ-N-((5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド

【化268】



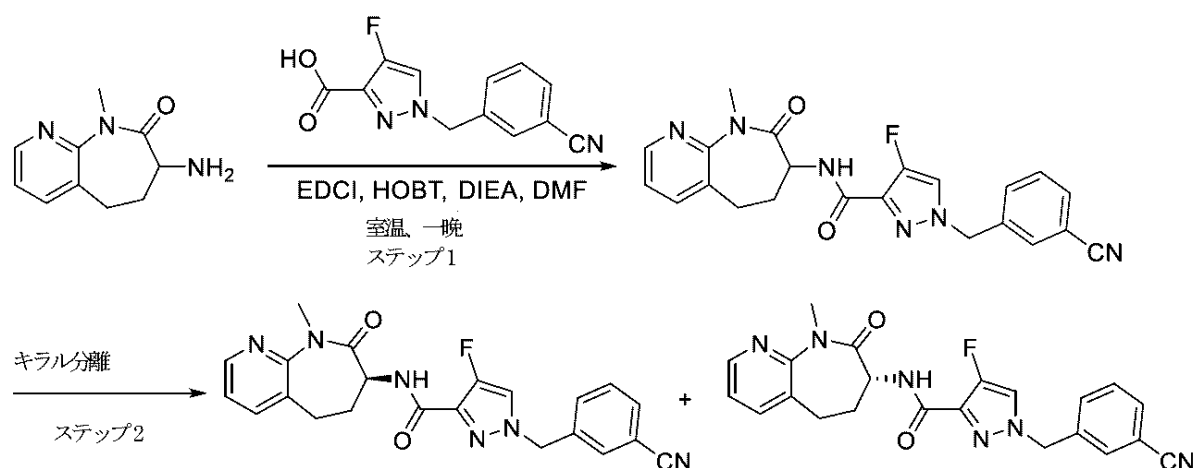
実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: XBridge Prep C18 OBDカラム 5 μ m、19×150 mm; 移動相A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて25%のB~55%のB; 254 nm; Rt: 6.32分; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD-d₄) δ 8.35 (dd, J = 4.8、1.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0、1.6 Hz, 1H), 7.43–7.26 (m, 6H), 4.98 (dd, J = 11.5、7.4 Hz, 1H), 4.70–4.55 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.48 (s, 3H). LC-MS (方法Q): m/z = 420.3 [M+H]⁺, 1.503分。

【0952】

実施例152A及び152B: (R)-1-(3-シアノベンジル)-4-フルオロ-N-(9-メチル-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-b]アゼピン-7-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド及び(S)-1-(3-シアノベンジル)-4-フルオロ-N-(9-メチル-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-b]アゼピン-7-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化269】



ステップ1: 1-(3-シアノベンジル)-4-フルオロ-N-(9-メチル-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-b]アゼピン-7-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: X Bridge C18 OBD分取カラム、100 Å、5 µm、19 mm×250 mm; 移動相A: 水(10 mmol/L NH₄HCO₃), 移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて20%のB~50%のB; UV 254 & 220 nm; Rt: 7分; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物(65 mg、60%)を白色固体として得た。LC-MS (方法D): m/z = 419.1 [M+H]⁺, 1.508分。

【0953】

ステップ2: (R)-1-(3-シアノベンジル)-4-フルオロ-N-(9-メチル-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-b]アゼピン-7-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(第1溶出異性体)及び(S)-1-(3-シアノベンジル)-4-フルオロ-N-(9-メチル-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-b]アゼピン-7-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(第2溶出異性体)の調製

1-(3-シアノベンジル)-4-フルオロ-N-(9-メチル-8-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-b]アゼピン-7-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(65 mg、0.16 mmol)のラセミ化合物を、以下の条件: カラム: Chiralpak ID-2、5 µm、2×25 cm; 移動相A: ヘキサン、移動相B: EtOH; 流量: 16 mL/分; 勾配: 20分かけて60%のB~60%B; UV 254 & 220 nm; RT1: 12.92分; RT2: 16.60分; を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た:

【0954】

実施例152A（第1溶出異性体）： ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 8.44（dd， J = 4.8、1.6 Hz，1H），8.16（d， J = 4.4 Hz，1H），8.08（d， J = 7.6 Hz，1H），7.85–7.78（m，3H），7.64–7.58（m，2H），7.30–7.26（m，1H），5.42（s，2H），4.34–4.26（m，1H），3.35（s，3H），2.78–2.65（m，2H），2.43–2.25（m，2H）。LC-MS（方法F）： m/z = 419.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.070分。

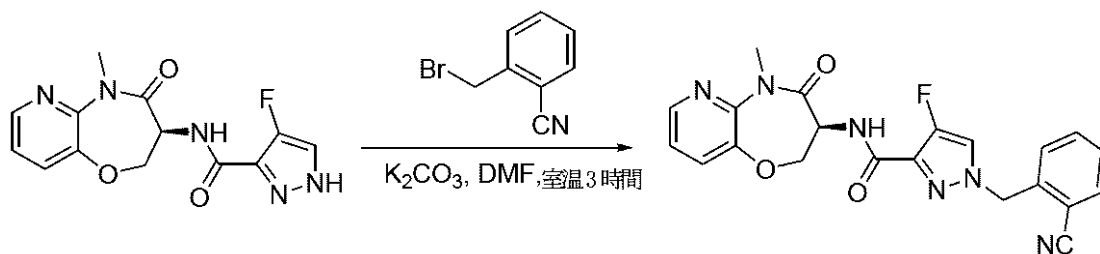
【0955】

実施例152B（第2溶出異性体）： ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 8.44（dd， J = 4.8、1.6 Hz，1H），8.16（d， J = 4.4 Hz，1H），8.08（d， J = 7.6 Hz，1H），7.85–7.78（m，3H），7.64–7.58（m，2H），7.30–7.26（m，1H），5.42（s，2H），4.34–4.26（m，1H），3.35（s，3H），2.78–2.64（m，2H），2.43–2.24（m，2H）。LC-MS（方法F）： m/z = 419.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.071分。

【0956】

実施例153：（S）-1-（2-シアノベンジル）-4-フルオロ-N-（5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロピリド[3，2-b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化270】



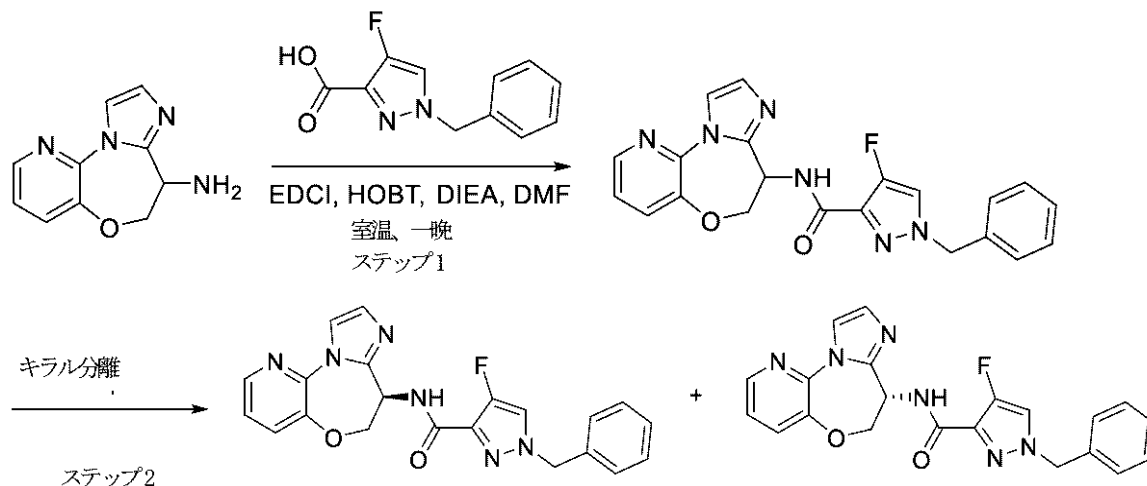
2-（ブロモメチル）ベンゾニトリル（39 mg、0.20 mmol）を、（S）-4-フルオロ-N-（5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロピリド[3，2-b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（50 mg、0.16 mmol）及び炭酸カリウム（68 mg、0.49 mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（4 mL）中の攪拌混合物に添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、水（5 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、真空下で乾燥した。残渣を、以下の条件：カラム：X Bridge Prep C18 OBDカラム 5 μm 、19×150 mm；移動相A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて25%のB～55%のB；254 nm；Rt：6.32分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（400 MHz， $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ ） δ 8.35（dd， J = 4.8、1.6 Hz，1H），7.88（d， J = 4.5 Hz，1H），7.83（dd， J = 7.7、1.3 Hz，1H），7.73–7.66（m，2H），7.56（td， J = 7.6、1.1 Hz，1H），7.38（d， J = 7.9 Hz，1H），7.32（dd， J = 8.0、4.8 Hz，1H），5.59（s，2H），5.01（dd， J = 11.5、7.2 Hz，1H），4.68（dd， J = 9.8、7.2 Hz，1H），4.50（dd， J = 11.5、9.9 Hz，1H），3.49（s，3H）。LC-MS（方法Q）：

$m/z = 421.3$ $[M+H]^+$ 、 1.201 分。

【0957】

実施例154A及び154B：(R)-1-ベンジル-N-(6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-7-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド及び(S)-1-ベンジル-N-(6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-7-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化271】



ステップ1：1-ベンジル-N-(6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-7-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、分取TLCによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、3/1)、表題化合物(16mg、33.0%)を白色固体として得た。LC-MS(方法S)： $m/z = 405.2$ $[M+H]^+$ 、0.954分。

【0958】

ステップ2：(S)-1-ベンジル-N-(6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-7-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(第1溶出異性体)及び(R)-1-ベンジル-N-(6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-7-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(第2溶出異性体)の調製

1-ベンジル-N-(6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-7-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(16mg、0.039mmol)のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRALPAK IC、5 μ m、2 $\times$ 25cm；移動相A：ヘキサン：DCM=5：1、移動相B：EtOH；流量：16mL/分；勾配：26分かけて50%のB $\sim$ 50%のB；UV254&220nm；RT1：3.96分；RT2：6.18分；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

【0959】

実施例154A(第1溶出異性体)： ^1H NMR (300 MHz, メタノール- d_4) δ 8.25–8.22 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.34–7.22 (m, 6H), 7.07 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.73–5.69 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.47–4.44 (m, 2H)。LC-MS(方法T)： $m/z = 405.2$

[M+H]⁺、1.063分。

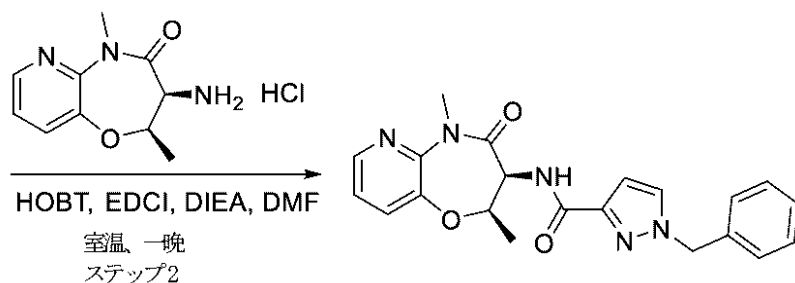
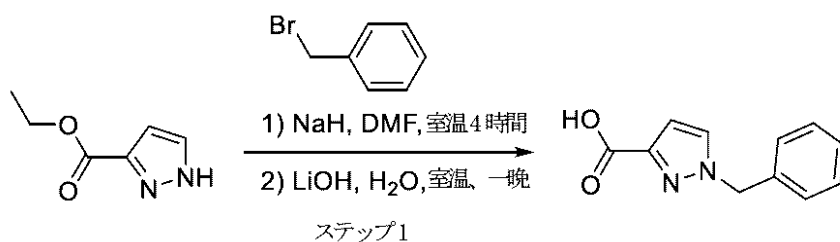
【0960】

実施例154B（第2溶出異性体）：¹H NMR（300 MHz，メタノール-d₄）δ 8.25–8.22（m，2H），7.70（d，J = 4.5 Hz，1H），7.61（dd，J = 8.1，1.5 Hz，1H），7.34–7.22（m，6H），7.07（d，J = 1.5 Hz，1H），5.73–5.69（m，1H），5.25（s，2H），4.47–4.44（m，2H）。LC-MS（方法T）：m/z = 405.2 [M+H]⁺、1.069分。

【0961】

実施例155：1-ベンジル-N-（（2R，3S）-2，5-ジメチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロピリド[3，2-b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化272】



ステップ1：1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

水素化ナトリウム（96 mg、4 mmol）を、1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（280 mg、2 mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中の攪拌混合物に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、続いて、（ブロモメチル）ベンゼン（340 mg、2 mmol）を添加した。さらに2時間攪拌後、反応混合物を水（5 mL）で希釈した。水酸化リチウム（96 mg、4 mmol）を添加し、得られる混合物を室温で一晩攪拌し、pHを塩酸（2 N、20 mL）によって6に調整し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム：X Bridge Shield RP18 OBDカラム、5 μm、19×150 mm；移動相A：水（0.1%ギ酸）、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて30%のB～55%のB；UV 254 & 220 nm；Rt：4.9分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物（220 mg、54.4%）を白色固体として得た。LC-MS（方法E）：m/z = 202.9 [M+H]⁺、0.855分。

【0962】

ステップ2：1-ベンジル-N-（（2R，3S）-2，5-ジメチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロピリド[3，2-b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge Shield RP18 OBDカラム、5 μm、19×150 mm；移動相A：水（0.1%ギ酸）、移動相B：ACN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて

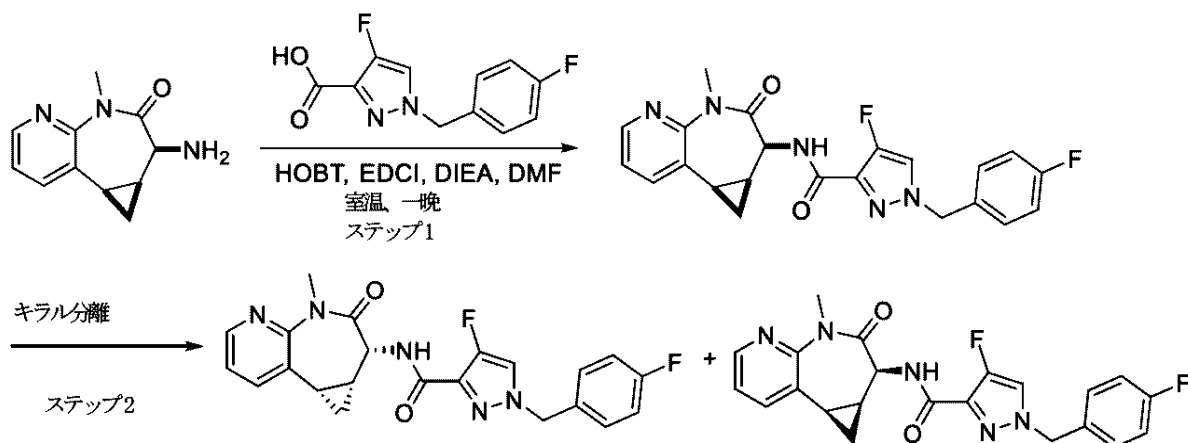
25%のB～75%のB；UV 254 & 220 nm；Rt：3.3分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 8.36（dd，J = 4.8、1.6 Hz，1H），7.97（d，J = 2.0 Hz，1H），7.76（dd，J = 8.0、1.6 Hz，1H），7.70（d，J = 6.4 Hz，1H），7.42–7.25（m，6H），6.70（d，J = 2.0 Hz，1H），5.46（s，2H），4.99–4.89（m，2H），3.40（s，3H），1.32（d，J = 6.0 Hz，3H）。LC-MS（方法V）：m/z = 392.1 [M+H]⁺、2.961分。

【0963】

10

実施例156A及び156B：4-フルオロ-1-（4-フルオロベンジル）-N-（（1aR，2R，8bS）-4-メチル-3-オキソ-1，1a，2，3，4，8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2，3-b]アゼピン-2-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド及び4-フルオロ-1-（4-フルオロベンジル）-N-（（1aS，2S，8bR）-4-メチル-3-オキソ-1，1a，2，3，4，8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2，3-b]アゼピン-2-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化273】



20

30

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、分取TLCによって精製して（メタノール／ジクロロメタン、1／20）、表題化合物を白色固体として得た。

【0964】

ラセミ化合物を、以下の条件：カラム：Chiralpak IC、2×25 cm、5 μm；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：19 mL／分；勾配：18.5分かけて35%のB～35%のB；UV 220 & 254 nm；Rt1：13.00；Rt2：15.67；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

【0965】

実施例156A（第1溶出異性体）：¹H NMR（400 MHz，CD₃OD-d₄）δ 8.35（dd，J = 4.8、2.0 Hz，1H），7.92（dd，J = 7.6、1.6 Hz，1H），7.77（d，J = 4.4 Hz，1H），7.38–7.35（m，2H），7.27（dd，J = 8.0、4.8 Hz，1H），7.14–7.07（m，2H），5.31（s，2H），4.63（s，1H），3.39（s，3H），2.28–2.22（m，1H），2.10–2.05（m，1H），1.27–1.20（m，1H），1.18–1.12（m，1H）。LC-MS（方法D）：m/z = 424.1 [M+H]⁺、1.658分。

40

【0966】

実施例156B（第2溶出異性体）：¹H NMR（400 MHz，CD₃OD-d₄）δ 8.35（dd，J = 4.8、2.0 Hz，1H），7.92（dd，J = 7.6、1.6 Hz，1H），7.77（d，J = 4.4 Hz，1H），7.38–7.35（m，2H），7.27（dd，J = 8.0、4.8 Hz，1H），7.14–7.07（m，2H），5.31（s，2H），4.63（s，1H），3.39（s，3H），2.28–2.22（m，1H），2.10–2.05（m，1H），1.27–1.20（m，1H），1.18–1.12（m，1H）。LC-MS（方法D）：m/z = 424.1 [M+H]⁺、1.658分。

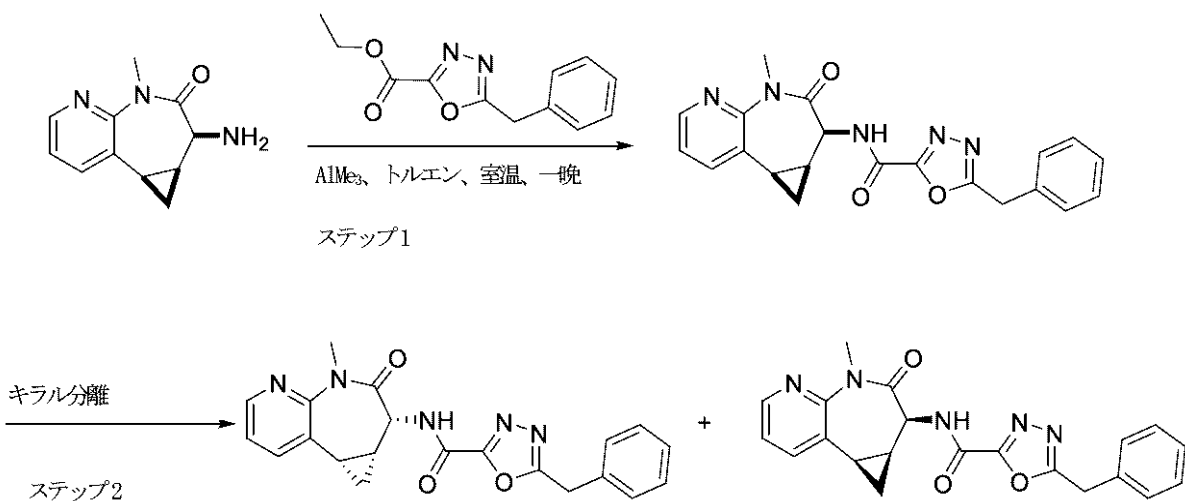
50

9.2 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.49–7.35 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.12–7.08 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.28–2.22 (m, 1H), 2.10–2.04 (m, 1H), 1.26–1.19 (m, 1H), 1.18–1.27 (m, 1H). LC-MS (方法D): $m/z = 424.1$ $[M+H]^+$, 1.664分。

【0967】

実施例157A及び157B: 5-ベンジル-N-((1aR, 2R, 8bS)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド及び5-ベンジル-N-((1aS, 2S, 8bR)-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

【化274】



実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製し(酢酸エチル/石油エーテル、1/1)、表題化合物を白色固体として得た。

【0968】

ラセミ化合物を、以下の条件: カラム: CHIRALPAK AS-H、2.0cm(内径)×25cm、5 μ m; 移動相A: ヘキサン、移動相B: EtOH; 流量: 16mL/分; 勾配: 16分かけて50%のB~50%のB; UV220&254nm; Rt1: 8.212; Rt2: 10.554; を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た:

【0969】

実施例157A(第1溶出異性体): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 4.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.37–7.27 (m, 6H), 4.42 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.31–2.26 (m, 1H), 2.07–1.96 (m, 1H), 1.23–1.08 (m, 2H). LC-MS (方法X): $m/z = 390.1$ $[M+H]^+$, 2.745分。

【0970】

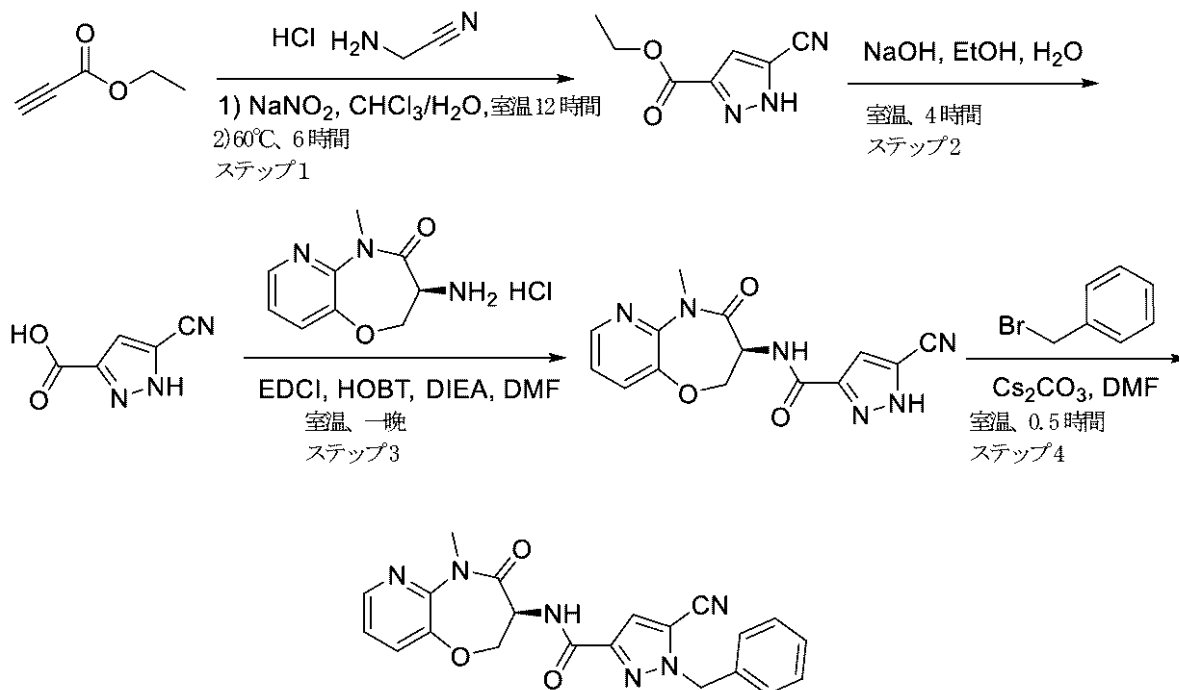
実施例157B(第2溶出異性体): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.39 (dd

, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.37–7.21 (m, 6H), 4.43 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.32–2.26 (m, 1H), 2.03–1.99 (m, 1H), 1.23–1.08 (m, 2H). LC-MS (方法D): $m/z = 390.1$ $[M+H]^+$, 1.533分。

【0971】

実施例158: (S)-1-ベンジル-5-シアノ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化275】



ステップ1: 5-シアノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルの調製

亜硝酸ナトリウム (10.56 g, 153 mmol) を、プロピオール酸エチル (5.00 g, 51.1 mmol) 及び2-アミノアセトニトリル塩酸塩 (9.44 g, 102 mmol) のクロロホルム (150 mL) 及び水 (5 mL) 中の混合物に添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌し、次いで、60℃に加熱し、さらに6時間攪拌した。室温に冷却後、得られた混合物を濾過した。濾液を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/9)、表題化合物 (2.90 g, 35%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法C): $m/z = 166.1$ $[M+H]^+$, 1.032分。

【0972】

ステップ2: 5-シアノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

水酸化ナトリウム水溶液 (2 M, 30 mL, 60 mmol) を、5-シアノ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル (1.5 g, 9.09 mmol) のエタノール (25 mL) 中の混合物に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。減圧下でエタノールを除去した後、溶液のpH値を水性塩酸 (1 M, 100 mL, 100 mmol) によって3~4に調整した。得られた溶液を酢酸エチル (3×50 mL) によって抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、高真空下で濃縮して、表題化合物 (400 mg, 粗製) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 14.89 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.15 (s, 1H)。

【0973】

ステップ3：(S)-5-シアノ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し(酢酸エチル/石油エーテル、1/1)、表題化合物(180mg、53%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法S)： $m/z = 313.2$ $[M+H]^+$ 、0.749分。

【0974】

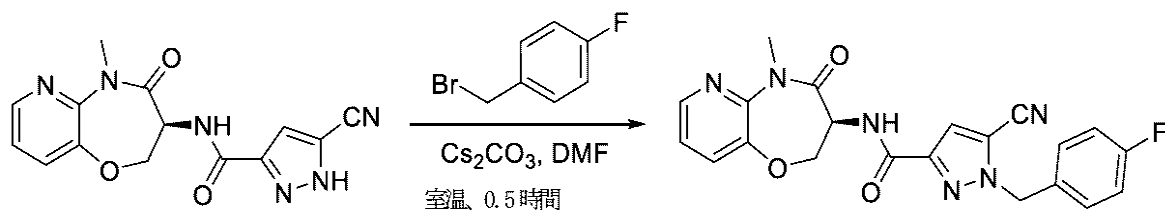
ステップ4：((S)-1-ベンジル-5-シアノ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

炭酸セシウム(80mg、0.25mmol)を、(S)-5-シアノ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(60mg、0.19mmol)及び(ブロモメチル)ベンゼン(39mg、0.23mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の混合物に添加した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌し、水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム、XBridge Shield RP18 OBD、5 μ m、19×150mm；移動相A：水(0.1%ギ酸)；移動相B：MeCN；流量：20mL/分；勾配：7分かけて20%のB～45%のB；UV254&220nm；Rt：7分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 4H), 7.28-7.22 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 1H), 3.35 (s, 3H)。LC-MS(方法T)： $m/z = 403.2$ $[M+H]^+$ 、1.412分。

【0975】

実施例159：(S)-5-シアノ-1-(4-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化276】



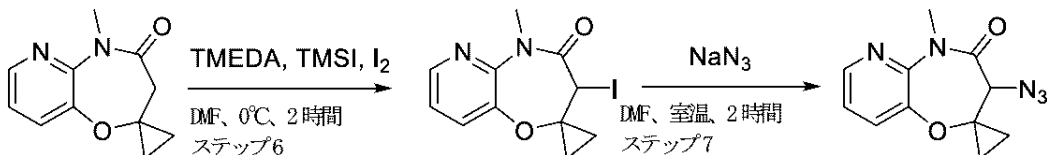
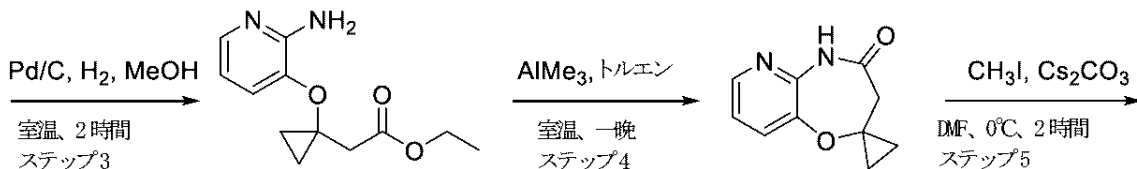
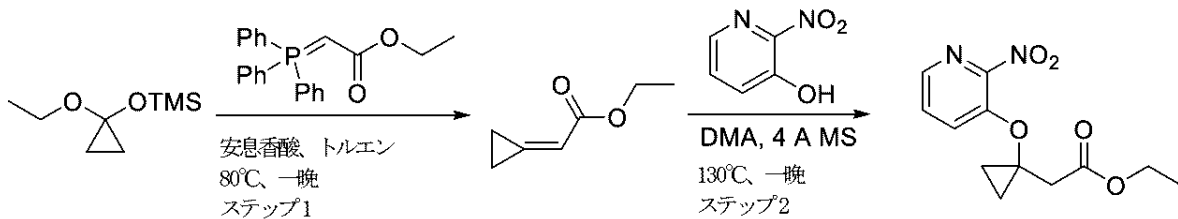
実施例158、ステップ4に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XBridge Shield RP18 OBD、5 μ m、19×150mm；移動相A：水(10mmol/L NH_4HCO_3)；相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：12分かけて35%のB～60%のB；UV254&220nm；Rt：6.5分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た： ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 2H

), 5.64 (s, 2H), 4.90–4.84 (m, 1H), 4.72–4.67 (m, 1H), 4.54–4.50 (m, 1H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (方法T): $m/z = 421.1$ $[M+H]^+$, 1.433分。

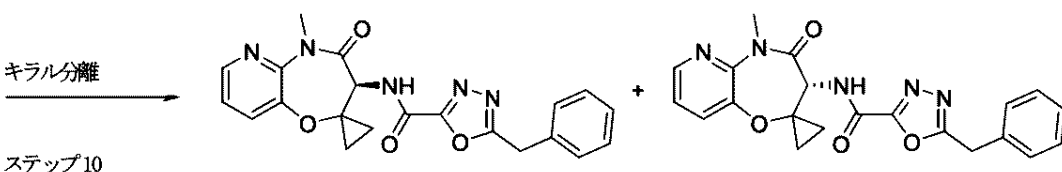
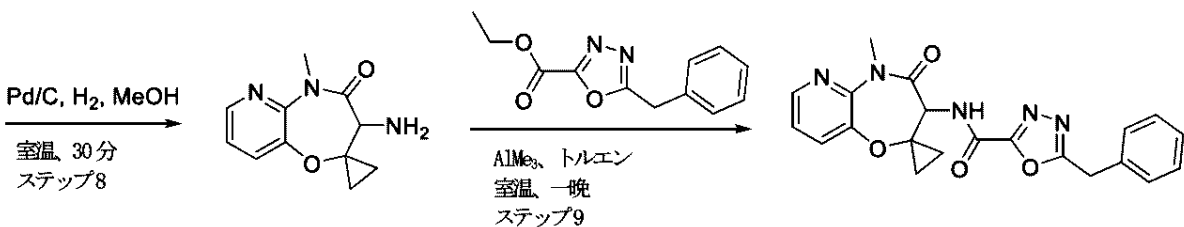
【0976】

実施例160A及び160B: (S)-5-ベンジル-N-(5'-メチル-4'-オキソ-4', 5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン]-3'-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド及び(R)-5-ベンジル-N-(5'-メチル-4'-オキソ-4', 5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン]-3'-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

【化277】



【化278】



ステップ1: 2-シクロプロピリデン酢酸エチルの調製

2-(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸エチル(52g、149.42mmol)を、(1-エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン(20g、114.94mmol)及び安息香酸(1.83g、14.95mmol)のトルエン(150mL)中の混合物に添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下、80℃で一晩攪拌した。室温に冷却後、

10

20

30

40

50

反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（ジクロロメタン／石油エーテル、1／1）、表題化合物（2.1 g、14%）を無色油として得た。LC-MS（方法S）： $m/z = 127.2$ [M+H]⁺、0.886分。

【0977】

ステップ2：2-（1-（（2-ニトロピリジン-3-イル）オキシ）シクロプロピル）酢酸エチルの調製

2-ニトロピリジン-3-オール（3.36 g、24.00 mmol）を、2-シクロプロピリデン酢酸エチル（1.00 g、7.93 mmol）及び分子篩4 Å（2.80 g）のジメチルアセトアミド（40 mL）中の混合物に添加した。反応混合物を、窒素雰囲気下、130℃で一晩撹拌した。室温に冷却後、混合物をジエチルエーテル（150 mL）で希釈し、水性水酸化ナトリウム（0.2 M、3×200 mL）で洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（ジクロロメタン／石油エーテル、2／1）、表題化合物（450 mg、21%）を黄色油として得た。LC-MS（方法S）： $m/z = 267.2$ [M+H]⁺、0.935分。

【0978】

ステップ3：2-（1-（（2-アミノピリジン-3-イル）オキシ）シクロプロピル）酢酸エチルの調製

2-（1-（（2-ニトロピリジン-3-イル）オキシ）シクロプロピル）酢酸エチル（800 mg、3.00 mmol）のメタノール（30 mL）中の混合物を、水素雰囲気下（2～3気圧）、パラジウム担持炭素（10%、80 mg）の存在下で水素化に供した。反応混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を、Celiteを通して濾過し、濾液を高真空下で濃縮して、表題化合物（650 mg、92%）を黄色油として得た。LC-MS（方法S）： $m/z = 237.1$ [M+H]⁺、0.587分。

【0979】

ステップ4：3'-H-スピロ [シクロプロパン-1, 2'-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン] -4' (5'H) -オンの調製

トリメチルアルミニウムのトルエン溶液（2 M、5.3 mL、10.55 mmol）を、2-（1-（（2-アミノピリジン-3-イル）オキシ）シクロプロピル）酢酸エチル（500 mg、2.11 mmol）のトルエン（50 mL）中の撹拌混合物に滴加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、水（50 mL）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／3）、表題化合物（290 mg、72%）を黄色油として得た。LC-MS（方法S）： $m/z = 191.1$ [M+H]⁺、0.704分。

【0980】

ステップ5：5'-メチル-3'-H-スピロ [シクロプロパン-1, 2'-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン] -4' (5'H) -オンの調製

ヨードメタン（178 mg、1.26 mmol）を、3'-H-スピロ [シクロプロパン-1, 2'-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン] -4' (5'H) -オン（200 mg、1.05 mmol）及び炭酸セシウム（341 mg、1.05 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）中の撹拌混合物に滴加した。反応混合物を0℃で2時間撹拌し、水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、3／17）、表題化合物（150 mg、69%）を白色固体として得た。LC-MS（方法S）： $m/z = 205.1$ [M+H]⁺、0.767分。

【0981】

ステップ6：3'-ヨード-5'-メチル-3'-H-スピロ [シクロプロパン-1, 2

10

20

30

40

50

’-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン] - 4’ (5’ H) - オンの調製

N, N, N’, N’-テトラメチルエチレンジアミン (0.49 g、4.25 mmol) を、5’-メチル-3’H-スピロ [シクロプロパン-1, 2’-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン] - 4’ (5’ H) - オン (0.18 g、0.85 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 中の混合物に 0℃ で添加し、続いて、ヨードトリメチルシラン (1.70 g、8.50 mmol) を 20 分かけて滴加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、次いで、ヨウ素 (0.32 g、1.25 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液を混合物に添加した。反応混合物を 0℃ でさらに 1 時間攪拌し、水性チオ硫酸ナトリウム (5%, 20 mL) の添加によってクエンチし、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物 (280 mg、粗製) を黄色油として得た。LC-MS (方法 C) : m/z = 330.8 [M+H]⁺、0.946 分。

10

【0982】

ステップ 7 : 3’-アジド-5’-メチル-3’H-スピロ [シクロプロパン-1, 2’-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン] - 4’ (5’ H) - オンの調製

アジ化ナトリウム (109 mg、1.68 mmol) を、3’-ヨード-5’-メチル-3’H-スピロ [シクロプロパン-1, 2’-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン] - 4’ (5’ H) - オン (280 mg、0.84 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の混合物に添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、水 (40 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、分取 TLC によって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/2)、表題化合物 (70 mg、33%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法 C) : m/z = 246.0 [M+H]⁺、0.925 分。

20

【0983】

ステップ 8 : 3’-アミノ-5’-メチル-3’H-スピロ [シクロプロパン-1, 2’-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン] - 4’ (5’ H) - オンの調製

3’-アジド-5’-メチル-3’H-スピロ [シクロプロパン-1, 2’-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン] - 4’ (5’ H) - オン (70 mg、0.28 mmol) のメタノール (10 mL) 中の混合物を、水素雰囲気下 (2~3 気圧)、パラジウム担持炭素 (10%, 10 mg) の存在下で水素化した。室温で 30 分間攪拌後、反応混合物を、Celite を通して濾過し、濾液を真空下で濃縮し、表題化合物 (50 mg、78%) を白色固体として得た。LC-MS (方法 S) : m/z = 220.2 [M+H]⁺、0.690 分。

30

【0984】

ステップ 9 : 5-ベンジル-N- (5’-メチル-4’-オキソ-4’, 5’-ジヒドロ-3’H-スピロ [シクロプロパン-1, 2’-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン] - 3’-イル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミドの調製

実施例 54 に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、分取 TLC によって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/1)、表題化合物 (42 mg、45%) を白色固体として得た。LC-MS (方法 S) : m/z = 406.0 [M+H]⁺、1.024 分。

40

【0985】

ステップ 10 : (S) - 5-ベンジル-N- (5’-メチル-4’-オキソ-4’, 5’-ジヒドロ-3’H-スピロ [シクロプロパン-1, 2’-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン] - 3’-イル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド及び (R) - 5-ベンジル-N- (5’-メチル-4’-オキソ-4’, 5’-ジヒドロ-3’H-スピロ [シクロプロパン-1, 2’-ピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン] - 3’-イル) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミドの調製

50

5-ベンジル-N-(5'-メチル-4'-オキソ-4', 5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン]-3'-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(42mg、0.10mmol)のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRALPAK IA、2.12×15cm、5μm；移動相A：ヘキサン、移動相B：IPA；流量：20mL/分；勾配：14分かけて50%のB～50%のB；UV254&220nm；RT1：12.359；RT2：20.087；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

【0986】

実施例160A(第1溶出異性体)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 4.8、1.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 6H), 5.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.36-1.28 (m, 1H), 1.16-1.02 (m, 1H), 1.00-0.94 (m, 1H), 0.58-0.50 (m, 1H). LC-MS (方法V)：m/z = 406.1 [M+H]⁺、2.745分。

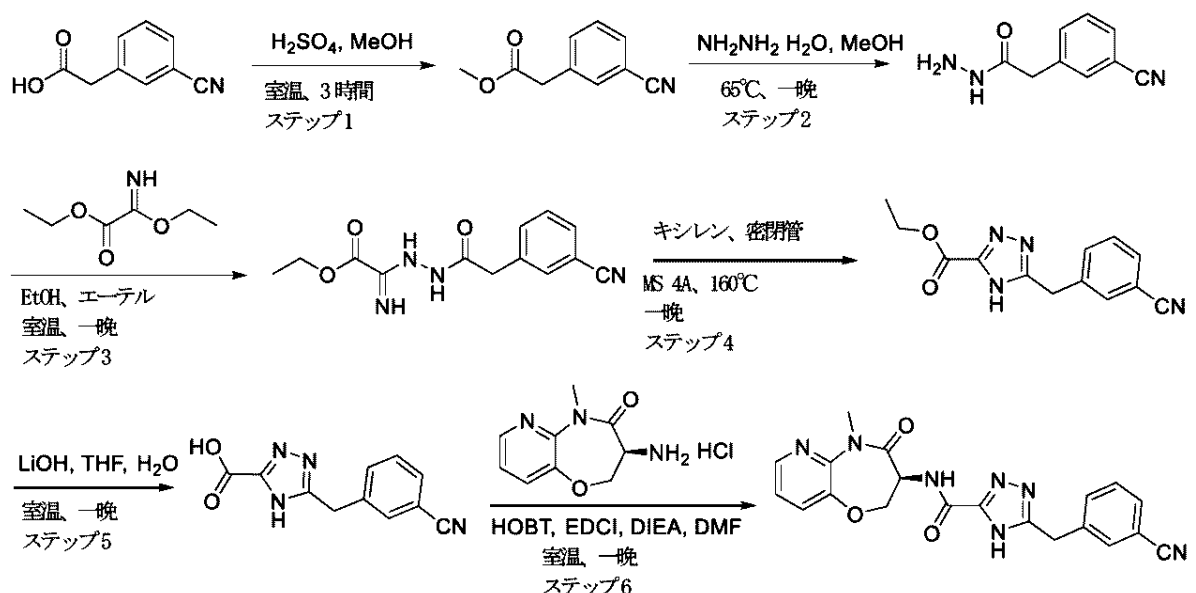
【0987】

実施例160B(第2溶出異性体)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 4.8、1.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 6H), 5.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.16-1.03 (m, 1H), 1.00-0.94 (m, 1H), 0.58-0.50 (m, 1H). LC-MS (方法D)：m/z = 406.1 [M+H]⁺、1.652分。

【0988】

実施例161：(S)-5-(3-シアノベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化279】



10

20

30

40

50

3時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を水(40 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×60 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物(3.30 g、87%)を無色油として得た。LC-MS(方法S): $m/z = 176.2$ $[M+H]^+$ 、0.504分。

【0989】

ステップ2: 2-(3-シアノフェニル)アセトヒドラジドの調製

ヒドラジン水和物(80%、3.3 mL、85.0 mmol)を、2-(3-シアノフェニル)酢酸メチルのメタノール(50 mL)中の混合物に添加した。反応混合物を65℃で一晩攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を水(40 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、粗製表題化合物(2.4 g、80%)を白色固体として得た。LC-MS(方法S): $m/z = 176.2$ $[M+H]^+$ 、0.506分。

10

【0990】

ステップ3: 2-(2-(2-(3-シアノフェニル)アセチル)ヒドラジニル)-2-イミノ酢酸エチルの調製

2-エトキシ-2-イミノ酢酸エチル(1.82 g、12.6 mmol)を、2-(3-シアノフェニル)アセトヒドラジド(2.0 g、11.5 mmol)のエタノール(20 mL)及びジエチルエーテル(60 mL)中の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。白色固体を濾過によって収集し、ジエチルエーテルによって濯ぎ、表題化合物(2.88 g、92%)を白色固体として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 275.1$ $[M+H]^+$ 、0.913分。

20

【0991】

ステップ4: 5-(3-シアノベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルの調製

分子篩4 Å(50 mg)を、2-(2-(2-(3-シアノフェニル)-アセチル)ヒドラジニル)-2-イミノ酢酸エチル(1.0 g、3.65 mmol)のキシレン(10 mL)中の混合物に添加した。反応混合物を密閉管において160℃で一晩攪拌し、高真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/1)、表題化合物(500 mg、54%)を白色固体として得た。LC-MS(方法S): $m/z = 257.2$ $[M+H]^+$ 、0.767分。

30

【0992】

ステップ5: 5-(3-シアノベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸の調製

水酸化リチウム(94 mg、4.0 mmol)の水(5 mL)溶液を、5-(3-シアノベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル(500 mg、2.0 mmol)のテトラヒドロフラン(15 mL)溶液に添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。減圧下でテトラヒドロフランを除去した後、得られた溶液を、水性塩酸(1 N、10 mL)によってpH=7に調整し、酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物(430 mg、粗製)を白色固体として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 229.1$ $[M+H]^+$ 、0.816分。

40

【0993】

ステップ6: (S)-5-(3-シアノベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: XBridge C18 OBD分取カラム、100 Å、5 μm、19 mm×250 mm; 移動相A: 水(0.1%ギ酸)、移動相B: ACN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて20%のB~45%のB; UV 254 & 220 nm; Rt: 7分; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d

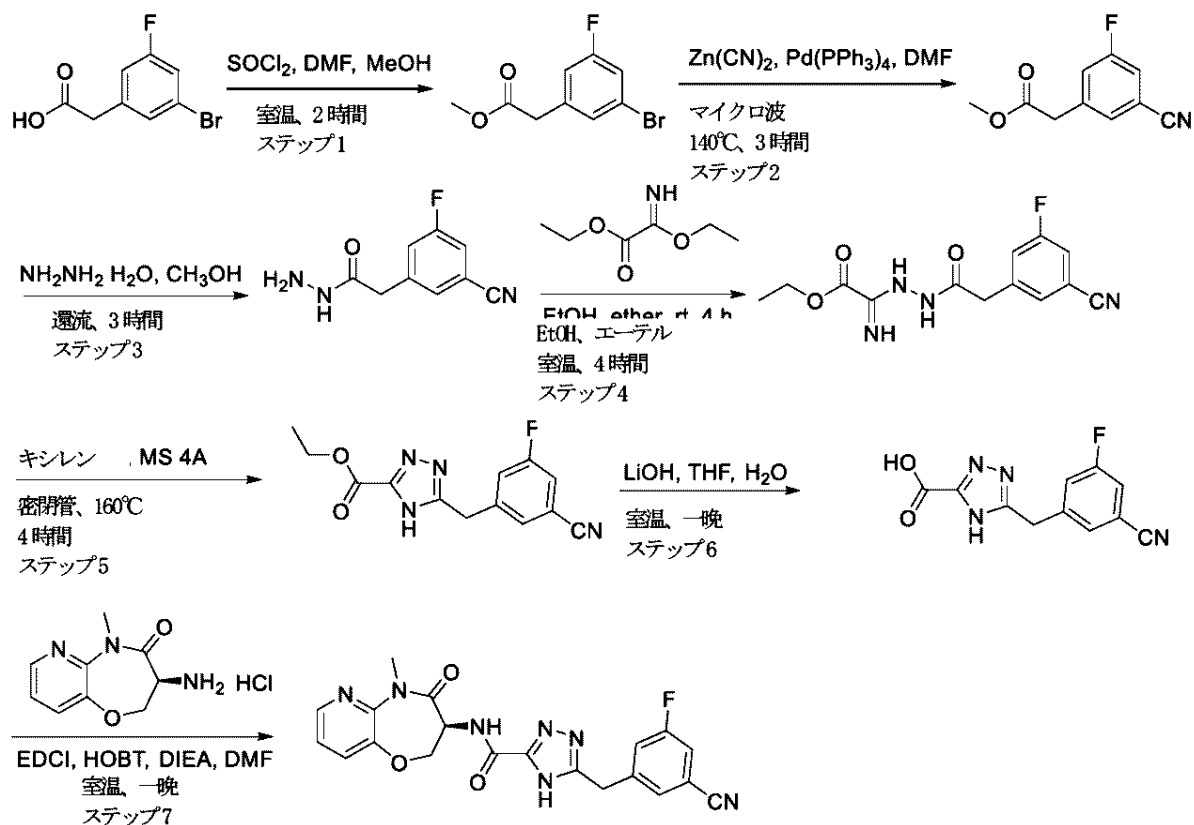
50

6) δ 14.53 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (dd, $J = 4.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.79–7.69 (m, 3H), 7.64–7.61 (m, 1H), 7.58–7.53 (m, 1H), 7.36–7.32 (m, 1H), 4.90–4.82 (m, 1H), 4.75–4.69 (m, 1H), 4.55–4.49 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (方法T): $m/z = 404.2$ $[M+H]^+$, 1.095分。

【0994】

実施例162: (S)-5-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化280】



ステップ1: 2-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)酢酸メチルの調製

塩化チオニル (4.26 g, 35.8 mmol) を、メチル 2-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)酢酸 (2.6 g, 11.93 mmol) のメタノール (30 mL) 中の攪拌混合物に滴加し、続いて、N,N-ジメチルホルムアミド (2 滴) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、高真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/8)、表題化合物 (2.79 g, 92.2%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法S): $m/z = 247.1$ $[M+H]^+$, 1.079 分。

【0995】

ステップ2: 2-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)酢酸メチルの調製

テトラキス (トリフェニルホスファニル) パラジウム (1.2 g, 1.05 mmol) を、2-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)酢酸メチル (2.6 g, 10.5 mmol) 及びジシアノ亜鉛 (1.64 g, 14.17 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の混合物に窒素雰囲気下で添加した。反応混合物をマイクロ波によって 140°C で加熱し、3 時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/10

)、表題化合物(1.12 g、54%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 194$ $[M+H]^+$ 、0.914分。

【0996】

ステップ3: 2-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)アセトヒドラジドの調製

ヒドラジン水和物(1.45 g、29 mmol)を、2-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)酢酸メチル(1.12 g、5.80 mmol)のメタノール(20 mL)中の混合物に添加した。得られた混合物を加熱還流し、3時間攪拌し、高真空下で濃縮した。残渣を水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、3/1)、表題化合物(0.92 g、82.2%)を白色固体として得た。LC-MS(方法S): $m/z = 194$ $[M+H]^+$ 、0.30分。

10

【0997】

ステップ4: 2-(2-(2-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)アセチル)ヒドラジニル)-2-イミノ酢酸エチルの調製

2-エトキシ-2-イミノ酢酸エチル(692 mg、4.77 mmol)を、2-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)アセトヒドラジド(910 mg、4.77 mmol)のエタノール(5 mL)及びジエチルエーテル(15 mL)中の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。固体を濾過によって収集し、高真空下で乾燥して、表題化合物(160 mg、80.8%)を白色固体として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 293$ $[M+H]^+$ 、0.727分。

20

【0998】

ステップ5: 5-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルの調製

2-(2-(2-(3-シアノ-5-フルオロフェニル)アセチル)ヒドラジニル)-2-イミノ酢酸エチル(1 g、3.42 mmol)及び4 Å分子篩のキシレン(20 mL)中の混合物を160℃で4時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物高真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(酢酸エチル/石油エーテル、1/1)、表題化合物(0.75 g、79.5%)を白色固体として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 275.0$ $[M+H]^+$ 、0.811分。

30

【0999】

ステップ6: 5-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸の調製

水酸化リチウム(79.2 mg、3.3 mmol)を、5-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル(140 mg、0.78 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)及び水(3 mL)中の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。減圧下でテトラヒドロフランを除去した後、得られた溶液を、水性塩酸(1 M、20 mL、20 mmol)によってpH=6に調整し、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物(250 mg、粗製)を黄色固体として得た。LC-MS(方法C): $m/z = 247.0$ $[M+H]^+$ 、0.633分。

40

【1000】

ステップ7: (S)-5-(3-シアノ-5-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: Xbridge Prep C18、19×150 mm、5 μm; 移動相: 相A: 水(10 mmol/L NH_4HCO_3); 相B: MeCN(12分かけて20%~80%); 検出器: UV220&254 nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た

50

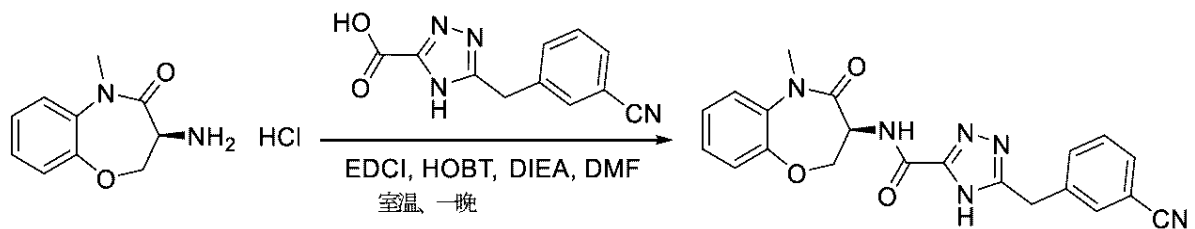
: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 14.37 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 4.8、1.5 Hz, 1H), 7.77–7.67 (m, 3H), 7.59–7.55 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 4.91–4.71 (m, 2H), 4.45–4.48 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.36 (s, 3H). LC-MS (方法D): m/z = 422.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1.367分。

【1001】

実施例163: (S)-5-(3-シアノベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4

10

【化281】



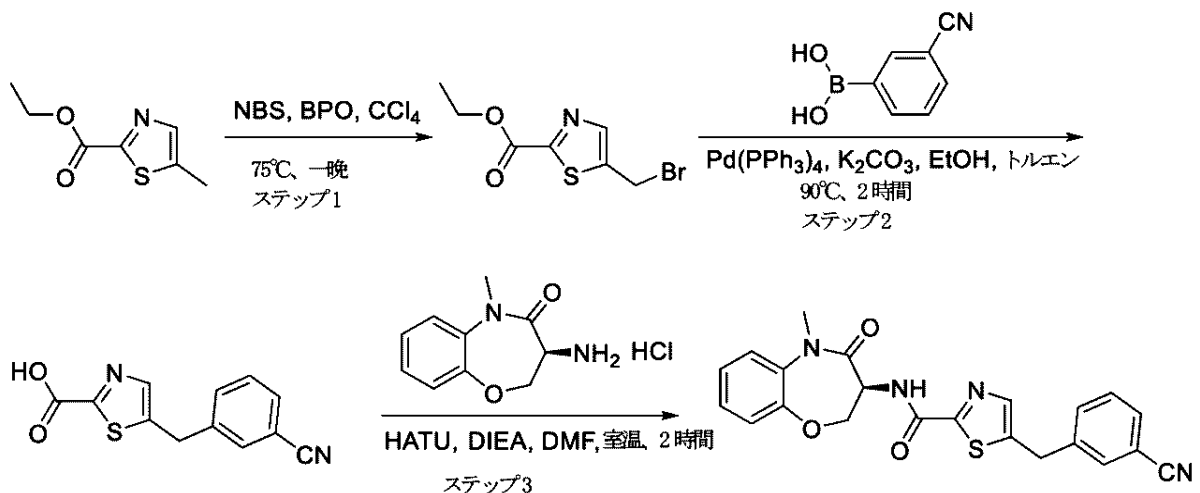
アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: SunFire Prep C18 OBD カラム 19×150mm 5 μ m 10nm; 移動相A: 水 (10mmol/L NH_4HCO_3), 移動相B: ACN; 流量: 20mL/分; 勾配: 7分にて25%のB~75%のB; UV 254 & 220nm; Rt: 6.34分; を用いて分取HPLCによって精製した: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 1H), 7.78–7.73 (m, 2H), 7.64–7.61 (m, 1H), 7.57–7.49 (m, 2H), 7.36–7.22 (m, 3H), 4.87–4.79 (m, 1H), 4.62–4.56 (m, 1H), 4.44–4.38 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.32 (s, 3H). LCMS (方法D): m/z = 403.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1.367分。

20

【1002】

実施例164: (S)-5-(3-シアノベンジル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)チアゾール-2-カルボキサミド

【化282】



40

ステップ1: 5-(プロモメチル)チアゾール-2カルボン酸エチルの調製

50

過酸化ベンゾイル（6 mg、0.02 mmol）を、5-メチルチアゾール-2-カルボン酸エチル（420 mg、2.45 mmol）及びN-ブロモスクシンイミド（459 mg、2.58 mmol）の四塩化炭素（6 mL）中の混合物に添加した。得られた混合物を窒素雰囲気下75℃で一晩攪拌し、水（20 mL）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／2）、表題化合物（300 mg、48.8%）を黄色固体として得た。LC-MS（方法S）： $m/z = 252.3 [M+H]^+$ 、0.928分。

【1003】

ステップ2：5-（3-シアノベンジル）チアゾール-2-カルボン酸の調製

10

テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（28 mg、0.02 mmol）を、5-（ブロモメチル）チアゾール-2-カルボン酸エチル（300 mg、1.20 mmol）、（3-シアノフェニル）ボロン酸（194 mg、1.32 mmol）及び炭酸カリウム（190 mg、1.37 mmol）のトルエン／エタノール（5 mL／5 mL）中の混合物に窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を90℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を水（30 mL）で希釈し、得られた溶液のpH値を、水性塩酸（1 M、50 mL、50 mmol）によって3に調整し、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（メタノール／ジクロロメタン、1／10）、表題化合物（100 mg、34.1%）を黄色油として得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 245.2 [M+H]^+$ 、1.208分。

20

【1004】

ステップ3：（S）-5-（3-シアノベンジル）-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）チアゾール-2-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Bを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、5 µm、19×150 mm；移動相A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：ACN；流量：20 mL／分；勾配：7分かけて25%のB～65%のB；UV 254 & 220 nm；Rt：6.5分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た： ^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.82（d, $J = 8.0$ Hz, 1H）, 7.93–7.90（m, 1H）, 7.84–7.80（m, 1H）, 7.78–7.71（m, 1H）, 7.70–7.63（m, 1H）, 7.62–7.44（m, 2H）, 7.40–7.20（m, 3H）, 4.88–4.75（m, 1H）, 4.73–4.60（m, 1H）, 4.48–4.37（m, 1H）, 4.34（s, 2H）, 3.30（s, 3H）。LC-MS（方法V）： $m/z = 419.2 [M+H]^+$ 、3.361分。

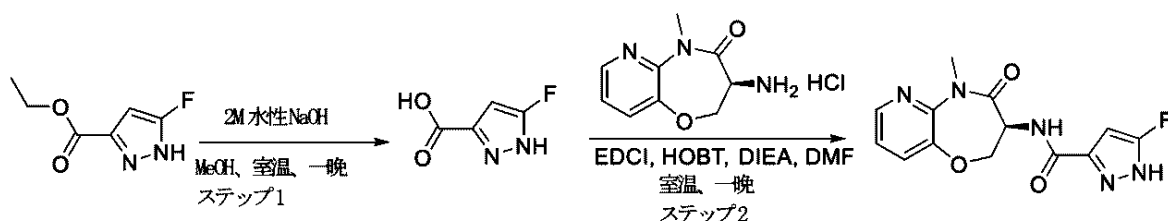
30

【1005】

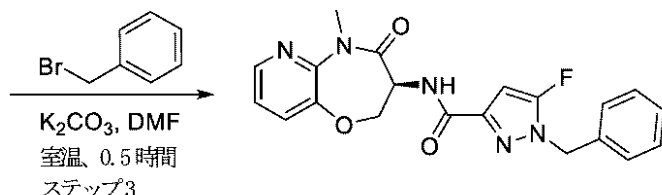
実施例165：（S）-1-ベンジル-5-フルオロ-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

40

【化283】



【化 2 8 4】



ステップ 1：5-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸の調製

水酸化ナトリウムの溶液（2 M、0.63 mL、1.26 mmol）を、5-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル（100 mg、0.63 mmol）のメタノール（5 mL）中の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。減圧下でメタノールを除去した後、得られた溶液を水性塩酸（1 N、2 mL）によって pH = 5 に調整し、酢酸エチル（3 × 30 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物（80 mg、97%）を白色固体として得た。 ^1H NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ） δ 13.67（s, 1H）, δ 13.49（s, 1H）, δ 6.47（dd, J = 6.3、2.2 Hz, 1H）。

【1006】

ステップ 2：（S）-5-フルオロ-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順 C を使用して得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し（メタノール/ジクロロメタン、1/10）、表題化合物（100 mg、56.8%）を白色固体として得た。LC-MS（方法 E）： m/z = 306.1 [M+H] $^+$ 、0.898 分。

【1007】

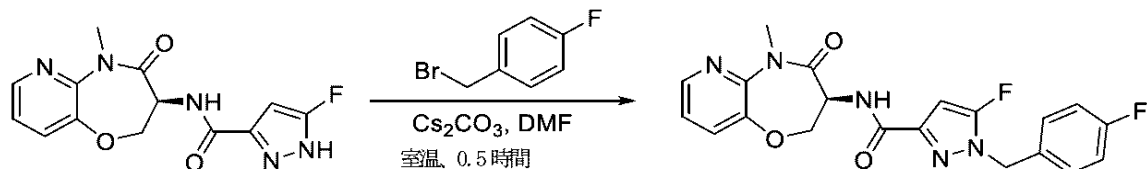
ステップ 3：（S）-1-ベンジル-5-フルオロ-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

実施例 158、ステップ 4 に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム、X Bridge Prep C18 OBD カラム、5 μ m、19 × 150 mm；移動相：相 A：水（0.05% TFA）、相 B：MeCN；流量：20 mL/分；勾配：7 分にて 25% の B ~ 55% の B；検出器、UV 254 & 220 nm；を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た： ^1H NMR（300 MHz, CD $_3$ OD- d_4 ） δ 8.30（dd, J = 4.7、1.6 Hz, 1H）, 7.63（dd, J = 8.0、1.6 Hz, 1H）, 7.40-7.20（m, 6H）, 6.27（d, J = 5.6 Hz, 1H）, 5.30（s, 2H）, 4.96（dd, J = 11.6、7.2 Hz, 1H）, 4.62（dd, J = 9.8、7.2 Hz, 1H）, 4.46（dd, J = 11.6、9.8 Hz, 1H）, 3.44（s, 3H）。LC-MS（方法 D）： m/z = 396.1 [M+H] $^+$ 、1.659 分。

【1008】

実施例 166：（S）-5-フルオロ-1-（4-フルオロベンジル）-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 285】

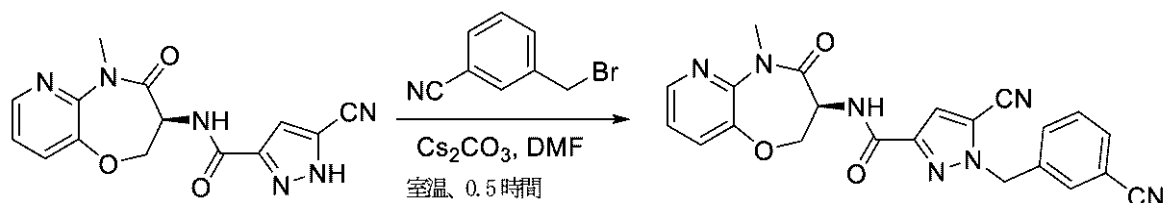


実施例 158、ステップ 4 に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム、X Bridge Prep C18 OBD カラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm；移動相 A：水（0.05% TFA）、移動相 B：MeCN；流量：20 mL/分；勾配：7 分かけて 5% の B $\sim$ 55% の B；検出器、UV 254 & 220 nm；を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た：¹H NMR（300 MHz, CD₃OD-d₄） δ 8.30（dd, J = 4.8、1.6 Hz, 1H），7.63（dd, J = 8.0、1.6 Hz, 1H），7.33–7.25（m, 3H），7.14–7.01（m, 2H），6.27（d, J = 5.6 Hz, 1H），5.29（s, 2H），4.96（dd, J = 11.5、7.2 Hz, 1H），4.62（dd, J = 9.8、7.2 Hz, 1H），4.46（dd, J = 11.5、9.8 Hz, 1H），3.44（s, 3H）。LC-MS（方法 D）：m/z = 414.1 [M+H]⁺、1.667 分。

【1009】

実施例 167：（S）-5-シアノ-1-（3-シアノベンジル）-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 286】

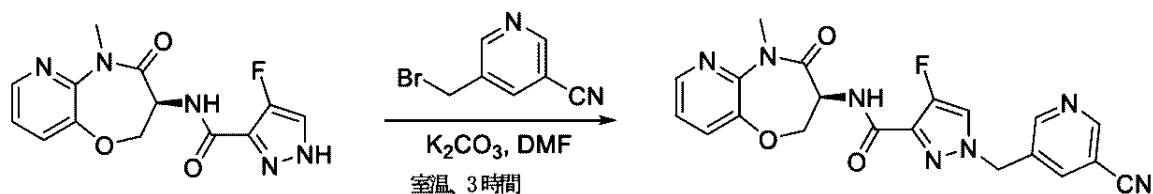


実施例 158、ステップ 4 に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge Shield RP18 OBD、5 μ m、19 $\times$ 150 mm；移動相 A：水（10 mmol/L NH₄HCO₃）；移動相 B：MeCN；流量：20 mL/分；勾配：7 分かけて 25% の B $\sim$ 55% の B；UV 254 & 220 nm；Rt：6.32 分；を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た：¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 8.67（d, J = 7.9 Hz, 1H），8.36（dd, J = 4.7、1.6 Hz, 1H），7.87–7.82（m, 1H），7.80–7.75（m, 1H），7.69（dd, J = 8.0、1.6 Hz, 1H），7.65–7.58（m, 2H），7.52–7.58（m, 1H），7.35–7.28（m, 1H），5.73（s, 2H），4.90–4.81（m, 1H），4.72–4.63（m, 1H），4.54–4.47（m, 1H），3.35（s, 3H）。LC-MS（方法 T）：m/z = 428.1 [M+H]⁺、1.320 分。

【1010】

実施例 168：（S）-1-（（5-シアノピリジン-3-イル）メチル）-4-フルオロ-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 2 8 7】

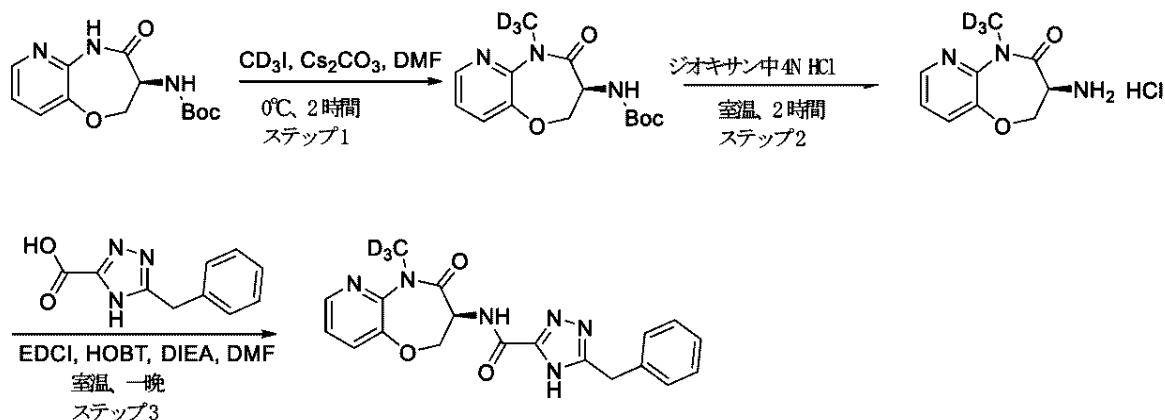


5-(ブロモメチル)ニコチノニトリル(35mg、0.18mmol)を、(S)-4-フルオロ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(45mg、0.15mmol)及び炭酸カリウム(62mg、0.45mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)中の攪拌混合物中に添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。実施例158、ステップ4に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XBridge Shield RP18 OBDカラム、5μm、19×150mm；移動相A：水(10mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：ACN；流量：20mL/分；勾配：7分かけて35%のB～50%のB；UV 254&220nm；Rt：6.5分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 4.8、1.6 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0、1.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0、4.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.02 (dd, J = 11.5、7.2 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 9.9、7.2 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 11.5、9.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H)。LC-MS (方法D)：m/z = 422.0 [M+H]⁺、1.328分。

【1011】

実施例169：(S)-5-ベンジル-N-(5-トリジュウテリオメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化 2 8 8】



ステップ1：(5-トリジュウテリオメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)カルバミン酸(S)-tert-ブチルの調製

10

20

30

40

50

重水素化ヨードメタン (233.5 mg、1.61 mmol) を、4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イルカルバミン酸 (S)-tert-ブチル (450 mg、1.61 mmol) 及び炭酸セシウム (629.2 mg、1.93 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の攪拌混合物に0℃で添加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物 (360 mg、75.5%) を白色固体として得た。LC-MS (方法E) : m/z = 297.2 [M+H]⁺、0.903分。

【1012】

10

ステップ2: (S)-3-アミノ-5-トリジュウテリオメチル-2, 3-ジヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H)-オン塩酸塩の調製

(5-トリジュウテリオメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル) カルバミン酸 (S)-tert-ブチル (200 mg、0.68 mmol) を塩酸塩の1, 4-ジオキサン溶液 (4 M、5 mL、20 mmol) に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、真空下で濃縮して、表題化合物 (140 mg、粗製) を白色固体として得た。LC-MS (方法E) : m/z = 197.1 [M+H]⁺、0.761分。

【1013】

ステップ3: (S)-5-ベンジル-N-(5-トリジュウテリオメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-b] [1, 4] オキサゼピン-3-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

20

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム、XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μm、19×150 mm; 移動相A: 水 (10 mmol/L NH₄CO₃)、移動相B: MeCN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 7分かけて25%のB~50%のB; 検出器、UV 254 & 220 nm; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.33 (dd, J = 4.8、1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0、1.6 Hz, 1H), 7.38-7.22 (m, 6H), 5.02 (dd, J = 11.6、7.2 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 9.9、7.2 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 11.5、9.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H). LC-MS (方法D) : m/z = 382.1 [M+H]⁺、1.371分。

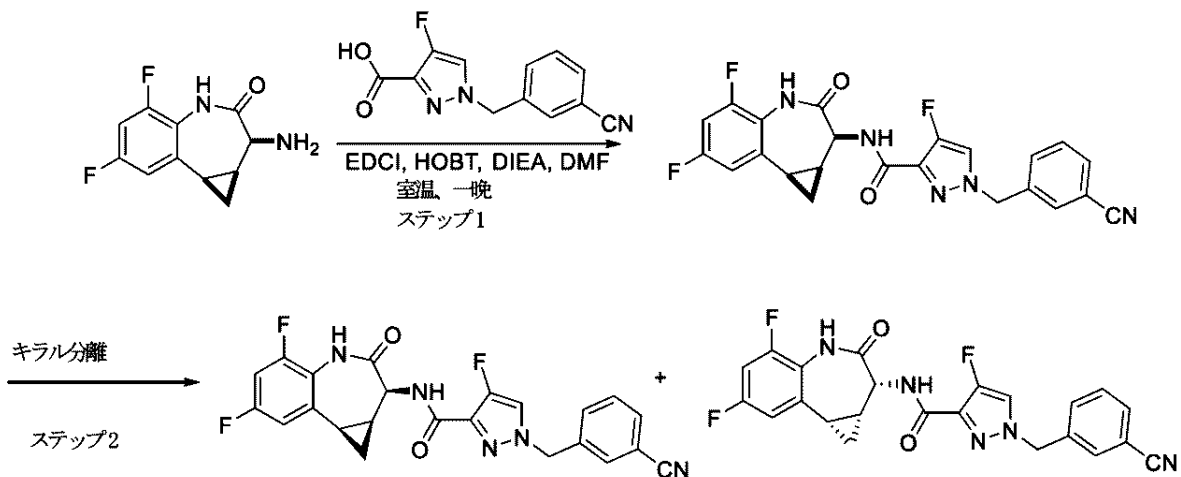
30

【1014】

実施例170A及び170B: 1-(3-シアノベンジル)-N-((1aS, 2S, 8bR)-5, 7-ジフルオロ-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-2-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド及び1-(3-シアノベンジル)-N-((1aR, 2R, 8bS)-5, 7-ジフルオロ-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-2-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

40

【化 2 8 9】



10

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、分取TLCによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、3／1）、表題化合物を白色固体として得た。

【1015】

ラセミ化合物を、以下の条件：カラム：（R，R）WHELK-01 5／100 Kromasil、2.11cm×25cm（5μm）；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：20mL／分；勾配：22分かけて60％のB～60％のB；UV254 & 220nm；Rt1：14.06；Rt2：18.79；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

20

【1016】

実施例170A（第1溶出異性体）：¹H NMR（400 MHz，CD₃OD-d₄）δ 7.88（d，J = 4.4 Hz，1H），7.75-7.72（m，2H），7.66-7.63（m，1H），7.61-7.56（m，1H），7.13-7.09（m，1H），6.99-6.92（m，1H），5.23（s，2H），4.82（s，1H），2.31-2.24（m，1H），2.15-2.09（m，1H），1.66-1.61（m，1H），1.22-1.17（m，1H）。LC-MS（方法D）：m/z = 452.1 [M+H]⁺、1.627分。

30

【1017】

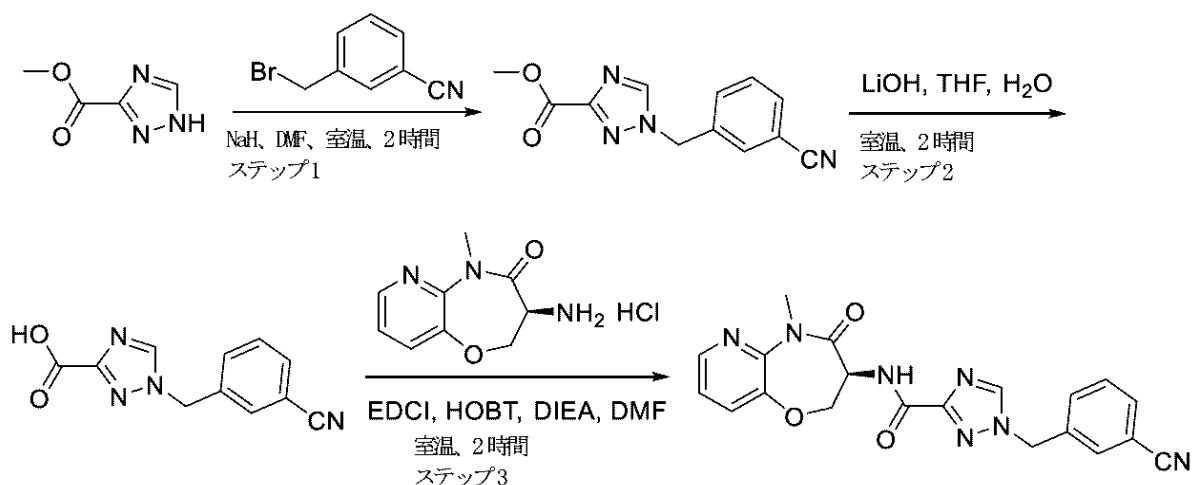
実施例170B（第2溶出異性体）：¹H NMR（400 MHz，CD₃OD-d₄）δ 7.88（d，J = 4.4 Hz，1H），7.74-7.72（m，2H），7.67-7.63（m，1H），7.61-7.56（m，1H），7.13-7.09（m，1H），6.99-6.92（m，1H），5.43（s，2H），4.82（s，1H），2.29-2.25（m，1H），2.15-2.11（m，1H），1.66-1.60（m，1H），1.22-1.15（m，1H）。LC-MS（方法V）：m/z = 452.1 [M+H]⁺、2.781分。

40

【1018】

実施例171：（S）-1-（3-シアノベンジル）-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化 2 9 0】



ステップ1：1-（3-シアノベンジル）-1H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルの調製

水素化ナトリウム（60%、0.38g、9.5mmol）を、1H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボン酸メチル（1.0g、7.87mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（20mL）中の攪拌混合物に添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、続いて、3-（ブロモメチル）ベンゾニトリル（1.69g、8.67mmol）を添加した。得られた混合物を、さらに1時間、室温で攪拌し、水（30mL）で希釈し、ジクロロメタン（3×50mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、1／4）、表題化合物（600mg、31.5%）を白色固体として得た。LC-MS（方法C）：m/z=243.1 [M+H]⁺、0.925分。

【1019】

ステップ2：1-（3-シアノベンジル）-1H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボン酸の調製

水酸化リチウム（360mg、15.0mmol）の水（10mL）溶液を、1-（3-シアノベンジル）-1H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキシレート（600mg、2.48mmol）のテトラヒドロフラン（20mL）中の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。減圧下でテトラヒドロフランを除去した後、得られた溶液を、水性塩酸（1N、10mL）によってpH=7に調整し、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物（250mg、17.7%）を白色固体として得た。LC-MS（方法X）：m/z=229.1 [M+H]⁺、1.227分。

【1020】

ステップ3：（S）-1-（3-シアノベンジル）-N-（5-メチル-4-オキソ-2，3，4，5-テトラヒドロピリド[3，2-b][1，4]オキサゼピン-3-イル）-1H-1，2，4-トリアゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XBridge Prep C18 OBDカラム19×150mm 5μm；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：MeCN；流量：20mL/分；勾配：7分かけて20%のB～45%のB；254nm；Rt：6分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た：¹H NMR（400 MHz，CD₃OD-d₄）δ 8.64（s，1H），8.33（dd，J=4.8，1.6 Hz，1H），7.77-7.64（m，4H），7.57（t，J=7.7 Hz，1H），7.30（dd，J=8.0，4.8 Hz，1H），5.55（s，2H），5.03（dd，J=11.7、

10

20

30

40

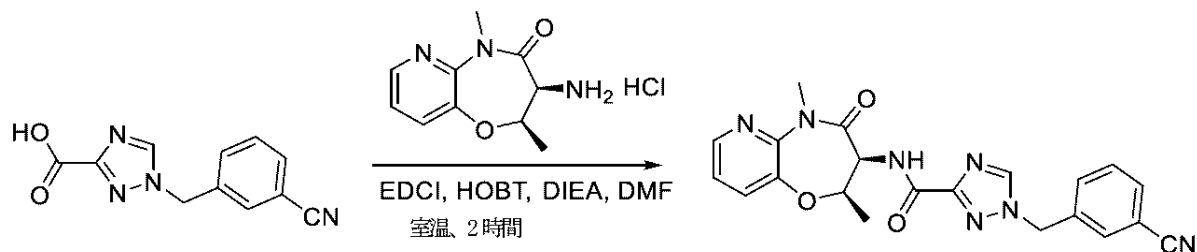
50

7.3 Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 9.9, 7.1$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 11.2, 9.6$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H). LC-MS (方法D): $m/z = 404.2$ $[M+H]^+$, 1.371分。

【1021】

実施例172: 1-(3-シアノベンジル)-N-((2R, 3S)-2,5-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化291】

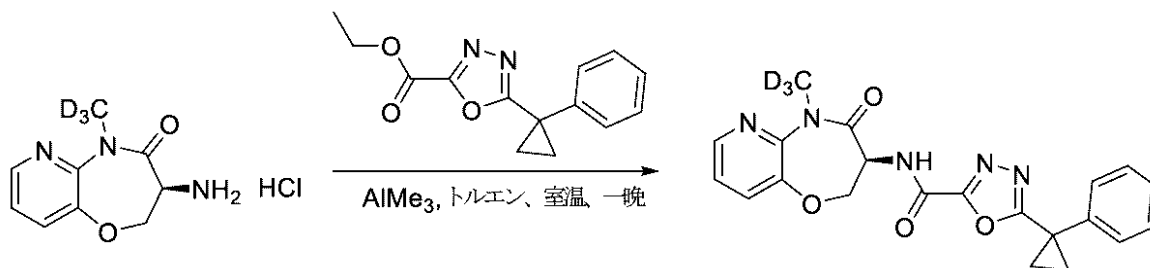


アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm；移動相A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：MeCN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて25%のB～75%のB；254 nm；Rt：6.25分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た： ^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.66 (s, 1H), 8.33 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.78–7.65 (m, 4H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.07–5.01 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H). LC-MS (方法D): $m/z = 418.2$ $[M+H]^+$, 1.477分。

【1022】

実施例173: (S)-N-(5-トリジュウテリオメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

【化292】

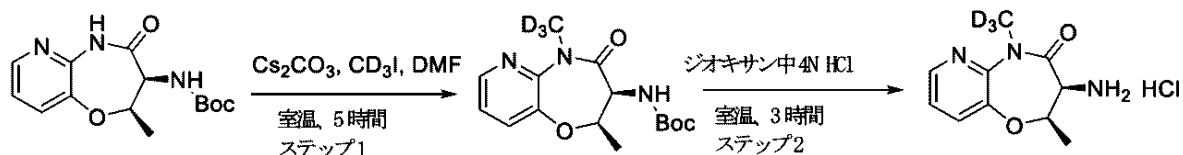


実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm；移動相：相A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 ）、相B：MeCN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて25%のB～50%のB；検出器、UV 254 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た： ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.50–7.28 (m, 6H), 4.87–4.62 (m, 2H), 4.50 (dd, $J = 9.3, 7.1$ Hz, 1H), 1.72–1.62 (m, 2H), 1.55–1.44 (m, 2

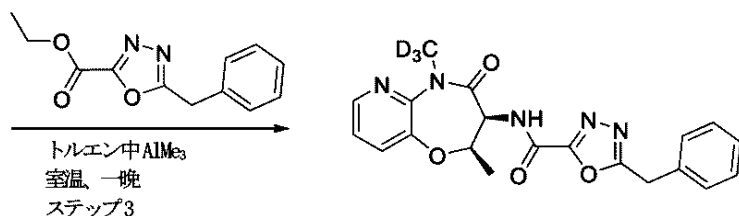
H). LC-MS (方法D) : $m/z = 409.1$ $[M+H]^+$ 、1.624分。

【1023】

実施例174 : 5-ベンジル-N-((2R, 3S)-2-メチル-5-トリジュウテリオメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド
【化293】



10



ステップ1 : ((2R, 3S)-2-メチル-5-トリジュウテリオメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルの調製

20

重水素化ヨードメタン(124mg、0.85mmol)を、((2R, 3S)-2-メチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(250mg、0.85mmol)及び炭酸セシウム(278mg、0.85mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)中の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌し、水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(メタノール/ジクロロメタン、1/20)、表題化合物(230mg、87.1%)を白色固体として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 311.1$ $[M+H]^+$ 、1.260分。

30

【1024】

ステップ2 : ((2R, 3S)-3-アミノ-2-メチル-5-トリ重水素化メチル-2, 3-ジヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-4(5H)-オン塩酸塩の調製

((2R, 3S)-2-メチル-5-トリジュウテリオメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(100mg、0.32mmol)を、塩化水素の1.4-ジオキサン溶液(4N、6.0mL、24mmol)に添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、真空下で濃縮して、表題化合物(80mg、99%)を白色固体として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 211.1$ $[M+H]^+$ 、0.757分。

40

【1025】

ステップ3 : 5-ベンジル-N-((2R, 3S)-2-メチル-5-トリジュウテリオメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミドの調製

実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム : XBridge Prep OBD C18 カラム19×250mm、5μm；移動相A : 水(10mmol/L NH_4HCO_3)、移動相B : MeCN；流量 : 20mL/分；勾配 : 7分かけて25%のB~75%のB；UV 254 & 220nm；Rt : 6.85分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た： ^1H NMR (4

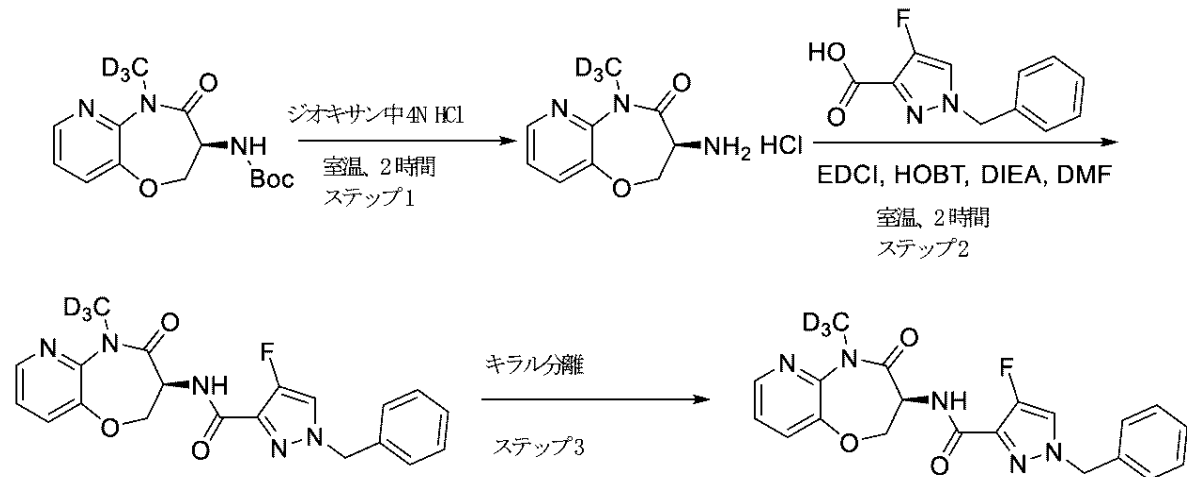
50

00 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 4.8、1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0、1.6 Hz, 1H), 7.40–7.28 (m, 6H), 4.98–4.90 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-MS (方法D) : m/z = 397.2 $[M+H]^+$ 、1.680分。

【1026】

実施例175 : (S)-1-ベンジル-4-フルオロ-N-(5-トリジュウテリオメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化294】

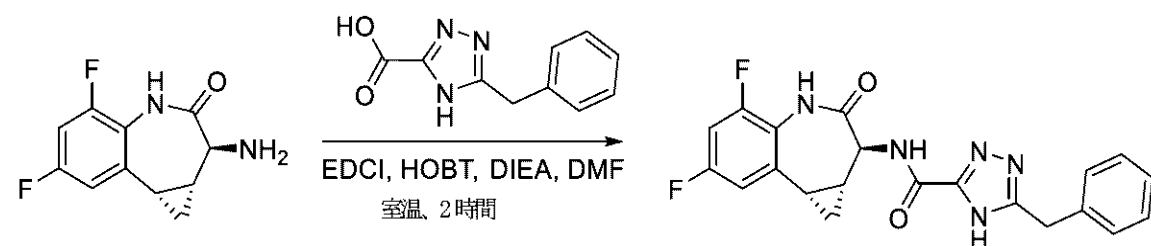


アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム、X Bridge Prep C18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm；移動相：相A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)、相B：MeCN；流量：20 mL/分；勾配：7分かけて25%のB～65%のB；検出器、UV254 nm；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.32 (dd, J = 4.7、1.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0、1.6 Hz, 1H), 7.42–7.19 (m, 6H), 5.31 (s, 2H), 4.85–4.76 (m, 1H), 4.64 (dd, J = 11.5、9.7 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 9.6、7.4 Hz, 1H). LC-MS (方法J) : m/z = 399.3 $[M+H]^+$ 、1.331分。

【1027】

実施例176 : 5-ベンジル-N-((1aR, 2S, 8bS)-5,7-ジフルオロ-3-オキソ-1,1a,2,3,4,8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化295】



アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：カラム：X Bridge Prep OBD C18カラム 30 $\times$ 150 mm 5 μ m；移動

10

20

30

40

50

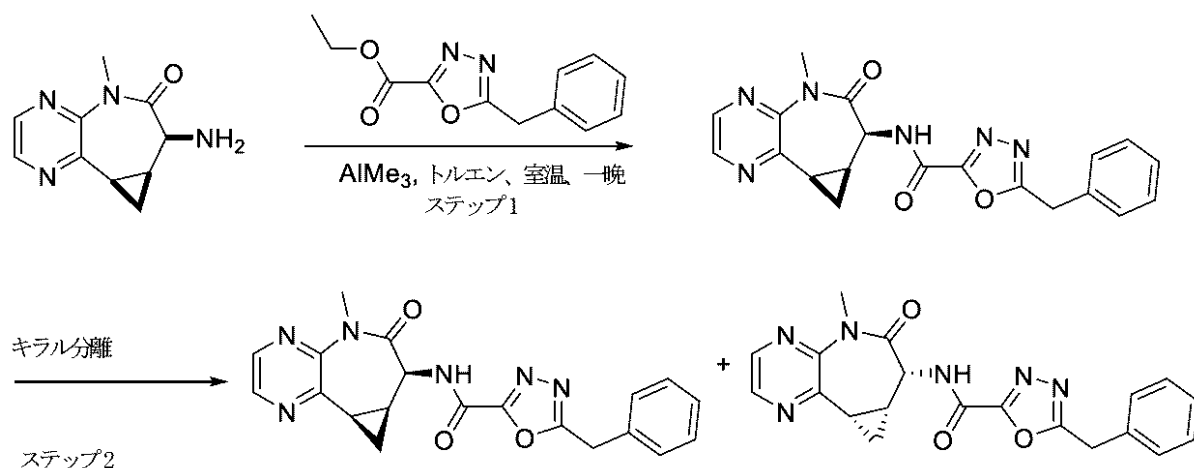
相A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：MeCN；流量：60 mL／分；勾配：7分かけて25%のB～55%のB；254 nm；Rt：6.32分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た： ^1H NMR（400 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 14.34（br s，1H），9.72（s，1H），8.62（s，1H），7.35–7.18（m，7H），4.12（s，2H），3.98（dd， J = 10.5、7.5 Hz，1H），2.26–2.17（m，1H），1.87–1.77（m，1H），1.13–1.04（m，1H），0.60–0.57（m，1H）。LC–MS（方法Q）： m/z = 410.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.773分。

【1028】

10

実施例177A及び177B：5-ベンジル-N-（（7S，7aS，8aR）-5-メチル-6-オキソ-5，6，7，7a，8，8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2，3-b]アゼピン-7-イル）-1，3，4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド及び5-ベンジル-N-（（7R，7aR，8aS）-5-メチル-6-オキソ-5，6，7，7a，8，8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2，3-b]アゼピン-7-イル）-1，3，4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

【化296】



20

30

実施例54に記載されている手順を使用して得られた粗生成物を、分取TLCによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、3／1）、表題化合物を白色固体として得た。

【1029】

5-ベンジル-N-（シス-5-メチル-6-オキソ-5，6，7，7a，8，8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2，3-b]アゼピン-7-イル）-1，3，4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド（40 mg，0.10 mmol）のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 μm 、250×20 mm、5 μm ；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：20 mL／分；勾配：26分かけて50%のB～50%のB；220／254 nm；Rt1：19.32；RT2：23.55；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

40

【1030】

実施例177A（第1溶出異性体）： ^1H NMR（400 MHz， $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ ） δ 8.42–8.37（m，2H），7.37–7.25（m，5H），4.77（s，1H），4.33（s，2H），3.40（s，3H），2.65–2.57（m，1H），2.25–2.17（m，1H），1.55–1.48（m，1H），1.35–1.30（m，1H）。LCMS（方法D）： m/z = 391.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.231分。

【1031】

実施例177B（第2溶出異性体）： ^1H NMR（400 MHz， CD_3OD

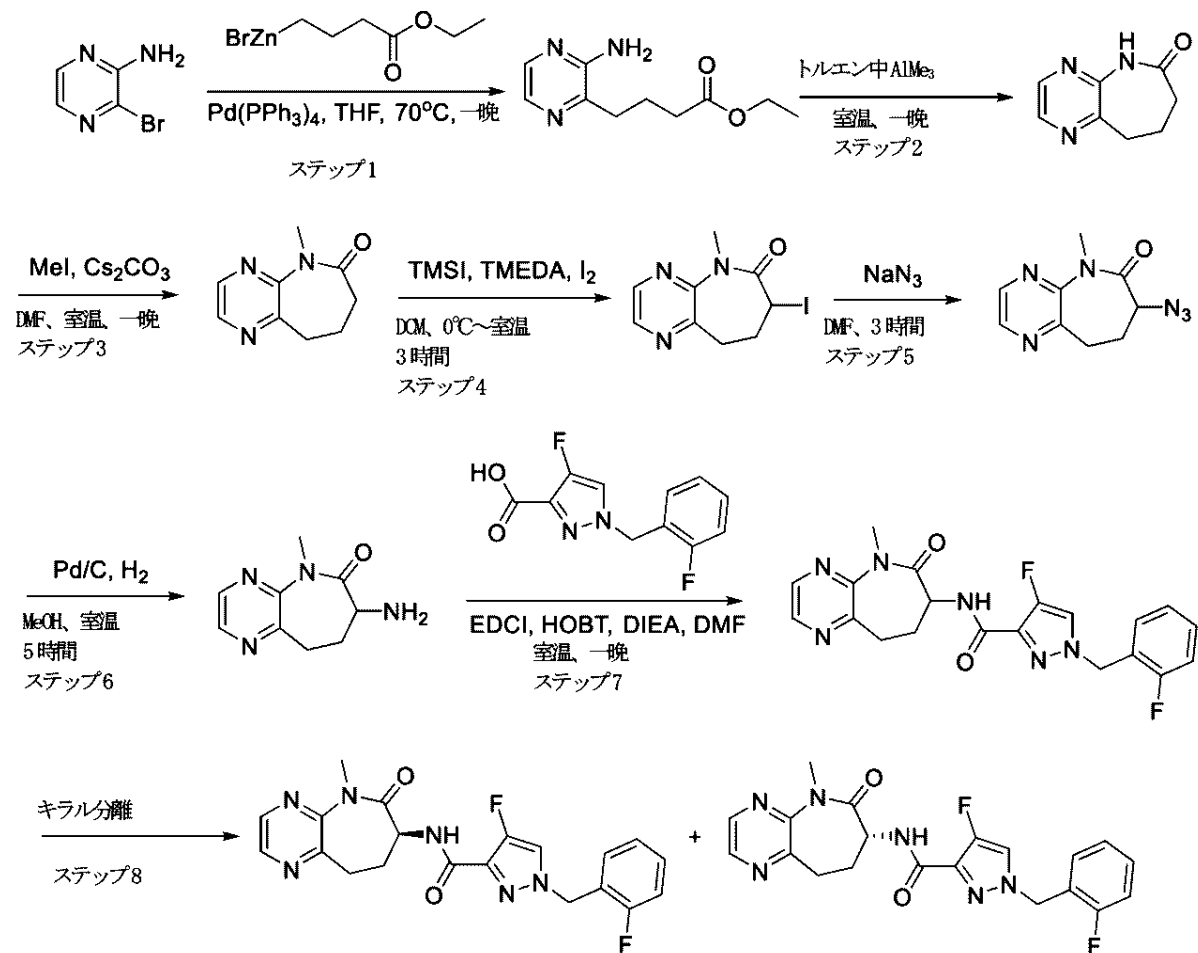
50

—d₄) δ 8.42—8.37 (m, 2H), 7.36—7.25 (m, 5H), 4.77 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.64—2.56 (m, 1H), 2.24—2.16 (m, 1H), 1.54—1.46 (m, 1H), 1.34—1.28 (m, 1H). LC-MS (方法D): m/z = 391.1 [M+H]⁺, 1.225分。

【1032】

実施例178A及び178B: (S)-4-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド及び(R)-4-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-N-(5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化297】



ステップ1: 4-(3-アミノピラジン-2-イル)ブタン酸エチルの調製

(4-エトキシ-4-オキソブチル)亜鉛(II)ブロミドのテトラヒドロフラン(0.5M、26.0mL、13.0mmol)溶液を、3-ブロモピラジン-2-アミン(1.0g、5.8mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスファニル)パラジウム(0.67g、0.58mmol)のテトラヒドロフラン(60mL)中の混合物に窒素雰囲気下で添加した。得られた混合物を70℃で一晩撹拌した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィによって精製し(メタノール/ジクロロメタン、1/10)、表題化合物(0.45g、37.0%)を淡黄色油として得た。LC-MS(方法S): m/z = 210.2 [M+H]⁺, 0.592分。

【1033】

ステップ2: 8,9-ジヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-6(7H)-オンの調製

10

20

30

40

50

トリメチルアルミニウムのトルエン溶液 (2 M、6.0 mL、12.0 mmol) を、4-(3-アミノピラジン-2-イル)ブタン酸エチル (450 mg、2.2 mmol) のトルエン (20 mL) 中の攪拌混合物に添加した。室温で一晩攪拌後、反応混合物を水 (50 mL) の添加によってクエンチし、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィによって精製し (メタノール/ジクロロメタン、1/10)、表題化合物 (0.32 g、91.0%) を淡黄色固体として得た。LC-MS (方法 S) : m/z = 164.2 [M+H]⁺、0.473 分。

【1034】

ステップ 3 : 5-メチル-8,9-ジヒドロ-5H-ピラジノ [2,3-b] アゼピン-6 (7H)-オンの調製 10

ヨードメタン (313 mg、2.2 mmol) を、8,9-ジヒドロ-5H-ピラジノ [2,3-b] アゼピン-6 (7H)-オン (320 mg、2.0 mmol) 及び炭酸セシウム (717 mg、2.2 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中の攪拌混合物に滴加した。室温で一晩攪拌後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィによって精製し (メタノール/ジクロロメタン、1/10)、表題化合物 (300 mg、87.0%) を淡黄色固体として得た。LC-MS (方法 S) : m/z = 178.1 [M+H]⁺、0.570 分。 20

【1035】

ステップ 4 : 7-ヨード-5-メチル-8,9-ジヒドロ-5H-ピラジノ [2,3-b] アゼピン-6 (7H)-オンの調製

5-メチル-8,9-ジヒドロ-5H-ピラジノ [2,3-b] アゼピン-6 (7H)-オン (300 mg、1.70 mmol) 及び N,N,N',N'-テトラメチルエレンジアミン (1.97 g、17.0 mmol) のジクロロメタン (80 mL) 中の混合物に、0℃で、ヨードトリメチルシラン (2.38 g、17.0 mmol) を30分かけて滴加した。得られた混合物を0℃で2時間攪拌し、続いて、ヨウ素 (0.65 g、2.6 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液を30分かけて滴加した。室温で1時間攪拌後、反応混合物を水性チオ硫酸ナトリウム (5%、20 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (450 mg、粗製、87.7%) を黄色油として得た。LC-MS (方法 S) : m/z = 304.1 [M+H]⁺、0.610 分。 30

【1036】

ステップ 5 : 7-アジド-5-メチル-8,9-ジヒドロ-5H-ピラジノ [2,3-b] アゼピン-6 (7H)-オンの調製

アジ化ナトリウム (290 mg、4.47 mmol) を、7-ヨード-5-メチル-8,9-ジヒドロ-5H-ピラジノ [2,3-b] アゼピン-6 (7H)-オン (450 mg、1.49 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の攪拌混合物に添加した。室温で3時間攪拌後、反応混合物を水 (40 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物 (260 mg、粗製) を黄色油として得た。LC-MS (方法 S) : m/z = 219.1 [M+H]⁺、0.600 分。 40

【1037】

ステップ 6 : 7-アミノ-5-メチル-8,9-ジヒドロ-5H-ピラジノ [2,3-b] アゼピン-6 (7H)-オンの調製

メタノール (20 mL) 中、7-アジド-5-メチル-8,9-ジヒドロ-5H-ピラジノ [2,3-b] アゼピン-6 (7H)-オン (260 mg、1.2 mmol) を、水 50

素雰囲気下（2～3気圧）、パラジウム担持炭素（10%、26mg）の存在下で水素化した。水素雰囲気下にて室温で5時間攪拌後、反応混合物を、Celiteを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥して、表題化合物（200mg、88%）を無色油として得た。LC-MS（方法S）： $m/z = 193.1$ $[M+H]^+$ 、0.356分。

【1038】

ステップ7：4-フルオロ-1-（2-フルオロベンジル）-N-（5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XBridge Shield C18 OBDカラム、5 μ m、19×150mm；移動相A：水（10mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：MeCN；流量：20mL/分；勾配：8分にて35%のB～50%のB；UV254&220nm；Rt：6.82分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物（30mg、28%）を白色固体として得た。LC-MS（方法O）： $m/z = 413.1$ $[M+H]^+$ 、1.396分。

【1039】

ステップ8：（S）-4-フルオロ-1-（2-フルオロベンジル）-N-（5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド及び（R）-4-フルオロ-1-（2-フルオロベンジル）-N-（5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

4-フルオロ-1-（2-フルオロベンジル）-N-（5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド（30.0mg、0.07mmol）のラセミ化合物を、分取キラルHPLCにより分離して、以下の条件：カラム：CHIRALPAK IF、2×25cm、5 μ m；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：16mL/分；勾配：30分にて50%のB～50%のB；UV254&220nm；Rt1：17.00分；Rt2：24.16分；を用いて、表題化合物を得た：

【1040】

実施例178A（第1溶出異性体）： ^1H NMR（400 MHz, CD_3OD-d_4 ） δ 8.48（d, $J = 2.8$ Hz, 1H），8.39（d, $J = 2.8$ Hz, 1H），7.77（d, $J = 4.4$ Hz, 1H），7.45-7.38（m, 1H），7.34-7.29（m, 1H），7.24-7.15（m, 2H），5.41（s, 2H），4.58-4.52（m, 1H），3.50（s, 3H），3.18-3.08（m, 1H），3.04-2.98（m, 1H），2.80-2.69（m, 1H），2.41-2.31（m, 1H）。LC-MS（方法T）： $m/z = 413.1$ $[M+H]^+$ 、1.198分。

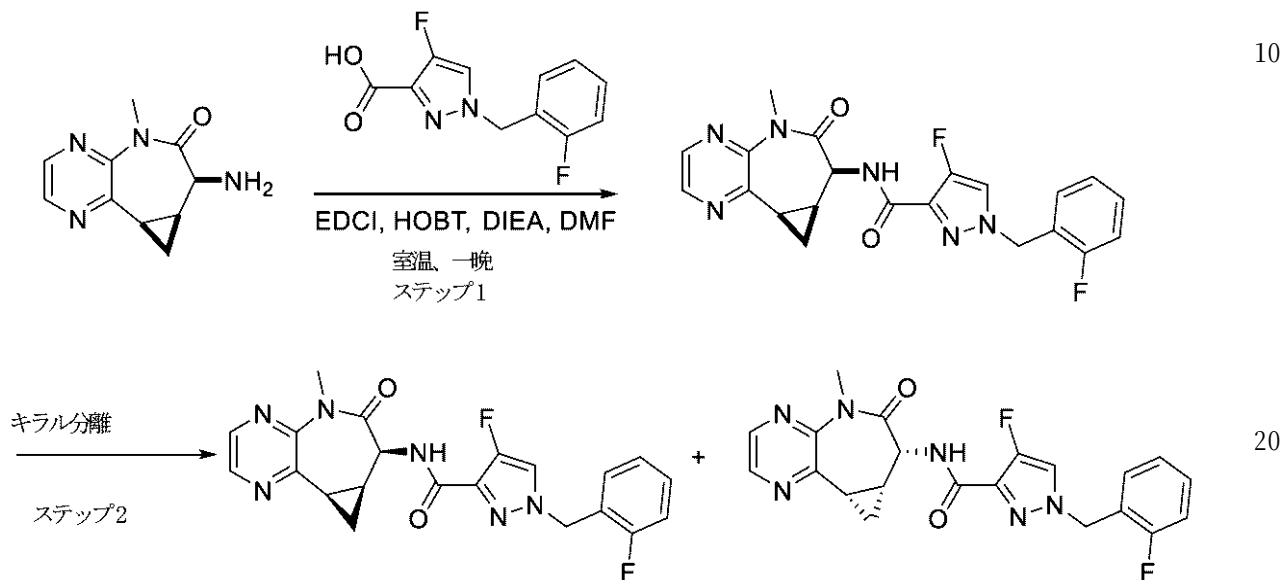
【1041】

実施例178B（第2溶出異性体）： ^1H NMR（400 MHz, CD_3OD-d_4 ） δ 8.47（d, $J = 2.8$ Hz, 1H），8.38（d, $J = 2.8$ Hz, 1H），7.78（d, $J = 4.4$ Hz, 1H），7.45-7.38（m, 1H），7.34-7.29（m, 1H），7.25-7.15（m, 2H），5.41（s, 2H），4.58-4.52（m, 1H），3.50（s, 3H），3.19-3.08（m, 1H），3.05-2.98（m, 1H），2.81-2.69（m, 1H），2.41-2.32（m, 1H）。LC-MS（方法X）： $m/z = 413.1$ $[M+H]^+$ 、2.354分。

【1042】

実施例 179A 及び 179B：4-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-N-((7S, 7aS, 8aR)-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,7a,8,8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド及び4-フルオロ-1-(2-フルオロベンジル)-N-((7R, 7aR, 8aS)-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,7a,8,8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化298】



アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、分取TLCによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、3／1）、表題化合物を白色固体として得た。

【1043】

ラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRALPAK IF、2×25cm、5µm；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：16mL／分；勾配：38分にて50％のB～50％のB；UV254&220nm；Rt1：22.995；Rt2：30.882；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を得た：

30

【1044】

実施例 179A（第1溶出異性体）：¹H NMR（400 MHz，CD₃OD-d₄）δ 8.30（dd，J = 2.4、6.4 Hz，2H），7.68（d，J = 4.4 Hz，1H），7.34-7.27（m，1H），7.25-7.20（m，1H），7.13-7.04（m，2H），5.23（s，2H），4.66（s，1H），3.31（s，3H），2.54-2.47（m，1H），2.17-2.10（m，1H），1.43-1.37（m，1H），1.22-1.15（m，1H）。LC-MS（方法D）：m/z = 425.0 [M+H]⁺、1.679分。

40

【1045】

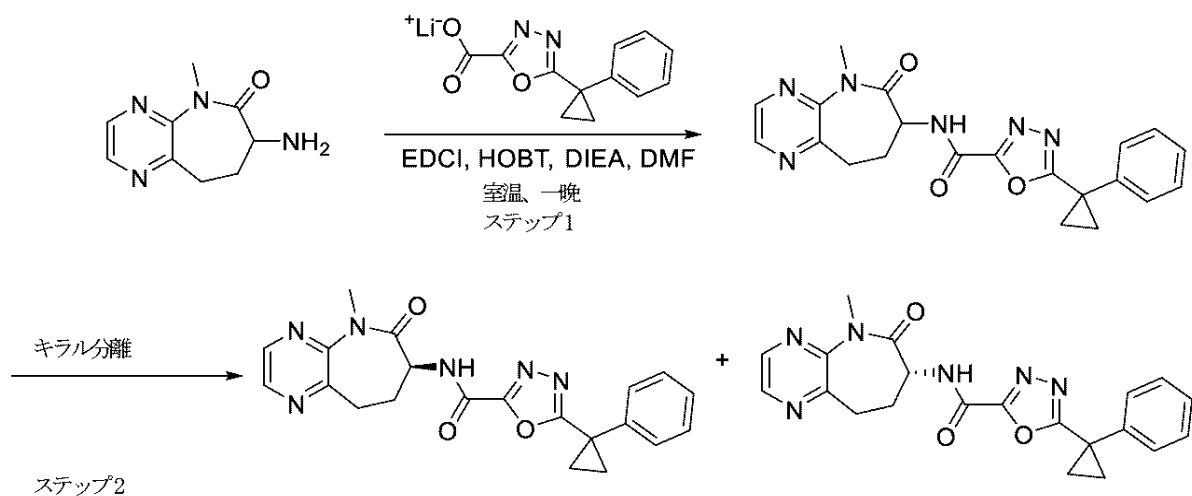
実施例 179B（第2溶出異性体）：¹H NMR（400 MHz，CD₃OD-d₄）δ 8.42（dd，J = 3.2、6.8 Hz，2H），7.80（d，J = 4.4 Hz，1H），7.45-7.39（m，1H），7.37-7.32（m，1H），7.25-7.16（m，2H），5.44（s，2H），4.78（s，1H），3.42（s，3H），2.65-2.58（m，1H），2.28-2.22（m，1H），1.54-1.49（m，1H），1.33-1.27（m，1H）。LC-MS（方法D）：m/z = 425.0 [M+H]⁺、1.684分。

【1046】

50

実施例 180A 及び 180B: (S)-N-(5-メチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2, 3-b]アゼピン-7-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド及び (R)-N-(5-メチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2, 3-b]アゼピン-7-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

【化 299】



アミドカップリング手順 C を使用して得られた粗生成物を、分取 TLC によって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、1/1) 表題化合物を得た。

【1047】

N-(5-メチル-6-オキソ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2, 3-b]アゼピン-7-イル)-5-(1-フェニルシクロプロピル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド (30 mg、0.08 mmol) のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRALPAK IE、2×25 cm、5 μm；移動相 A：ヘキサン、移動相 B：MeOH；流量：20 mL/分；勾配：16 分かけて 100% の B～100% の B；UV 254 & 220 nm；Rt 1：10.459 分；Rt 2：12.463 分；を用いて、分取キラル HPLC により分離して、表題化合物を得た：

【1048】

実施例 180A (第 1 溶出異性体)：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.48–7.46 (m, 2H), 7.41–7.31 (m, 3H), 4.57–4.51 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.18–3.09 (m, 1H), 3.05–2.99 (m, 1H), 2.74–2.63 (m, 1H), 2.50–2.41 (m, 1H), 1.80–1.77 (m, 2H), 1.59–1.55 (m, 2H). LC-MS (方法 D)：m/z = 405.0 [M+H]⁺、1.260 分。

【1049】

実施例 180B (第 2 溶出異性体)：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49–7.46 (m, 2H), 7.42–7.31 (m, 3H), 4.57–4.50 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.18–3.09 (m, 1H), 3.06–2.99 (m, 1H), 2.74–2.63 (m, 1H), 2.50–2.40 (m, 1H), 1.81–1.77 (m, 2H), 1.60–1.55 (m, 2H). LC-MS (方法 D)：m/z = 405.0 [M+H]⁺、1.261 分。

【1050】

実施例 181A 及び 181B: 5-(3-シアノベンジル)-N-((1aR, 2R,

10

20

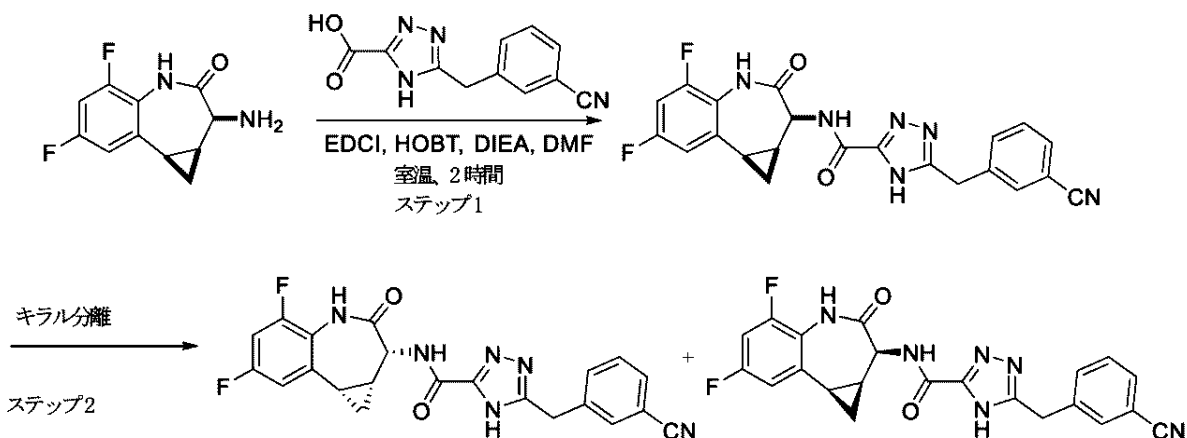
30

40

50

8bS)-5,7-ジフルオロ-3-オキソ-1,1a,2,3,4,8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド及び5-(3-シアノベンジル)-N-((1aS,2S,8bR)-5,7-ジフルオロ-3-オキソ-1,1a,2,3,4,8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化300】



アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：XBRIDGE SHIELD C18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm；移動相A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：MeCN；流量：20 mL/分；勾配：8分かけて30%のB～53%のB；254 & 220 nm、Rt：7.43分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を白色固体として得た。

【1051】

ラセミ化合物を以下の条件：カラム：CHIRALPAK IE、2 $\times$ 25 cm、5 μ m；移動相A：ヘキサン：DCM=5：1、移動相B：EtOH；流量：16 mL/分；勾配：23分かけて50%のB～50%のB；254 & 220 nm；Rt1：9.885；Rt2：16.633；を用いて分取キラルHPLCにより分離し、表題化合物を得た。

【1052】

実施例181A（第1溶出異性体）： ^1H NMR（400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ ） δ 7.71（s, 1H），7.65–7.61（m, 2H），7.54–7.48（m, 1H），7.18–7.05（m, 1H），6.99–6.90（m, 1H），4.81（s, 1H），4.24（s, 2H），2.31–2.22（m, 1H），2.15–2.07（m, 1H），1.74–1.63（m, 1H），1.24–1.14（m, 1H）。LC-MS（方法J）： m/z = 435.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.200分。

【1053】

実施例181B（第2溶出異性体）： ^1H NMR（400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ ） δ 7.70（s, 1H），7.66–7.62（m, 2H），7.55–7.49（m, 1H），7.19–7.07（m, 1H），6.98–6.91（m, 1H），4.81（s, 1H），4.24（s, 2H），2.32–2.23（m, 1H），2.16–2.07（m, 1H），1.67–1.59（m, 1H），1.23–1.14（m, 1H）。LC-MS（方法V）： m/z = 435.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、3.354分。

【1054】

実施例182A及び182B：(R)-4-フルオロ-N-(5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル)-1-((2-メチルピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキ

10

20

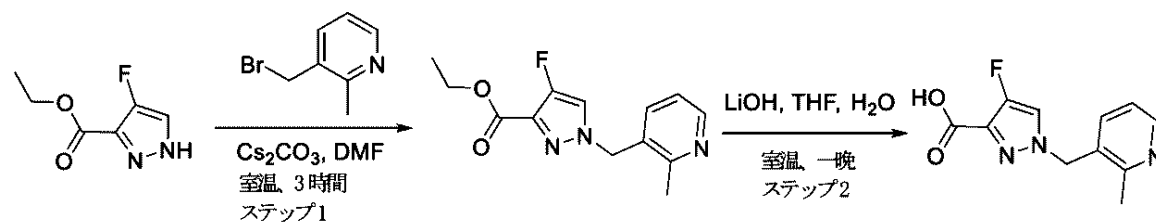
30

40

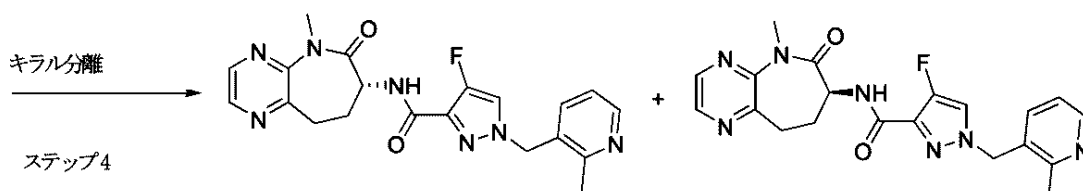
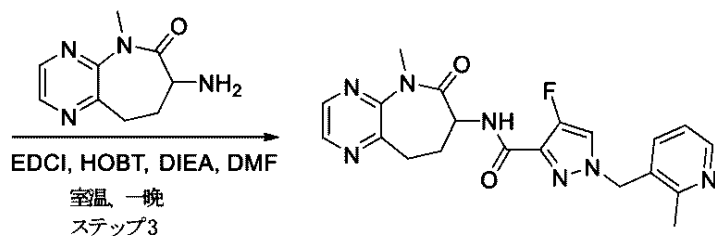
50

サミド及び (S) - 4 - フルオロ - N - (5 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ピラジノ [2, 3 - b] アゼピン - 7 - イル) - 1 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【化 301】



10



20

ステップ 1 : 4 - フルオロ - 1 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルの調製

3 - (プロモメチル) - 2 - メチルピリジン (283 mg、1.52 mmol) を、4 - フルオロ - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル (200 mg、1.27 mmol) 及び炭酸セシウム (1.24 g、3.80 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、水 (100 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル / 石油エーテル、1 / 4)、表題化合物 (300 mg、90.9%) を白色固体として得た。LC - MS (方法 C) : m/z = 264.1 [M+H]⁺、1.291 分。

30

【1055】

ステップ 2 : 4 - フルオロ - 1 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸の調製

水酸化リチウム (82 mg、3.42 mmol) を、4 - フルオロ - 1 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチル (300 mg、1.14 mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) 及び水 (4 mL) 中の混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。減圧下でテトラヒドロフランを除去した後、得られた溶液を水性塩酸 (1 N、10 mL) によって pH = 6 に調整し、酢酸エチル (3 × 60 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物 (220 mg、粗製) を白色固体として得た。LC - MS (方法 C) : m/z = 236.0 [M+H]⁺、0.365 分。

40

【1056】

ステップ 3 : 4 - フルオロ - N - (5 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ピラジノ [2, 3 - b] アゼピン - 7 - イル) - 1 - ((2 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順 C を使用して得られた粗生成物を、以下の条件 : カラム : X B

50

ridge Shield C18 OBD カラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH_4HCO_3)、移動相 B：MeCN；流量：20 mL/分；勾配：8 分かけて 20% の B $\sim$ 33% の B；UV 254 & 220 nm；Rt：7.28 分；を用いて分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た。LC-MS (方法 Y)：m/z = 410.2 [M+H]⁺、0.841 分。

【1057】

ステップ 4：(R)-4-フルオロ-N-(5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル)-1-((2-メチルピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド及び(S)-4-フルオロ-N-(5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル)-1-((2-メチルピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

4-フルオロ-N-(5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル)-1-((2-メチルピリジン-3-イル)メチル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (40 mg、0.10 mmol) のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRAL ART Cellulose-SB、2 $\times$ 25 cm、5 μ m；移動相 A：ヘキサン、移動相 B：EtOH；流量：20 mL/分；勾配：13 分かけて 50% の B $\sim$ 50% の B；UV 254 & 220 nm；Rt 1：9.428 分；Rt 2：11.106 分；を用いて、分取キラル HPLC により分離して、表題化合物を得た：

【1058】

実施例 182A (第 1 溶出異性体)：¹H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.42–8.39 (m, 2H), 7.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.51–7.48 (m, 1H), 7.33–7.29 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.58–4.53 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.18–3.08 (m, 1H), 3.04–2.98 (m, 1H), 2.81–2.70 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.42–2.31 (m, 1H). LC-MS (方法 D)：m/z = 410.0 [M+H]⁺、0.715 分。

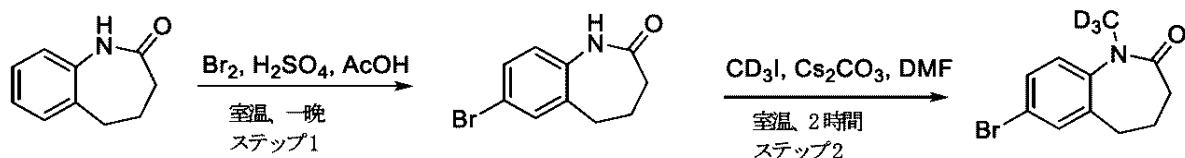
【1059】

実施例 182B (第 2 溶出異性体)：¹H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.49 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.42–8.39 (m, 2H), 7.80 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.34–7.29 (m, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.58–4.53 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.18–3.07 (m, 1H), 3.05–2.98 (m, 1H), 2.81–2.70 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.42–2.30 (m, 1H). LC-MS (方法 D)：m/z = 410.0 [M+H]⁺、0.720 分。

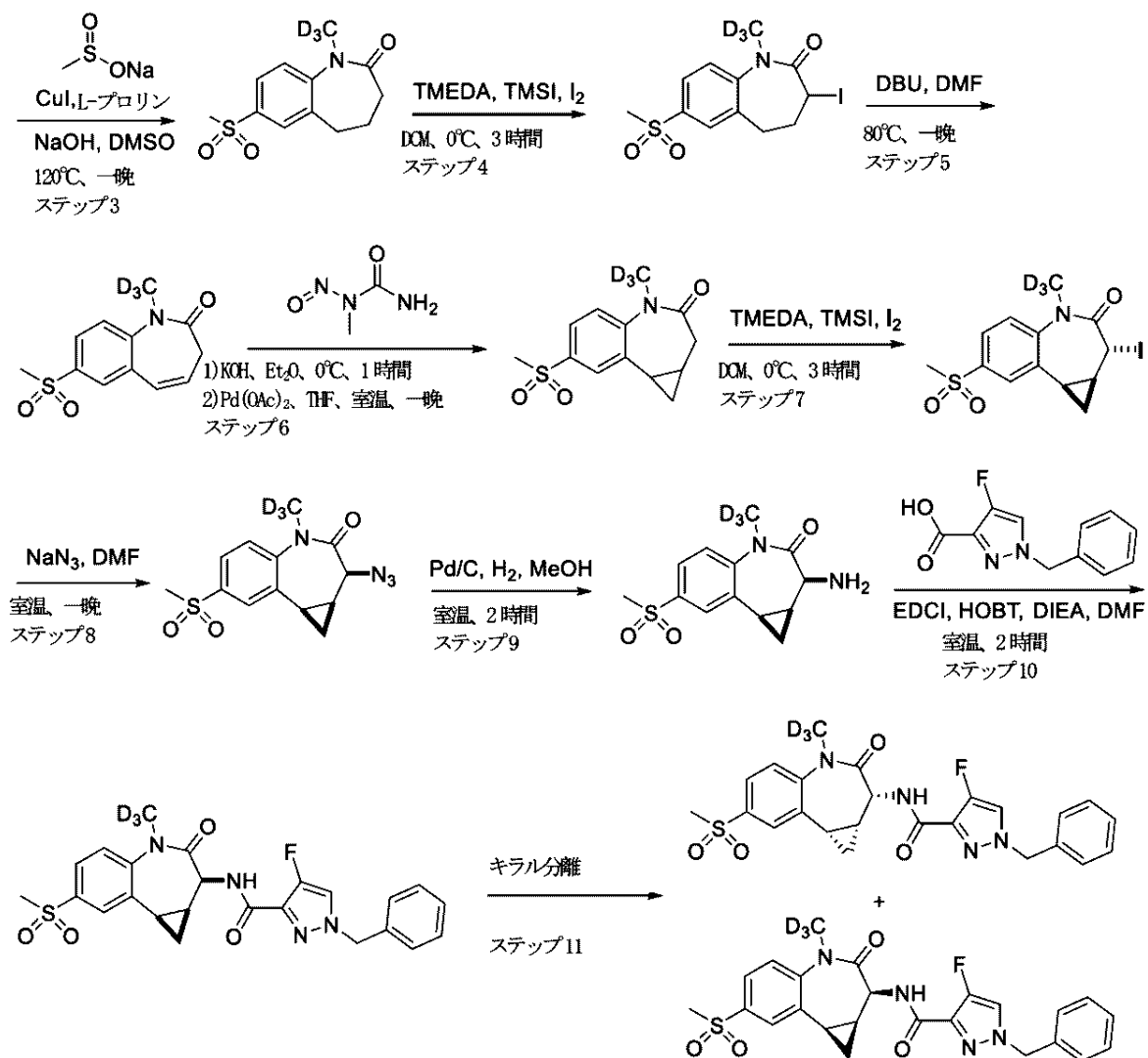
【1060】

実施例 183A 及び 183B：1-ベンジル-4-フルオロ-N-((1aR, 2R, 8bS)-4-トリジュウテリオメチル-7-(メチルスルホニル)-3-オキソ-1,1a,2,3,4,8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド及び 1-ベンジル-4-フルオロ-N-((1aS, 2S, 8bR)-4-トリジュウテリオメチル-7-(メチルスルホニル)-3-オキソ-1,1a,2,3,4,8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 3 0 2】



【化 3 0 3】



ステップ 1：7-ブロモ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-2 (3H) -オンの調製

臭素 (8 mL、155 mmol) の酢酸 (100 mL) 溶液を、4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-2 (3H) -オン (10 g、62 mmol) 及び硫酸 (5 mL) の酢酸 (100 mL) 溶液に 0°C で滴加した。室温で一晩攪拌後、反応混合物を氷水 (200 mL) 中に注ぎ、水酸化アンモニウム (28%、100 mL) で中和し、酢酸エチル (3×80 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、99/1)、表題化合物 (11.5 g、77%) を無色油として得た。LC-MS (方法 C) : $m/z = 240.0$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 、1.152 分。

【1061】

ステップ 2：7-ブロモ-1-トリジュウテリオメチル-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-2 (3H) -オンの調製

重水素化ヨードメタン (5.9 g、41 mmol) を、7-ブロモ-4,5-ジヒドロ

ー1H-ベンゾ [b] アゼピン-2 (3H) -オン (9 g、38 mmol) 及び炭酸セシウム (13.4 g、41 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の攪拌混合物に滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水 (60 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (メタノール/ジクロロメタン、1/20)、表題化合物 (7.2 g、75%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 257.1$ [M+H]⁺、1.234分。

【1062】

ステップ3: 1-トリジュウテリオメチル-7- (メチルスルホニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-2 (3H) -オンの調製 10

ヨウ化第一銅 (304 mg、1.6 mmol) を、7-ブロモ-1-トリジュウテリオメチル-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-2 (3H) -オン (4.1 g、16 mmol)、L-プロリン (368 mg、3.2 mmol)、水酸化ナトリウム (64 mg、1.6 mmol) 及びメタンスルフィン酸ナトリウム (8.16 g、80 mmol) のジメチルスルホキシド (20 mL) 中の混合物に窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を120℃で一晩攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を飽和水性塩化アンモニウム (40 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (メタノール/ジクロロメタン、1/20)、表題化合物 (2.7 g、66%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法C) : $m/z = 257.1$ [M+H]⁺、0.907分。 20

【1063】

ステップ4: 3-ヨード-1-トリジュウテリオメチル-7- (メチルスルホニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-2 (3H) -オンの調製

N¹, N¹, N², N²-テトラメチルエタン-1, 2-ジアミン (3.8 g、33 mmol) を、1-トリジュウテリオメチル-7- (メチルスルホニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-2 (3H) -オン (2.7 g、11 mmol) のジクロロメタン (40 mL) 中の攪拌混合物を0℃で添加し、続いて、ヨードトリメチルシラン (6.6 g、33 mmol) を30分かけて滴加した。0℃で1時間攪拌後、ヨウ素 (4.2 g、16.5 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液を添加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、水性チオ硫酸ナトリウム (5%、60 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (ジクロロメタン)、表題化合物 (3.5 g、88%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法S) : $m/z = 382.9$ [M+H]⁺、0.826分。 30

【1064】

ステップ5: 1-トリ重水素化メチル-7- (メチルスルホニル) -1H-ベンゾ [b] アゼピン-2 (3H) -オンの調製 40

1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカー7-エン (3.8 g、25.2 mmol) を、3-ヨード-1-トリ重水素化メチル-7- (メチルスルホニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [b] アゼピン-2 (3H) -オン (3.2 g、8.4 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の攪拌混合物に室温で添加した。反応混合物を80℃で一晩攪拌し、水 (30 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して (ジクロロメタン)、表題化合物 (1.8 g、85%) を黄色固体として得た。LC-MS (方法T) : $m/z = 255.2$ [M+H]⁺、0.698分。

【1065】

ステップ6：4-トリジュウテリオメチル-7-(メチルスルホニル)-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-3(4H)-オンの調製

1-メチル-1-ニトロソウレア(7.4g、70mmol)を、水酸化カリウム(14g、350mmol)の水(21mL)及びエーテル(100mL)溶液に0℃で添加した。得られた混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、有機相を分離して、ジアゾメタンのエーテル(100mL)溶液を得た。ジアゾメタンの溶液(100mL)を、1-トリジュウテリオメチル-7-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾ[b]アゼピン-2(3H)-オン(1.8g、7mmol)のテトラヒドロフラン(30mL)中の混合物に滴加し、続いて、二酢酸パラジウム(158mg、0.7mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)中の混合物を0℃で滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮し、表題化合物(1.5g、粗製)を黄色油として得た。LC-MS(方法E)：m/z=268.9[M+H]⁺、0.757分。

【1066】

ステップ7：トランス-2-ヨード-4-トリジュウテリオメチル-7-(メチルスルホニル)-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-3(4H)-オンの調製

N¹, N¹, N², N²-テトラメチルエタン-1, 2-ジアミン(1.95g、16.8mmol)を、4-トリジュウテリオメチル-7-(メチルスルホニル)-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-3(4H)-オン(1.5g、5.6mmol)のジクロロメタン(30mL)中の攪拌混合物に0℃で添加し、続いて、ヨードトリメチルシラン(3.4g、16.8mmol)を30分かけて滴加した。0℃で1時間攪拌後、ヨウ素(2.1g、8.4mmol)のジクロロメタン(50mL)溶液を添加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、水性チオ硫酸ナトリウム(5%、40mL)の添加によってクエンチし、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物(1.6g、粗製)を黄色油として得た。LC-MS(方法S)：m/z=394.9[M+H]⁺、0.892分。

【1067】

ステップ8：シス-2-アジド-4-トリジュウテリオメチル-7-(メチルスルホニル)-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-3(4H)-オンの調製

アジ化ナトリウム(390mg、6mmol)を、トランス-2-ヨード-4-トリジュウテリオメチル-7-(メチルスルホニル)-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-3(4H)-オン(1.6g、4mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)中の攪拌混合物に添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、水(40mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮し、表題化合物(800mg、粗製)を黄色油として得た。LC-MS(方法S)：m/z=309.9[M+H]⁺、0.855分。

【1068】

ステップ9：シス-2-アミノ-4-トリジュウテリオメチル-7-(メチルスルホニル)-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-3(4H)-オンの調製

シス-2-アジド-4-トリジュウテリオメチル-7-(メチルスルホニル)-1, 1a, 2, 8b-テトラヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-3(4H)-オン(800mg、2.59mmol)のメタノール(30mL)溶液を、水素雰囲気下(2~3気圧)、パラジウム担持炭素(10%、100mg)の存在下で水素化した。水素雰囲気下、室温で2時間攪拌後、反応混合物を、Celiteを通して濾過した。濾液を真空下で濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィによって精製して(ジクロロメ

10

20

30

40

50

タン)、表題化合物(500mg、68%)を黄色固体として得た。LC-MS(方法F): $m/z = 283.9$ $[M+H]^+$ 、0.715分。

【1069】

ステップ10: 1-ベンジル-4-フルオロ-N-(シス-4-トリジュウテリオメチル-7-(メチルスルホニル)-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件: カラム: Xbridge Prep C18、5 μ m、19×150mm; 移動相A: 水(0.1% NH_4HCO_3)、移動相B: MeCN流量: 20mL/分; 勾配: 8分かけて32%のB~55%のB; 254&220nm; Rt: 7.38分; を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。LC-MS(方法E): $m/z = 486.1$ $[M+H]^+$ 、1.037分。

10

【1070】

ステップ11: 1-ベンジル-4-フルオロ-N-(1aR, 2R, 8bS)-4-トリジュウテリオメチル-7-(メチルスルホニル)-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド及び1-ベンジル-4-フルオロ-N-(1aS, 2S, 8bR)-4-トリジュウテリオメチル-7-(メチルスルホニル)-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドの調製

20

1-ベンジル-4-フルオロ-N-(シス-4-トリジュウテリオメチル-7-(メチルスルホニル)-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドのラセミ化合物を、以下の条件: カラム: CHIRALPAK IA、2.12×15cm、5 μ m; 移動相A: ヘキサン、移動相B: EtOH; 流量: 20mL/分; 勾配: 22分かけて50%のB~50%のB; 254&220nm; Rt1: 10.61; Rt2: 16.166; を用いて分取キラルHPLCにより分離し、表題化合物を得た:

【1071】

実施例183A(第1溶出異性体): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 5H), 5.33 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.26-1.17 (m, 1H). LC-MS(方法V): $m/z = 486.1$ $[M+H]^+$ 、3.132分。

30

【1072】

実施例183B(第2溶出異性体): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.43-7.30 (m, 5H), 5.33 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 1H). LC-MS(方法D): $m/z = 486.1$ $[M+H]^+$ 、1.390分。

40

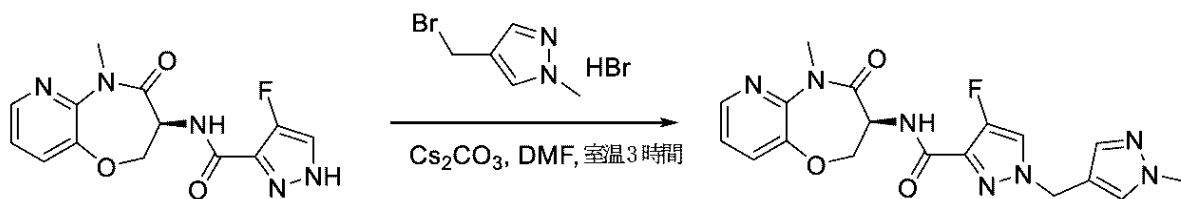
【1073】

実施例184: (S)-4-フルオロ-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-

50

イル)メチル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化304】



10

炭酸セシウム(453mg、1.39mmol)を、(S)-4-フルオロ-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(100mg、0.33mmol)及び4-(プロモメチル)-1-メチル-1H-ピラゾール塩酸塩(208mg、0.82mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(7mL)中の攪拌混合物に添加した。室温で3時間攪拌後、反応混合物を水(50mL)の添加によってクエンチし、ジクロロメタン(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、以下の条件：カラム；Xbridge Prep C18、5μm、19×150mm；移動相A；水(0.1mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B；MeCN；流量：20mL/分；勾配：10分かけて1

5%のB～36%のB；UV254&220nm；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.91-4.81 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 11.1, 9.6 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 9.6, 7.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.37 (s, 3H). LC-MS (方法D)：m/z = 400.0 [M+H]⁺、1.357分。

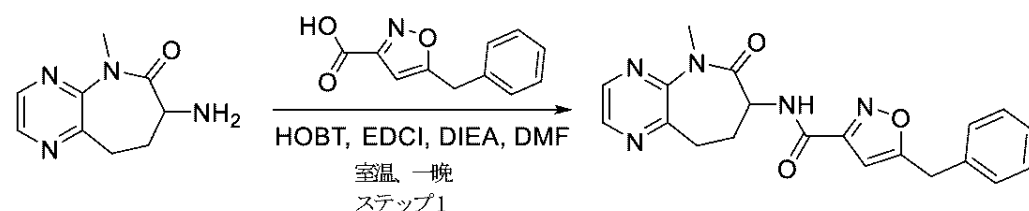
20

30

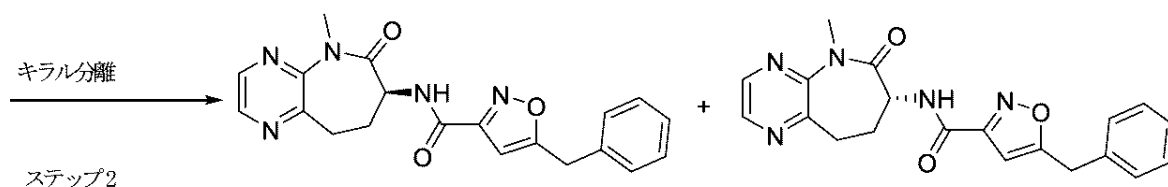
【1074】

実施例188：(S)-5-ベンジル-N-(5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化305】



40



ステップ2

粗生成物を分取TLCによって精製して(酢酸エチル/ヘキサン、3/1)、ラセミ化

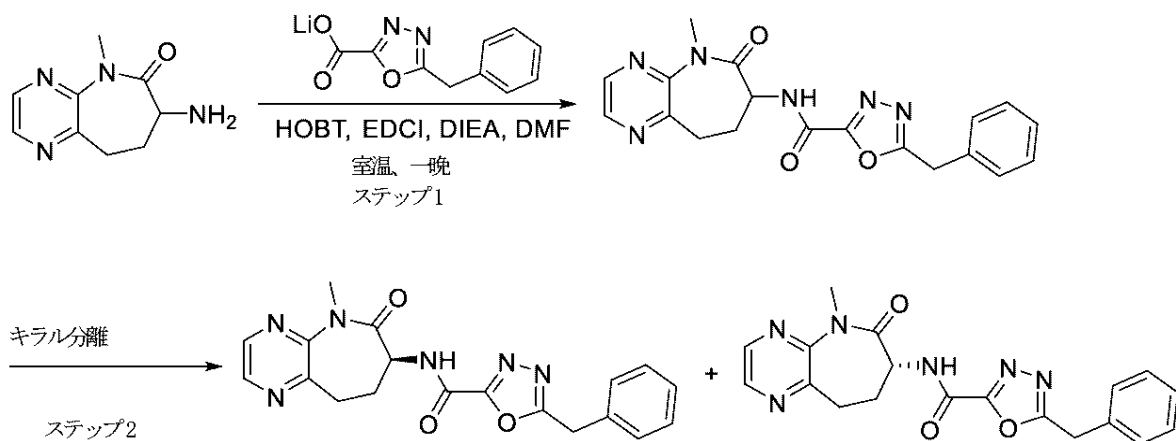
50

合物を得た。LC-MS（方法E）： $m/z = 378.2$ $[M+H]^+$ 、0.998分。5-ベンジル-N-（5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル）イソオキサゾール-3-カルボキサミドのラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRALPAK IA、 2×25 cm、 5μ m；移動相A：ヘキサン：DCM=5：1、移動相B：EtOH；流量：15 mL/分；勾配：20分にて50%のB～50%のB；UV 254 & 220 nm；Rt 1：11.1；Rt 2：15.01；を用いて分取キラルHPLCにより分離し、表題化合物を第1溶出異性体として得た： ^1H NMR（400 MHz, CD_3OD-d_4 ） δ 8.48-8.35（m, 2H），7.35-7.23（m, 5H），6.38（s, 1H），4.48（dd, $J = 8.0, 12.0$ Hz, 1H），4.16（s, 2H），3.47（s, 3H），3.15-3.05（m, 1H），3.02-2.95（m, 1H），2.72-2.61（m, 1H），2.43-2.34（m, 1H）。LC-MS（方法D）： $m/z = 378.0$ $[M+H]^+$ 、1.645分。

【1075】

実施例190：（S）-5-ベンジル-N-（5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

【化306】



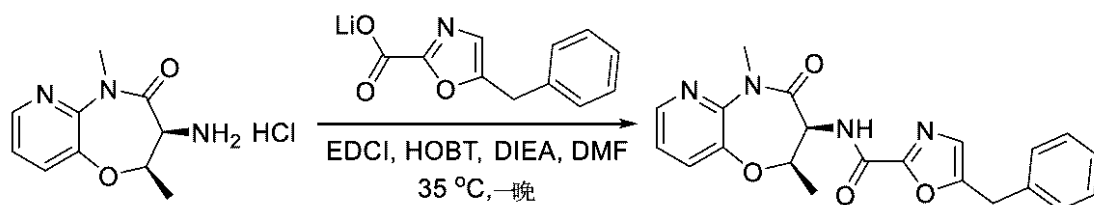
残渣を、分取TLCによって精製して（酢酸エチル／ヘキサン、3／1）、ラセミ化合物を得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 378.1$ $[M+H]^+$ 、1.141分。5-ベンジル-N-（5-メチル-6-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミドのラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRALPAK IA、 2×25 cm、 5μ m；移動相A：ヘキサン：DCM=5：1、移動相B：EtOH；流量：15 mL/分；勾配：20分にて50%のB～50%のB；UV 254 & 220 nm；Rt 1：11.1；Rt 2：15.01；を用いて分取キラルHPLCにより分離し、表題化合物を第1溶出異性体として得た： ^1H NMR（400 MHz, CD_3OD-d_4 ） δ 8.46（d, $J = 2.8$ Hz, 1H），8.37（d, $J = 2.4$ Hz, 1H），7.37-7.26（m, 5H），4.53（dd, $J = 12.0, 7.6$ Hz, 1H），4.32（s, 2H），3.48（s, 3H），3.18-3.06（m, 1H），3.03-2.97（m, 1H），2.73-2.62（m, 1H），2.49-2.39（m, 1H）。LC-MS（方法J）： $m/z = 379.1$ $[M+H]^+$ 、1.072分。

【1076】

実施例192：5-ベンジル-N-（（2R,3S）-2,5-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イ

ル) オキサゾール-2-カルボキサミド

【化307】



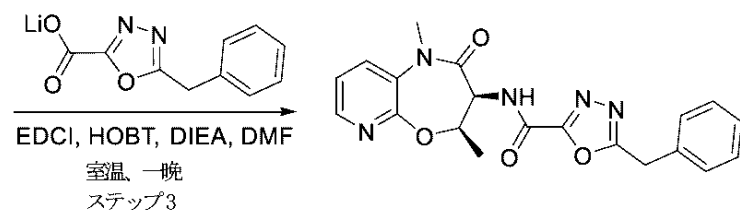
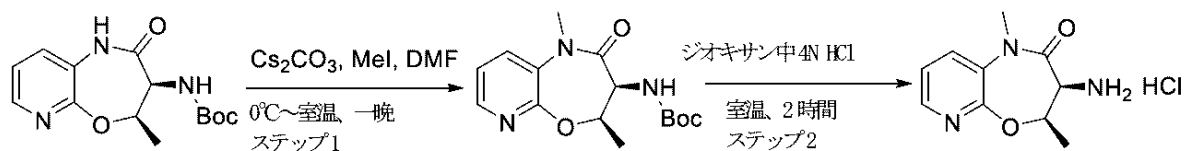
得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18、5 μ m、19×150mm；移動相A：水（0.1% NH_4HCO_3 ）、移動相B：MeCN；流量：20mL/分；勾配：8分かけて35%のB～66%のB；UV254&220nm；Rt：6.98分；を用いて分取HPLCによって精製し、表題化合物を得た。

^1H NMR（400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ ） δ 8.34（dd, J = 4.8、1.6 Hz, 1H），7.69（dd, J = 8.0、1.6 Hz, 1H），7.38–7.22（m, 6H），7.04（s, 1H），5.07–4.96（m, 2H），4.13（s, 2H），3.50（s, 3H），1.42（d, J = 5.9 Hz, 3H）。LC-MS（方法D）： m/z = 393.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.524分。

【1077】

実施例193：5-ベンジル-N-（（3S, 4R）-1, 4-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

【化308】

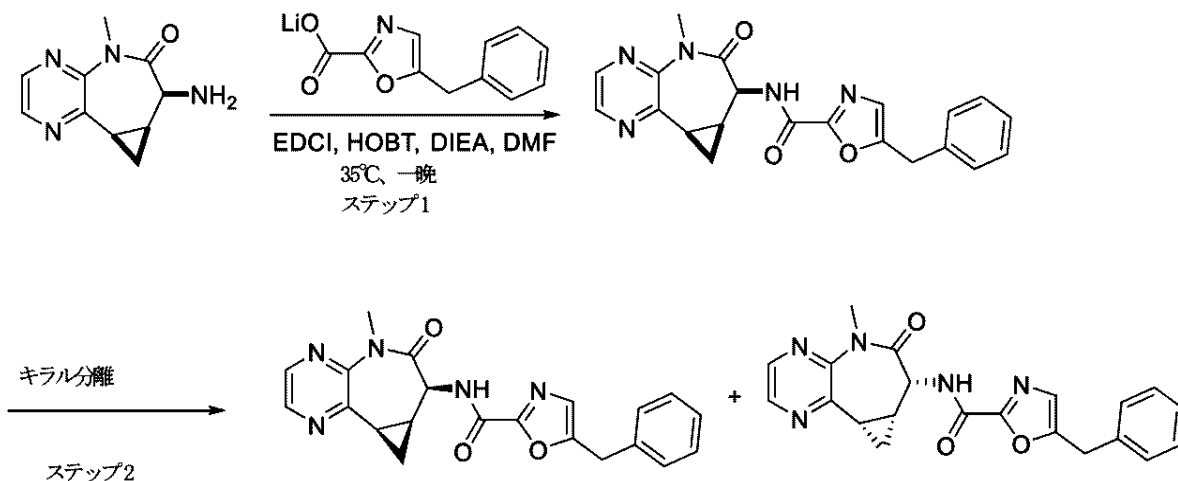


粗生成物を分取TLCによって精製して（酢酸エチル/石油エーテル、3/1）、表題化合物を得た： ^1H NMR（400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ ） δ 8.22–8.19（m, 1H），7.94–7.90（m, 1H），7.43–7.39（m, 1H），7.35–7.26（m, 5H），5.14–5.07（m, 2H），4.31（s, 2H），3.44（s, 3H），1.45（d, J = 6.0 Hz, 3H）。LC-MS（方法T）： m/z = 394.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.202分。

【1078】

実施例194：5-ベンジル-N-（（7S, 7aS, 8aR）-5-メチル-6-オキソ-5, 6, 7, 7a, 8, 8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2, 3-b]アゼピン-7-イル）オキサゾール-2-カルボキサミド

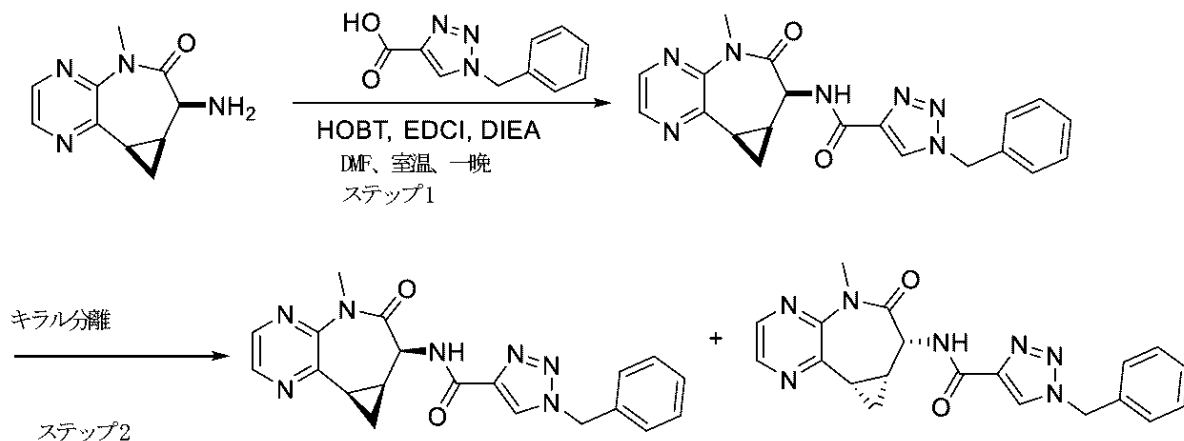
【化 3 0 9】



粗生成物を分取TLCによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、3／1）、ラセミ化合物を得た。LC-MS（方法E）： $m/z = 390.2$ $[M+H]^+$ 、1.018分。5-ベンジル-N-シス-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,7a,8,8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル)-オキサゾール-2-カルボキサミド（50mg、0.13mmol）のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRAL ART Cellulose-SB、2×25cm、5μm；移動相A：MTBE、移動相B：EtOH；流量：20mL／分；勾配：15分にて30のB～30のB；UV254&220nm；Rt1：7.635；Rt2：9.685；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を第1溶出異性体として得た：¹H NMR（400 MHz, CD₃OD-d₄）δ 8.45-8.40（m, 2H），7.39-7.23（m, 5H），7.04（s, 1H），4.77（s, 1H），4.14（s, 2H），3.42（s, 3H），2.67-2.59（m, 1H），2.28-2.20（m, 1H），1.57-1.50（m, 1H），1.37-1.28（m, 1H）。LC-MS（方法D）： $m/z = 390.1$ $[M+H]^+$ 、1.361分。

【1079】

実施例195：1-ベンジル-N-（（7S, 7aS, 8aR）-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,7a,8,8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル）-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド
【化 3 10】



粗生成物を分取TLCによって精製して（酢酸エチル／ヘキサン、3／1）、ラセミ化合物を得た。LC-MS（方法E）： $m/z = 390.2$ $[M+H]^+$ 、0.932分。5-ベンジル-N-シス-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,7a,8,8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル)-1H-1

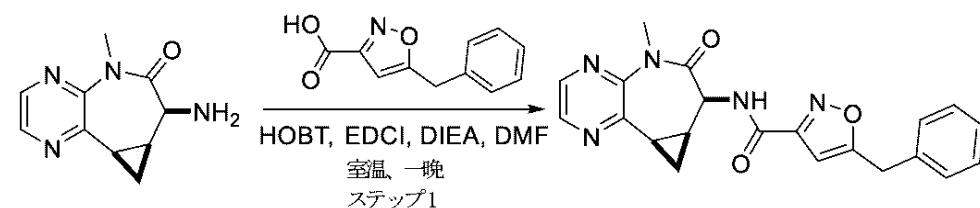
、2,3-トリアゾール-2-カルボキサミド (50 mg, 0.129 mmol) のラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRALPAK IA、2.12×15 cm、5 μm；移動相A：ヘキサン、移動相B：IPA；流量：20 mL/分；勾配：20分かけて50%のB～50%のB；UV 254 & 220 nm；Rt 1：11.273；Rt 2：15.609；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を第1溶出異性体として得た：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.42–8.38 (m, 3H), 7.41–7.32 (m, 5H), 5.65 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.64–2.57 (m, 1H), 2.26–2.20 (m, 1H), 1.54–1.49 (m, 1H), 1.33–1.26 (m, 1H). LC-MS (方法J)：m/z = 390.1 [M+H]⁺、1.162分。

10

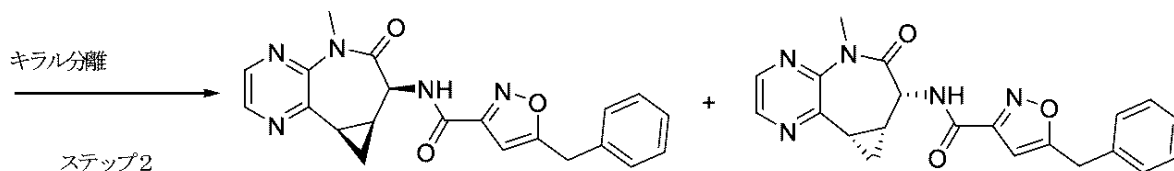
【1080】

実施例197：5-ベンジル-N-((7S, 7aS, 8aR)-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,7a,8,8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル)イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化311】



20



粗生成物を分取TLCによって精製して（酢酸エチル／ヘキサン、3／1）、ラセミ化合物を得た。LC-MS（方法E）：m/z = 390.2 [M+H]⁺、1.072分。5-ベンジル-N-シス-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,7a,8,8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル)-イソオキサゾール-2-カルボキサミドのラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRALPAK IA、2×25 cm、5 μm；移動相A：ヘキサン：DCM=5：1、移動相B：EtOH；流量：15 mL/分；勾配：24分にて50%のB～50%のB；UV 254 & 220 nm；Rt 1：15.4；Rt 2：19.4；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を第1溶出異性体として得た：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.42–8.38 (m, 2H), 7.36–7.24 (m, 5H), 6.44 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.64–2.57 (m, 1H), 2.24–2.17 (m, 1H), 1.53–1.48 (m, 1H), 1.32–1.26 (m, 1H). LC-MS（方法D）：m/z = 390.0 [M+H]⁺、1.747分。

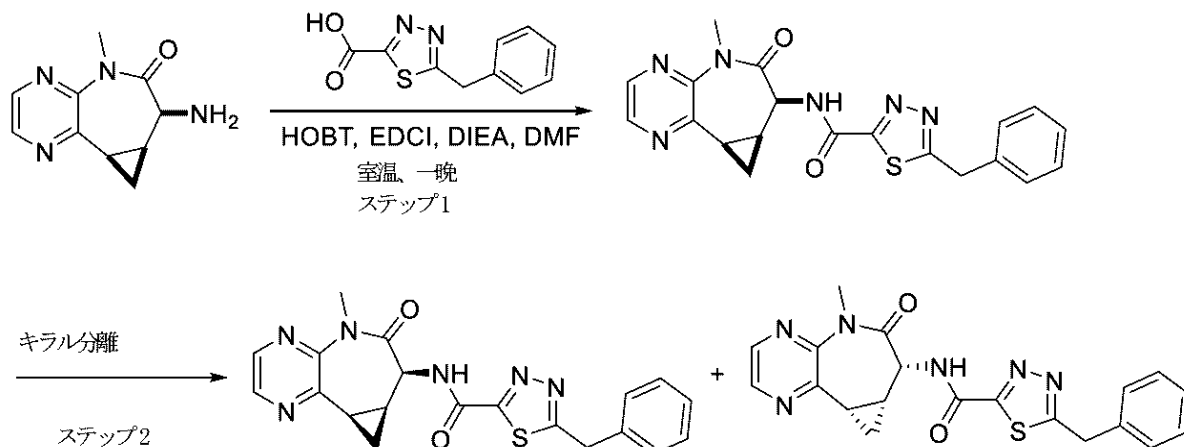
30

40

【1081】

実施例198：5-ベンジル-N-((7S, 7aS, 8aR)-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,7a,8,8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド

【化 3 1 2】



粗生成物を分取TLCによって精製して（酢酸エチル／ヘキサン、3／1）、ラセミ化合物を得た。LC-MS（方法E）： $m/z = 407.1$ $[M+H]^+$ 、1.017分。

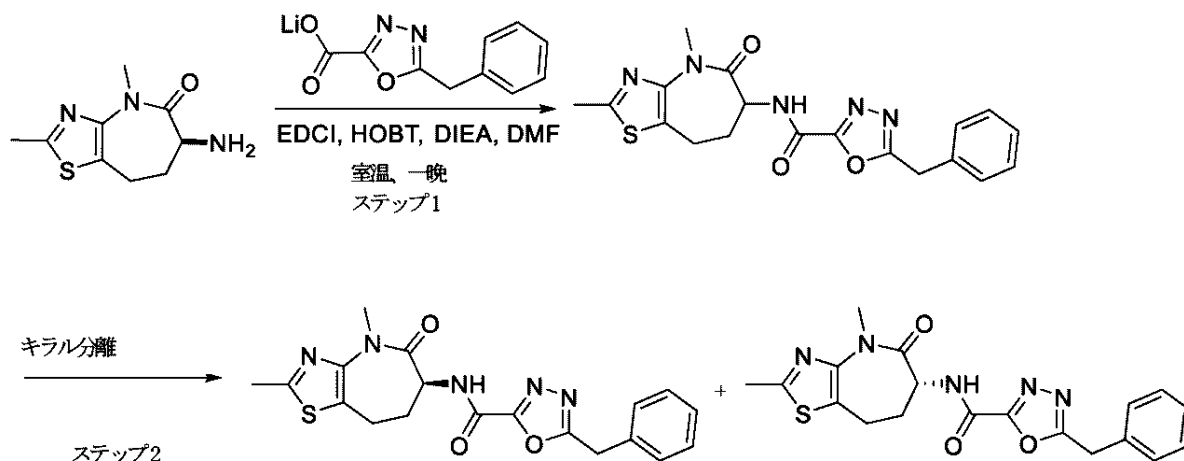
【1082】

5-ベンジル-N-（シス-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,7a,8,8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル）-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミドのラセミ化合物を、以下の条件：カラム：Chiralpak ID-2、 2×25 cm、 $5 \mu m$ ；移動相A：MTBE、移動相B：EtOH；流量：20 mL／分；勾配：26分かけて30％のB～30％のB；UV254 & 220 nm；Rt1：19.418；Rt2：22.874；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を第1溶出異性体として得た： ^1H NMR（400 MHz, CD_3OD-d_4 ） δ 8.41–8.37（m, 2H），7.38–7.26（m, 5H），4.77（s, 1H），4.51（s, 2H），3.48（s, 3H），2.65–2.58（m, 1H），2.28–2.22（m, 1H），1.56–1.50（m, 1H），1.34–1.27（m, 1H）。LC-MS（方法D）： $m/z = 407.1$ $[M+H]^+$ 、1.680分。

【1083】

実施例200：（S）-5-ベンジル-N-（2,4-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-チアゾロ[4,5-b]アゼピン-6-イル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

【化 3 1 3】



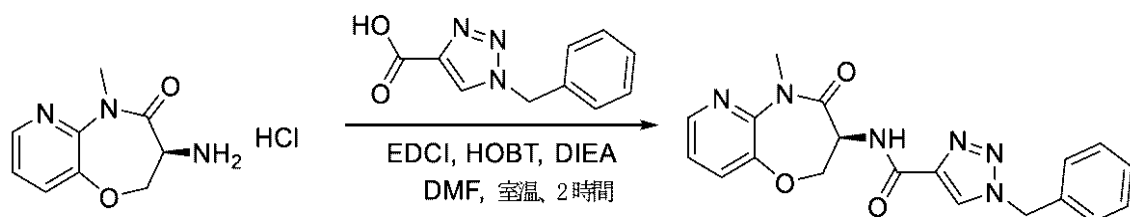
粗生成物を分取TLCによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、3／1）、ラセミ化合物を得た。LC-MS（方法D）： $m/z = 398.10$ $[M+H]^+$ 、1.284分。5-ベンジル-N-（2,4-ジメチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒ

ドロー4H-チアゾロ[4,5-b]アゼピン-6-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミドのラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRALPAK IA、2.12×15cm、5μm；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：20mL/分；勾配：13分かけて50%のB～50%のB；UV220&254nm；Rt1：7.88；Rt2：10.109；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を第1溶出異性体として得た：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 7.41-7.24 (m, 5H), 4.65 (dd, J = 11.5, 6.7 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.06-2.84 (m, 2H), 2.72-2.54 (m, 4H), 2.46-2.33 (m, 1H). LC-MS (方法D) : m/z = 398.10 [M+H]⁺, 1.283分。

【1084】

実施例201：(S)-1-ベンジル-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

【化314】

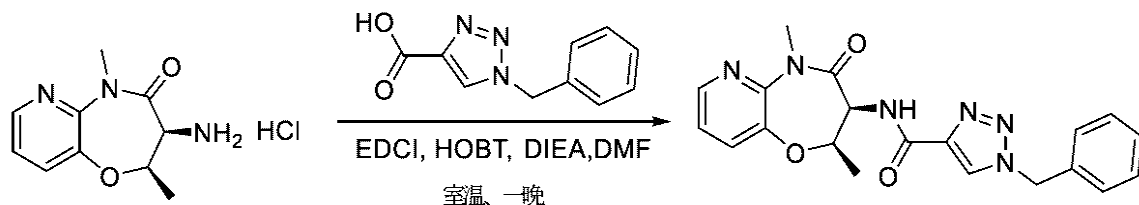


粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製し（酢酸エチル／石油エーテル、2/1）、表題化合物を得た：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.41-8.33 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.45-7.28 (m, 6H), 5.66 (s, 2H), 5.04 (dd, J = 11.6, 7.2 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 9.9, 7.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 11.6, 9.8 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H). LC-MS (方法D) : m/z = 379.1 [M+H]⁺, 1.239分。

【1085】

実施例203：1-ベンジル-N-((2R,3S)-2,5-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

【化315】



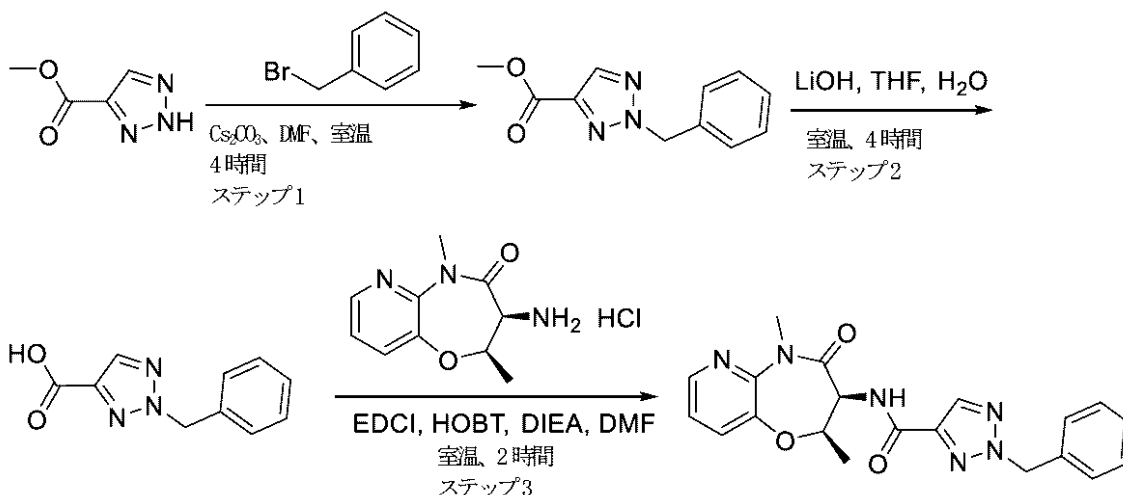
粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18、5μm、19×150mm；移動相A：水（0.1% NH₄HCO₃）、移動相B：MeCN；流量：20mL/分；勾配：8分かけて25%のB～66%のB；UV254&220nm；Rt：6.68分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.27 (s, 1H), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 6H), 5.54 (s, 2H), 4.97-4.85 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LC-MS (方法Q) : m/z = 393.2 [

$M+H]^+$ 、1.354分。

【1086】

実施例204：2-ベンジル-N-((2R,3S)-2,5-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-2H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド

【化316】

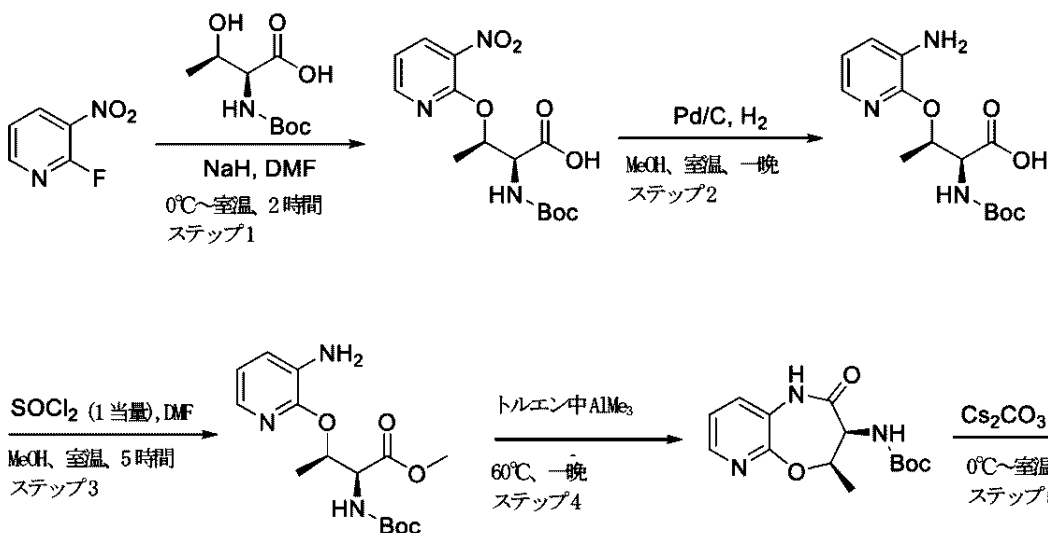


粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18、5 μ m、19 $\times$ 150 mm；移動相A：水（0.1% NH_4HCO_3 ）、移動相B：MeCN；流量：20 mL/分；勾配：8分かけて35%のB～72%のB；UV254 & 220 nm；Rt：5.95分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ ） δ 8.32（dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1H），8.06（s, 1H），7.68（dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H），7.40–7.27（m, 6H），5.70（s, 2H），5.09–4.97（m, 2H），3.49（s, 3H），1.41（d, $J = 6.1$ Hz, 3H）。LC-MS（方法D）： $m/z = 393.10$ $[M+H]^+$ 、1.479分。

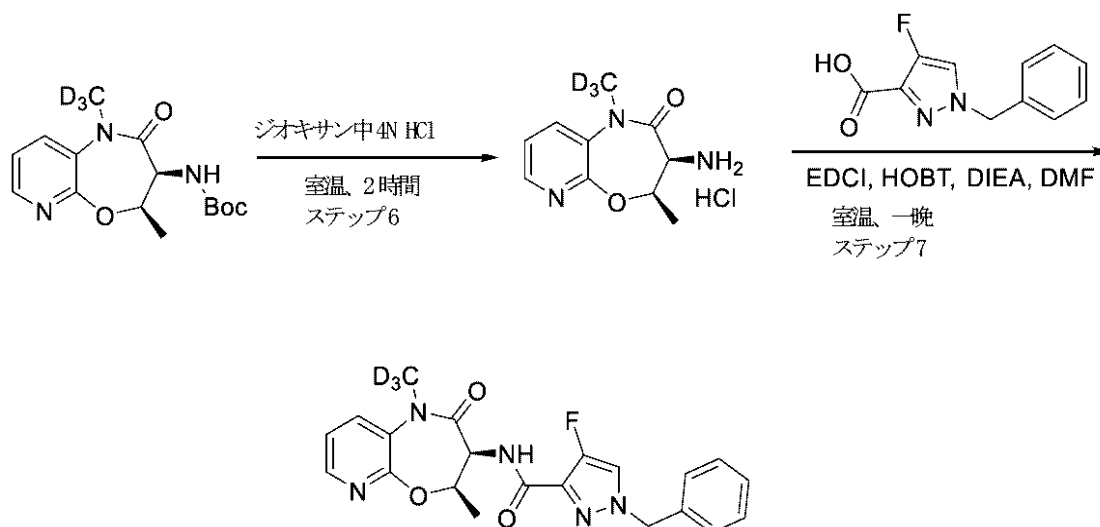
【1087】

実施例205：1-ベンジル-N-((3S,4R)-1-トリジュウテリオメチル-4-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化317】



【化 3 1 8】



10

粗生成物を、以下の条件：カラム：Kinetex 5 μ m EVO C18 OBD カラム、21.2 $\times$ 150 mm、5 μ m；移動相 A：水（0.1 % ギ酸）、移動相 B：MeCN；流量：25 mL/分；勾配：8 分かけて 30 % の B $\sim$ 60 % の B；UV 254 & 220 nm；Rt：7.52 分；を用いて分取 HPLC により精製し、表題化合物を得た：
 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.23 (dd, J = 4.8、1.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.0、2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.46–7.32 (m, 6H), 5.35 (s, 2H), 5.18–5.07 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.0 Hz, 3H). LC-MS (方法 O)： m/z = 413.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.472 分。

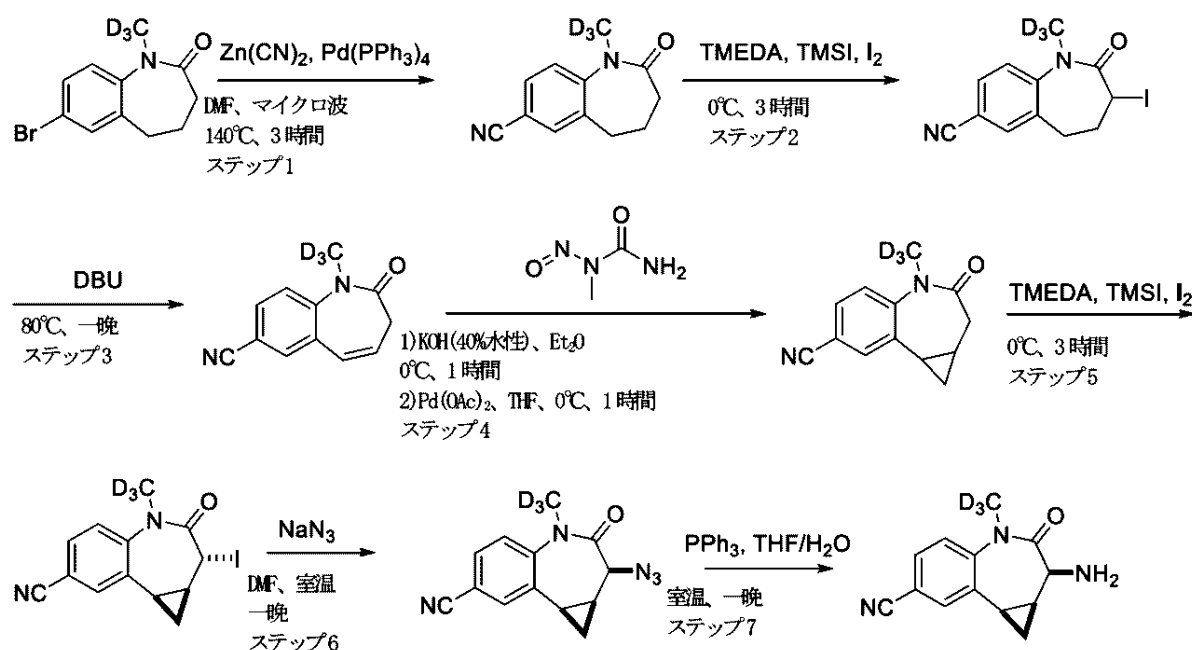
20

【1088】

実施例 206：1-ベンジル-N-((1aS, 2S, 8bR)-7-シアノ-4-トリジュウテリオメチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロベンゾ [b] シクロプロパ [d] アゼピン-2-イル)-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

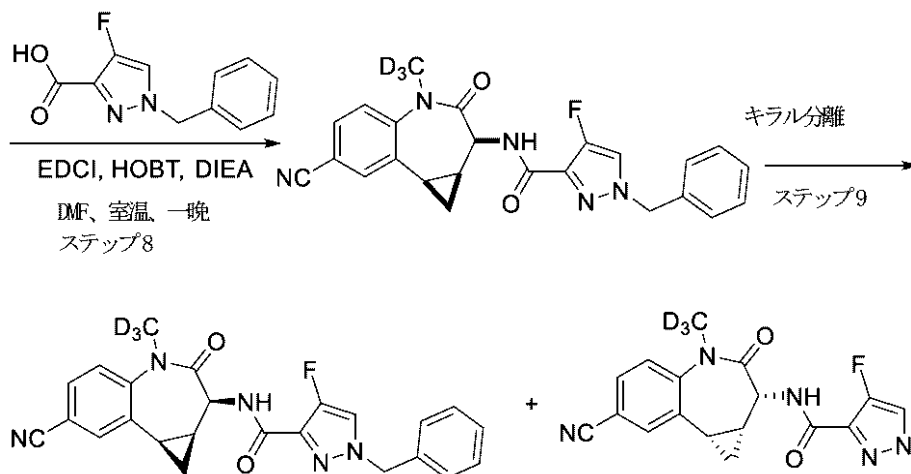
30

【化 3 1 9】



40

【化 3 2 0】

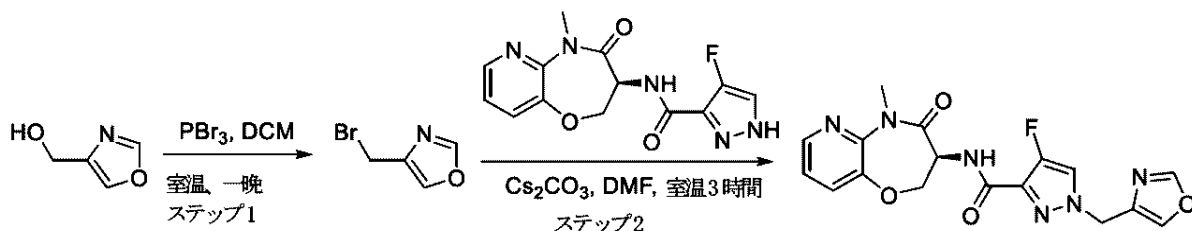


粗生成物を分取TLCによって精製して（酢酸エチル／ヘキサン、3／1）、ラセミ化合物を得た。LC-MS（方法C）： $m/z = 433.1$ $[M+H]^+$ 、1.078分。1-ベンジル-N-（シス-7-シアノ-4-トリジュウテリオメチル-3-オキソ-1,1a,2,3,4,8b-ヘキサヒドロベンゾ[b]シクロプロパ[d]アゼピン-2-イル）-4-フルオロ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミドのラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRALPAK IA、 2.12×15 cm、 $5 \mu m$ ；移動相A：ヘキサン、移動相B：EtOH；流量：20 mL／分；勾配：18分かけて50％のB～50％のB；UV 254 & 220 nm；Rt 1：8.283；Rt 2：14.011；を用いて分取キラルHPLCにより分離し、表題化合物を第2溶出異性体として得た： ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.15（d, $J = 4.4$ Hz, 1H），8.09（d, $J = 6.8$ Hz, 1H），8.05（d, $J = 2.0$ Hz, 1H），7.77（dd, $J = 8.4$ 、2.0 Hz, 1H），7.45（d, $J = 8.4$ Hz, 1H），7.41-7.28（m, 5H），5.35（s, 2H），4.46（d, $J = 6.8$ Hz, 1H），2.39-2.32（m, 1H），2.03-1.96（m, 1H），1.19-1.14（m, 1H），1.12-1.08（m, 1H）。LC-MS（方法D）： $m/z = 433.2$ $[M+H]^+$ 、1.321分。

【1089】

実施例209：（S）-4-フルオロ-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1-（オキサゾール-4-イルメチル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 3 2 1】



粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18； 19×150 mm； $5 \mu m$ ；移動相A：水（0.1％ NH_4HCO_3 ）、移動相B：MeCN；流量：20 mL／分；勾配：10分かけて21％のB～25％のB；UV 254 & 220 nm；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た： ^1H NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.40（d, $J = 0.6$ Hz, 1H），8.36（dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H），8.23（d,

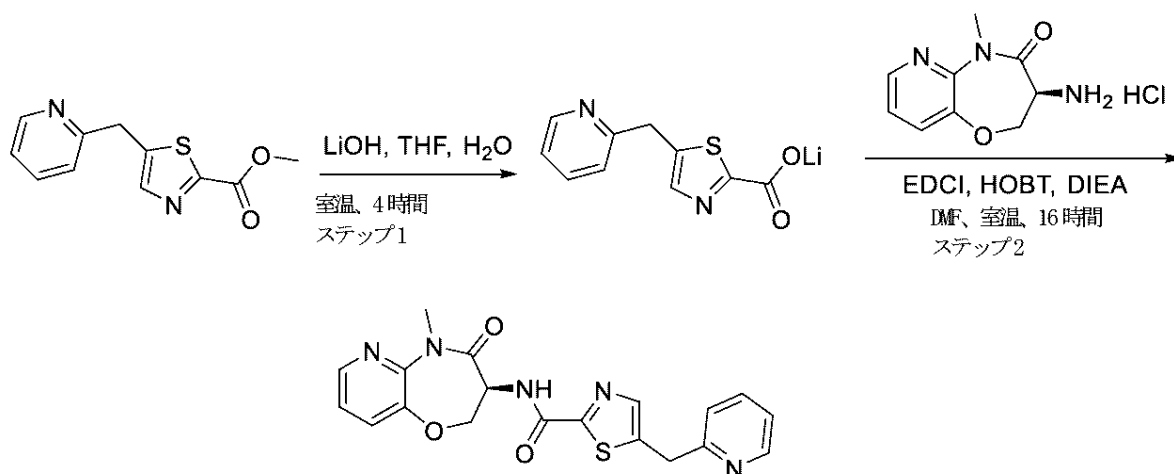
$J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.19 (d, $J = 0.9 \text{ Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J = 7.8, 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.1, 4.8 \text{ Hz}$, 1H), 5.28 (s, 2H), $4.89-4.78$ (m, 1H), 4.67 (dd, $J = 11.4, 9.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.50 (dd, $J = 9.6, 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.35 (s, 3H). LC-MS (方法T): $m/z = 387.2$ $[M+H]^+$, 0.973 分。

【1090】

実施例 213: (S)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)チアゾール-2-カルボキサミド

10

【化322】



20

表題化合物を、適切な出発物質を使用して、本明細書に記載されている方法に従って調製した。粗生成物を分取 TLC によって精製して (酢酸エチル/石油エーテル、3/1)、表題化合物を得た: ^1H NMR (400 MHz , $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ $8.51-8.48$ (m, 1H), 8.33 (dd, $J = 4.8, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), $7.84-7.77$ (m, 2H), 7.66 (dd, $J = 8.0, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), $7.44-7.38$ (m, 1H), $7.34-7.27$ (m, 2H), 4.97 (dd, $J = 11.5, 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.67 (dd, $J = 9.9, 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 4.52 (dd, $J = 11.5, 9.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.47 (s, 3H). LC-MS (方法D): $m/z = 396.0$ $[M+H]^+$, 1.786 分。

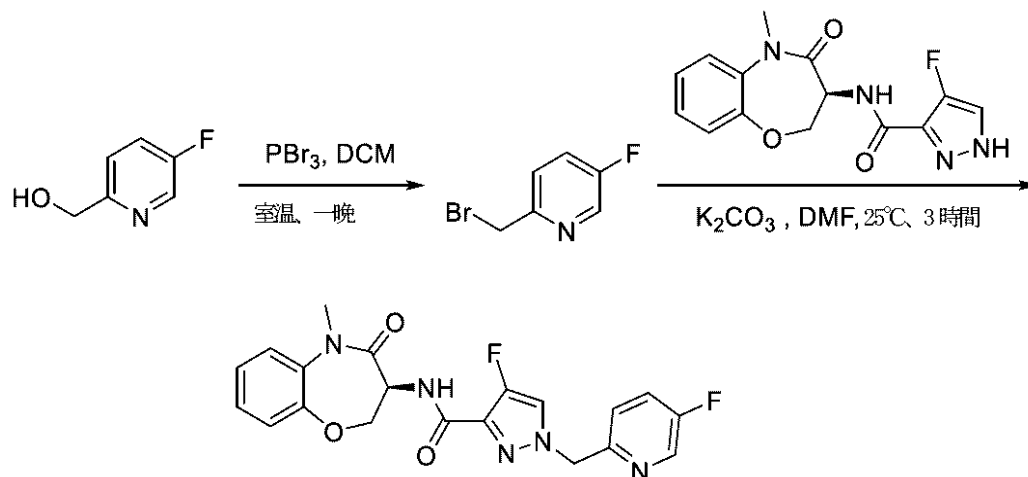
30

【1091】

実施例 214: (S)-4-フルオロ-1-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [b] [1,4] オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

40

【化 3 2 3】



10

粗生成物を、以下の条件：カラム：Gemini-NX/5u、C18 150×21.2mm；移動相A：水（10mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：MeCN；流量：20mL/分；勾配：8分かけて45%のB～50%のB；UV254&220nm；Rt：7.33；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た： ^1H NMR（300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ ） δ 8.45（d, $J = 3.0$ Hz, 1H），7.84（d, $J = 4.5$ Hz, 1H），7.65–7.58（m, 1H），7.44–7.20（m, 5H），5.43（s, 2H），4.97（dd, $J = 11.4, 7.5$ Hz, 1H），4.56（dd, $J = 9.9, 7.5$ Hz, 1H），4.37（dd, $J = 11.4, 9.9$ Hz, 1H），3.41（s, 3H）。LC-MS（方法D）： $m/z = 414.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.579分。

20

【1092】

実施例215：（S）-5-ベンジル-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【化 3 2 4】



30

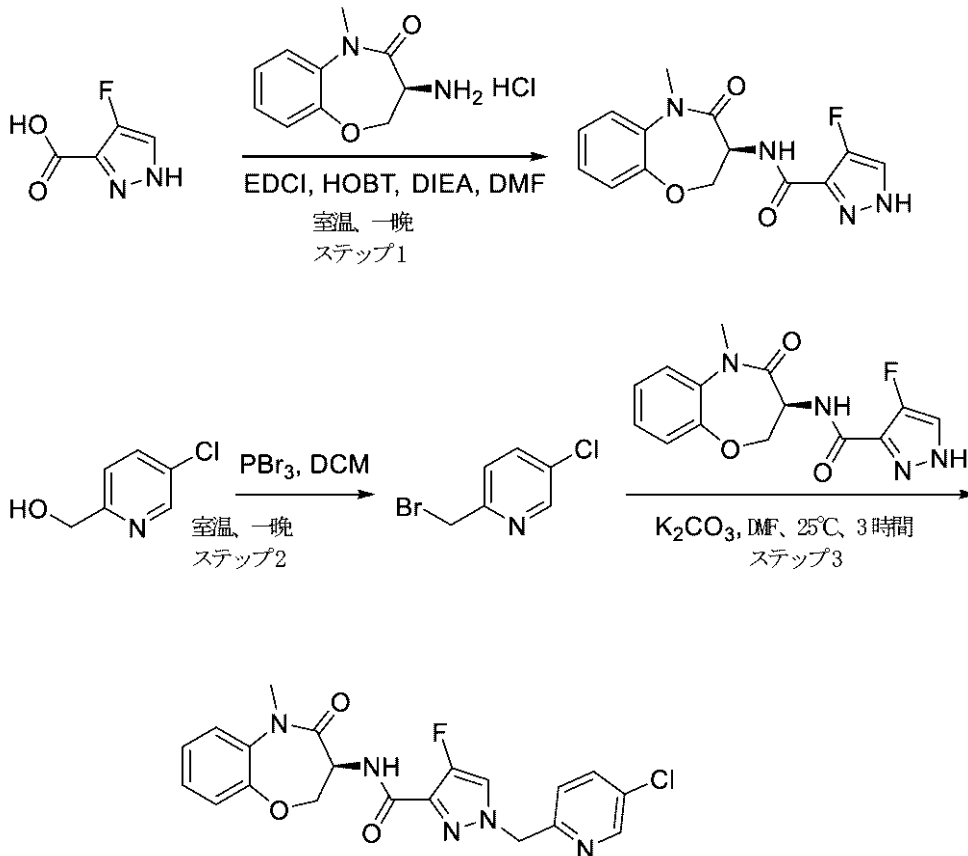
残渣を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18、5 μm 、19×150mm；移動相A：水（0.1% NH_4HCO_3 ）、移動相B：MeCN；流量：20mL/分；勾配：8分かけて30%のB～60%のB；UV254&220nm；Rt：6.65分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た： ^1H NMR（300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ ） δ 8.36–8.31（m, 1H），7.69–7.63（m, 1H），7.40–7.26（m, 6H），5.07–4.97（m, 1H），4.71–4.62（m, 1H），4.60–4.49（s, 1H），4.38（s, 2H），3.47（s, 3H）。LC-MS（方法D）： $m/z = 380.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.322分。

40

【1093】

実施例216：（S）-1-（（5-クロロピリジン-2-イル）メチル）-4-フルオロ-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 3 2 5】



10

20

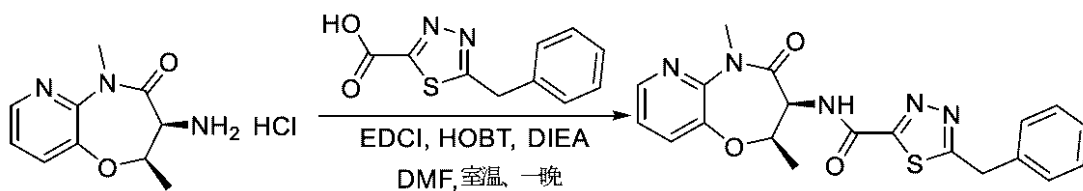
残渣を、以下の条件：カラム：Gemini-NX/5u、C18 150×21.2 mm；移動相A：水（10mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：MeCN；流量：20mL/分；勾配：8分かけて40%のB～55%のB；UV254 & 220nm；Rt：6.73分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た： ^1H NMR（300 MHz, CD_3OD-d_4 ） δ 8.51（d, $J = 2.4$ Hz, 1H），7.82（dd, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 2H），7.42–7.35（m, 1H），7.32–7.17（m, 4H），5.40（s, 2H），4.94（dd, $J = 11.4, 7.5$ Hz, 1H），4.54（dd, $J = 9.9, 7.5$ Hz, 1H），4.34（dd, $J = 11.7, 10.2$ Hz, 1H），3.37（s, 3H）。LC-MS（方法D）： $m/z = 430.1$ $[M+H]^+$ 、1.673分。

30

【1094】

実施例217：5-ベンジル-N-（（2R,3S）-2,5-ジメチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド

【化 3 2 6】



40

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、以下の条件：カラム：Gemini-NX/5u、C18 150×21.2 mm；移動相A：水（10mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：MeCN；流量：20mL/分；勾配：6分かけて55%のB～80%のB；UV254 & 220nm；Rt：4.60分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た。

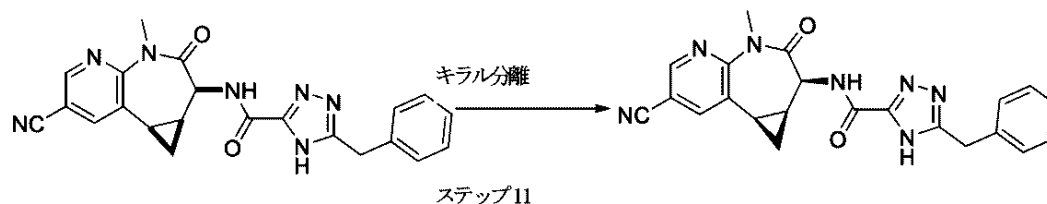
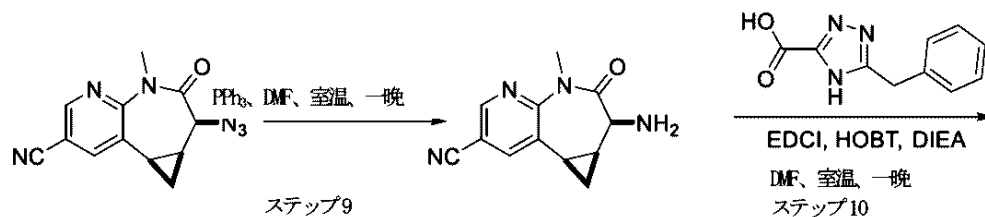
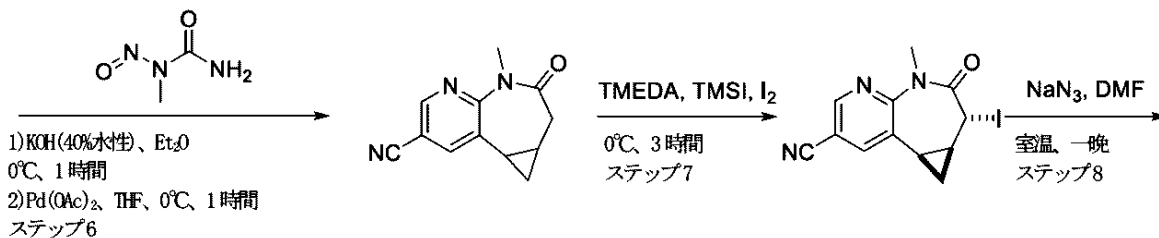
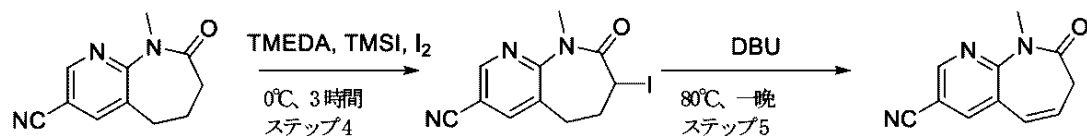
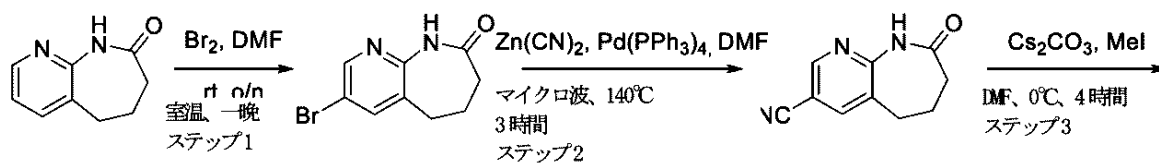
50

LCによって精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.34–8.25 (m, 1H), 7.70–7.66 (m, 1H), 7.39–7.25 (m, 6H), 5.11–4.96 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H). LC-MS (方法D): $m/z = 410.0$ [$M+H$] $^+$ 、1.725分。

【1095】

実施例218: 5-ベンジル-N-((1aS, 2S, 8bR)-7-シアノ-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミド

【化327】



粗生成物を分取TLCによって精製して(酢酸エチル/ヘキサン、3/1)、ラセミ化合物を得た。LC-MS (方法D): $m/z = 414.1$ [$M+H$] $^+$ 、1.222分。5-ベンジル-N-((シス-7-シアノ-4-メチル-3-オキソ-1, 1a, 2, 3, 4, 8b-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピリド[2, 3-b]アゼピン-2-イル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドのラセミ化合物を、以下の条件: カラム: CHIRAL ART Cellulose-SB、2×25 cm、5 μm ;

10

20

30

40

50

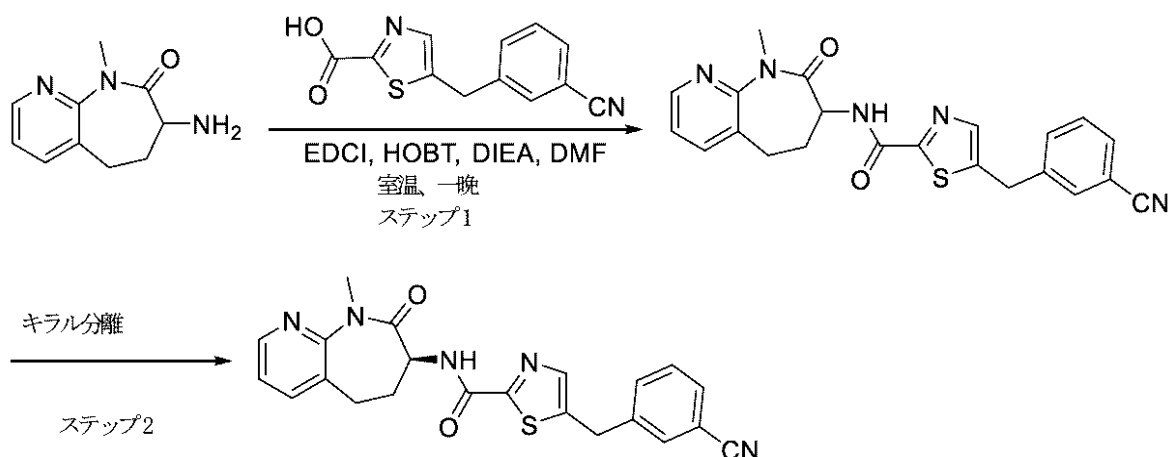
移動相A：MTBE、移動相B：EtOH；流量：20 mL／分；勾配：16分かけて20%のB～20%のB；UV254&220nm；Rt1：7.89；Rt2：8.598；を用いて、分取キラルHPLCにより分離して、表題化合物を第2溶出異性体として得た：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 5H), 4.73 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.46-1.41 (m, 1H), 1.34-1.26 (m, 1H). LC-MS (方法D)：m/z = 414.1 [M+H]⁺、1.221分。

10

【1096】

実施例219：(S)-5-(3-シアノベンジル)-N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)チアゾール-2-カルボキサミド

【化328】



20

アミドカップリング手順Cを使用して得られた粗生成物を、分取TLCによって精製して(酢酸エチル／石油エーテル、3／1)、ラセミ化合物を得た。LC-MS (方法S)：m/z = 418.1 [M+H]⁺、1.025分。5-(3-シアノベンジル)-N-(9-メチル-8-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]アゼピン-7-イル)チアゾール-2-カルボキサミドのラセミ化合物を、以下の条件：カラム：(R,R)Whelk-O1、21.1×250mm、5μm；移動相A：ヘキサン：ジクロロメタン=4.5：1、移動相B：EtOH；流量：20 mL／分；勾配：23分かけて70%のB～70%のB；UV254&220nm；Rt1：12.88；Rt2：18.81；を用いて分取キラルHPLCにより分離し、表題化合物を第1溶出異性体として得た：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.44 (dd, J = 4.8、1.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.6、1.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.94-2.79 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H). LC-MS (方法D)：m/z = 418.0 [M+H]⁺、1.716分。

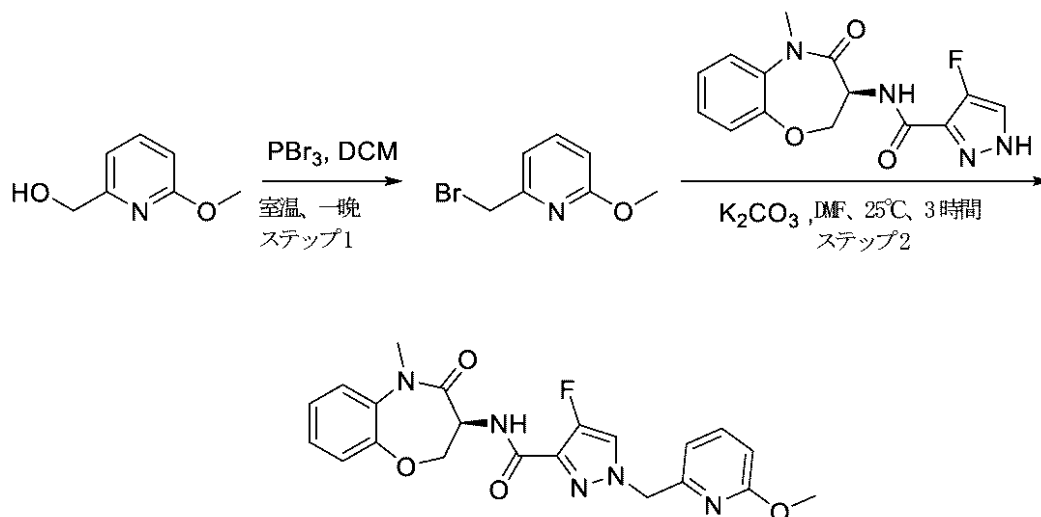
30

40

【1097】

実施例220：(S)-4-フルオロ-1-((6-メトキシピリジン-2-イル)メチル)-N-(5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 3 2 9】



10

粗生成物を、以下の条件：カラム：Gemini-NX/5u、C18 150×21.2mm；移動相A：水（10mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：MeCN；流量：20mL/分；勾配：8分かけて40%のB～50%のB；UV254&220nm；Rt：8.07分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た。 ^1H NMR（300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ ） δ 7.85（d, $J = 4.5$ Hz, 1H），7.63（dd, $J = 8.1, 7.2$ Hz, 1H），7.43–7.40（m, 1H），7.39–7.20（m, 3H），6.78（d, $J = 7.2, 1$ Hz），6.71（d, $J = 8.4, 1$ Hz），5.32（s, 2H），4.98（dd, $J = 11.4, 7.5$ Hz, 1H），4.58（dd, $J = 9.9, 7.5$ Hz, 1H），4.37（dd, $J = 11.4, 9.9$ Hz, 1H），3.86（s, 3H），3.40（s, 3H）。LC-MS（方法D）： $m/z = 426.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、1.755分。

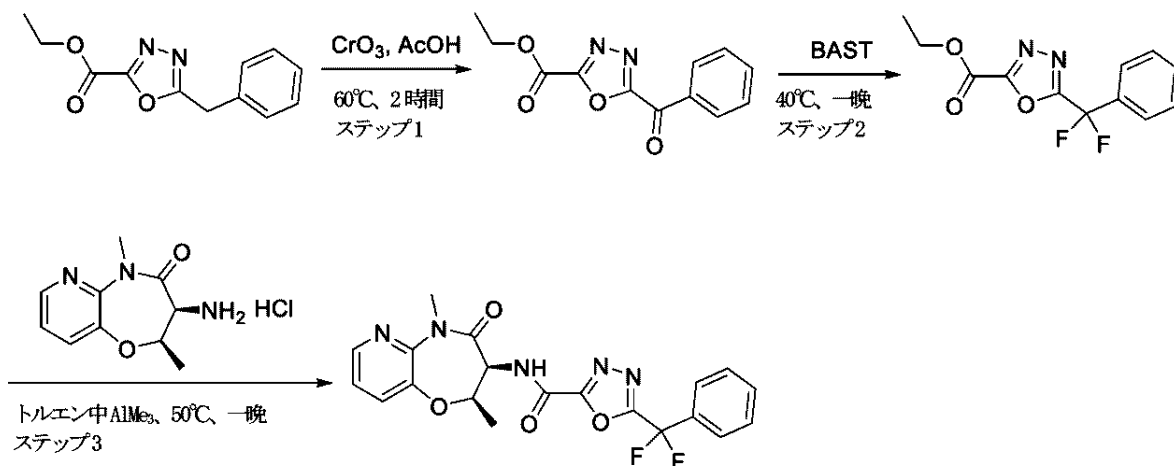
20

【1098】

実施例221：5-（ジフルオロ（フェニル）メチル）-N-（（2R, 3S）-2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル）-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

30

【化 3 3 0】



40

粗生成物を、以下の条件：カラム：Gemini-NX/5u、C18 150×21.2mm；移動相A：水（10mmol/L NH_4HCO_3 ）、移動相B：MeCN；流量：20mL/分；勾配：10分かけて47%のB～60%のB；UV254&220nm；Rt：8.82分；を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た。 ^1H

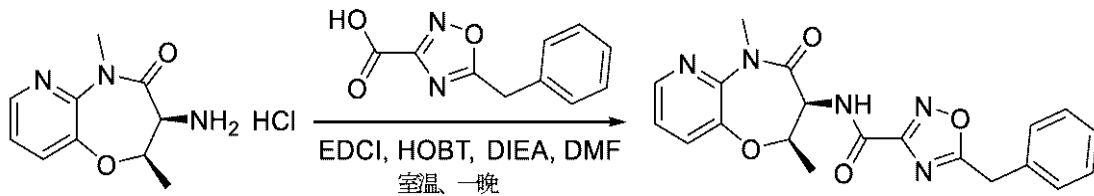
50

NMR (300 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.33 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.69–7.66 (m, 3H), 7.62–7.53 (m, 3H), 7.32 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 5.08–4.93 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.3 Hz, 3H). LC-MS (方法O): m/z = 430.1 [M+H]⁺, 1.679分。

【1099】

実施例222: 5-ベンジル-N-((2R, 3S)-2, 5-ジメチル-4-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド

【化331】

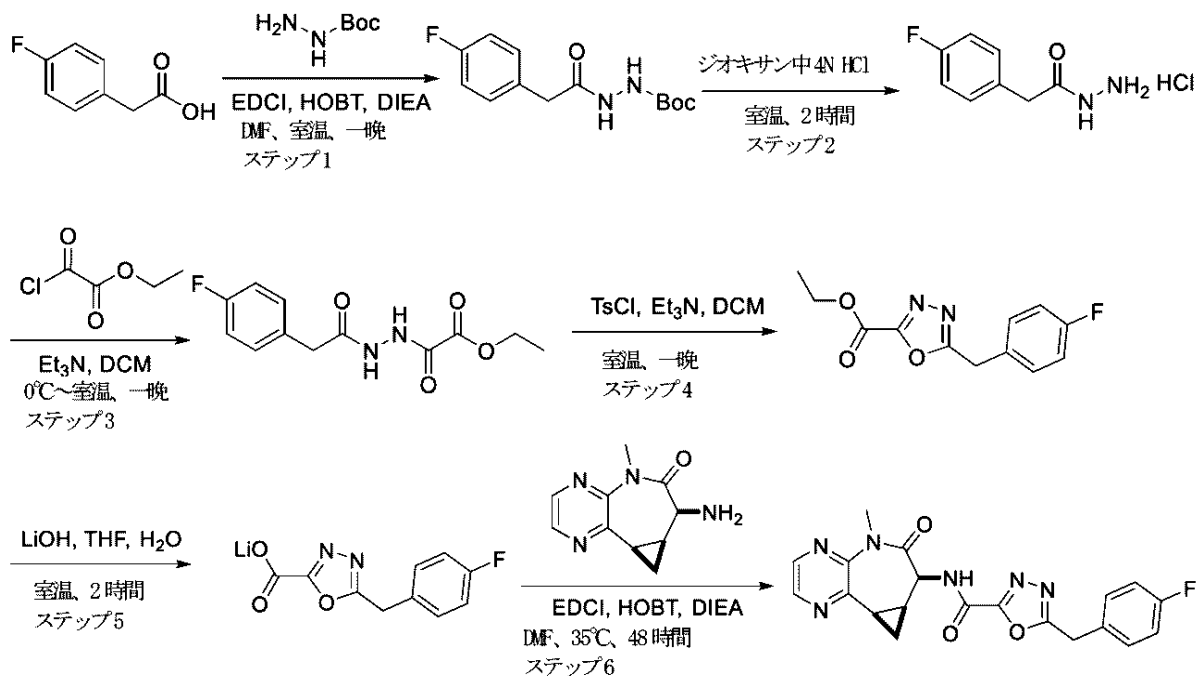


粗生成物を、以下の条件: カラム: Xbridge Prep C18、5 μm、19 × 150 mm; 移動相A: 水 (0.1% NH₄HCO₃)、移動相B: MeCN; 流量: 20 mL/分; 勾配: 8分かけて40%のB~70%のB; UV 254 & 220 nm; Rt: 5.87分; を用いて分取HPLCにより精製し、表題化合物を得た。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-d₄) δ 8.35–8.31 (m, 1H), 7.71–7.66 (m, 1H), 7.41–7.27 (m, 6H), 5.10–4.97 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.40 (d, J = 6.2 Hz, 3H). LC-MS (方法D): m/z = 394.1 [M+H]⁺, 2.709分。

【1100】

実施例223: 5-(4-フルオロベンジル)-N-((7S, 7aS, 8aR)-5-メチル-6-オキソ-5, 6, 7, 7a, 8, 8a-ヘキサヒドロシクロプロパ[d]ピラジノ[2, 3-b]アゼピン-7-イル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

【化332】



10

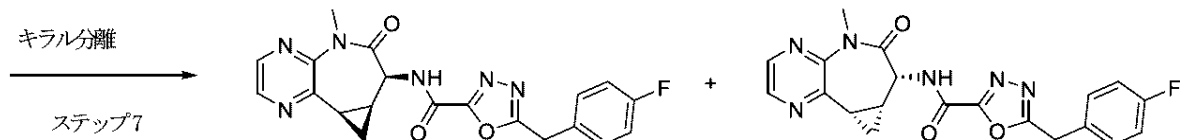
20

30

40

50

【化 3 3 3】

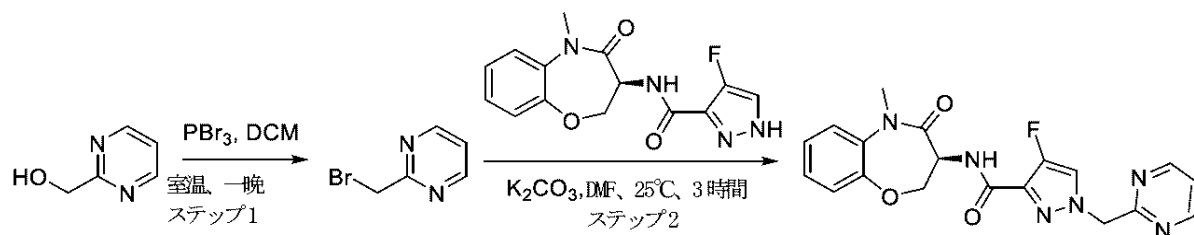


粗生成物を分取TLCによって精製して（酢酸エチル／石油エーテル、3／1）、ラセミ化合物を得た。LC-MS（方法D）： $m/z = 409.05$ $[M+H]^+$ 、1.255分。5-（4-フルオロベンジル）-N-シス-5-メチル-6-オキソ-5,6,7,7a,8,8a-ヘキサヒドロシクロプロバ[d]ピラジノ[2,3-b]アゼピン-7-イル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミドのラセミ化合物を、以下の条件：カラム：CHIRALPAK IE、 2×25 cm、 $5 \mu m$ ；移動相A：MTBE、移動相B：EtOH；流量： 20 mL／分；勾配：16分にて30％のB～30％のB；UV254 & 220 nm；Rt1：10.514；Rt2：13.482；を用いて分取キラルHPLCにより分離し、表題化合物を第1溶出異性体として得た： ^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3-d$ ） δ 8.49–8.32（m, 3H）, 7.39–7.28（m, 2H）, 7.14–6.94（m, 2H）, 4.85（d, $J = 7.0$ Hz, 1H）, 4.25（s, 2H）, 3.45（s, 3H）, 2.71–2.62（m, 1H）, 2.30–2.21（m, 1H）, 1.57–1.50（m, 1H）, 1.30–1.22（m, 1H）。LC-MS（方法V）： $m/z = 409.05$ $[M+H]^+$ 、2.450分。

【1101】

実施例224：（S）-4-フルオロ-N-（5-メチル-4-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[b][1,4]オキサゼピン-3-イル）-1-（ピリミジン-2-イルメチル）-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【化 3 3 4】

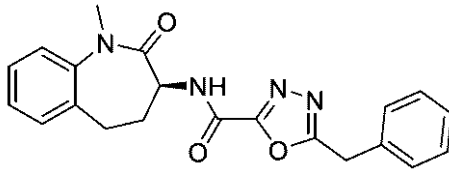


粗生成物を、以下の条件：カラム：Xbridge Prep C18、 $5 \mu m$ 、 19×150 mm；移動相A：水（0.1％ NH_4HCO_3 ）、移動相B：MeCN；流量： 20 mL／分；勾配：8分かけて16％のB～43％のB；UV254 & 220 nm；Rt：7.47分；を用いて分取HPLCによって精製して、表題化合物を得た。 ^1H NMR（300 MHz, CD_3OD-d_4 ） δ 8.81–8.77（m, 2H）, 7.91–7.87（m, 1H）, 7.48–7.41（m, 2H）, 7.38–7.21（m, 3H）, 5.58（s, 2H）, 5.03–4.95（m, 1H）, 4.62–4.56（m, 1H）, 4.43–4.34（m, 1H）, 3.42（s, 3H）。LC-MS（方法D）： $m/z = 397.0$ $[M+H]^+$ 、2.334分。

【1102】

実施例225：（S）-5-ベンジル-N-（1-メチル-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[b]アゼピン-3-イル）-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド

【化 3 3 5】



^1H NMR (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 7.47–7.18 (m, 9H), 4.47 (dd, $J = 11.7, 7.9$ Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.93–2.82 (m, 1H), 2.73 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 2.52–2.43 (m, 1H), 2.33–2.21 (m, 1H). LC-MS (方法D): $m/z = 377.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1.732分。

【1103】

表1の他の化合物は、適切な出発物質を使用して、本明細書に記載されている上記の実施例かつ／または一般的手順に従って調製した、または調製することができる。

【1104】

生物学的アッセイ

化合物を、結合及び細胞キナーゼ活性について、以下のプロトコルに従って試験した。proGST-hRIPK1 (8-327) 酵素は、バキュロウイルス発現システムにより Protaros GmbHによって生成された。

【1105】

細胞ネクロトーシスアッセイ (表5～7における細胞 IC_{50}) により、ヒト $\text{TNF}\alpha$ によって誘発された壊死を化合物が反転させる能力を評価する。10の濃度の試験化合物を2の試験機会において二重に評価した。FADD欠損 Jurkat細胞を ATCC (ATCC-CRL-2572) から購入し、10%熱不活化 FBS及び1% Pen-Strepを補充した RPMI 培地における懸濁液中で培養した。実験の日、細胞を培養培地によって 0.12×10^5 細胞/mL (5,000細胞/ウェル) の密度に希釈し、 $0.2 \mu\text{L}$ /ウェルの試験化合物及び参照化合物 (CRC) ($200\times$) を含有する 384 ウェル板に添加した ($40 \mu\text{L}$)。次いで細胞プレートを $37^\circ\text{C}-5\% \text{CO}_2$ でインキュベートした。30分後、壊死による細胞死がヒト $\text{TNF}\alpha$ (10 ng/mL) によって誘発され、細胞生存率を、Cell Titer-Glo (登録商標) キット (Promega) を使用して細胞の ATP レベルを測定することによって48時間後に評価した。発光を Victor V (Perkin Elmer) マルチラベルプレートリーダーを使用して読み取った。データは、値を、100%の細胞生存率を表す $\text{TNF}\alpha$ 未処理の対照細胞と比較して算出した、最大生存率の%として表した。CRCを Dotmatics によって分析し、 IC_{50} 値を、4パラメータロジスティック方程式を使用して非線形回帰によって算出した。

【1106】

蛍光偏光結合 (FP結合) アッセイ (Berger S. B. et al. (2015) Cell Death Discovery, 1:15009; Maki J. L. et al. (2012) Anal Biochem., 427(2):164–174) は、ポリスチレン製の低体積 384 ウェル黒色プレートにおいて、室温 (RT) にて、 $10.1 \mu\text{L}$ /ウェルの最終体積で、10 nM の GST-hRIPK1 (8-327) 酵素及び 5 nM の蛍光標識リガンド (14-(2-{[3-(4-(シアノメチル)フェニル]アミノ}-6-[(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ]-4-ピリミジニル]アミノ)プロピル]アミノ}-2-オキソエチル)-16, 16, 18, 18-テトラメチル-6, 7, 7a, 8a, 9, 10, 16, 18-オクタヒドロベンゾ [2", 3"] インドリジノ [8", 7":5', 6'] ピラノ [3', 2':3, 4] ピリド [1, 2-a] インドール-5-イウム-2-スルホネートを使用して実施した。

10

20

30

40

50

【1107】

アッセイにおいて、試験化合物を、100倍の最終濃度でDMSO中に段階希釈した（最終：1% DMSO）。384ウエルプレートの各ウエルに、0.1 μ Lの化合物溶液（または対照ではDMSO）、続いて、5 μ LのGST-hRIPK1（8-327）を、アッセイ緩衝液（50mM HEPES pH7.5、10mM NaCl、50mM MgCl₂、0.02% CHAPS、0.5mM DTT及び0.01% Pluronic F127）中の最終濃度の2倍で分注した。陰性対照では、酵素添加をアッセイ緩衝液のみのもので置き換えた。

【1108】

アッセイ緩衝液中の最終濃度の2倍で5 μ Lの蛍光標識リガンドを添加した後、プレートを室温で30分間インキュベートした。最後に、結合を、励起 λ = 531nmのFP及び発光 λ = 595nmのFP用のフィルタ（S&P-pol）を使用してEnvision（PerkinElmer）プレートリーダーによってFP値として測定した。

10

【1109】

GST-hRIPK1（8-327）酵素は、バキュロウイルス発現システムによりProteros GmbHによって生成された。

【1110】

試験化合物をDMSO中で希釈し、0.1 μ Lの溶液を、384ウエル白色固体マイクロプレートの各ウエルに分注した。アッセイ緩衝液は、50mM HEPES pH7.5、50mM NaCl、30mM MgCl₂であった。緩衝液に、0.02% CHAPS、0.01%のPluronic F127、0.1mg/mL BSA及び1mM DTTを補充した。MnCl₂（5mM）を実験の日にアッセイ緩衝液に含ませた。酵素反応は、1.5 μ g/mL GST-hRIPK1（8-327）、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1に関する50 μ M ATP、及び15 μ M ATPを含んだ。5 μ Lの酵素及び5 μ LのATPをプレートに最終アッセイ濃度の2倍で添加し、室温で3時間インキュベートした。この反応の後、10 μ LのADP-Glo試薬（Promega）を各ウエルに添加し、室温で40分間インキュベートした。これにより、キナーゼ反応が停止し、あらゆる残存ATPが枯渇する。20 μ LのADP-Glo検出試薬を次いで各ウエルに添加し、少なくとも15分間インキュベートした。検出試薬は、ADPをATPに変換し、ルシフェラーゼ及びルシフェリンを導入してATPを検出する。次いで発光をEnvision（PerkinElmer）プレートリーダーによって測定する。試験化合物阻害を、内部アッセイ対照のパーセント阻害として表した。濃度応答曲線では、正規化したデータを適合させ、ExcelでXLFit（IDBS）を使用してIC₅₀を求めた。IC₅₀を平均して、2つの独立した実験の最小値について、平均値を求めた。

20

30

【1111】

試験化合物阻害を、内部アッセイ対照のパーセント阻害として表した。濃度応答曲線では、正規化したデータを適合させ、ExcelでXLFit（IDBS）を使用してIC₅₀を求めた。IC₅₀を平均して、2つの独立した実験の最小値について、平均値を求めた。

40

【1112】

受容体相互作用タンパク質キナーゼ1の細胞活性及び例示的な化合物の結合を上記一般的手順に従って求めた。結果を表5にまとめる。以下の表において、活性を以下のように与える：+++ = 0.0001 μ M < IC₅₀ < 1 μ M；++ = 1 μ M < IC₅₀ < 10 μ M；+ = 10 μ M < IC₅₀；++* = 3 μ M < IC₅₀。

【表 5 - 1】

表 5

化合物	FP IC ₅₀ (μ M)	ADP IC ₅₀ (μ M)	細胞 IC ₅₀ (μ M)
1A	+++		+++
1B	+++		
2	+++	+++	+++
2A	+++		+++
2B	+++		+++
3	+++		+++
4	+++		+++
5	+++		+++
6	+++		+++
7	+++		+++
7A	+++		+++
7B	+		++
8	+++		+++
9	+++		+++
10	+++		+++
11	+++		+++
11A	+++		+++
11B	++		+++
12	+++		+++
12A	+++		+++
12B	+++		+++
13	+++		
14	+++		
15		+	
16		+	
17		+	
18		+	
19		++	
20		++	
21		+	
22		+	
23		+	
24		+	
25		+	
26		+	
27		+	
30	+++		+++
32	+++		+++
33	+		
35	+++		+++
38A	+++		+++
38B	+++*		
41	+++		+++

化合物	FP IC ₅₀ (μ M)	ADP IC ₅₀ (μ M)	細胞 IC ₅₀ (μ M)
42	+++		+++
43	++		
44	+++		+++
45	+++		+++
46A	+++		+++
46B	+++*		
49	++		
50A	+++		
50B	++		
51	+++		+++
52	+++		+++
54A	+++		+++
54B	+++		+++
55	+++		+++
56	+++		+++
57	+++		+++
58	+++		+++
59	+++		+++
60			
60A	+++		+++
60B	+++*		
61	+++		+++
62	+++		+++
63	+++		+++
64	+++		+++
65		+	
66	+++		+++
67A	+++		
67B	+++*		
68A	+++		+++
68B	+++*		
69A	+++		+++
69B	+++*		
70A	+++		+++
70B	+++*		
71A	+++		+++
71B	+++*		
72	+++		+++
73	+++		+++
74	+++		+++
75A	+++		+++
75B	+++*		
76	+++		+++

10

20

30

40

【表 5 - 2】

化合物	FP IC ₅₀ (μ M)	ADP IC ₅₀ (μ M)	細胞 IC ₅₀ (μ M)
77	+++		+++
78	+++		+++
79	+++		+++
80A	+++		+++
80B	+++*		
81A	+++		+++
81B	+++*		
82A	+++		+++
82B	+++*		
83A	+++		+++
83B	++		
84	+++		+++
85	+++		+++
86	+++		+++
87	+++		
88	+++*		++
89A	++		
89B	+++		+++
90A	++		
90B	+++		+++
91	+++		
92	+++		+++
93	+++		
94	+++		+++
95	+++*		
96	+++		+++
98A	+++*		
98B	+++		
99	++		+++
100A	+++		+++
100B	+++		
101A	+++*		
101B	+++		+++
102A	++		
102B	+++		
103A	+++*		
103B	+++		+++
104A	+++*		
104B	+++		
105A	+++		+++
105B	+++*		
106	+++		
107A	+++*		
107B	+++		+++
108	+++		

化合物	FP IC ₅₀ (μ M)	ADP IC ₅₀ (μ M)	細胞 IC ₅₀ (μ M)
109A	+++		+++
109B	+++*		
110A	+++*		
110B	+++		+++
111A	++		
111B	+++		+++
112	+++		+++
113	+++		
114A	+++		+++
114B	+++*		
115	+++		+++
116	+++		+++
117	+++		+++
118A	+++*		
118B	++		
119A	+++*		
119B	+++		+++
120A	+++		+++
120B	+++*		
121A	+++*		
121B	+++		
122	+++		+++
123	+++		+++
124	+++		+++
125A	+++*		
125B	+++		+++
126	+++		+++
127	+++		
128	+++		+++
129A	+++		
129B	+++*		
130	+++		+++
131A	+++		
131B	+++*		
132	+++		+++
133	+++		+++
134	+++		+++
135	+++		+++
136	+++		+++
137	+++		+++
138	+++		+++
139	+++		+++
140	+++		+++
141A	+++*		
141B	+++		

10

20

30

40

【表 5 - 3】

化合物	FP IC ₅₀ (μ M)	ADP IC ₅₀ (μ M)	細胞 IC ₅₀ (μ M)
142	+++		+++
143	+++		+++
144	+++		+++
145A	+++		+++
145B	+++		
146	+++		+++
147	+++		+++
148A	+++		+++
148B	++		
149	+++		+++
150	+++		+++
151	+++		+++
152A	+++		
152B	+++		+++
153	+++		+++
154A	+++		
154B	+++		+++
155	+++		
156A	+++		
156B	+++		+++
157A	+++		
157B	+++		+++
158	+++		+++
159	+++		
160A	+++		+++
160B	+++		
161	+++		+++
162	+++		+++
163	+++		+++
164	+++		+++
165	+++		+++
166	+++		+++
167	+++		+++
168	+++		+++
169	+++		+++
170A	+++		+++
170B	+++		
171	+++		+++
172	+++		+++
173	+++		+++
174	+++		+++
175	+++		+++
176	+++		
177A	+++		+++
177B	+++		

化合物	FP IC ₅₀ (μ M)	ADP IC ₅₀ (μ M)	細胞 IC ₅₀ (μ M)
178A	+++		+++
178B	+++		
179A	+++		+++
179B	+++		
180A	+++		+++
180B	+++		
181A	+++		
181B	+++		+++
182A	+++		
182B	+++		+++
183A	+++		
183B	+++		+++
184	+++		
188	+++		+++
190	+++		
192	+++		+++
193	+++		+++
194	+++		
195	+++		+++
197	+++		+++
198	+++		+++
200	+++		+++
201	+++		+++
203	+++		+++
204	+++		
205	+++		+++
206	+++		+++
207	+++		
208	+++		
209	+++		+++
213	+++		
214	+++		+++
215	+++		+++
216	+++		+++
217	+++		+++
218	+++		+++
219	+++		+++
220	+++		+++
221	+++		+++
222	+++		+++
223	+++		+++
224	+++		+++
225	+++		+++
226	+++		
227	+++		

10

20

30

40

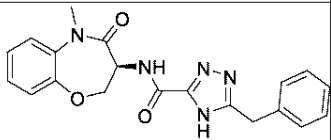
【表 6】

表 6

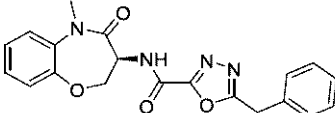
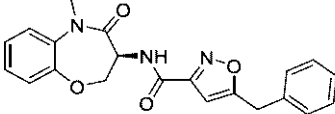
化合物	細胞 IC ₅₀ (μ M)	ヒト肝細胞 CL _{hep} 平均 (mL/分/kg)	ER MDR1	ラット非結 合 CL(mL/分 /kg)	イヌ非結合 CL(mL/分 /kg)	サル非結合 CL(mL/分 /kg)
119B	0.002	0	18	20		26
161	0.002	0				
163	0.001	0				
42	0.0006	0.8	19	22	64	42
83A	0.002	1.0	29	116		82
170A	0.003	3.1				
177A	0.002	4.2	1.4	55		58
146	0.0007	4.2	1.0	61		39
94	0.006	4.9	14	44		40
171	0.0007	5.1	19	32		
172	0.001	5.3		65		
183B	0.0008	5.3	36			
66	0.012	6.3	1.6	113	36	116
195	0.016	7.1				
198	0.020	8.5				
134	0.003	9.0	1.1	100		140
75A	0.003	9.1	24	91		93
205	0.021	11				
148A	0.0007	12				
197	0.003	13				
46A	0.002	16	16	188		
142	0.0007	16				
77	0.001	19	0.6	595		
8	0.004	19	0.8	3700		
9	0.008	19				
92	0.0007		1.4	420		
193	0.21					

【表 7 - 1】

表 7. 比較化合物

構造	細胞 IC ₅₀ (μ M)	ヒト肝細胞 CL _{hep} 平均 (mL/分 /kg)	ER MDR1	ラット 非結合 CL(mL/ 分/kg)	イヌ非結合 CL(mL/ 分/kg)	サル非結合 CL(mL/ 分/kg)
A 	0.0005	6.8	6.4	77	240	117

【表 7-2】

B		0.0003	14	1.0			
C		0.001	19	0.9			

【1113】

表 7 の比較化合物を、WO 2014/125444 の、それぞれ、実施例 12、146、及び 77 に記載されているように調製した。

【1114】

化合物の *in vivo* 有効性は、Duprez et al. (2011, Immunity 35 (6), 908-918) 及び Berger et al. (2015, Cell Death Disc. 1, 15009) によって記載されているように、TNF-誘発の全身性炎症反応症候群モデルを使用してマウスにおいて決定することができる。このモデルシステムにおいて、TNF/zVAD (腫瘍壊死因子/Z-Vall-Ala-DL-Asp-フルオロメチルケトン、カスパーゼ阻害剤) 処置は、体温損失、及びいくつかの炎症性サイトカインの産生を結果として生じる。試験化合物がこれらの炎症効果を阻害する能力は、このモデルにおいて、TNF/zVAD の投与の前に試験化合物をマウスに 15 分間投薬し、炎症反応を測定することによって測定することができる。炎症反応を阻害するのに必要とされる用量は、かかる用量における化合物の有効性の尺度となる。このモデルを使用して、化合物 42 を TNF/zVAD の静脈内投与の前に 15 分間 5 mg/kg で予め経口投薬し、マウスにおける体温損失を埋め込み温度チップによって測定した。5 mg/kg の化合物 42 によるマウスの処置は、TNF/zVAD ビヒクル処置動物と比較して、96% の体温損失の阻害を結果として引き起こした。比較すると、WO 2014/125444 は、表 2 において、上記表 7 の実施例 A に相当する実施例 12 が、93% の阻害を達成するのに 30 mg/kg の用量を必要とすることを開示している。用量の減少は、同様の有効性を達成しながらも、患者への少ない投与頻度、患者のコンプライアンスの向上、ならびに安全プロファイルの改善、例えば、より低い毒性を含めた、多くの重要な潜在的利点を有している。

【1115】

比較例 C 及び受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 の公知の結晶構造に基づき (Harris et al. J. Med. Chem., 2016, 59 (5), pg. 2163-2178)、アゼピノン部位 (すなわち、本明細書に開示されている式の X⁹) に隣接するフェニル炭素原子は、受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 の親油性ポケットと相互作用している。

【1116】

ある特定の化合物は、本明細書に開示されている式の X⁹ が N 原子であるとき、炭素原子と比較して有意に改善された代謝的安定性を有することが分かった。例えば、化合物 42 は、比較例 A と比較して、以下のアッセイに従って試験されるとき、比較例 A の 6.8 mL/分/kg に対して、0.8 mL/分/kg の平均のヒト肝細胞クリアランスを有することが分かった。以下の代謝的安定性の部分において記載しているように、6.8 mL/分/kg の CL_{hep} は、およそ 32% の肝血流のクリアランスに相当する一方で、化合物 42 についての、0.8 mL/分/kg の CL_{hep} 値は、4% 未満の肝血流のクリアランスに相当し、X⁹ が N 原子であるときの化合物の安定性の有意な改善を実証している。上記で提示したデータから、より低い CL_{hep} 値を有する化合物が、より低いヒト臨床用量、患者への少ない投与頻度、患者のコンプライアンスの向上、及び安全プロファイルの改善、例えば、より低い毒性を可能にするはずであることが当業者に明らかである

10

20

30

40

50

。

【1117】

MDCK I I-MDR1の透過性

血液脳関門（BBB）は、中枢神経系（CNS）の細胞外液から循環血液を隔離する。受動的膜透過性（Papp）及びP-gp（P-糖タンパク質）基質流出ポテンシャルを、BBBを通した化合物の有効な透過性の*in vitro*モデルとしてMDCK I I-MDR1細胞株を使用して求めた。GF120918（P-gp阻害剤）の非存在下及び存在下での双方向アッセイ（頂端側から基底側（A→B）及び基底側から頂端側（B→A））を、SOLVO Biotechnologyから得た予めプレATINGしたMDCK I I-MDR1細胞（Corning HTS Transwell-96）を使用して実施した。アッセイは、HBSS+12.5mM HEPES pH7.4の輸送緩衝液を使用して3μMで90分間、三重で行った。ドナー及びレシーバからの試料をインキュベートした後、ウェルを除去し、LC-MS/MSによって測定した。試料を、既知の質量及び分子量を有する適切な内部標準（IS）を含有するアセトニトリルを用いたタンパク質沈殿によって抽出した。析出物を3000rpm（毎分回転数）で10分間遠心分離した。次いで上清を収集し、必要に応じて希釈し、LC-MS/MSシステムに注入した。被験物質及びISに特異的な親／娘イオン対を使用して、被験物質を選択的に測定した。Papp（nm/sec [ナノメートル／秒]）で表した見掛け透過性）値を以下の方程式に従って算出した：

【化336】

$$Papp \text{ (nm/秒)} = \left(\frac{dQ}{dt} \right) \times \left(\frac{1}{C_0} \right) \times \left(\frac{1}{A} \right)$$

【1118】

式中、 dQ/dt は、透過率であり、 C_0 は、ドナー溶液中の初期濃度（IS比として表す）であり、A及びBは、フィルタの表面積（細胞単層の表面積）である。

【1119】

単層の流出比（ER）を以下の方程式を使用して導いた：

$$\text{流出比} = (B - A Papp \text{ (nm/秒)}) / (A - B Papp \text{ (nm/秒)})$$

【1120】

MDCK I I-MDR1の流出比が2.5以下である化合物は、血液脳関門を横断する能力を実証する可能性がある。

【1121】

代謝的安定性（肝細胞）

化合物の代謝的安定性を、ヒトの冷凍保存した肝細胞（Bioreclamation IVT、NY、USA）において二重に評価した。被験物質（または対照）を、懸濁液中 0.5×10^6 /mLの肝細胞を含有する24ウェルインキュベーションプレート（Becton Dickinson Labware、USA）に添加した。プレートを37℃で保持し、一定の軌道振とう（350rpmの軌道速度）によってかき混ぜた。各時点（0、5、10、15、20、30、45、60、90、120、150及び180分）において、Tecan Evoロボットにより、50μLのインキュベーション混合物、及び内部標準を含有する100μLのアセトニトリルを吸引し、反応をクエンチした。クエンチした混合物を120μLの水溶液とともに96ウェルプレート内に分注し、37%で溶媒含有率を平衡化した。試料を遠心分離し（3000rpmで10分間）、プレートを密閉した後、LC-MS/MSシステムに注入した。

【1122】

適切な親／娘イオンをLC-MS/MSシステムによって被験物質及びISについてモニタリングした。固有クリアランス（ Cl_{int} ； 10^6 細胞あたりのμL/分として表す）は、被験物質の崩壊の一次排泄定数（ k 、分⁻¹）、及びインキュベーションの体積から求めた。これらの値を、ヒトの特定のスケーリングファクター（肝細胞 139×10

⁶ / 肝臓 (g) 及び肝臓 25.7 g / 体重 (kg)) を使用して固有の臓器クリアランス (CL_{int}) にスケーリングした。次いで、固有の臓器CLを、以下に示すwell-stirredモデル：式中、Q_h は、ヒトの肝血流量である；を使用して肝クリアランス (CL_{hep}) に変換した。

【化337】

$$CL_{hep} = \frac{Q_h * CL_{int}}{(Q_h + CL_{int})}$$

【1123】

肝クリアランスは、mL / 分 / kg と表される。肝クリアランスは、化合物が完全に取
り除かれた肝臓を通る血液の流れに関係する。20.9 mL / 分 / kg のヒトCL_{hep}
は、肝臓によるほぼ完全な化合物クリアランス、または100%の肝血流に相当する。し
たがって、6 mL / 分 / kg のヒトCL_{hep} は、およそ29%の肝血流のクリアランス
に相当する。2 mL / 分 / kg のヒトCL_{hep} 値は、およそ10%の肝血流のクリア
ランスに相当する。1 mL / 分 / kg 以下のヒトCL_{hep} 値は、およそ5%以下の肝血流
のクリアランスに相当する。0 mL / 分 / kg のヒトCL_{hep} 値は、肝臓による検出不可
可能な化合物クリアランスに相当する。

10

【1124】

ある特定の実施形態において、上記のヒトの肝臓安定性のアッセイによって試験したと
き、5、4、3、2、または1 mL / 分 / kg 未満のCL_{hep} を有する化合物を提供す
る。ある特定の実施形態において、かかる化合物は、脳血管関門を容易には通過しない。
ある特定の実施形態において、かかる化合物は、MDCKII-MDR1の流出比が2.
5超である。

20

【1125】

ある特定の実施形態において、上記のヒトの肝臓安定性のアッセイによって試験したと
き、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または1 mL / 分 / kg 未満のCL_{hep}
を有する化合物を提供する。ある特定の実施形態において、かかる化合物は、脳血管関門
を通過することができる。ある特定の実施形態において、かかる化合物は、MDCKII
-MDR1の流出比が2.5以下である。

【1126】

30

タンパク質結合

血漿におけるタンパク質結合を、Rapid Equilibrium Dialysis Device (Thermo Scientific RED Device) または96ウェル透析装置 (HTDialysis LLC) を使用して求めた。血漿を試
験／対照化合物に混ぜ、最終濃度を0.5 μMとした (血漿)。必要に応じて、血漿試料
を100 μMの最終濃度でフルオロリン酸ジイソプロピル (DFP) によって予めインキュ
ベートし (37℃で2時間)、アミド加水分解に起因する化合物分解を防止した。ブラ
ンクのリン酸緩衝液と混ぜた試料を適切な体積でいずれかのデバイスに添加し、500 r
pmでかき混ぜながら合計5時間37℃でインキュベートした。インキュベーション後、
等アリコートの透析マトリックス (血漿または緩衝液) を等体積の正反対のブランクマト
リックスに添加し、それにより、緩衝液の体積が血漿と等しくなるようにする。混合した
マトリックス試料を、適切なISを含有するアセトニトリルを使用してタンパク質沈殿に
よって抽出した。試料を、次いで、2800 rpmで10分間遠心分離した。上清を収集
して希釈し、次いで、HPLC-MS/MSまたはUPLC-MS/MSシステムに注入
した。試料を、試験及び対照化合物について、適切な親／娘イオン遷移をモニタリングす
ることによって分析した。ピーク面積比を使用して試験項目濃度を測定した。非結合分画
(A_{fu}) を、血漿中のピーク面積比で除算した緩衝液のピーク面積比の比として求めた
。

40

【1127】

In Vivo 薬物動態 (PK)

50

研究被験物質のPK特性を、雄性Sprague-Dawley Cr1:CD(SD)ラット、雄性ビーグル犬及び雄性カニクイザルにおいて決定した。研究は、国の法令に従って、内部動物管理および使用委員会の承認の下で、動物福祉の最高基準で実施した。

【1128】

化合物を、一晩断食した後の動物にIVボラスによって投与した。IV投与用の化合物を、D5W(水中5%のデキストロース)中、1%DMSO(ジメチルスルホキシド):20%PEG400(ポリエチレングリコール400):79%生理食塩水、または5~50%NMPのいずれかを使用して溶液として製剤化した。製剤を0.5~2mL/kgの範囲の投与体積で投与した。IV用量は0.5~1mg/kgの範囲であった。

【1129】

投与後、8~9の一連の血液試料を24時間にわたって収集した。試料を抗凝固剤と混合し、湿潤氷上に置いた後に処理した。血漿を遠心分離後に採取し、ISを含有するアセトニトリルによってタンパク質沈殿を使用して抽出した。処理した上清を、被験物質及びISに特異的な親/娘イオン対を使用してUPLCまたはLC-MS/MSを使用して分析した。血漿濃度を、既知の濃度の検体を使用して調製した校正曲線を使用して求めた。測定した濃度を利用した薬物動態パラメータを、Phoenix WinNonlinを使用して算出した。非結合血漿クリアランスを、血漿中の非結合分画によって除算した全身クリアランスの比として算出した。

【1130】

別途定義しない限り、本明細書において使用されている全ての技術及び科学用語は、この発明が属する分野の当業者によって一般的に理解されているのと同じ意味を有する。

【1131】

本明細書に例示的に記載されている発明は、本明細書に具体的に開示されていないいずれの要素(複数可)、限定(複数可)も存在することなく、好適に実施され得る。ゆえに、例えば、用語「含む(comprising)」、「含む(including)」、「含有する(containing)」は、広くかつ限定することなく読み取られるものとする。加えて、本明細書において用いられている用語及び表現は、限定の用語ではなく詳細な説明の用語として使用されており、かかる用語及び表現が、示され記載されている特徴またはその部分の任意の等価物を排除するものとして使用されることは意図していないが、特許請求の範囲に記載の発明の範囲内で種々の変更がなされ得ることが認識される。

【1132】

本明細書において言及されている全ての公開公報、特許出願、特許及び他の参照文献は、あたかも、それぞれが参照により個々に組み込まれるのと同程度に、全体が参照により明確に組み込まれる。矛盾する場合には、定義を含めて本明細書が支配する。

【1133】

本開示を上記実施形態と併せて記載しているが、上記の詳細な説明及び実施例は、本開示の範囲を説明するものであって限定するものではないことが理解されるべきである。本開示の範囲内の他の態様、利益及び変更は、本開示が属する分野の当業者に明らかである。

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/02
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	9/14	(2006.01)	A 6 1 P 9/14
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P 19/00
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/06
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P 19/10
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P 21/04
A 6 1 P	23/00	(2006.01)	A 6 1 P 23/00
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P 25/32
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P 31/00
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
			A 6 1 P 37/08

(31)優先権主張番号 62/363,775

(32)優先日 平成28年7月18日(2016.7.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/385,217

(32)優先日 平成28年9月8日(2016.9.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/417,219

(32)優先日 平成28年11月3日(2016.11.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

- (72)発明者 エストラダ, アンソニー エー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポ
イント ブールバード 151, 2エヌディー フロア, デナリ セラピューティクス イン
コーポレイテッド 気付
- (72)発明者 フェン, ジアンウェン エー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポ
イント ブールバード 151, 2エヌディー フロア, デナリ セラピューティクス イン
コーポレイテッド 気付
- (72)発明者 フォックス, ブライアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポ
イント ブールバード 151, 2エヌディー フロア, デナリ セラピューティクス イン
コーポレイテッド 気付
- (72)発明者 レスリー, コリン フィリップ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポ
イント ブールバード 151, 2エヌディー フロア, デナリ セラピューティクス イン
コーポレイテッド 気付
- (72)発明者 リシカトス, ジョセフ ビー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポ
イント ブールバード 151, 2エヌディー フロア, デナリ セラピューティクス イン
コーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ポザン, アルフォンソ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポ
イント ブールバード 151, 2エヌディー フロア, デナリ セラピューティクス イン
コーポレイテッド 気付
- (72)発明者 スウィーニー, ザッカリー ケー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポ
イント ブールバード 151, 2エヌディー フロア, デナリ セラピューティクス イン
コーポレイテッド 気付
- (72)発明者 デ ビセンテ フィダルゴ, ハビエル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, オイスター ポ
イント ブールバード 151, 2エヌディー フロア, デナリ セラピューティクス イン
コーポレイテッド 気付

審査官 神谷 昌克

- (56)参考文献 特表2018-519319 (JP, A)
国際公開第2014/125444 (WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D
A61K
CAplus/REGISTRY (STN)