

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7657291号
(P7657291)

(45)発行日 令和7年4月4日(2025.4.4)

(24)登録日 令和7年3月27日(2025.3.27)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 267/10 (2006.01)

C 0 7 D 267/10

C 0 7 D 413/12 (2006.01)

C 0 7 D 413/12

C S P

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

C 0 7 D 417/12

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14

A 6 1 K 31/553(2006.01)

A 6 1 K 31/553

請求項の数 7 (全132頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-512049(P2023-512049)

(86)(22)出願日 令和3年8月25日(2021.8.25)

(65)公表番号 特表2023-539101(P2023-539101
A)

(43)公表日 令和5年9月13日(2023.9.13)

(86)国際出願番号 PCT/CN2021/114500

(87)国際公開番号 WO2022/042591

(87)国際公開日 令和4年3月3日(2022.3.3)

審査請求日 令和5年2月16日(2023.2.16)

(31)優先権主張番号 202010871912.1

(32)優先日 令和2年8月26日(2020.8.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(31)優先権主張番号 202011129809.6

(32)優先日 令和2年10月21日(2020.10.21)

最終頁に続く

(73)特許権者 523055444

ハイスコ ファーマスーティカル プライ
ベート リミテッドH A I S C O P H A R M A C E U T I
C A L S P T E . L T D .シンガポール共和国 079903 シン
ガポール アンソン ロード 10 インタ
ーナショナル プラザ #13-0910 Anson Road #13-09
International Plaza
Singapore 079903 SI
NGAPORE

(74)代理人 110001896

弁理士法人朝日奈特許事務所

(72)発明者 リ、ヤオ

最終頁に続く

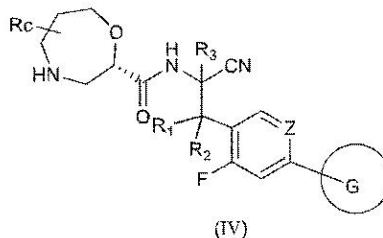
(54)【発明の名称】 ジペプチジルペプチダーゼ1の阻害剤として作用するニトリル誘導体及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(IV)：

【化1】



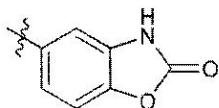
〔式中、

R_cが、H、ハロゲン、C₁~2アルキル又はC₁~2アルコキシであり；R₁、R₂、及びR₃がそれぞれ、独立して、H、重水素、F、Cl、Br、メチル、エチル、メトキシ又はエトキシから選択され、前記メチル、エチル、メトキシ又はエトキシが、F、Cl、Br、シアノ、ヒドロキシル、及びNH₂から選択される1~3つの基で任意に置換され；

Zが、CH又はNであり；

環Gが、

【化 2】



又はベンゼン環であり、これらの各々は1～2つのR_G基で任意に置換され；

各R_Gが、独立して、F、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、SF₅及びCNから選択され、ここで、前記メチル、エチル又はプロピルが、重水素、F、Cl、Br、及びIから選択される1～3つの基で任意にさらに置換される。]

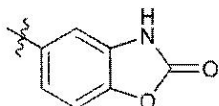
の化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

(1) ZがCHであり、及び/又は

(2) 環Gが1～2つのR_G基で任意に置換された

【化 3】



であり、及び/又は

(3) 各R_Gが、独立して、メチル、エチル、及びプロピルから選択される、

請求項1に記載の化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

以下の構造：

10

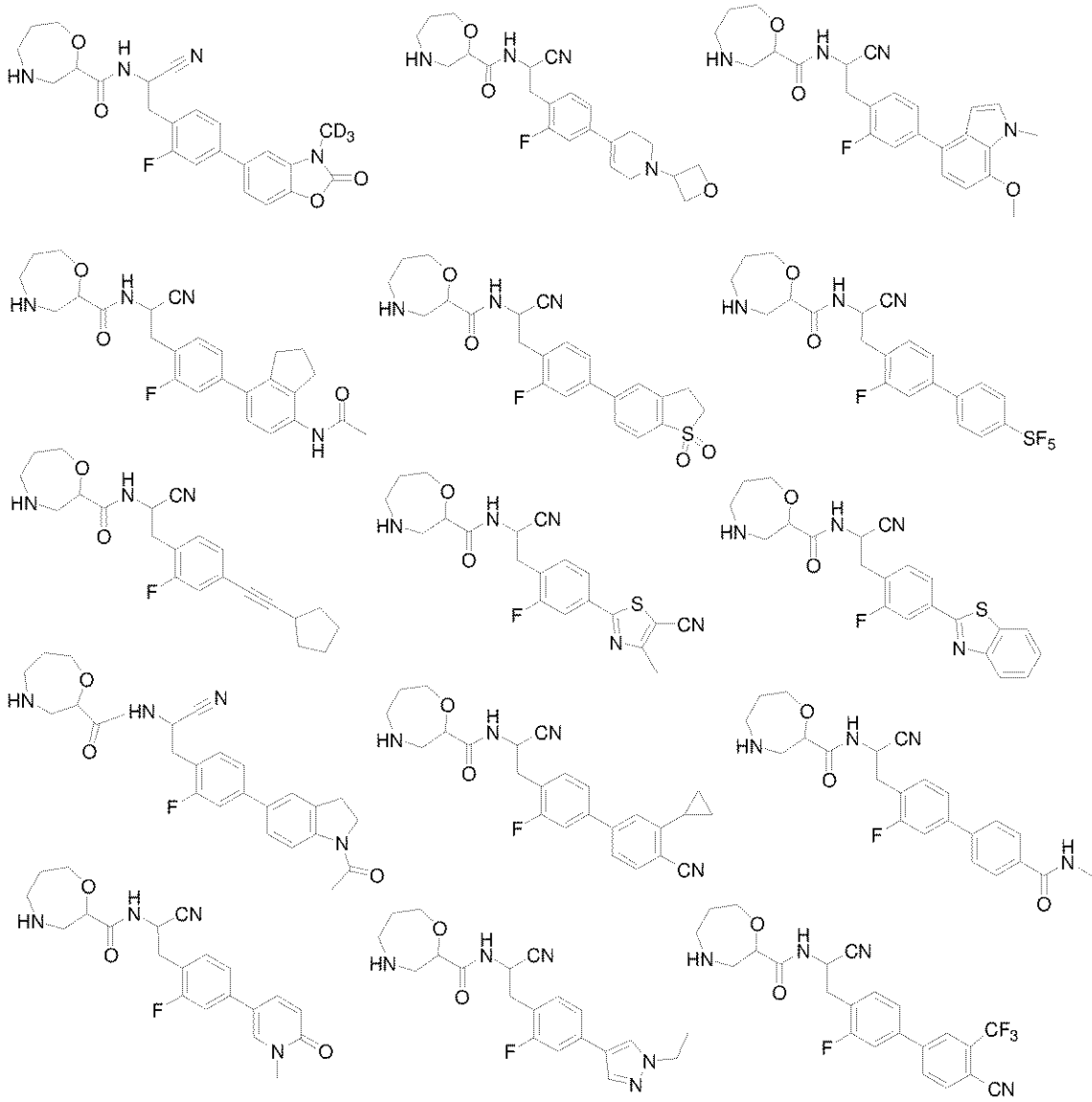
20

30

40

50

【化 4】



10

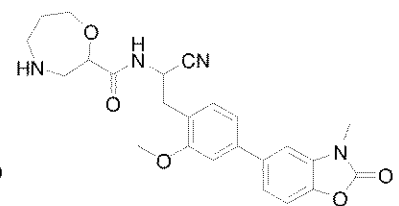
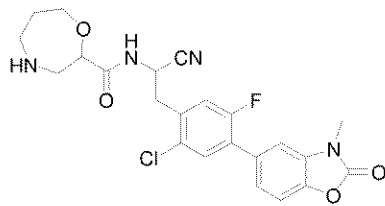
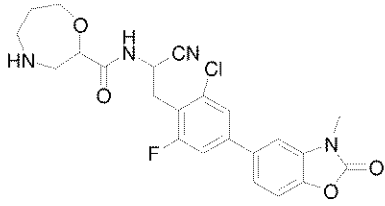
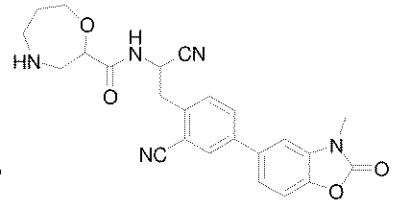
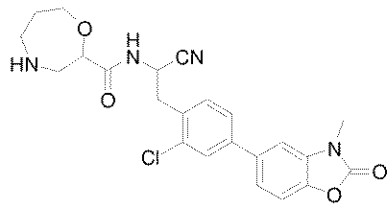
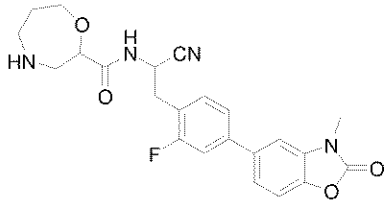
20

30

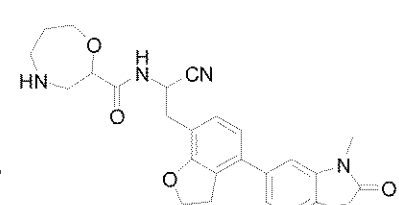
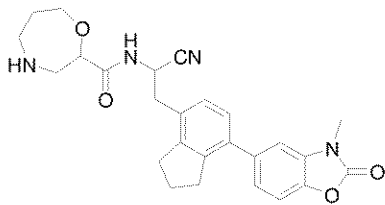
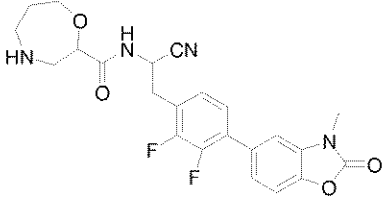
40

50

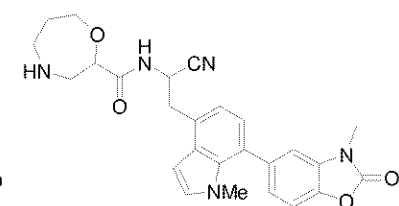
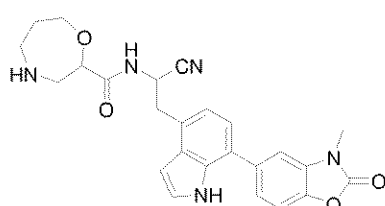
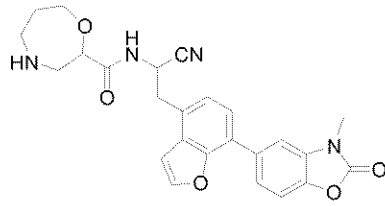
【化 5】



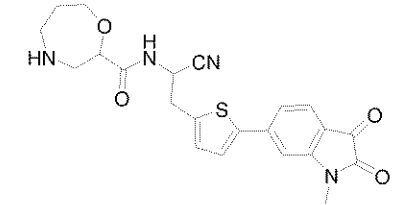
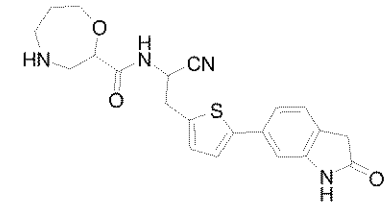
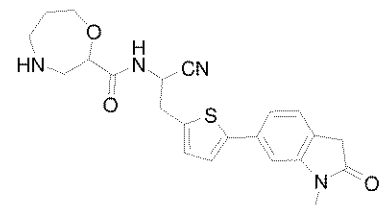
10



20



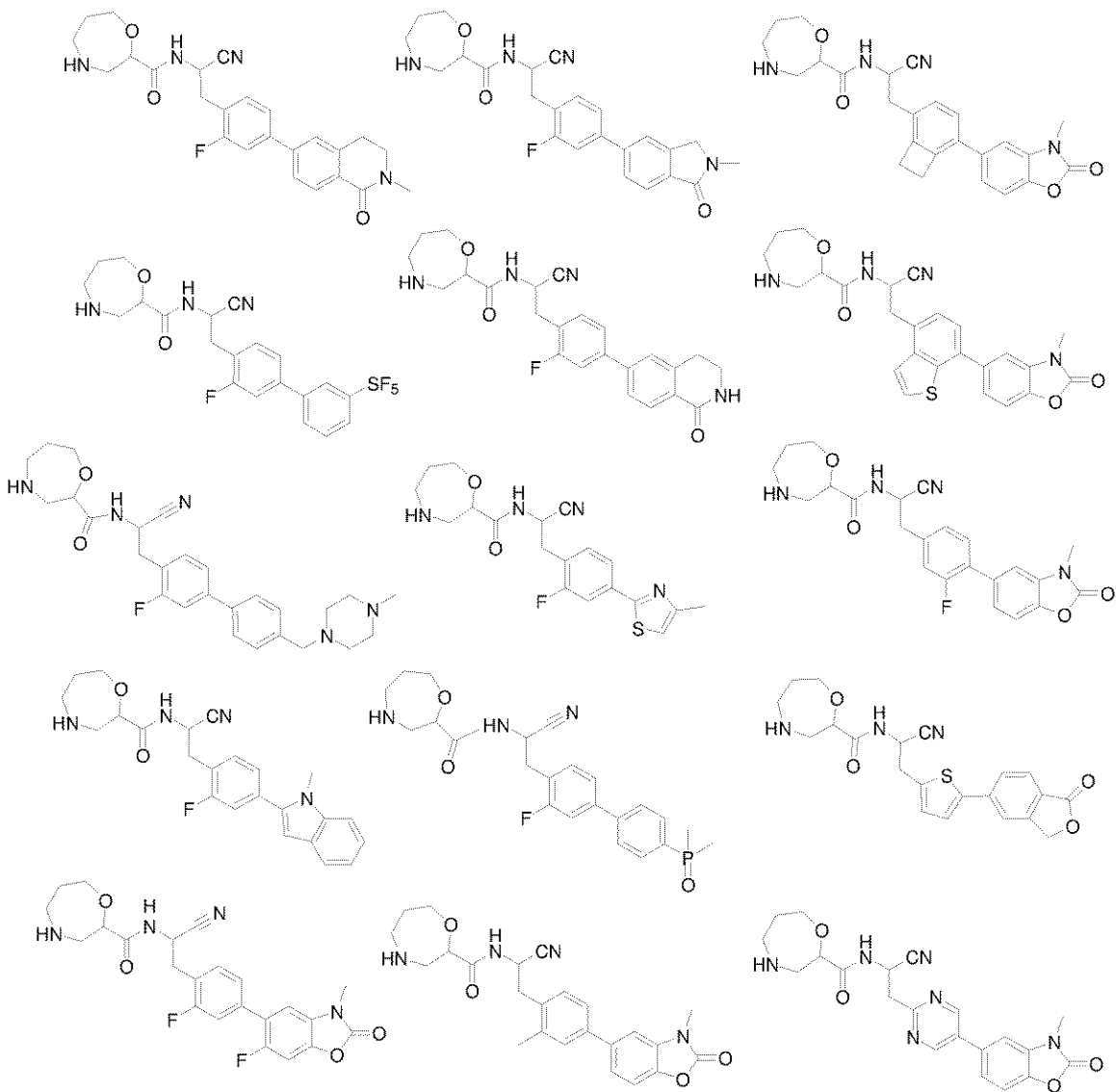
30



40

50

【化 6】



10

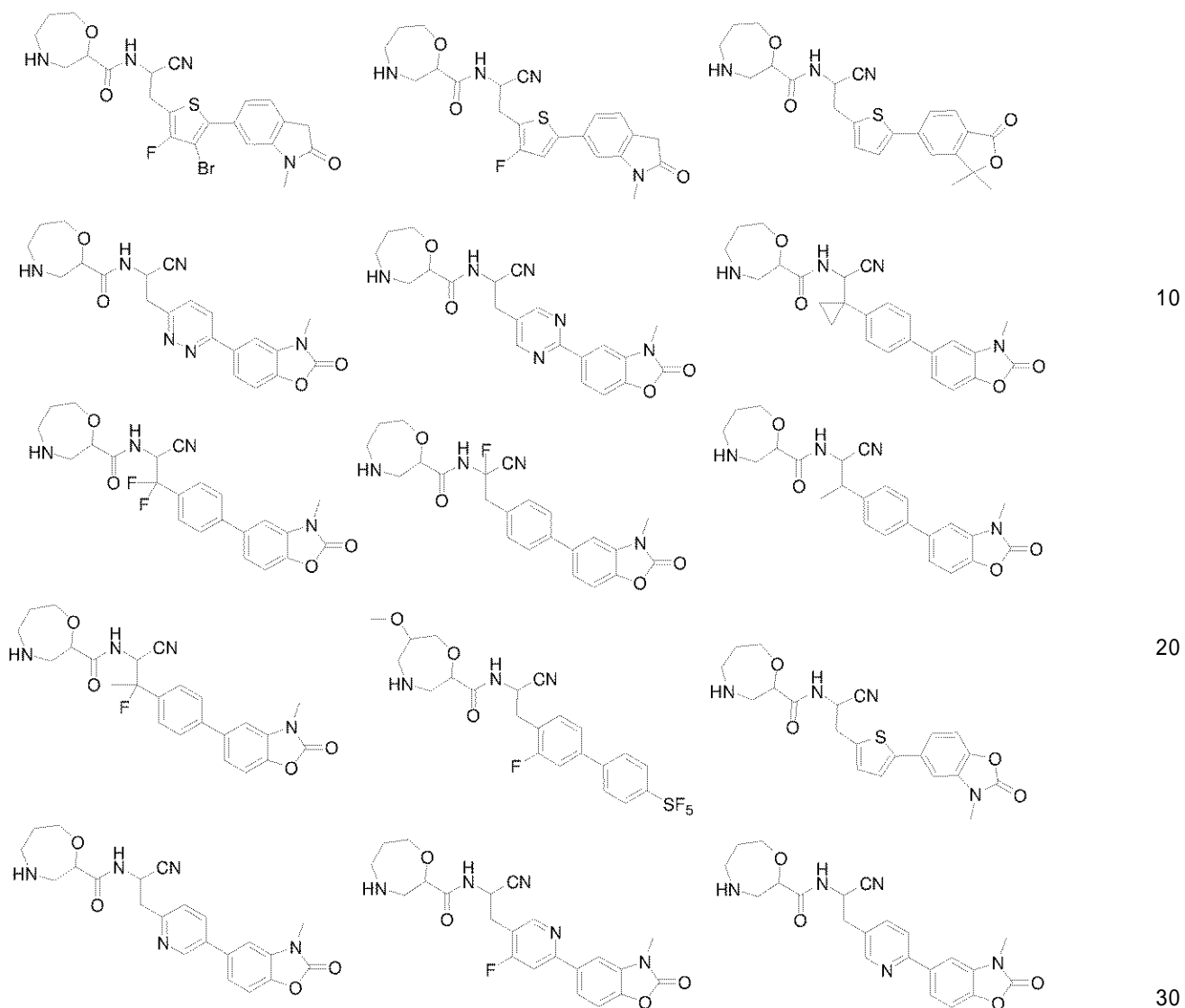
20

30

40

50

【化7】

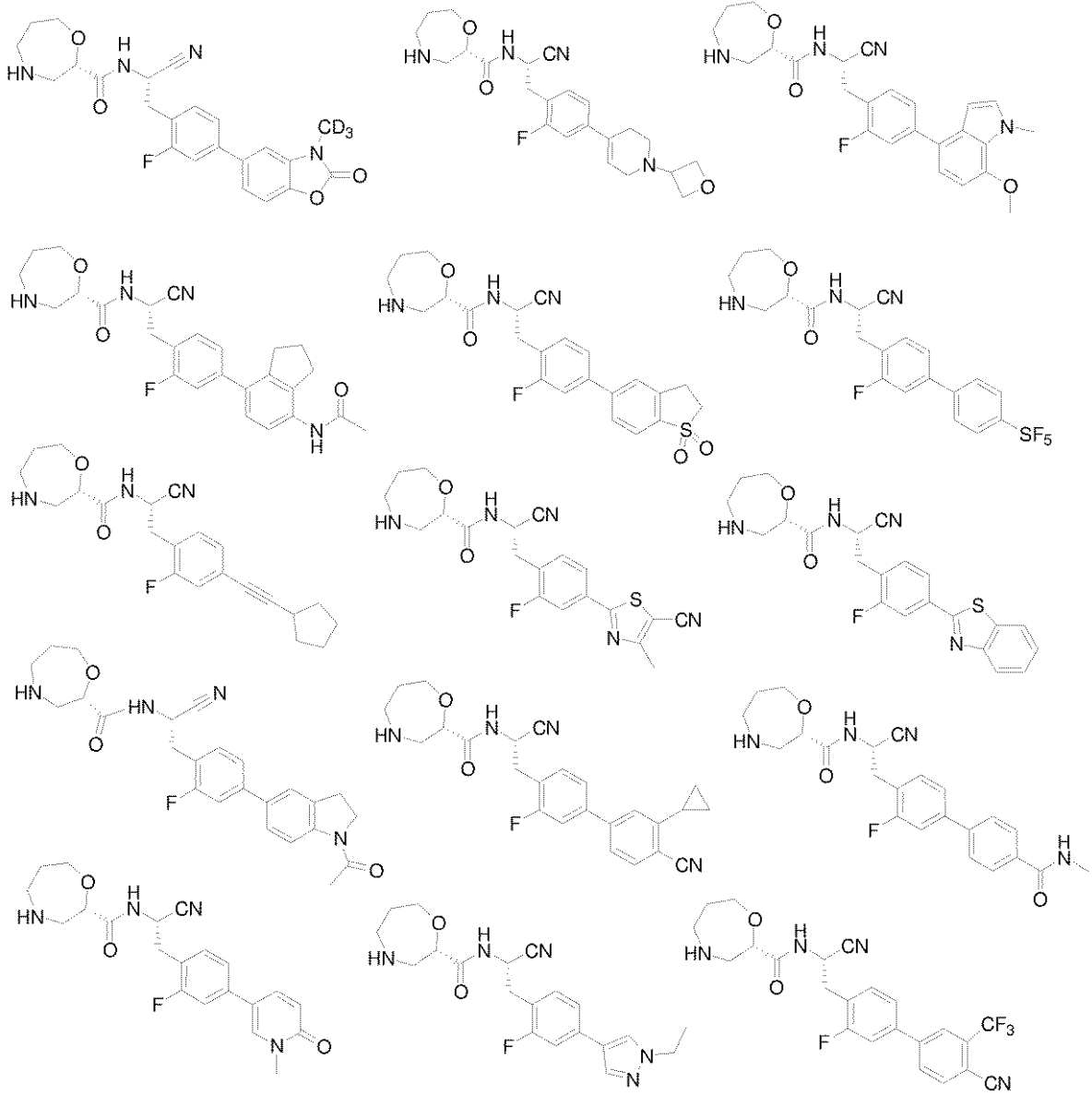


の1つから選択される化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項4】

以下の構造：

【化 8】



10

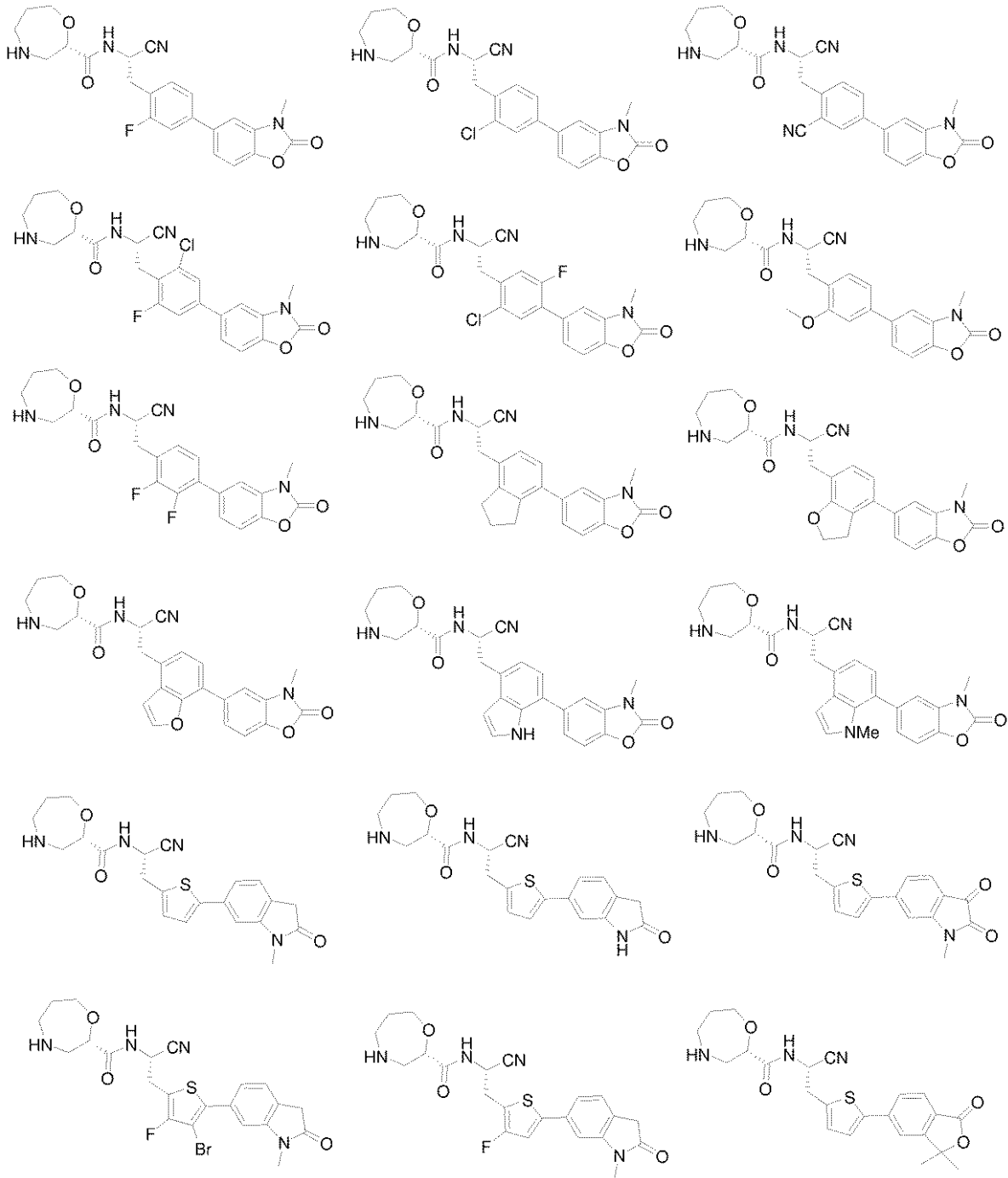
20

30

40

50

【化 9】



10

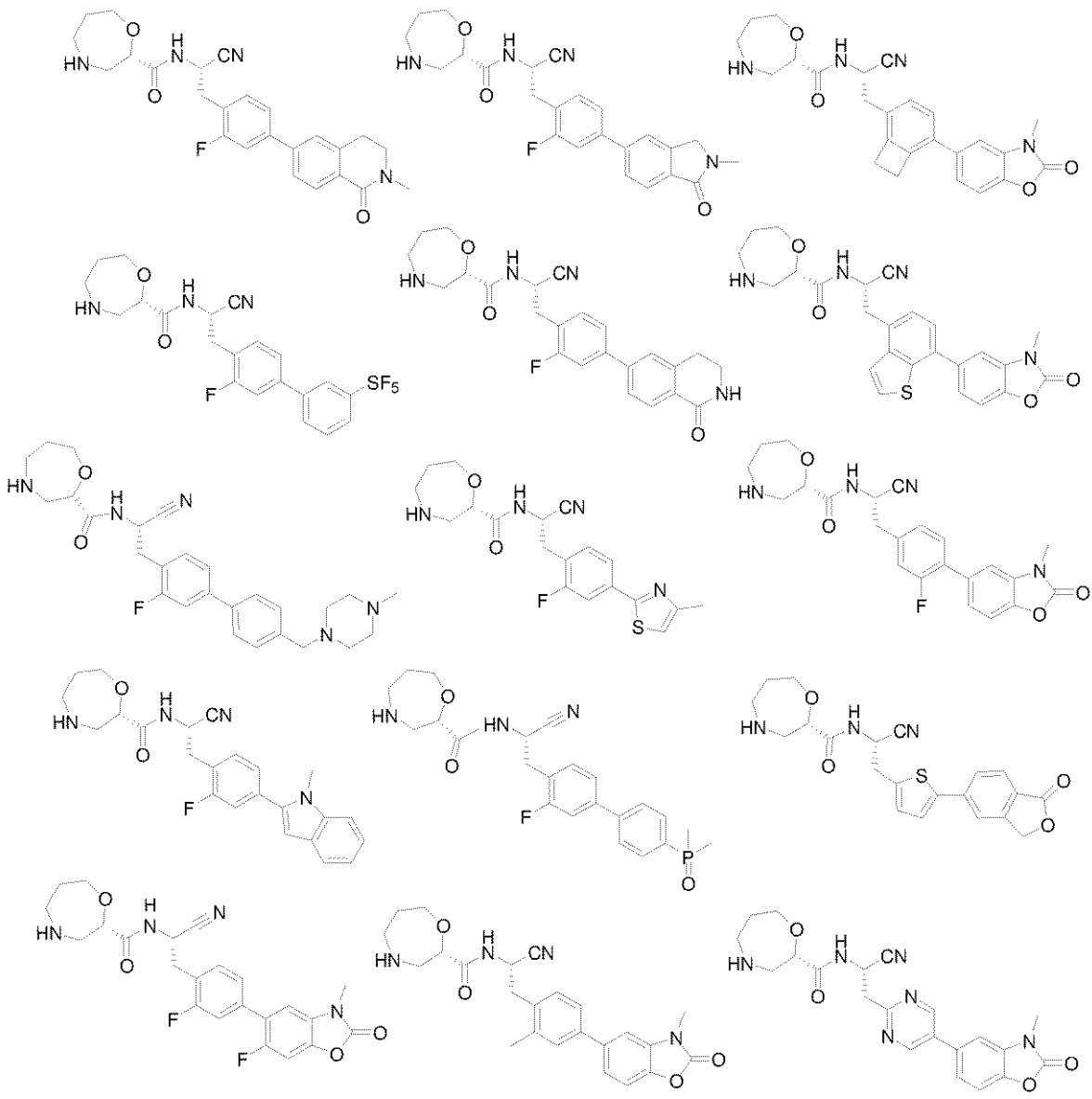
20

30

40

50

【化 10】



10

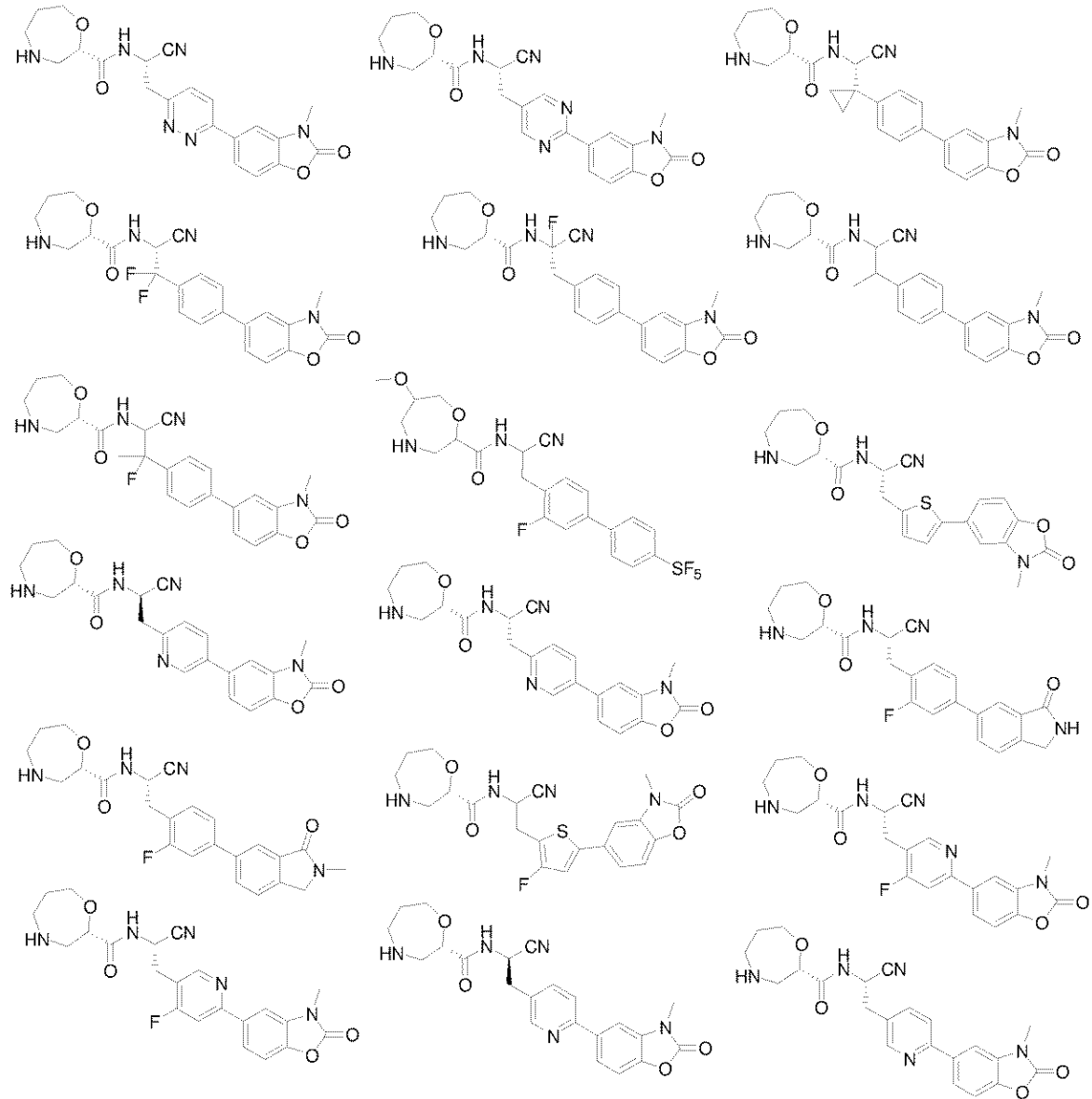
20

30

40

50

【化 1 1】

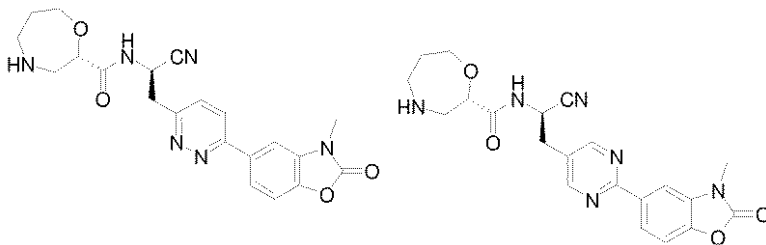


10

20

30

【化 1 2】



40

の 1 つから選択される化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩、並びに薬学的に許容される担体及び / 又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 6】

ジペプチジルペプチダーゼ 1 によって媒介される疾患を治療するための薬物の調製にお

50

ける、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩、又は請求項 5 に記載の組成物の使用。

【請求項 7】

前記疾患が、閉塞性気道疾患、気管支拡張症、嚢胞性線維症、喘息、気腫、及び慢性閉塞性肺疾患から選択される、請求項 6 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ジペプチジルペプチダーゼ 1 阻害剤としてのニトリル誘導体、又はその立体異性体、重水素化生成物、共結晶、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩、及びジペプチジルペプチダーゼ 1 によって媒介される疾患を治療するための薬物の調製におけるそれらの使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

カテプシン C としても知られているジペプチジルペプチダーゼ 1 (DPP1) は、タンパク性基質のアミノ末端からジペプチドを除去することが可能なリソソームシステインプロテアーゼである。DPP1 は、1948 年に Gutman 及び Fruton によって最初に発見された (J Biol Chem, 174, 851 - 858)。しかしながら、ヒトジペプチジルペプチダーゼ 1 の cDNA は、1995 年に最初に記載された (FEBS Lett, 369, 326 - 330)。DPP1 は、四量体として機能するパインファミリーの唯一のメンバーであり、4 つの同一のサブユニットからなる。各サブユニットは、N 末端フラグメント、重鎖及び軽鎖から構成される (J Biol Chem, 270, 21626 - 21631)。

20

【0003】

DPP1 は、肺、腎臓、肝臓、及び脾臓などの多くの組織内で高度に発現される (Hoppe Seyler, Biol. Chem. 373: 367 - 373, 1992)。造血幹細胞内のセリンプロテアーゼの活性化におけるその役割と一致して、DPP1 はまた、好中球、細胞傷害性リンパ球、ナチュラルキラー細胞、肺胞マクロファージ、及び肥満細胞内で比較的高度に発現される。最近のデータは、リソソームタンパク質分解において重要な酵素であることに加えて、DPP1 は、以下の細胞：細胞傷害性 T リンパ球及びナチュラルキラー細胞 (グランザイム A 及び B; Proc. Nat. Acad. Sci. 96: 8627 - 8632, 1999)、肥満細胞 (キモトリプシン及びプラスミン; J Biol. Chem. 276: 18551 - 18556, 2001)、及び好中球 (カテプシン G、エラスターゼ、及びプロテイナーゼ 3; J Clin. Invest. 109: 363 - 371, 2002) 内の顆粒セリンプロテアーゼ活性化において重要な酵素としても機能することを示唆している。活性化されると、これらのプロテアーゼは、様々な細胞外基質成分を分解することが可能であり、組織損傷及び慢性炎症を引き起こす。DPP1 は、これらのプロテアーゼを活性化する際のその中心的役割のため、有力な治療標的であると考えられる (J Clin Invest, 2002, 109, 363 - 271; J Immunol, 2004, 173, 7277 - 7281)。

30

40

【0004】

したがって、カテプシン C 阻害剤は、以下の疾患の治療において潜在的に有用であり得る：好中球優位炎症性疾患、例えば、関節リウマチ、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気腫、喘息、多発性硬化症、及び嚢胞性線維症 (Curr. Topics Med. Chem. 10: 708 - 716, 2010; Expert Opin. Ther. Patents 20: 497 - 506, 2010)。一部の炎症性セリンプロテアーゼの活性化における DPP1 の役割を考慮すると、DPP1 の活性を阻害し、下流のセリンプロテアーゼの活性をさらに阻害する化合物は、臨床的応用への良好な見込みを有する。現在のところ、関連する特許が、DPP1 阻害剤の合成を報告している。国際公開第 2004/110988 号パンフレットは、特定のニトリル誘導体及び DPP1 阻害剤としてのその使用

50

に関する。国際公開第2009/074829号パンフレットは、ペプチジルニトリル及びDPP1阻害剤としてのその使用に関する。国際公開第2010/128324号パンフレットは、 α -アミノアミドニトリル及びDPP1阻害剤としてのその使用に関する。国際公開第2012/119941号パンフレットは、ペプチジルニトリル化合物及びDPP1阻害剤としてのその使用に関する。国際公開第2013/041497号パンフレットは、N-[1-シアノ-2-(フェニル)エチル]-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド及びDPP1阻害剤としてのその使用に関する。国際公開第2001/096285号パンフレット及び国際公開第2003/048123号パンフレットは、システインプロテアーゼに対する阻害活性を有する α -アミノアミドニトリルに関する。しかしながら、これまで市場で入手可能なDPP1阻害剤がなかったため、高い阻害活性及び低い毒性を有するDPP1阻害剤に対する満たされていない臨床の必要性が依然としてある。

10

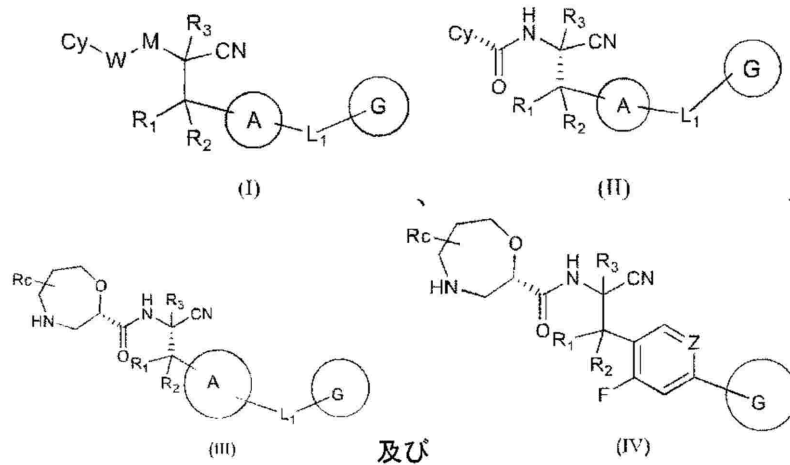
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、最初に、高い活性、高いバイオアベイラビリティ、良好な薬物動態、並びに低い毒性及び副作用を有する式(I)、(II)、(III)若しくは(IV)の化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、共結晶、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩を提供し：

【化1】

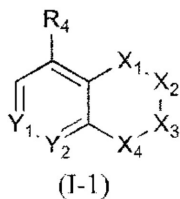


20

30

式中、環Gが、5～12員炭素環、N、S及びOから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～12員単環式複素環、又は式(I-1)

【化2】



40

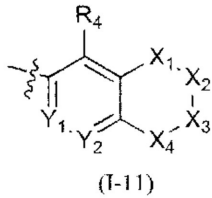
の縮合環であり、

L₁が、環原子(例えば、5～12員炭素環上の炭素原子、5～12員単環式複素環上の環炭素原子又は環ヘテロ原子、及び式(I-1)の縮合環上の環炭素原子又は環ヘテロ原子)上の任意の水素原子を置換することによって環Gに結合され、炭素環又は単環式複素環が、1～3つのR_G基で任意に置換され；

任意に、式(I-1)が、構造

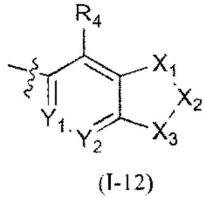
50

【化 3】



を有し、任意に、式 (I - 1) が、構造

【化 4】



を有する。

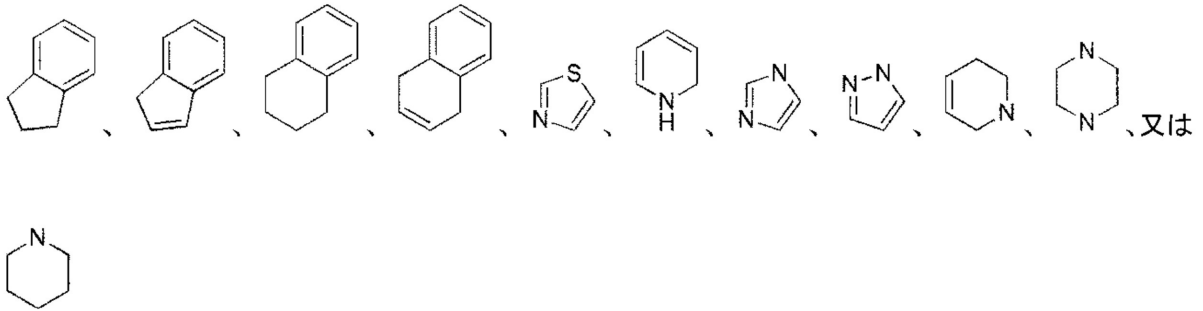
【 0 0 0 6】

ある実施形態において、環 G が、5 ~ 9 員単環式炭素環、N、S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 7 員単環式複素環、又は式 (I - 1) の縮合環であり、任意に、式 (I - 1) が、構造 (I - 1 1) を有し、任意に、式 (I - 1) が、構造 (I - 1 2) を有する。

【 0 0 0 7】

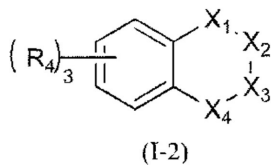
ある実施形態において、環 G が、1 ~ 3 つの R_G 基で任意に置換される、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ベンゼン環、

【化 5】



であるか、又は環 G が、

【化 6】



であり、

任意に、式 (I - 2) が、構造

10

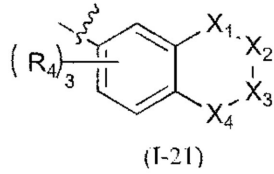
20

30

40

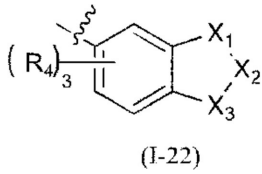
50

【化 7】



を有し、任意に、式 (I - 2) が、構造

【化 8】



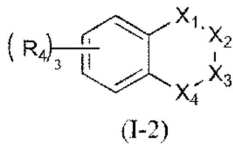
10

を有する。

【 0 0 0 8 】

ある実施形態において、

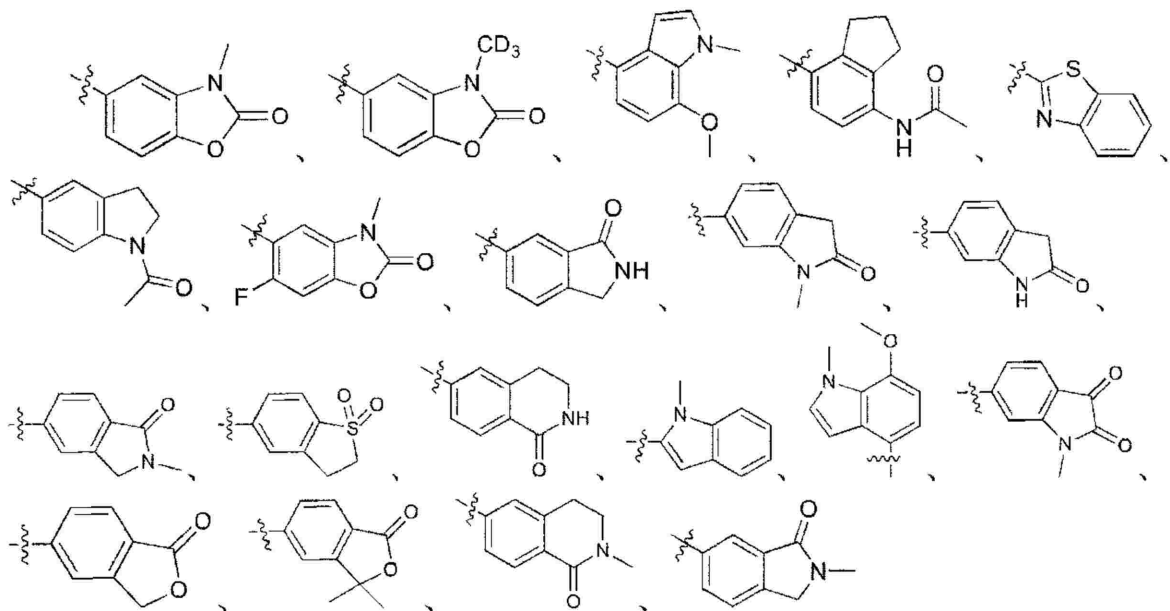
【化 9】



20

が、以下の構造：

【化 1 0 】



30

40

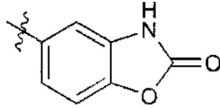
の 1 つから選択される。

【 0 0 0 9 】

ある実施形態において、環 G が、 1 ~ 2 つの R G 基で任意に置換される、ベンゼン環又は

50

【化 1 1】



であり；

各 R_G が、独立して、重水素、 SF_5 、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-COOH$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルオキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-NHC_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $-COC_1 \sim 4$ アルキル、 $-COOC_1 \sim 4$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_1 \sim 4$ アルキル、 $-CONHC_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-CON(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCO C_1 \sim 4$ アルキル、 $-NHCO C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-P(O)(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $-S(O)C_1 \sim 4$ アルキル、 $-S(O)_2C_1 \sim 4$ アルキル、 $-S(O)_2C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NHC_1 \sim 4$ アルキル、 $-S(O)N(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、並びに N 、 S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 7 員複素環から選択され、 R_G が、重水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 NH_2 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、ハロゲン、並びに N 、 S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 7 員複素環から選択される 1 ~ 3 つの基で任意にさらに置換され、さらに、5 ~ 7 員複素環が、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、及びハロ $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される 1 ~ 2 つの基で任意に置換される。

10

20

【0010】

ある実施形態において、各 R_G が、独立して、重水素、 SF_5 、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-NHC_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $-COC_1 \sim 4$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_1 \sim 4$ アルキル、 $-CON(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCO C_1 \sim 4$ アルキル、 $-P(O)(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、並びに N 、 S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 7 員複素環から選択され、 R_G が、重水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 NH_2 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、並びに N 、 S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 7 員複素環から選択される 1 ~ 3 つの基で任意にさらに置換され、さらに、5 ~ 7 員複素環が、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、及びハロ $C_1 \sim 4$ アルキルから選択される 1 ~ 2 つの基で任意に置換される。

30

【0011】

ある実施形態において、各 R_G が、独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、メチル、エチル、プロピル、 SF_5 、及び CN から選択され；メチル、エチル及びプロピルが、重水素、 F 、 Cl 、 Br 、及び I から選択される 1 ~ 3 つの基で任意にさらに置換され；

40

C_y が、 N 、 S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 12 員複素環であり、複素環が、重水素、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-COOH$ 、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルオキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシアルキル、ハロ $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $-NHC_1 \sim 4$ アルキル、 $-N(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $-COC_1 \sim 4$ アルキル、 $-COOC_1 \sim 4$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_1 \sim 4$ アルキル、 $-CON(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCO C_1 \sim 4$ アルキル、 $-S(O)C_1 \sim 4$ アルキル、 $-S(O)_2C_1 \sim 4$ アルキル、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NHC_1 \sim 4$ アルキル、 $-S(O)N(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHC_1 \sim 4$ アルキル、及び $-S(O)_2N(C_1 \sim 4$ アルキル) $_2$ が

50

ら選択される 1 ~ 3 つの基で任意に置換される。

【0012】

ある特定の実施形態において、C_yが、N、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5~12員単環式複素環であり、単環式複素環が、重水素、=O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-COOH、C₁~4アルキル、ハロC₁~4アルキル、ヒドロキシC₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ、C₃~6シクロアルコキシ、C₁~6アルコキシアルキル、ハロC₁~4アルコキシ、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、-NHC₁~4アルキル、-N(C₁~4アルキル)₂、-COC₁~4アルキル、-COOC₁~4アルキル、-CONH₂、-CONHC₁~4アルキル、-CON(C₁~4アルキル)₂、-NHCOOC₁~4アルキル、-S(O)C₁~4アルキル、-S(O)₂C₁~4アルキル、-S(O)NH₂、-S(O)NHC₁~4アルキル、-S(O)N(C₁~4アルキル)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHC₁~4アルキル、及び-S(O)₂N(C₁~4アルキル)₂から選択される1~3つの基で任意に置換される。

10

【0013】

ある特定の実施形態において、C_yが、N、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する、5~8員単環式複素環、7~10員スピロ環式複素環、6~9員架橋環複素環又は6~10員縮合複素環であり、C_yが、=O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-COOH、C₁~4アルキル、ハロC₁~4アルキル、ヒドロキシC₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ、C₃~6シクロアルコキシ、C₁~6アルコキシアルキル、ハロC₁~4アルコキシ、-NHC₁~4アルキル、-N(C₁~4アルキル)₂、-COC₁~4アルキル、-CONH₂、-CONHC₁~4アルキル、-CON(C₁~4アルキル)₂、-NHCOOC₁~4アルキル、-S(O)C₁~4アルキル、-S(O)₂C₁~4アルキル、-S(O)NH₂、-S(O)NHC₁~4アルキル、-S(O)N(C₁~4アルキル)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHC₁~4アルキル、及び-S(O)₂N(C₁~4アルキル)₂から選択される1~3つの基で任意に置換される。

20

【0014】

ある特定の実施形態において、C_yが、N、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5~8員単環式複素環であり、単環式複素環が、=O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-COOH、C₁~4アルキル、ハロC₁~4アルキル、ヒドロキシC₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ、C₃~6シクロアルコキシ、C₁~6アルコキシアルキル、ハロC₁~4アルコキシ、-NHC₁~4アルキル、-N(C₁~4アルキル)₂、-COC₁~4アルキル、-CONH₂、-CONHC₁~4アルキル、-CON(C₁~4アルキル)₂、-NHCOOC₁~4アルキル、-S(O)C₁~4アルキル、-S(O)₂C₁~4アルキル、-S(O)NH₂、-S(O)NHC₁~4アルキル、-S(O)N(C₁~4アルキル)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHC₁~4アルキル、及び-S(O)₂N(C₁~4アルキル)₂から選択される1~3つの基で任意に置換される。

30

【0015】

ある特定の実施形態において、C_yが、N、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5~8員単環式複素環であり、単環式複素環が、=O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-COOH、C₁~4アルキル、ハロC₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ、C₃~6シクロアルコキシ、ハロC₁~4アルコキシ、-NHC₁~4アルキル、-N(C₁~4アルキル)₂、-CONH₂、-CONHC₁~4アルキル、-CON(C₁~4アルキル)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHC₁~4アルキル、及び-S(O)₂N(C₁~4アルキル)₂から選択される1~3つの基で任意に置換される。

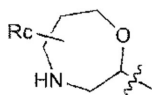
40

【0016】

ある特定の実施形態において、C_yが、

50

【化 1 2】



であり、

式中、 R_c が、 H 、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} アルキル、ハロ C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシアルキル、又はハロ C_{1-4} アルコキシである。

【0017】

ある特定の実施形態において、 R_c が、 H 、ハロゲン、 C_{1-2} アルキル又は C_{1-2} アルコキシであり、

W が、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=N-R_W)$ 、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ であり、 R_W が、 OH 、 CN 又は C_{1-4} アルキルである。

【0018】

ある特定の実施形態において、 W が、 $C(=O)$ であり、

M が、 NR_M 又は O であり、 R_M が、 H 、 C_{1-4} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキルである。

【0019】

ある特定の実施形態において、 M が、 NH であり；

R_1 、 R_2 、及び R_3 がそれぞれ、独立して、 H 、重水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、並びに N 、 S 及び O から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環から選択され、ここで、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及び複素環が、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $-COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換され；任意に、 R_1 及び R_2 が、それらが結合される炭素原子と一緒に、 C_{3-6} シクロアルキル又は N 、 S 及び O から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環を形成し、ここで、シクロアルキル又は複素環が、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルから選択される1~3つの基で任意に置換される。

【0020】

ある特定の実施形態において、 R_1 、 R_2 、及び R_3 がそれぞれ、独立して、 H 、重水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルから選択され、アルキル、アルコキシ、アルケニル、及びアルキニルが、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換され；

任意に、 R_1 及び R_2 が、それらが結合される炭素原子と一緒に、 C_{3-6} シクロアルキル又は N 、 S 及び O から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環を形成し、シクロアルキル又は複素環が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $COOH$ 、及び C_{1-4} アルキルから選択される1~3つの基で任意に置換される。

【0021】

ある特定の実施形態において、 R_1 、 R_2 、及び R_3 がそれぞれ、独立して、 H 、重水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} アルコキシから選択され、アルキル及びアルコキシが、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換され；

任意に、 R_1 及び R_2 が、それらが結合される炭素原子と一緒に、 C_{3-6} シクロアルキルを形成し、シクロアルキルが、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $COOH$ 、及び C_{1-4} アルキルから選択される1~3つの基で任意に置換される。

【0022】

10

20

30

40

50

ある特定の実施形態において、 R_1 、 R_2 、及び R_3 がそれぞれ、独立して、H、重水素、F、Cl、Br、メチル、エチル、メトキシ又はエトキシから選択され、メチル、エチル、メトキシ又はエトキシが、F、Cl、Br、シアノ、ヒドロキシル、及び NH_2 から選択される1~3つの基で任意に置換され；

L_1 が、結合、 C_{1-3} アルキレン、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 $-CO-$ 、又は $-CONH-$ であり、ここで、アルキレン、アルケニレン又はアルキニレンが、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $-COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換される。

【0023】

ある特定の実施形態において、 L_1 が、結合、 C_{1-3} アルキレン、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、又は $-CO-$ であり、アルキレン、アルケニレン又はアルキニレンが、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、及び NH_2 から選択される1~3つの基で任意に置換される。

【0024】

ある特定の実施形態において、 L_1 が、結合であり、

Y_1 及び Y_2 がそれぞれ、独立して、 CR_4 又はNから選択される。

【0025】

ある特定の実施形態において、 Y_1 及び Y_2 が、CHであり；

各 R_4 が、独立して、H、重水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-NHC_{1-4}$ アルキル、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CO$ 、 C_{1-4} アルキル、 $-COOC_{1-4}$ アルキル、 $-CONHC_{1-4}$ アルキル、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCOOC_{1-4}$ アルキル、並びにN、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環から選択され、ここで、 R_4 の場合のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及び複素環基が、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $-COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換される。

【0026】

ある特定の実施形態において、各 R_4 が、独立して、H、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、及び NH_2 から選択され、ここで、 R_4 の場合のアルキル、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 及び $-COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換される。

【0027】

ある特定の実施形態において、 R_4 がHであり；

X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 がそれぞれ、独立して、結合、 NR_5 、O、 CR_6R_7 、S、 $S(O)$ 、及び $S(O)_2$ から選択され、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 の1つ以下が結合であり；

各 R_5 が、独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-COC_{1-4}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルから選択され；アルキル、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $-COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換される。

【0028】

ある特定の実施形態において、各 R_5 が、独立して、H、 C_{1-4} アルキル、 $-COC_{1-4}$ アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルから選択され、ここで、アルキル及びシクロアルキルが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $-COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換される。

【0029】

ある特定の実施形態において、 R_5 がメチルであり；

10

20

30

40

50

R₆及びR₇がそれぞれ、独立して、H、重水素、ハロゲン、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~6シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-COOH、及びN、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環から選択され、ここで、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及び複素環が、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及び-COOHから選択される1~3つの基で任意に置換され；

任意に、R₆及びR₇が=Oを形成し；

任意に、隣接する環原子上の2つのR₅、隣接する環原子上の2つのR₆、又はX₁、X₂、X₃、及びX₄中の隣接する環原子上のR₅及びR₆が、それらが結合される原子と一緒に、二重結合を形成し；

任意に、同じ炭素原子上のR₆及びR₇が、それらが結合される炭素原子と一緒に、C₃~12炭素環又はN、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環を形成し、ここで、炭素環又は複素環が、=O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-COOH、C₁~4アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、及びC₃~6シクロアルキルから選択される1~3つの基で任意に置換される。

【0030】

ある特定の実施形態において、R₆及びR₇がそれぞれ、独立して、H、重水素、ハロゲン、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、及びC₃~6シクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及びCOOHから選択される1~3つの基で任意に置換され；

任意に、R₆及びR₇が=Oを形成し；

任意に、隣接する環原子上の2つのR₅、隣接する環原子上の2つのR₆、又はX₁、X₂、X₃、及びX₄中の隣接する環原子上のR₅及びR₆が、それらが結合される原子と一緒に、二重結合を形成し；

任意に、同じ炭素原子上のR₆及びR₇が、それらが結合される炭素原子と一緒に、C₃~6シクロアルキル又はN、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環を形成し、シクロアルキル又は複素環が、=O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、COOH、C₁~4アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、及びC₃~6シクロアルキルから選択される1~3つの基で任意に置換される。

【0031】

ある特定の実施形態において、R₆及びR₇がそれぞれ、独立して、H、重水素、ハロゲン、C₁~4アルキル、及びC₁~4アルコキシから選択され、ここで、アルキル及びアルコキシが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及びCOOHから選択される1~3つの基で任意に置換され；

任意に、R₆及びR₇が=Oを形成し；

任意に、隣接する環原子上の2つのR₅、隣接する環原子上の2つのR₆、又はX₁、X₂、X₃、及びX₄中の隣接する環原子上のR₅及びR₆が、それらが結合される原子と一緒に、二重結合を形成し；

Zが、CH又はNである。

【0032】

式(I)~(III)の化合物は、条件(1)~(4)の1つを満たすために必要とされる：

(1) Aが、

10

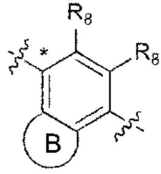
20

30

40

50

【化 1 3】



、6員ヘテロアリアル又は5～10員非芳香族複素環であり、ヘテロアリアル及び非芳香族複素環が、N、S及びOから選択される1～3個のヘテロ原子を含有し、Aが、1～3つのR₈基で任意に置換され；

10

*が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

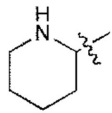
環Bが、C₃～12炭素環又はN、S及びOから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～7員複素環であり；

各R₈が、独立して、H、=O、重水素、ハロゲン、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、-SC₁～4アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～6シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-NHC₁～4アルキル、-N(C₁～4アルキル)₂、-COOH、-COC₁～4アルキル、-COOC₁～4アルキル、-CONHC₁～4アルキル、-CON(C₁～4アルキル)₂、-NHCO C₁～4アルキル、並びにN、S及びOから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～7員複素環から選択され；R₈の場合のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及び複素環基が、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及び-COOHから選択される1～3つの基で任意に置換され；

20

C_yが、置換又は非置換

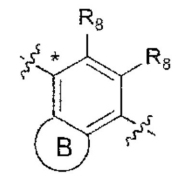
【化 1 4】



でなく；ある特定の実施形態において、Aが、

30

【化 1 5】



、6員ヘテロアリアル又は5～7員非芳香族単環式複素環であり、ヘテロアリアル及び非芳香族単環式複素環が、N、S及びOから選択される1～3個のヘテロ原子を含有し、Aが、1～3つのR₈基で任意に置換され；

40

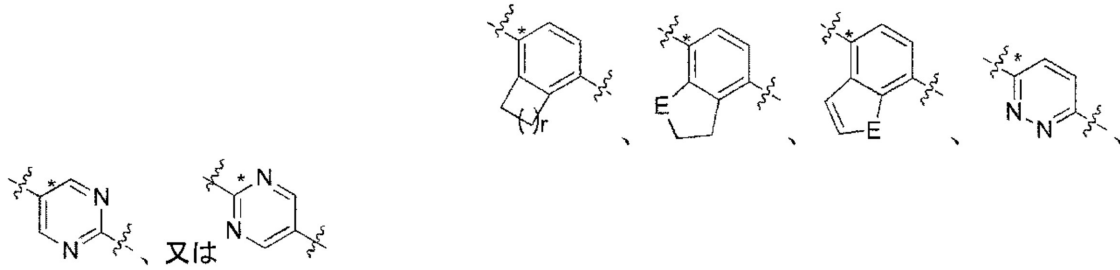
*が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

環Bが、C₄～6炭素環又はN、S及びOから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員複素環であり；

各R₈が、独立して、H、=O、重水素、ハロゲン、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、-SC₁～4アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、シアノ、ヒドロキシル、-COOH、NH₂、及びC₃～6シクロアルキルから選択され、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及び-COOHから選択される1～3つの基で任意に置換され；他の特定の実施形態において、Aが、

50

【化 1 6】



であり、環 A が、1 ~ 3 つの R₈ 基で任意に置換され；

各 R₈ が、独立して、ハロゲン、= O、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-COOH、C₁ ~ 4 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、及び C₃ ~ 6 シクロアルキルから選択され；

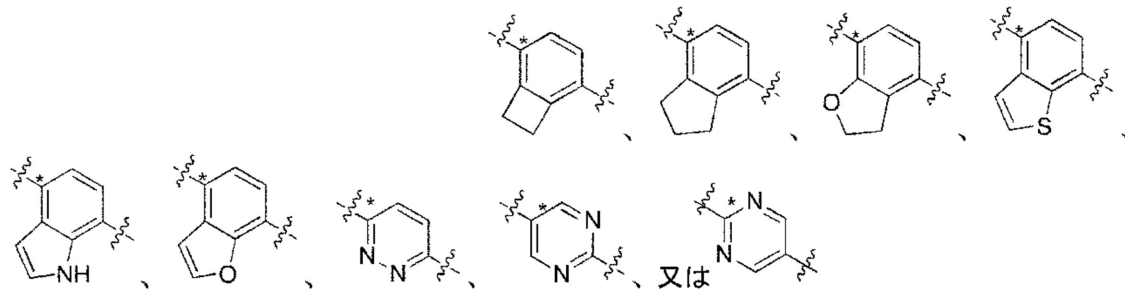
* が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

r が、1 ~ 3 の整数であり；

E が、NH、S 及び O から選択され；

他の特定の実施形態において、A が、

【化 1 7】



であり、環 A が、1 ~ 3 つの R₈ 基で任意に置換され；置換基が、ベンゼン環の炭素原子上及びベンゼン環に縮合された環の炭素原子又はヘテロ原子上の任意の置換可能な位置を含む、環 A 上の任意の置換可能な位置に配置され；

各 R₈ が、独立して、ハロゲン、= O、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-COOH、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、-SC₁ ~ 4 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、及び C₃ ~ 6 シクロアルキルから選択され；

* が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

又は

(2) A が、N、S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員ヘテロアリアルールであり、A が、1 ~ 3 つの R₈ 基で任意に置換され；

各 R₈ が、独立して、H、= O、重水素、ハロゲン、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、-SC₁ ~ 4 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、C₃ ~ 6 シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-NHC₁ ~ 4 アルキル、-N(C₁ ~ 4 アルキル)₂、-COOH、-COC₁ ~ 4 アルキル、-COOC₁ ~ 4 アルキル、-CONHC₁ ~ 4 アルキル、-CON(C₁ ~ 4 アルキル)₂、-NHCO C₁ ~ 4 アルキル、並びに N、S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 7 員複素環から選択され；R₈ の場合のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及び複素環基が、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及び -COOH から選択される 1 ~ 3 つの基で任意に置換され；

C_y が、置換又は非置換

10

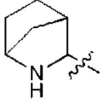
20

30

40

50

【化 18】

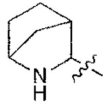


でなく；ある特定の実施形態において、Aが、N、S及びOから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロアリールであり、Aが、1～3つのR₈基で任意に置換され；

各R₈が、独立して、H、=O、重水素、ハロゲン、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、-SC₁～4アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、シアノ、ヒドロキシル、-COOH、NH₂、及びC₃～6シクロアルキルから選択され；アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及び-COOHから選択される1～3つの基で任意に置換され；

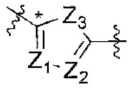
C_yが、置換又は非置換

【化 19】



でなく；ある特定の実施形態において、Aが、

【化 20】



であり、Aが、1～3つのR₈基で任意に置換され；

各R₈が、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-COOH、C₁～4アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、及びC₃～6シクロアルキルから選択され；

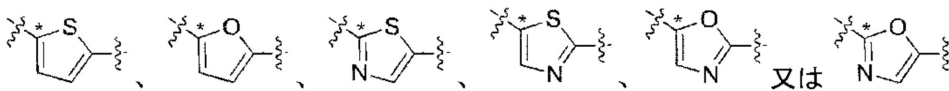
Z₁及びZ₂がそれぞれ、独立して、CH又はNであり；

Z₃が、S、O又はNHであり；

*が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

ある特定の実施形態において、Aが、

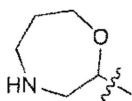
【化 21】



であり、Aが、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-COOH、C₁～4アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、及びC₃～6シクロアルキルから選択される1～3つの基で任意に置換され；

C_yが、

【化 22】



であり、

*が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

又は

10

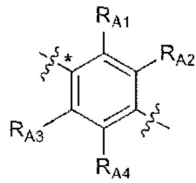
20

30

40

50

(3) Aが、
【化23】



であり、式中、*が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

10

RA1、RA2、RA3、及びRA4がそれぞれ、独立して、R8であり、RA1、RA2、RA3、及びRA4が同時にHであることはなく；

各R8が、独立して、H、=O、重水素、ハロゲン、C1~4アルキル、C1~4アルコキシ、-SC1~4アルキル、C2~6アルケニル、C2~6アルキニル、C3~6シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、NH2、-NHC1~4アルキル、-N(C1~4アルキル)2、-COOH、-COC1~4アルキル、-COOC1~4アルキル、-CONHC1~4アルキル、-CON(C1~4アルキル)2、-NHCO C1~4アルキル、並びにN、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環から選択され；R8の場合のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及び複素環基が、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH2、及び-COOHから

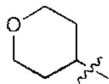
20

選択される1~3つの基で任意に置換され；
Cyが、N、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5~12員単環式複素環であり、単環式複素環が、重水素、=O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH2、-COOH、C1~4アルキル、ハロC1~4アルキル、ヒドロキシC1~4アルキル、C1~4アルコキシ、C3~6シクロアルコキシ、C1~6アルコキシアルキル、ハロC1~4アルコキシ、C2~6アルケニル、C2~6アルキニル、-NHC1~4アルキル、-N(C1~4アルキル)2、-COC1~4アルキル、-COOC1~4アルキル、-CONH2、-CONHC1~4アルキル、-CON(C1~4アルキル)2、-NHCO C1~4アルキル、-S(O)C1~4アルキル、-S(O)2C1~4アルキル、-S(O)NH2、-S(O)NHC1~4アルキル、-S(O)N(C1~4アルキル)2、-S(O)2NH2、-S(O)2NHC1~4アルキル、及び-S(O)2N(C1~4アルキル)2から選択される1~3つの基で任意に置換され；

30

Cyが、置換又は非置換

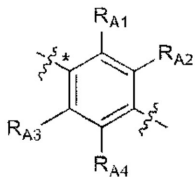
【化24】



でなく；ある特定の実施形態において、Aが、

【化25】

40



であり、式中、*が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

RA1、RA2、RA3、及びRA4がそれぞれ、独立して、R8であり、RA1、RA2、RA3、及びRA4が同時にHであることはなく；

各R8が、独立して、H、=O、重水素、ハロゲン、C1~4アルキル、C1~4アルコ

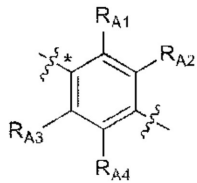
50

キシ、 $-SC_1\sim 4$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、シアノ、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、 NH_2 、及び $C_3\sim 6$ シクロアルキルから選択され；アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $-COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換され；

Cy が、 N 、 S 及び O から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5~8員単環式複素環であり、単環式複素環が、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-COOH$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル、ハロ $C_1\sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_3\sim 6$ シクロアルコキシ、 $C_1\sim 6$ アルコキシアルキル、ハロ $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $-NHC_1\sim 4$ アルキル、 $-N(C_1\sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $-COC_1\sim 4$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_1\sim 4$ アルキル、 $-CON(C_1\sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCOC_1\sim 4$ アルキル、 $-S(O)C_1\sim 4$ アルキル、 $-S(O)_2C_1\sim 4$ アルキル、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NHC_1\sim 4$ アルキル、 $-S(O)N(C_1\sim 4$ アルキル) $_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHC_1\sim 4$ アルキル、及び $-S(O)_2N(C_1\sim 4$ アルキル) $_2$ から選択される1~3つの基で任意に置換され；

ある特定の実施形態において、 A が、

【化26】



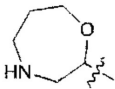
であり、式中、 $*$ が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

RA_1 、 RA_2 、 RA_3 、及び RA_4 がそれぞれ、独立して、 R_8 であり、 RA_1 、 RA_2 、 RA_3 、及び RA_4 が同時に H であることはなく；

各 R_8 が、独立して、 H 、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $COOH$ から選択され、ここで、アルキル及びアルコキシが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換され；

Cy が、

【化27】

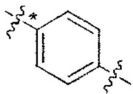


であり；

又は

(4) A が、

【化28】



であり、式中、 $*$ が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

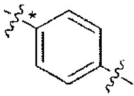
R_1 、 R_2 、及び R_3 がそれぞれ、独立して、 H 、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに N 、 S 及び O から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環から選択され、ここで、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及び複素環が、ハロゲン、 $C_1\sim 4$ アルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $-C$

OHから選択される1~3つの基で任意に置換され、 R_1 、 R_2 、及び R_3 が同時にHであることはなく；

任意に、 R_1 及び R_2 が、それらが結合される炭素原子と一緒に、 C_{3-6} シクロアルキル又はN、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環を形成し、ここで、シクロアルキル又は複素環が、=O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、-COOH、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルから選択される1~3つの基で任意に置換され；

ある特定の実施形態において、Aが、

【化29】



10

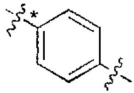
であり、式中、*が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

R_1 、 R_2 、及び R_3 がそれぞれ、独立して、H、重水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルから選択され、アルキル、アルコキシ、アルケニル、及びアルキニルが、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及びCOOHから選択される1~3つの基で任意に置換され、 R_1 、 R_2 、及び R_3 が同時にHであることはなく；

任意に、 R_1 及び R_2 が、それらが結合される炭素原子と一緒に、 C_{3-6} シクロアルキルを形成し、シクロアルキルが、=O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、COOH、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルから選択される1~3つの基で任意に置換され；

ある特定の実施形態において、Aが、

【化30】



20

であり、式中、*が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

R_1 、 R_2 、及び R_3 がそれぞれ、独立して、H、重水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルから選択され、アルキル、アルコキシ、アルケニル、及びアルキニルが、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及びCOOHから選択される1~3つの基で任意に置換され、 R_1 、 R_2 、及び R_3 が同時にHであることはなく；

任意に、 R_1 及び R_2 が、それらが結合される炭素原子と一緒に、 C_{3-6} シクロアルキルを形成し、シクロアルキルが、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及びCOOHから選択される1~3つの基で任意に置換される。

【0033】

本発明において、

【化31】

“ ”

30

40

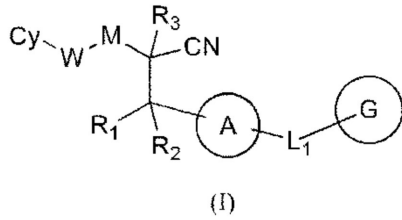
が、結合部位を示す。

【0034】

より詳細には、本発明の第1の技術的解決策として、本発明は、式(I)の化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、共結晶、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩を提供し；

50

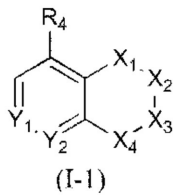
【化 3 2】



式中、環 G が、5 ~ 12 員炭素環、N、S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 12 員単環式複素環、又は式 (I - 1)

10

【化 3 3】



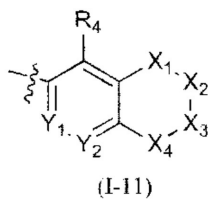
の縮合環であり、

20

L₁ が、環原子 (例えば、5 ~ 12 員炭素環上の炭素原子、5 ~ 12 員単環式複素環上の環炭素原子又は環ヘテロ原子、及び式 (I - 1) の縮合環上の環炭素原子又は環ヘテロ原子) 上の任意の水素原子を置換することによって環 G に結合され、炭素環又は単環式複素環が、1 ~ 3 つの R_G 基で任意に置換され；

任意に、式 (I - 1) が、構造

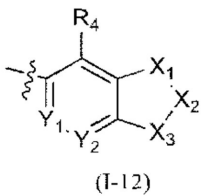
【化 3 4】



30

を有し、任意に、式 (I - 1) が、構造

【化 3 5】



40

を有し、

各 R_G が、独立して、重水素、SF₅、=O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-COOH、C₁~4 アルキル、ハロC₁~4 アルキル、C₁~4 アルコキシ、C₃~6 シクロアルキルオキシ、C₃~6 シクロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、-NHC₁~4 アルキル、-N(C₁~4 アルキル)₂、-COC₁~4 アルキル、-COOC₁~4 アルキル、-CONH₂、-CONHC₁~4 アルキル、-CONHC₃~6 シクロアルキル、-CON(C₁~4 アルキル)₂、-NHCOC₁~4 アルキル、-NHCOC₃~6 シクロアルキル、-P(O)(C₁~4 アルキル)₂、-S(O)C₁~4 ア

50

ルキル、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NHC_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、並びにN、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環から選択され、 R_G が、重水素、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 $-CONH_2$ 、 NH_2 、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、ハロゲン、並びにN、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5~7員複素環から選択される1~3つの基で任意にさらに置換され、さらに、5~7員複素環が、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル、及びハロゲン C_{1-4} アルキルから選択される1~2つの基で任意に置換され；

C_y が、N、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5~12員複素環であり、複素環が、重水素、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} アルキル、ハロゲン C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキルオキシ、 C_{1-6} アルコキシアルキル、ハロゲン C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 $-NHC_{1-4}$ アルキル、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-COC_{1-4}$ アルキル、 $-COOC_{1-4}$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1-4}$ アルキル、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCOOC_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NHC_{1-4}$ アルキル、 $-S(O)N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHC_{1-4}$ アルキル、及び $-S(O)_2N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ から選択される1~3つの基で任意に置換され；

W が、 $C(=O)$ 、 $C(=S)$ 、 $C(=N-R_W)$ 、 $S(=O)$ 又は $S(=O)_2$ であり；

M が、 NR_M 又はOであり；

R_W が、OH、CN又は C_{1-4} アルキルであり；

R_M が、H、 C_{1-4} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキルであり；

R_1 、 R_2 、及び R_3 がそれぞれ、独立して、H、重水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、並びにN、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環から選択され、ここで、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及び複素環が、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $-COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換され；

任意に、 R_1 及び R_2 が、それらが結合される炭素原子と一緒に、 C_{3-6} シクロアルキル又はN、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環を形成し、ここで、シクロアルキル又は複素環が、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルから選択される1~3つの基で任意に置換され；

L_1 が、結合、 C_{1-3} アルキレン、 $-NH-$ 、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 $-CO-$ 、又は $-CONH-$ であり、アルキレン、アルケニレン又はアルキニレンが、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $-COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換され；

Y_1 及び Y_2 がそれぞれ、独立して、 CR_4 及びNから選択され；

各 R_4 が、独立して、H、重水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-NHC_{1-4}$ アルキル、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COC_{1-4}$ アルキル、 $-COOC_{1-4}$ アルキル、 $-CONHC_{1-4}$ アルキル、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCOOC_{1-4}$ アルキル、並びにN、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環から選択され、ここで、 R_4 の場合のアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及び複素環基が、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $-COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換される。

10

20

30

40

50

X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 がそれぞれ、独立して、結合、 NR_5 、 O 、 CR_6R_7 、 S 、 $S(O)$ 、及び $S(O)_2$ から選択され、 X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 の1つ以下が結合であり；

各 R_5 が、独立して、 H 、 C_{1-4} アルキル、 $-COC_{1-4}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換され；

R_6 及び R_7 がそれぞれ、独立して、 H 、重水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-COOH$ 、並びに N 、 S 及び O から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環から選択され、ここで、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及び複素環が、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $-COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換され；

任意に、 R_6 及び R_7 が $=O$ を形成し；

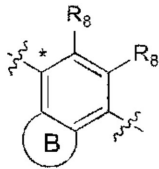
任意に、隣接する環原子上の2つの R_5 、隣接する環原子上の2つの R_6 、又は X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 中の隣接する環原子上の R_5 及び R_6 が、それらが結合される原子と一緒に、二重結合を形成し；

任意に、同じ炭素原子上の R_6 及び R_7 が、それらが結合される炭素原子と一緒に、 C_{3-12} 炭素環又は N 、 S 及び O から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環を形成し、ここで、炭素環又は複素環が、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルから選択される1~3つの基で任意に置換され、

ただし；

(1) A が、

【化36】



、6員ヘテロアリール又は5~10員非芳香族複素環であり、 A が、1~3つの R_8 基で任意に置換され；

*が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

環 B が、 C_{3-12} 炭素環又は N 、 S 及び O から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環であり、炭素環又は複素環が、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-SC_{1-4}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルから選択される1~3つの基で任意に置換され；

各 R_8 が、独立して、 H 、 $=O$ 、重水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-SC_{1-4}$ アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-NHC_{1-4}$ アルキル、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-COOH$ 、 $-COC_{1-4}$ アルキル、 $-COOC_{1-4}$ アルキル、 $-CONHC_{1-4}$ アルキル、 $-CON(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCO C_{1-4}$ アルキル、並びに N 、 S 及び O から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環から選択され； R_8 の場合のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及び複素環基が、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $-COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換され；

C_y が、置換又は非置換

10

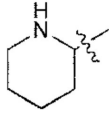
20

30

40

50

【化 3 7】



でなく；

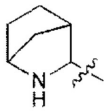
又は

(2) A が、N、S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員ヘテロアリールであり、A が、1 ~ 3 つの R₈ 基で任意に置換され；

各 R₈ が、独立して、H、=O、重水素、ハロゲン、C₁~4 アルキル、C₁~4 アルコキシ、-SC₁~4 アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₃~6 シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-NHC₁~4 アルキル、-N(C₁~4 アルキル)₂、-COOH、-COC₁~4 アルキル、-COOC₁~4 アルキル、-CONHC₁~4 アルキル、-CON(C₁~4 アルキル)₂、-NHCO C₁~4 アルキル、並びに N、S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 7 員複素環から選択され；R₈ の場合のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及び複素環基が、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及び -COOH から選択される 1 ~ 3 つの基で任意に置換され；

C_y が、置換又は非置換

【化 3 8】

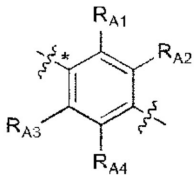


でなく；

又は

(3) A が、

【化 3 9】



であり、式中、* が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

R_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、及び R_{A4} がそれぞれ、独立して、R₈ であり、R_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、及び R_{A4} が同時に H であることはなく；

各 R₈ が、独立して、H、=O、重水素、ハロゲン、C₁~4 アルキル、C₁~4 アルコキシ、-SC₁~4 アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、C₃~6 シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-NHC₁~4 アルキル、-N(C₁~4 アルキル)₂、-COOH、-COC₁~4 アルキル、-COOC₁~4 アルキル、-CONHC₁~4 アルキル、-CON(C₁~4 アルキル)₂、-NHCO C₁~4 アルキル、及び N、S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 7 員複素環から選択され；R₈ の場合のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及び複素環基が、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及び -COOH から選択される 1 ~ 3 つの基で任意に置換され；

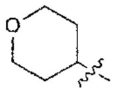
C_y が、N、S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 12 員単環

式複素環であり、単環式複素環が、重水素、=O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-COOH、C₁~4アルキル、ハロC₁~4アルキル、ヒドロキシC₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ、C₃~6シクロアルキルオキシ、C₁~6アルコキシアルキル、ハロC₁~4アルコキシ、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、-NHC₁~4アルキル、-N(C₁~4アルキル)₂、-COC₁~4アルキル、-COOC₁~4アルキル、-CONH₂、-CONHC₁~4アルキル、-CON(C₁~4アルキル)₂、-NHCO C₁~4アルキル、-S(O)C₁~4アルキル、-S(O)₂C₁~4アルキル、-S(O)NH₂、-S(O)NHC₁~4アルキル、-S(O)N(C₁~4アルキル)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHC₁~4アルキル、及び-S(O)₂N(C₁~4アルキル)₂から選択される1~3つの基で任意に置換され；

10

Cyが、置換又は非置換

【化40】

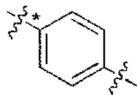


でなく；

又は

(4)Aが、

【化41】



20

であり、式中、*が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

R₁、R₂、及びR₃がそれぞれ、独立して、H、重水素、ハロゲン、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにN、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環から選択され、ここで、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及び複素環が、ハロゲン、C₁~4アルキル、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及び-COOHから選択される1~3つの基で任意に置換され、R₁、R₂、及びR₃が同時にHであることはなく；

30

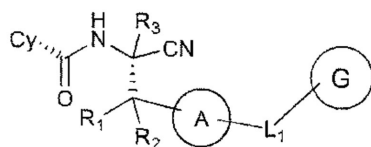
任意に、R₁及びR₂が、それらが結合される炭素原子と一緒に、C₃~6シクロアルキル又はN、S及びOから選択される1~3個のヘテロ原子を含有する4~7員複素環を形成し、ここで、シクロアルキル又は複素環が、=O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-COOH、C₁~4アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、及びC₃~6シクロアルキルから選択される1~3つの基で任意に置換される。

【0035】

本発明の第2の技術的解決策として、本発明は、式(I)の化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、共結晶、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩を提供し、ここで、化合物は、式(II)：

40

【化42】



(II)

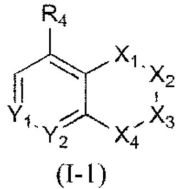
50

の構造を有し、各基が、第 1 の技術的解決策に記載されるとおりである。

【 0 0 3 6 】

本発明の第 3 の技術的解決策として、本発明は、式 (I I) の化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、共結晶、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩を提供し、式中、環 G が、5 ~ 9 員単環式炭素環、N、S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 7 員単環式複素環、又は式 (I - 1)

【化 4 3】



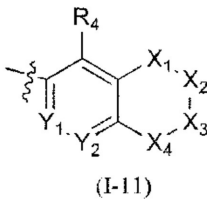
10

の縮合環であり、

L₁ が、環原子上の任意の水素原子を置換することによって環 G に結合され、単環式炭素環又は単環式複素環が、1 ~ 3 つの R_G 基で任意に置換され；

任意に、式 (I - 1) が、構造

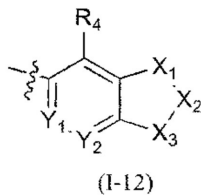
【化 4 4】



20

を有し、任意に、式 (I - 1) が、構造

【化 4 5】



30

を有し、

各 R_G が、独立して、重水素、S F₅、= O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、N H₂、- C O O H、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₃ ~ 6 シクロアルキルオキシ、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、- N H C₁ ~ 4 アルキル、- N (C₁ ~ 4 アルキル)₂、- C O C₁ ~ 4 アルキル、- C O O C₁ ~ 4 アルキル、- C O N H₂、- C O N H C₁ ~ 4 アルキル、- C O N H C₃ ~ 6 シクロアルキル、- C O N (C₁ ~ 4 アルキル)₂、- N H C O C₁ ~ 4 アルキル、- N H C O C₃ ~ 6 シクロアルキル、- P (O) (C₁ ~ 4 アルキル)₂、- S (O) C₁ ~ 4 アルキル、- S (O)₂ C₁ ~ 4 アルキル、- S (O)₂ C₃ ~ 6 シクロアルキル、- S (O) N H₂、- S (O) N H C₁ ~ 4 アルキル、- S (O) N (C₁ ~ 4 アルキル)₂、- S (O)₂ N H₂、並びに N、S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 7 員複素環から選択され、R_G が、重水素、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ C₁ ~ 4 アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキル、- C O N H₂、N H₂、C₁ ~ 6 アルコキシ、ヒドロキシル、- C O O H、ハロゲン、並びに N、S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 7 員複素環から選択される 1 ~ 3 つの基で任意にさらに置換され、さらに、5

40

50

～ 7員複素環が、=O、ハロゲン、シアノ、C₁～4アルキル、及びハロC₁～4アルキルから選択される1～2つの基で任意に置換され；

C_yが、N、S及びOから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する、5～8員単環式複素環、7～10員スピロ環式複素環、6～9員架橋環複素環又は6～10員縮合複素環であり、C_yが、=O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-COOH、C₁～4アルキル、ハロC₁～4アルキル、ヒドロキシC₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、C₃～6シクロアルキルオキシ、C₁～6アルコキシアルキル、ハロC₁～4アルコキシ、-NHC₁～4アルキル、-N(C₁～4アルキル)₂、-COC₁～4アルキル、-CONH₂、-CONHC₁～4アルキル、-CON(C₁～4アルキル)₂、-NHCO C₁～4アルキル、-S(O)C₁～4アルキル、-S(O)₂C₁～4アルキル、-S(O)NH₂、-S(O)NHC₁～4アルキル、-S(O)N(C₁～4アルキル)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHC₁～4アルキル、及び-S(O)₂N(C₁～4アルキル)₂から選択される1～3つの基で任意に置換され；

10

R₁、R₂、及びR₃がそれぞれ、独立して、H、重水素、ハロゲン、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、C₂～6アルケニル、及びC₂～6アルキニルから選択され、アルキル、アルコキシ、アルケニル、及びアルキニルが、ハロゲン、C₁～4アルキル、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及びCOOHから選択される1～3つの基で任意に置換され；

任意に、R₁及びR₂が、それらが結合される炭素原子と一緒に、C₃～6シクロアルキル又はN、S及びOから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～7員複素環を形成し、シクロアルキル又は複素環が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、COOH、及びC₁～4アルキルから選択される1～3つの基で任意に置換され；

20

各R₄が、独立して、H、ハロゲン、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～6シクロアルキル、シアノ、ヒドロキシル、及びNH₂から選択され；R₄の場合のアルキル、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂及びCOOHから選択される1～3つの基で任意に置換され；

R₆及びR₇がそれぞれ、独立して、H、重水素、ハロゲン、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、及びC₃～6シクロアルキルから選択され、ここで、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及びCOOHから選択される1～3つの基で任意に置換され；

30

任意に、R₆及びR₇が=Oを形成し；

任意に、隣接する環原子上の2つのR₅、隣接する環原子上の2つのR₆、又はX₁、X₂、X₃、及びX₄中の隣接する環原子上のR₅及びR₆が、それらが結合される原子と一緒に、二重結合を形成し；

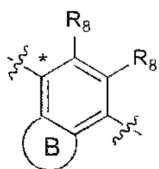
任意に、同じ炭素原子上のR₆及びR₇が、それらが結合される炭素原子と一緒に、C₃～6シクロアルキル又はN、S及びOから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する4～7員複素環を形成し、シクロアルキル又は複素環が、=O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、COOH、C₁～4アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、及びC₃～6シクロアルキルから選択される1～3つの基で任意に置換され、

40

ただし：

(1) Aが、

【化46】



、6員ヘテロアリアル又は5～7員非芳香族単環式複素環であり、ヘテロアリアル及び非

50

芳香族単環式複素環が、N、S及びOから選択される1～3個のヘテロ原子を含有し、Aが、1～3つのR₈基で任意に置換され；

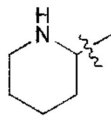
*が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

環Bが、C₄～6炭素環又はN、S及びOから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～6員複素環であり、炭素環又は複素環が、=O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、-COOH、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、-SC₁～4アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、及びC₃～6シクロアルキルから選択される1～3つの基で任意に置換され；

各R₈が、独立して、H、=O、重水素、ハロゲン、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、-SC₁～4アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、シアノ、ヒドロキシル、-COOH、NH₂、及びC₃～6シクロアルキルから選択され；アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及び-COOHから選択される1～3つの基で任意に置換され；

C_yが、置換又は非置換

【化47】



でなく；

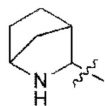
又は

(2) Aが、N、S及びOから選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5員ヘテロアリールであり、Aが、1～3つのR₈基で任意に置換され；

各R₈が、独立して、H、=O、重水素、ハロゲン、C₁～4アルキル、C₁～4アルコキシ、-SC₁～4アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、シアノ、ヒドロキシル、-COOH、NH₂、及びC₃～6シクロアルキルから選択され；アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及び-COOHから選択される1～3つの基で任意に置換され；

C_yが、置換又は非置換

【化48】

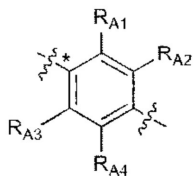


でなく；

又は

(3) Aが、

【化49】



であり、式中、*が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

RA₁、RA₂、RA₃、及びRA₄がそれぞれ、独立して、R₈であり、RA₁、RA₂、RA₃、及びRA₄が同時にHであることはなく；

各R₈が、独立して、H、=O、重水素、ハロゲン、C₁～4アルキル、C₁～4アルコ

10

20

30

40

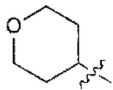
50

キシ、 $-SC_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、シアノ、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、 NH_2 、及び $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルから選択され；アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、及びシクロアルキルが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $-COOH$ から選択される1～3つの基で任意に置換され；

Cy が、 N 、 S 及び O から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～8員単環式複素環であり、単環式複素環が、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-COOH$ 、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ハロ $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシ $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルオキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシアルキル、ハロ $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $-NHC_{1\sim 4}$ アルキル、 $-N(C_{1\sim 4}$ アルキル) $_2$ 、 $-COC_{1\sim 4}$ アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHC_{1\sim 4}$ アルキル、 $-CON(C_{1\sim 4}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHCOC_{1\sim 4}$ アルキル、 $-S(O)C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-S(O)_2C_{1\sim 4}$ アルキル、 $-S(O)NH_2$ 、 $-S(O)NHC_{1\sim 4}$ アルキル、 $-S(O)N(C_{1\sim 4}$ アルキル) $_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHC_{1\sim 4}$ アルキル、及び $-S(O)_2N(C_{1\sim 4}$ アルキル) $_2$ から選択される1～3つの基で任意に置換され；

Cy が、置換又は非置換

【化50】

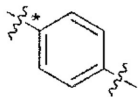


でなく；

又は

(4) Aが、

【化51】



であり、式中、*が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

R_1 、 R_2 、及び R_3 がそれぞれ、独立して、 H 、重水素、ハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim 6}$ アルキニルから選択され、アルキル、アルコキシ、アルケニル、及びアルキニルが、ハロゲン、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $COOH$ から選択される1～3つの基で任意に置換され、 R_1 、 R_2 、及び R_3 が同時に H であることはなく；

任意に、 R_1 及び R_2 が、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルを形成し、シクロアルキルが、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $COOH$ 、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim 6}$ アルキニルから選択される1～3つの基で任意に置換され；

定義されていない基は、第2の技術的解決策に記載されるとおりである。

【0037】

本発明の第4の技術的解決策として、本発明は、式(I)若しくは式(II)の化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、共結晶、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩を提供し、ここで、化合物は、式(III)：

10

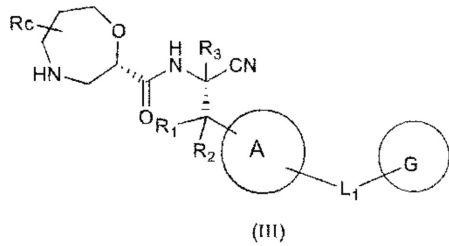
20

30

40

50

【化52】



の構造をさらに有し、式中、 R_c が、 H 、 $=O$ 、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-COOH$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル、ハロ $C_1\sim 4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ アルコキシアルキル、又はハロ $C_1\sim 4$ アルコキシであり；

10

R_1 、 R_2 、及び R_3 がそれぞれ、独立して、 H 、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim 4$ アルキル、及び $C_1\sim 4$ アルコキシから選択され、アルキル及びアルコキシが、ハロゲン、 $C_1\sim 4$ アルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換され；

任意に、 R_1 及び R_2 が、それらが結合される炭素原子と一緒に、 $C_3\sim 6$ シクロアルキルを形成し、シクロアルキルが、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $COOH$ 、及び $C_1\sim 4$ アルキルから選択される1~3つの基で任意に置換され；

L_1 が、結合、 $C_1\sim 3$ アルキレン、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $C_2\sim 6$ アルケニレン、 $C_2\sim 6$ アルキニレン、又は $-CO-$ であり、アルキレン、アルケニレン又はアルキニレンが、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、及び NH_2 から選択される1~3つの基で任意に置換され；

20

各 R_5 が、独立して、 H 、 $C_1\sim 4$ アルキル、及び $C_3\sim 6$ シクロアルキルから選択され、ここで、アルキル及びシクロアルキルが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換され；

R_6 及び R_7 がそれぞれ、独立して、 H 、重水素、ハロゲン、 $C_1\sim 4$ アルキル、及び $C_1\sim 4$ アルコキシから選択され、ここで、アルキル及びアルコキシが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $COOH$ から選択される1~3つの基で任意に置換され；

30

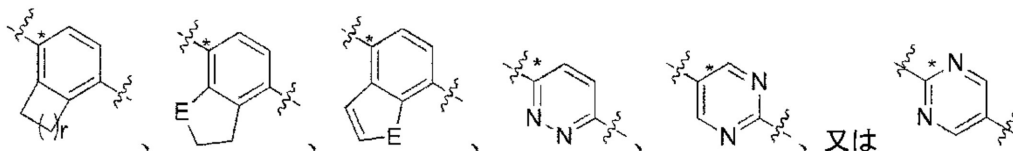
任意に、 R_6 及び R_7 が $=O$ を形成し；

任意に、隣接する環原子上の2つの R_5 、隣接する環原子上の2つの R_6 、又は X_1 、 X_2 、 X_3 、及び X_4 中の隣接する環原子上の R_5 及び R_6 が、それらが結合される原子と一緒に、二重結合を形成し、

ただし：

(1) A が、

【化53】



40

であり、環 A が、1~3つの R_8 基で任意に置換され；置換基が、ベンゼン環の炭素原子上及びベンゼン環に縮合された環の炭素原子又はヘテロ原子上の任意の置換可能な位置を含む、環 A 上の任意の置換可能な位置に配置され；

各 R_8 が、独立して、ハロゲン、 $=O$ 、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-COOH$ 、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、及び $C_3\sim 6$ シクロアルキルから選択され；

*が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

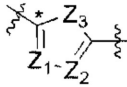
50

r が、1 ~ 3 の整数であり；
 E が、NH、S 及び O から選択され；

又は

(2) A が、

【化54】



であり、 A が、1 ~ 3 つの R_8 基で任意に置換され；

各 R_8 が、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、 $-COOH$ 、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{3-6} シクロアルキルから選択され；

Z_1 及び Z_2 がそれぞれ、独立して、CH 又は N であり；

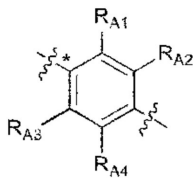
Z_3 が、S、O 又は NH であり；

* が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

又は

(3) A が、

【化55】



であり、式中、* が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

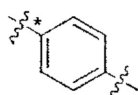
RA_1 、 RA_2 、 RA_3 、及び RA_4 がそれぞれ、独立して、 R_8 であり、 RA_1 、 RA_2 、 RA_3 、及び RA_4 が同時に H であることはなく；

各 R_8 が、独立して、H、重水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $COOH$ から選択され、ここで、アルキル及びアルコキシが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $COOH$ から選択される 1 ~ 3 つの基で任意に置換され；

又は

(4) A が、

【化56】



であり、式中、* が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

R_1 、 R_2 、及び R_3 がそれぞれ、独立して、H、重水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルから選択され、アルキル、アルコキシ、アルケニル、及びアルキニルが、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $COOH$ から選択される 1 ~ 3 つの基で任意に置換され、 R_1 、 R_2 、及び R_3 が同時に H であることはなく；

任意に、 R_1 及び R_2 が、それらが結合される炭素原子と一緒に、 C_{3-6} シクロアルキルを形成し、シクロアルキルが、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 NH_2 、及び $COOH$ から選択される 1 ~ 3 つの基で任意に置換され；

定義されていない基は、第3の技術的解決策に記載されるとおりである。

10

20

30

40

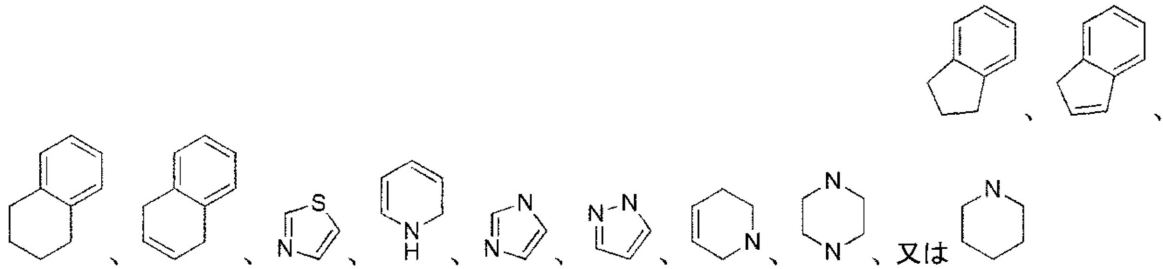
50

【 0 0 3 8 】

本発明の第5の技術的解決策として、本発明は、式（ I I I ）の化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、共結晶、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩を提供し、式中、

環 G が、1 ~ 3つの R_G 基で任意に置換される、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ベンゼン環、

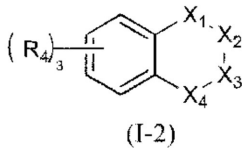
【化57】



10

であるか、又は環 G が、

【化58】

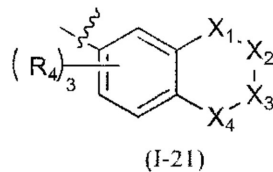


20

であり、

任意に、式（ I - 2 ）が、構造

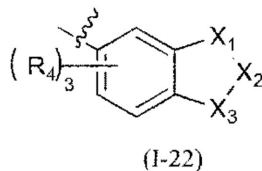
【化59】



30

を有し、任意に、式（ I - 2 ）が、構造

【化60】



40

を有し、

L₁ が、環原子上の任意の水素原子を置換することによって環 G に結合され、

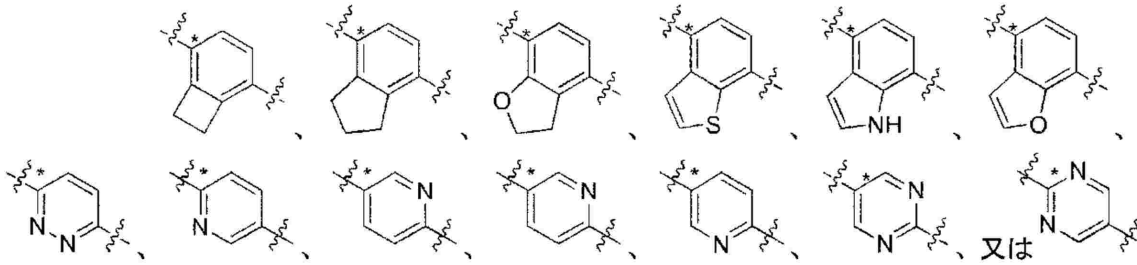
各 R_G が、独立して、重水素、S F₅、= O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、N H₂、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、C₃ ~ 6 シクロアルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、- N H C₁ ~ 4 アルキル、- N (C₁ ~ 4 アルキル)₂、- C O C₁ ~ 4 アルキル、- C O N H₂、- C O N H C₁ ~ 4 アルキル、- C O N (C₁ ~ 4 アルキル)₂、- N H C O C₁ ~ 4 アルキル、- P (O) (C₁ ~ 4 アルキル)₂、並びに N、S 及び O から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 7 員複素環から選択され、R_G が、重水素、C₁ ~ 4 アルキル、ハロ C₁ ~ 4 アルキル、ヒドロキシ C₁ ~ 4 アルキル、- C O N H₂、N H₂、C₁ ~ 6 アルコキシ、ヒドロキシル、ハロゲン、並びに N、S 及び O から

50

選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ~ 7 員複素環から選択される 1 ~ 3 つの基で任意にさらに置換され、さらに、5 ~ 7 員複素環が、= O、ハロゲン、シアノ、C₁ ~ 4 アルキル、及びハロ C₁ ~ 4 アルキルから選択される 1 ~ 2 つの基で任意に置換され、ただし：

(1) A が、

【化 6 1】



10

であり、環 A が、1 ~ 3 つの R₈ 基で任意に置換され；置換基が、ベンゼン環の炭素原子上及びベンゼン環に縮合された環の炭素原子又はヘテロ原子上の任意の置換可能な位置を含む、環 A 上の任意の置換可能な位置に配置され；

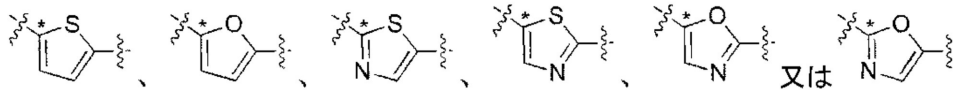
各 R₈ が、独立して、= O、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、- COOH、C₁ ~ 4 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、及び C₃ ~ 6 シクロアルキルから選択され；

20

* が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；又は

(2) A が、

【化 6 2】



であり、A が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、- COOH、C₁ ~ 4 アルキル、C₂ ~ 6 アルケニル、C₂ ~ 6 アルキニル、及び C₃ ~ 6 シクロアルキルから選択される 1 ~ 3 つの基で任意に置換され；

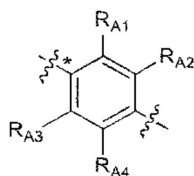
30

* が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

又は

(3) A が、

【化 6 3】



40

であり、式中、* が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

RA₁、RA₂、RA₃、及び RA₄ がそれぞれ、独立して、R₈ であり、RA₁、RA₂、RA₃、及び RA₄ が同時に H であることはなく；

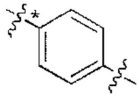
各 R₈ が、独立して、H、重水素、ハロゲン、C₁ ~ 4 アルキル、C₁ ~ 4 アルコキシ、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及び COOH から選択され、ここで、アルキル及びアルコキシが、重水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及び COOH から選択される 1 ~ 3 つの基で任意に置換され；

50

又は

(4) Aが、

【化64】



であり、式中、*が、アルキル炭素原子に結合された末端を示し；

R₁、R₂、及びR₃がそれぞれ、独立して、H、重水素、ハロゲン、C₁~4アルキル、C₁~4アルコキシ、C₂~6アルケニル、及びC₂~6アルキニルから選択され、アルキル、アルコキシ、アルケニル、及びアルキニルが、ハロゲン、C₁~4アルキル、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及びCOOHから選択される1~3つの基で任意に置換され、R₁、R₂、及びR₃が同時にHであることはなく；

10

任意に、R₁及びR₂が、それらが結合される炭素原子と一緒に、C₃~6シクロアルキルを形成し、シクロアルキルが、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、NH₂、及びCOOHから選択される1~3つの基で任意に置換され；

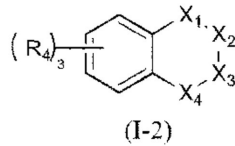
定義されていない基は、第4の技術的解決策に記載されるとおりである。

【0039】

本発明の第6の技術的解決策として、本発明は、式(I-II)の化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、共結晶、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩を提供し、式中、

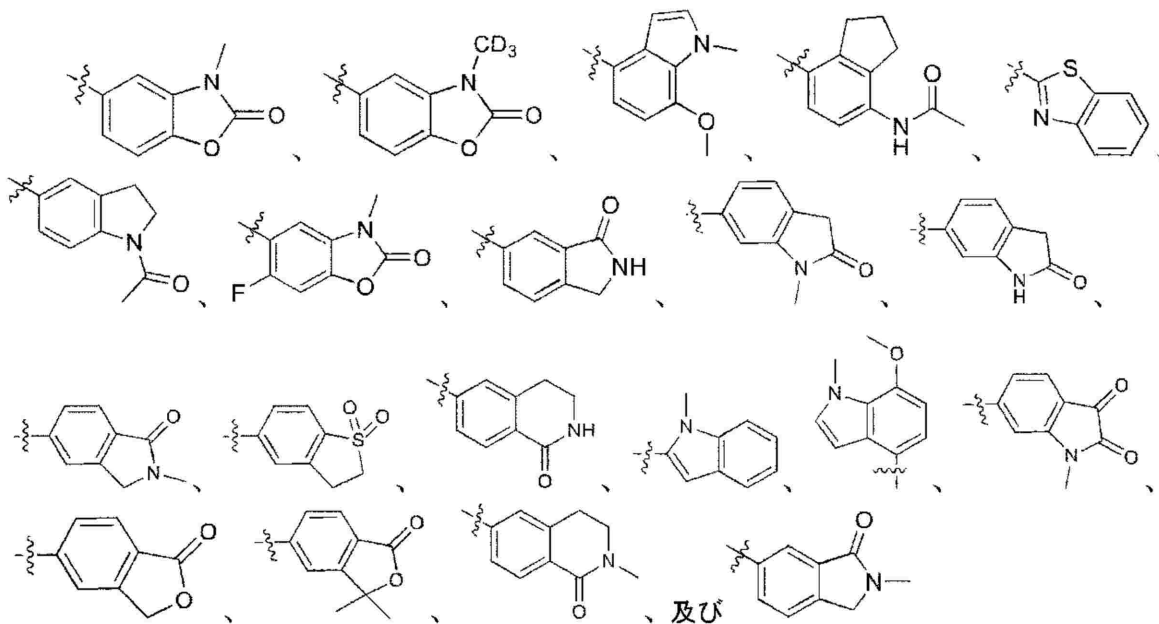
20

【化65】



が、以下の構造：

【化66】



30

40

の1つから選択され、

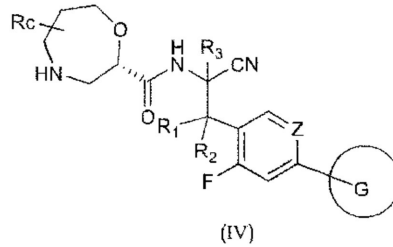
定義されていない基は、第5の技術的解決策に記載されるとおりである。

50

【0040】

本発明の第7の技術的解決策として、本発明は、式(I)の化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、共結晶、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩を提供し、ここで、化合物は、式(IV)：

【化67】



10

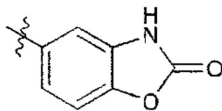
の構造を有し、式中、R_cが、H、ハロゲン、C₁~2アルキル又はC₁~2アルコキシであり；

R₁、R₂、及びR₃がそれぞれ、独立して、H、重水素、F、Cl、Br、メチル、エチル、メトキシ又はエトキシから選択され、メチル、エチル、メトキシ又はエトキシが、F、Cl、Br、シアノ、ヒドロキシル、及びNH₂から選択される1~3つの基で任意に置換され；

Zが、CH又はNであり；

環Gが、1~2つのR_G基で任意に置換される、ベンゼン環又は

【化68】



であり；

各R_Gが、独立して、F、Cl、Br、I、メチル、エチル、プロピル、SF₅及びCNから選択され、ここで、メチル、エチル又はプロピルが、重水素、F、Cl、Br、及びIから選択される1~3つの基で任意にさらに置換される。

30

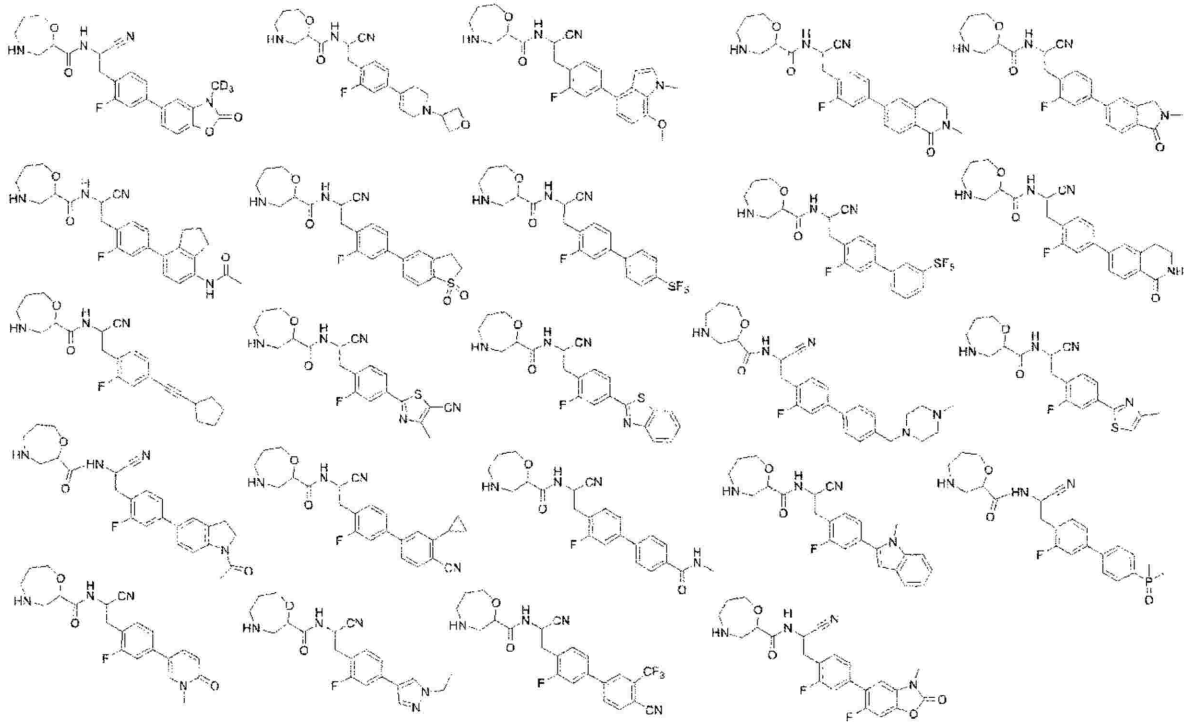
【0041】

本発明の第8の術的解決策として、本発明は、式(I)の化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、共結晶、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩を提供し、ここで、化合物は、以下の構造：

40

50

【化 6 9】



10

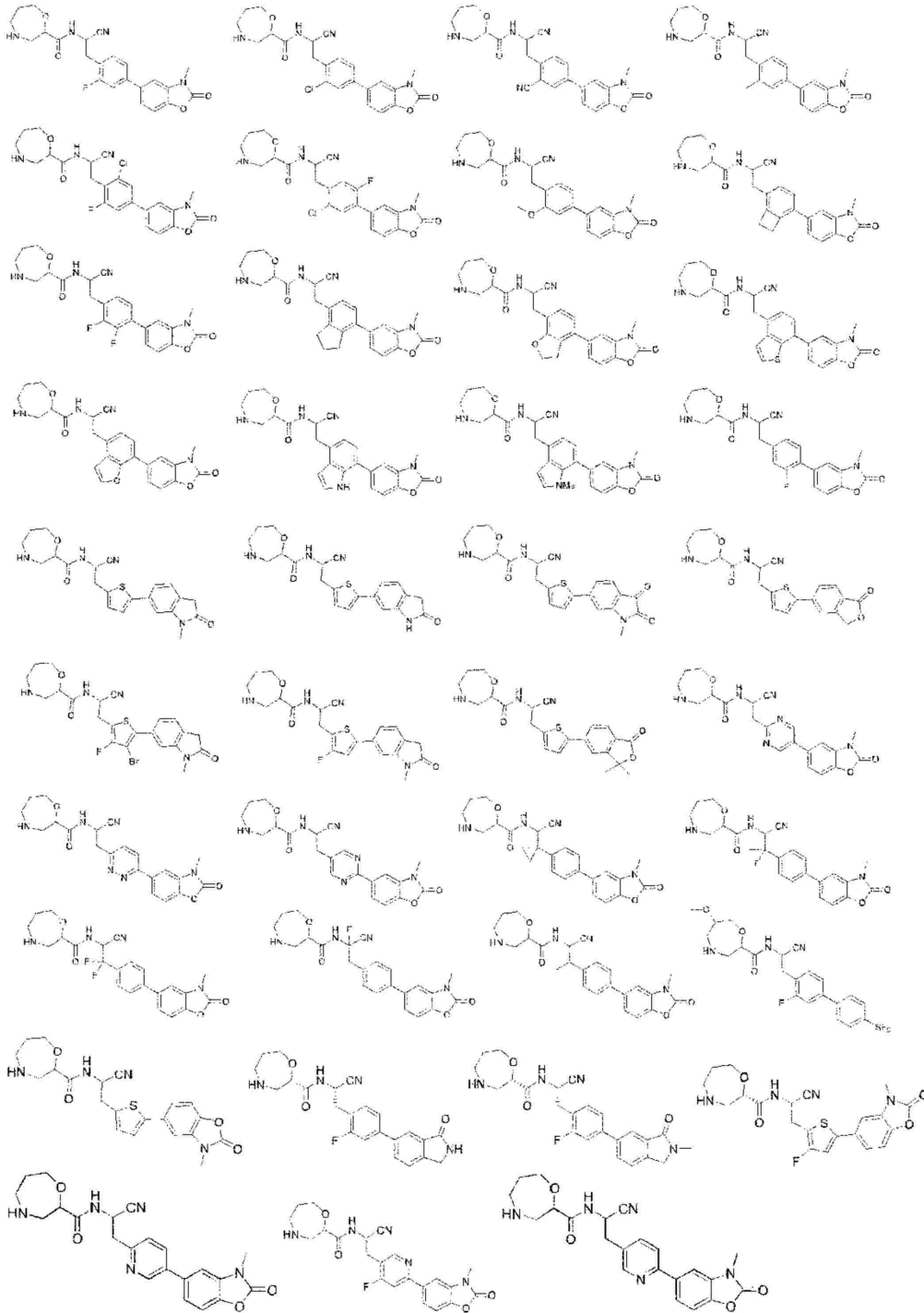
20

30

40

50

【化 7 0】



10

20

30

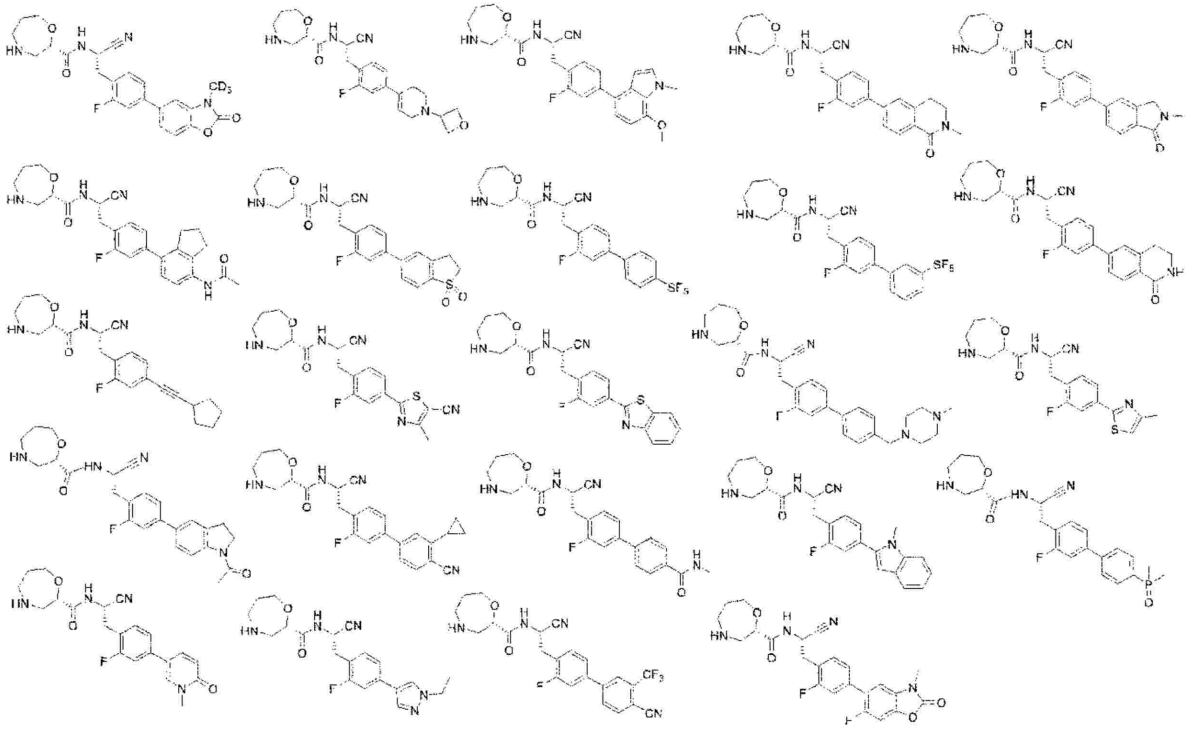
40

の 1 つから 選択される。

【 0 0 4 2】

本発明の第 9 の技術的解決策として、本発明は、式 (I) の化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、共結晶、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩を提供し、ここで、化合物は、以下の構造：

【化 7 1】



10

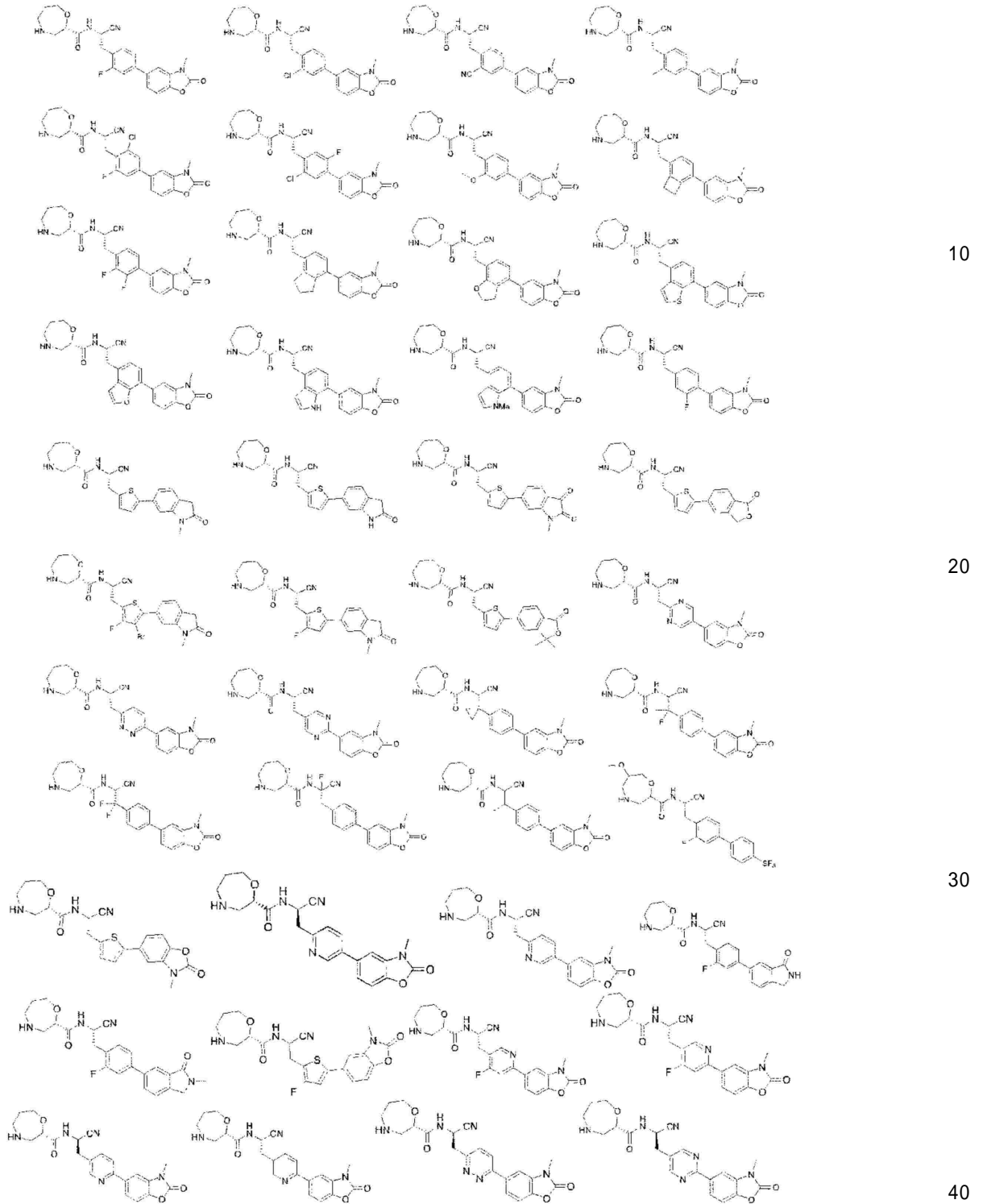
20

30

40

50

【化 7 2】



の 1 つから選択される。

【 0 0 4 3】

本発明の第 10 の技術的解決策として、本発明はまた、第 1 ~ 第 9 の技術的解決策のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、重水素化生成物、共結晶、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩、並びに薬学的に許容される担体及び / 又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 4 4】

本発明はまた、ジペプチジルペプチダーゼ 1 によって媒介される疾患を治療するための薬物の調製における、第 1 ~ 第 9 の技術的解決策のいずれか 1 つに記載の化合物、又はそ

10

20

30

40

50

の立体異性体、重水素化生成物、共結晶、溶媒和物若しくは薬学的に許容される塩、又は第10の技術的解決策に記載の組成物の使用をさらに提供する。

【0045】

さらにまた、ジペプチジルペプチダーゼ1によって媒介される疾患は、閉塞性気道疾患、気管支拡張症、嚢胞性線維症、喘息、気腫、慢性閉塞性肺疾患及び他の疾患から選択される。

【0046】

合成経路

当業者は、公知の有機合成技術にしたがって本発明の化合物を調製することが可能であり、その中で使用される出発材料は、市販の化学薬品及び(又は)化学文献に記載される化合物である。「市販の化学薬品」は、正規の商業的供給源から入手され、供給業者としては、Titan Technology Co., Ltd.、Energy Chemical Co., Ltd.、Shanghai Demo Co., Ltd.、Chengdu Kelong Chemical Co., Ltd.、Accela ChemBio Co., Ltd.、PharmaBlock Sciences (Nanjing), Inc.、WuXi Apptec Co., Ltd.、J&K Scientific Co., Ltd.などが挙げられる。

10

【0047】

当該技術分野における参考文献及びモノグラフは、本明細書に記載される化合物を調製するのに使用され得る反応剤の合成を詳細に説明するか、又は参照のための調製方法を記載している論文を示す。参考文献及びモノグラフとしては、“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992; Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R. V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. “Organic Chemistry” 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN:

20

30

40

50

0 - 4 7 1 - 1 9 0 9 5 - 0 ; S t o w e l l , J . C . , “ I n t e r m e d i a t e O r g a n i c C h e m i s t r y ” 2 n d E d i t i o n (1 9 9 3) W i l e y - I n t e r s c i e n c e , I S B N : 0 - 4 7 1 - 5 7 4 5 6 - 2 ; “ I n d u s t r i a l O r g a n i c C h e m i c a l s : S t a r t i n g M a t e r i a l s a n d I n t e r m e d i a t e s : A n U l l m a n n ’ s E n c y c l o p e d i a ” (1 9 9 9) J o h n W i l e y & S o n s , I S B N : 3 - 5 2 7 - 2 9 6 4 5 - X , i n 8 v o l u m e s ; “ O r g a n i c R e a c t i o n s ” (1 9 4 2 - 2 0 0 0) J o h n W i l e y & S o n s , i n o v e r 5 5 v o l u m e s ; 及び “ C h e m i s t r y o f F u n c t i o n a l G r o u p s ” , J o h n W i l e y & S o n s , i n 7 3 v o l u m e s が挙げられる。

10

【0048】

特定の及び同様の反応剤が、Chemical Abstracts Service of the American Chemical Societyによって調製される公知の化学薬品の索引によって選択的に同定され得、ここで、索引は、ほとんどの公共図書館又は大学図書館及びオンラインで入手可能である。目録中の公知であるが市販されていない化学薬品は、特別な化学合成プラントによって任意に調製され、ここで、標準的な化学薬品供給プラント（例えば、上に列挙されるもの）の多くは、特別な合成サービスを提供する。本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩の調製及び選択のための参考文献は、P. H. Stahl & C. G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002である。

20

【0049】

用語

特に規定されない限り、本発明の用語は、以下の意味を有する。

【0050】

本発明の基及び化合物に含まれる炭素、水素、酸素、硫黄、窒素又はハロゲンは全て、それらの同位体を含み、本発明の基及び化合物に含まれる炭素、水素、酸素、硫黄、窒素又はハロゲンは、それらの対応する同位体の1つ以上で任意にさらに置換され、ここで、炭素の同位体は、 ^{12}C 、 ^{13}C 及び ^{14}C を含み、水素の同位体は、プロチウム(H)、重水素(deuterium)（重水素(heavy hydrogen)としても知られているD）、及びトリチウム(超重水素としても知られているT)を含み、酸素の同位体は、 ^{16}O 、 ^{17}O 及び ^{18}O を含み、硫黄の同位体は、 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 及び ^{36}S を含み、窒素の同位体は、 ^{14}N 及び ^{15}N を含み、フッ素の同位体は、 ^{19}F を含み、塩素の同位体は、 ^{35}Cl 及び ^{37}Cl を含み、臭素の同位体は、 ^{79}Br 及び ^{81}Br を含む。

30

【0051】

本明細書における「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、I、又はその同位体を指す。

【0052】

「ハロ」又は「ハロゲンで置換される」という用語は、F、Cl、Br、I、又はその同位体から選択される1つ以上の基で置換されていることを指し、ここで、ハロゲン置換基の数の上限が、置換される基における置換され得る水素の数の合計に等しい。特に限定はされないが、ハロゲン置換基の数は、1から上限の間の任意の整数であり、ハロゲン置換基の数が1を超える場合、置換される基は、同じか又は異なるハロゲンで置換され得る。一般に、1～5つのハロゲン、1～3つのハロゲン、1～2つのハロゲン、及び1つのハロゲンで置換される場合が含まれる。

40

【0053】

「重水素」という用語は、水素(H)の同位体重水素を指す。

【0054】

「重水素化」という用語は、アルキル、シクロアルキル、アルキレン、アリール、ヘテ

50

ロアリアル、アルケニル、アルキニル及び他の基上の水素原子が少なくとも1つの同位体重水素で置換される場合を指し、ここで、重水素置換基の数の上限が、置換される基における置換され得る水素の数の合計に等しい。特に限定はされないが、重水素置換基の数は、1から上限の間の任意の整数であり、好ましくは、1～20個の重水素原子、より好ましくは、1～10個の重水素原子、より好ましくは、1～6個の重水素原子、さらに好ましくは、1～3個の重水素原子である。

【0055】

基「 C_{x-y} 」は、 $x \sim y$ 個の炭素原子を含む基を指し、例えば、「 C_{1-6} アルキル」は、1～6個の炭素原子を含むアルキルを指す。

【0056】

「アルキル」という用語は、1価直鎖状又は分枝鎖状飽和脂肪族炭化水素基を指す。特に規定されない限り、アルキルは、1～20個の炭素原子を含有するアルキル、好ましくは、1～8個の炭素原子を含有するアルキル、より好ましくは、1～6個の炭素原子を含有するアルキル、さらに好ましくは、1～4個の炭素原子を含有するアルキルを指す。アルキルの非限定的な例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、ネオブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソアミル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル及びそれらの様々な分枝鎖状異性体が挙げられる。

【0057】

「アルキレン」という用語は、2価直鎖状又は分枝鎖状飽和アルキルを指す。アルキレンの例としては、限定はされないが、メチレン、エチリデンなどが挙げられる。

【0058】

「ハロアルキル」という用語は、1つ以上の水素が、1つ以上のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、又はその同位体）で置換されたアルキル基を指し、ここで、ハロゲン置換基の数の上限が、アルキル基における置換され得る水素の数の合計に等しい。特に限定はされないが、ハロゲン置換基の数は、1から上限の間の任意の整数である。一般に、アルキル基は、1～5つのハロゲン、1～3つのハロゲン、1～2つのハロゲン又は1つのハロゲンで置換され；ハロゲン置換基の数が1を超える場合、置換される基は、同じか又は異なるハロゲンで置換され得；具体例としては、限定はされないが、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CCl_2$ 、 CF_3 などが挙げられる。

【0059】

「アルコキシ」又は「アルキルオキシ」という用語は、 $-O-$ アルキル、例えば、 $-O-C_{1-8}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-4}$ アルキル又は $-O-C_{1-2}$ アルキルを指す。アルコキシ又はアルキルオキシの非限定的な具体例としては、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、*sec*ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキシルオキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシなどが挙げられる。アルコキシは、置換基で任意に置換され得る。

【0060】

「ハロアルコキシ」という用語は、 $-O-$ ハロアルキル、例えば、 $-O-$ ハロ C_{1-8} アルキル、 $-O-$ ハロ C_{1-6} アルキル、 $-O-$ ハロ C_{1-4} アルキル又は $-O-$ ハロ C_{1-2} アルキルを指し；ハロゲン置換基の数の上限が、置換される基における置換され得る水素の数の合計に等しい。特に限定はされないが、ハロゲン置換基の数は、1から上限の間の任意の整数であり、好ましくは、1～5つのハロゲン、1～3つのハロゲン、1～2つのハロゲン、及び1つのハロゲンであり；ハロゲン置換基の数が1を超える場合、置換される基は、同じか又は異なるハロゲンで置換され得；ハロアルコキシの非限定的な例としては、モノフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、ジフルオロエチルオキシなどが挙げられる。

【0061】

「アルキルアミノ」又は「アルクアミノ (alkamino)」という用語は、1つ又は2つのアルキルで置換されたアミノを指し、 $-N-$ (アルキル)₂又は $-NH-$ アルキルとしても記載され、後者は、モノアルキルアミノとしても知られている。アルキルアミ

10

20

30

40

50

ノ又はアルクアミノの非限定的な例としては、ジメチルアミノ、モノメチルアミノ、ジエチルアミノ、モノエチルアミノなどが挙げられる。

【0062】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合(C=C)を含む直鎖状又は分枝鎖状炭化水素基を指し、一般に、2~18個の炭素原子、例えば、2~8個の炭素原子、さらに、例えば、2~6個の炭素原子、よりさらに、例えば、2~4個の炭素原子を含む。アルケニルの例としては、限定はされないが、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-1-ブテニル、2-メチル-1-ブテニル、2-メチル-3-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-メチル-1-ペンテニル、2-メチル-1-ペンテニル、1-ヘプテニル、2-ヘプテニル、3-ヘプテニル、4-ヘプテニル、1-オクテニル、3-オクテニル、1-ノネニル、3-ノネニル、1-デセニル、4-デセニル、1,3-ブタジエン、1,3-ペンタジエン、1,4-ペンタジエン、1,4-ヘキサジエンなどが挙げられ；アルケニルは、置換基でさらに任意に置換され得る。

10

【0063】

「アルケニレン」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合(C=C)を含む直鎖状又は分枝鎖状2価不飽和炭化水素基を指す。特に規定されない限り、アルケニレンは、2~6個の炭素原子、好ましくは、2~4個の炭素原子を含有し、アルケニレンの非限定的な例としては、エテニレンが挙げられる。アルケニレンは、置換基で任意に置換され得る。

20

【0064】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合(C≡C)を含む直鎖状又は分枝鎖状炭化水素基を指し、一般に、2~18個の炭素原子を含み；さらに、アルキニルは、2~8個の炭素原子を含み；さらに、アルキニルは、2~6個の炭素原子を含み、よりさらに、アルキニルは、2~4個の炭素原子を含む。アルキニルの例としては、限定はされないが、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、4-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2-ヘプチニル、3-ヘプチニル、4-ヘプチニル、3-オクチニル、3-ノニニル、4-デシニルなどが挙げられ；アルキニルは、置換基で任意に置換され得る。

30

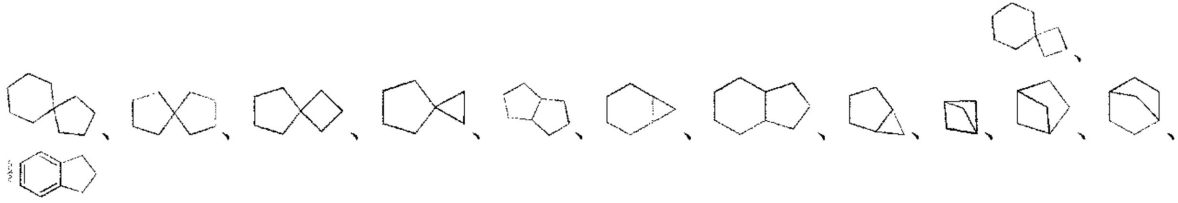
【0065】

「アルキニレン」という用語は、炭素-炭素三重結合(C≡C)を含む直鎖状又は分枝鎖状、2価不飽和炭化水素基を指し、一般に、2~6個の炭素原子を含み、2~4個の炭素原子をさらに含む。アルキニレンの非限定的な例としては、エチニレン、プロピニレン、及びブチニレンが挙げられ、アルキニレンは、置換基で任意に置換され得る。「シクロアルキル」という用語は、環ヘテロ原子を含有しない飽和又は部分不飽和、非芳香族炭素環式炭化水素基を指す。シクロアルキルは、単環式、二環式又は多環式であり得、二環式又は多環式シクロアルキルは、縮合環、スピロ環、架橋環又はそれらの組合せの形態であり得、1つ以上の芳香環を含み得るが、環系は、全体として非芳香族であり、結合部位は、芳香環又は非芳香環上にあり得る。一般に、シクロアルキルは、3~20個の炭素原子を含有し；さらに、シクロアルキルは、3~8個の炭素原子を含有し；さらにまた、シクロアルキルは、3~6個の炭素原子を含有し；シクロアルキルが、単環式シクロアルキルである場合、シクロアルキルは、3~15個の炭素原子、又は3~10個の炭素原子、又は3~8個の炭素原子、又は3~6個の炭素原子を含有し；シクロアルキルが、二環式又は多環式シクロアルキルである場合、シクロアルキルは、5~12個の炭素原子、又は5~11個の炭素原子、又は6~10個の炭素原子を含有し；シクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、

40

50

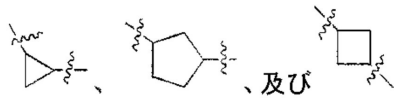
【化 7 3】



などが挙げられ、シクロアルキルは、置換基で任意に置換され得る。「シクロアルキレン」という用語は、2価飽和、置換又は非置換シクロアルキルを指す。非限定的な例としては、

10

【化 7 4】



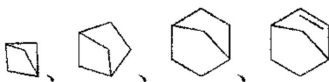
が挙げられる。

【0066】

「炭素環」又は「カルボシクリル」という用語は、置換又は非置換、飽和又は不飽和、及び芳香族又は非芳香族炭素環式基を指し、単環式炭素環、二環式架橋環、二環式縮合環、二環式スピロ環、少なくとも3つの環を含む多環式環などを含み、一般に、3～14個の炭素原子、好ましくは、3～12個の炭素原子、より好ましくは、6～8個の炭素原子又は3～6個の炭素原子を含有する。非限定的な例において、単環式炭素環としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はフェニルなどが挙げられ；二環式架橋環としては、

20

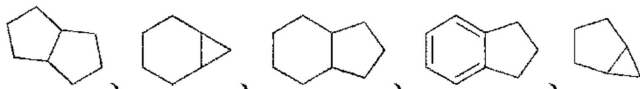
【化 7 5】



などが挙げられ；二環式縮合環としては、

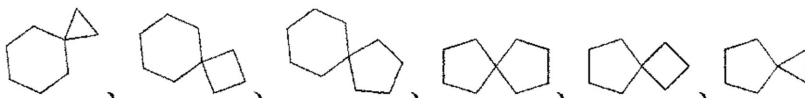
30

【化 7 6】



などが挙げられ；二環式スピロ環としては、

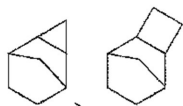
【化 7 7】



40

などが挙げられ；三環式環としては、

【化 7 8】



などが挙げられる。

【0067】

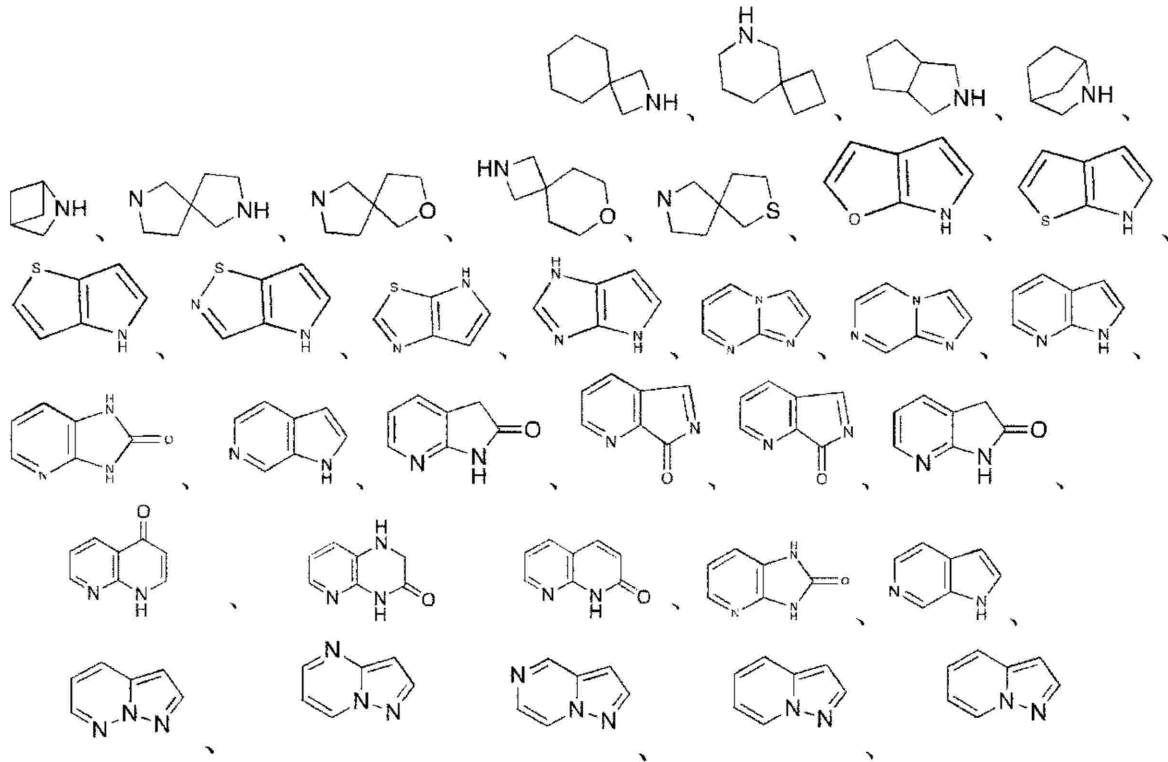
50

「複素環」又は「ヘテロシクリル」という用語は、置換若しくは非置換、飽和若しくは不飽和芳香環又は非芳香環を指し、特に限定されない場合、N、O又はSから選択される1～5個のヘテロ原子、好ましくは、1～4個のヘテロ原子、より好ましくは、1～3個のヘテロ原子を含有し、単環式複素環、二環式架橋複素環、二環式縮合複素環、二環式スピロ複素環、少なくとも3つの環を含む多環式複素環など、好ましくは、3員～15員複素環、より好ましくは、4～14員複素環、より好ましくは、4～10員複素環及び5～12員複素環、さらに好ましくは、5～8員複素環及び5～6員複素環を含む。複素環は、好ましくは、飽和複素環、例えば、5～12員飽和複素環、さらに好ましくは、5～8員飽和複素環、7員飽和複素環又は5～6員飽和複素環である。ヘテロシクリルの環原子N及びSは、様々な酸化状態に酸化され得る。ヘテロシクリルは、ヘテロ原子又は炭素原子に結合され得、ヘテロシクリルの非限定的な例としては、エポキシエチル、アザシクロプロピル、オキセタニル、アゼチジニル、1,3-ジオキサソラニル、1,4-ジオキサソラニル、1,3-ジオキサニル、ピペラジニル、アザシクロヘプチル、ピリジル、フリル、チエニル、ピラニル、N-アルキルピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、イミダゾリル(imidazolyl)、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1,3-ジチアニル、ジヒドロフリル、ジヒドロピラニル、ジチオラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピロリル、テトラヒドロイミダゾリル、オキサゾリル、ジヒドロオキサゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロピラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピリジル、ピロロピリジニル、ベンゾジヒドロフリル、アザビシクロ[3.2.1]オクチル、アザビシクロ[5.2.0]ノナニル、オキサトリシクロ[5.3.1.1]ドデシル、アザアダマンチル、オキサスピロ[3.3]ヘプチル、

【化79】

10

20



30

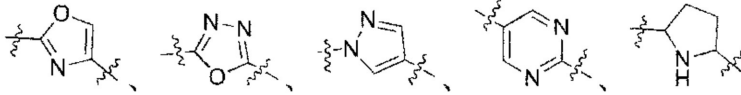
40

などが挙げられる。

【0068】

「ヘテロシクレン」という用語は、置換若しくは非置換、飽和又は不飽和、芳香族又は非芳香族、2価複素環式基を指す。ヘテロシクレンの非限定的な例としては、

【化 8 0】



などが挙げられる。

【0069】

「アリール」という用語は、0～4個のヘテロ原子（N、S及びO）を含有し得る5員及び6員単環式芳香族基、及び少なくとも1つの芳香環を有する多環式系を含む芳香族基を指す。アリールの概念は、芳香族炭素環及びヘテロ芳香環、例えば、フェニル、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどを含む。多環式（三環式又は二環式）アリールとしては、ナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、メチレンジオキシベンゼン、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、デアザプリン、又はインドリジンなどが挙げられる。環構造中にヘテロ原子を有するこれらのアリール基は、「芳香族複素環」、「ヘテロアリール」又は「ヘテロ芳香環」とも呼ばれ得る。

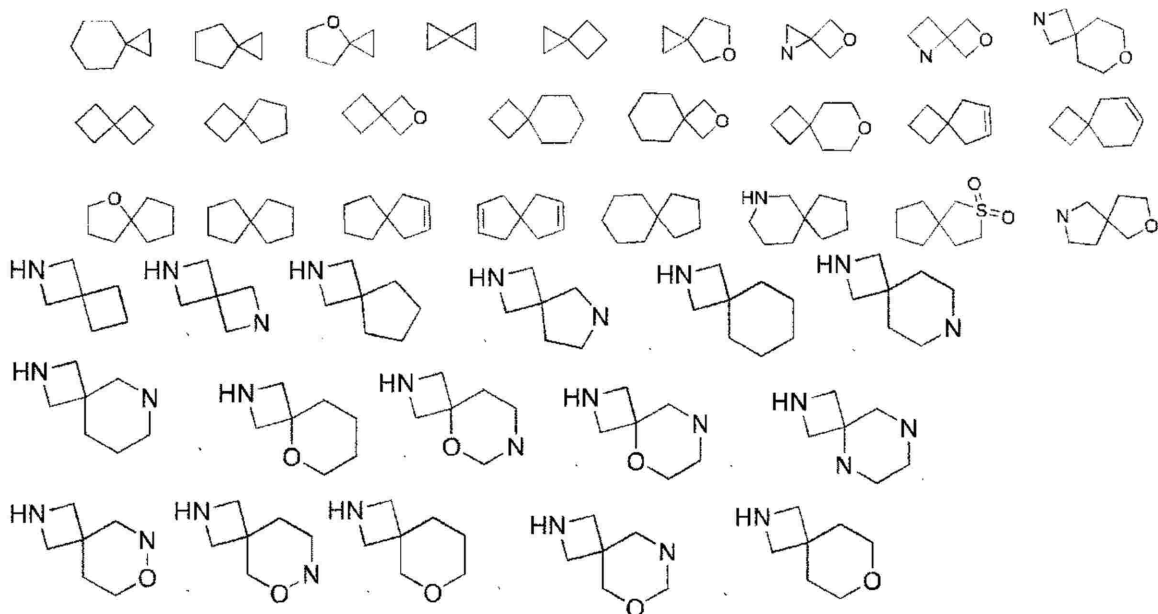
10

【0070】

「スピロ環」という用語は、環の間の1個の炭素原子（スピロ原子と呼ばれる）を共有する多環式基を指し、これは、0又は少なくとも1つの二重結合又は三重結合を含んでもよく、N、O、S、P、Si及びその酸化状態から選択される0～5個のヘテロ原子を含み得る。一般に、スピロ環は、6員～14員環、又は6員～12員環、又は6員～10員環である。一般に、スピロ環は、3員環及び3員環、3員環及び4員環、3員環及び5員環、3員環及び6員環、4員環及び4員環、4員環及び5員環、4員環及び6員環、5員環及び5員環又は5員環及び6員環によって形成されるスピロ環である。スピロ環の非限定的な例としては、

20

【化 8 1】



30

40

が挙げられ、スピロ環は、置換基で任意に置換され得る。

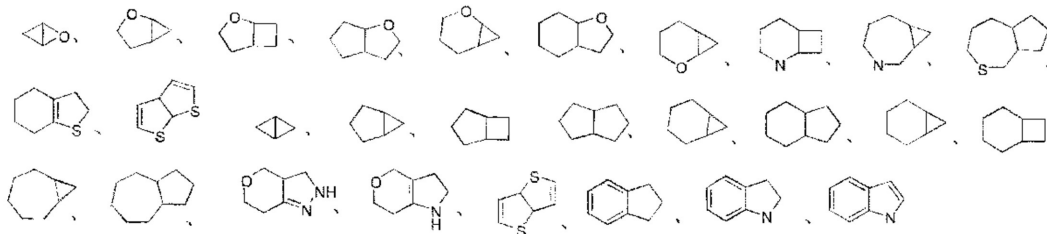
【0071】

「縮合環」という用語は、環が2個の隣接する環原子及び1つの化学結合を共有する多環式基を指し、1つ以上の二重又は三重結合を含んでもよく、縮合環は、N、S、O、P

50

、Si及びその酸化状態から選択される0～5個のヘテロ原子を含み得る。一般に、縮合環は、5員～20員環、又は5員～14員環、又は5員～12員環又は5員～10員環である。一般に、縮合環は、3員環縮合4員環（3員環及び4員環によって形成された縮合環を示し、3員環又は4員環のいずれかが、IUPAC命名法にしたがって基本的な環としておそらく使用され得；以後同様である）、3員環縮合5員環、3員環縮合6員環、4員環縮合4員環、4員環縮合5員環、4員環縮合6員環、5員環縮合5員環、5員環縮合6員環、及び6員環縮合6員環の形態である。縮合環の非限定的な例としては、プリン、キノリン、イソキノリン、ベンゾピラン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、及び

【化82】



10

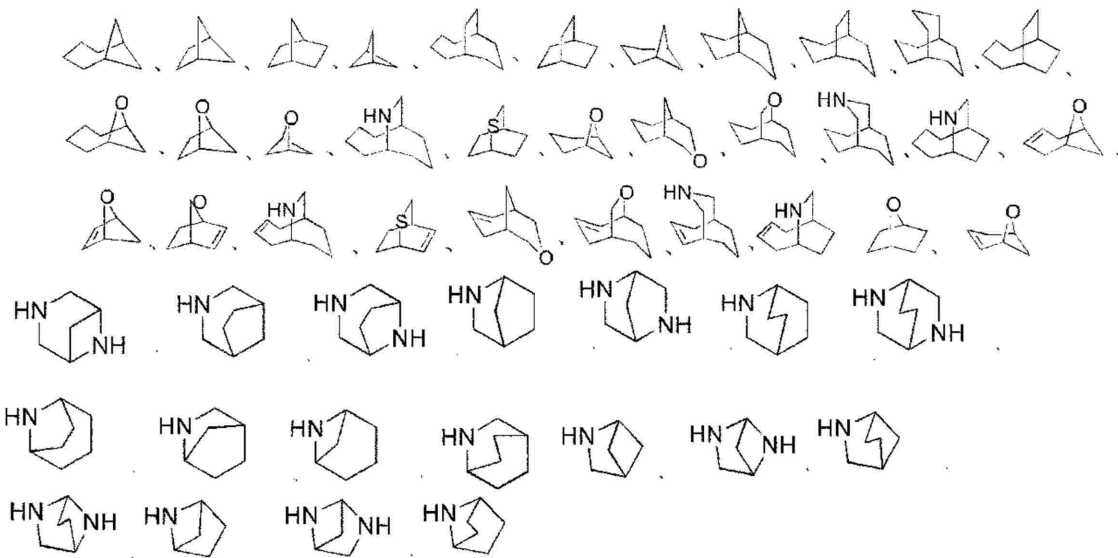
が挙げられ、縮合環は、置換基で任意に置換され得る。

【0072】

「架橋環」という用語は、2個の非隣接環原子が2つの環の間で共有される環系を指し、架橋環は、1つ以上の二重又は三重結合を含み得る。架橋環は、N、S、O、P、Si及びその酸化状態から選択される0～5個のヘテロ原子を含み得る。一般に、架橋環は、5～20個、5～14個、5～12個、又は5～10個の環原子を有する。架橋環の非限定的な例としては、アダマンタン、

20

【化83】



30

が挙げられる。

【0073】

特に規定されない限り、「置換する」又は「置換基」という用語は、化学理論によって許容される位置における任意の置換を指し、置換基の数は、化学結合の規則に従う。例示的な置換基としては、限定はされないが：C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₃～8ヘテロアルキル、C₅～12アリール、5～12員ヘテロアリール、ヒドロキシ、C₁～6アルコキシ、C₅～12アリールオキシ、チオール、C₁～6アルキルチオ、シアノ、ハロゲン、C₁～6アルキルチオカルボニル、C₁～6アルキルカルバモイル、N-カルバモイル、ニトロ、シリル、スルフィニル、スルホニル、スルホキシド

50

、八口 C_{1-6} アルキル、八口 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、ホスホン酸、 $-CO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OC(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-OCO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NHC(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $C(=O)(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NHCO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-HC(=O)NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHSO_2(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6}$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキルなどが挙げられる。

【0074】

「任意選択の」又は「任意に」という用語は、その後に記載される事象又は状況が、必ずしもではないが起り得ることを指し、この記載は、事象又は状況が、起こる又は起こらない場合を含む。例えば、「Fで任意に置換されるアルキル」は、アルキルが、必ずしもではないがFで置換され得ることを意味し、この記載は、アルキルがFで置換される場合及びアルキルがFで置換されない場合を含む。

10

【0075】

置換基が任意にさらに置換される場合、一般的な化学的知識にしたがって形成することができない基は含まれない。

【0076】

所与の基が、原子又はH若しくは重水素などの基から選択され、基が、任意にさらに置換される場合、H又は重水素原子がさらに置換される場合は含まれない。

20

【0077】

「薬学的に許容される塩」という用語は、遊離酸又は遊離塩基の生物学的効果及び特性を維持し、遊離酸を、非毒性無機塩基又は有機塩基と反応させることによって、又は遊離塩基を、非毒性無機酸又は有機酸と反応させることによって得られる、本発明の化合物の塩を指す。

【0078】

「医薬組成物」という用語は、本明細書に記載される1つ以上の化合物又はその立体異性体、溶媒和物、薬学的に許容される塩若しくは共結晶並びに生理学的に/薬学的に許容される担体及び/又は賦形剤を含む他の成分の混合物を表す。

【0079】

「担体」という用語は、生物に対する大きな刺激を引き起こさず、投与される化合物の生物学的活性及び特性をなくさない系を指し、薬物がヒトの身体に入る方法、身体内の薬物の分布を変化させ、薬物の放出速度を制御し、薬物を標的器官に送達し得る。担体の非限定的な例としては、マイクロカプセル、ミクロスフェア、ナノ粒子、リポソームなどが挙げられる。

30

【0080】

「賦形剤」という用語は、それ自体で治療剤ではないが、医薬組成物への添加のための希釈剤、補助剤、接着剤及び/又はビヒクルとして使用され、それによって、その廃棄若しくは貯蔵特性を改善し、又は投与のための単位剤形への化合物又は医薬組成物の形成を可能にするか若しくは容易にする物質を指す。当業者に公知であるように、薬学的に許容される賦形剤は、様々な機能を提供することができ、湿潤剤、緩衝液、懸濁化剤、潤滑剤、乳化剤、崩壊剤、吸収剤、防腐剤、界面活性剤、着色剤、香味剤及び甘味料として記載され得る。薬学的に許容される賦形剤の例としては、限定はされないが：(1)糖、例えば、ラクトース、グルコース及びスクロース；(2)デンプン、例えば、コーンスターチ及びジャガイモデンプン；(3)セルロース及びその誘導体、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース及びクロスカルメロース(クロスカルメロースナトリウムなど)；(4)トラガカント粉末；(5)麦芽；(6)ゼラチン；(7)タルク；(8)賦形剤、例えば、カカオ脂又は坐薬ワックス；(9)油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油

40

50

及び大豆油；(10) ジオール、例えば、プロピレングリコール；(11) ポリオール、例えば、グリセロール、ソルビトール、マンニトール及びポリエチレングリコール；(12) エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；(13) 寒天；(14) 緩衝液、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；(15) アルギン酸；(16) 発熱性物質除去蒸留水；(17) 等張食塩水；(18) リンゲル液；(19) エタノール；(20) pH緩衝液；(21) ポリエステル、ポリカーボネート及び/又はポリ無水物；並びに(22) 医薬品に使用される他の非毒性相溶性物質が挙げられる。

【0081】

「立体異性体」という用語は、*cis-trans*異性体、鏡像異性体及び配座異性体を含む、分子中の原子の異なる空間的配置の結果として生成される異性体を指す。

10

【0082】

「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物又はその塩及び分子間非共有結合力的によって結合された化学量論的又は非化学量論的溶媒によって形成された物質を指す。溶媒が水である場合、溶媒和物は水和物である。

【0083】

「共結晶」という用語は、水素結合又は他の非共有結合の作用下で医薬品有効成分(API)及び共結晶形成剤(CCF)の組合せによって形成される結晶を指す。API及びCCFの純粋状態は、室温で両方とも固体であり、様々な成分間で一定の化学量論比が存在する。共結晶は、多成分結晶であり、これは、2つの中性固体の間で形成される二成分共結晶及び中性固体と塩又は溶媒和物との間で形成される多成分共結晶の両方を含む。

20

【発明を実施するための形態】

【0084】

本発明の内容は、以下の実施例により、詳細に記載される。特定の条件が、実施例に示されない場合、従来の条件が、実験方法において使用される。列挙される実施例は、本発明の内容をよりよく例示することが意図されるが、本発明の内容を限定するものと解釈されるべきではない。本発明の上記の内容にしたがって、当業者は、実施形態に対して実質的でない変更及び調整を行うことができ、これは、本発明の保護範囲内にまだ含まれる。

【0085】

検出方法

化合物の構造は、核磁気共鳴(NMR)又は(及び)質量分析法(MS)によって決定される。NMRシフト()は、10~6(ppm)の単位で示される。NMRは、Bruker Avance III 400及びBruker Avance 300により決定され；決定用の溶媒は、重水素化ジメチルスルホキシド(DMSO-d6)、重水素化クロロホルム(CDCl3)及び重水素化メタノール(CD3OD)であり；内部標準は、テトラメチルシラン(TMS)であり；

30

MSは、(Agilent 6120B(ESI)及びAgilent 6120B(APCI))により測定され；

HPLCは、Agilent 1260DAD高速液体クロマトグラフ(Zorbax SB-C18 100x4.6mm、3.5µM)により決定され；

Yantai Huanghai HSGF254又はQingdao GF254シリカゲルプレートが、薄層クロマトグラフィ-シリカプレートとして使用され、薄層クロマトグラフィ-(TLC)用のシリカゲルプレートは、0.15mm~0.20mmの規格のものであり、薄層クロマトグラフィ-によって生成物を分離及び精製する場合の規格は、0.4mm~0.5mmである。

40

【0086】

カラムクロマトグラフィ-の場合、200~300メッシュシリカゲルのYantai Huanghaiシリカゲルが、担体として一般に使用される。

【0087】

略語の説明：

バージェス試薬：(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウムヒドロ

50

キシド、内塩

Pd(dppf)Cl₂: [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)

X-Phos: 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,4,6-トリイソプロピルピフェニル

DMF: N,N'-ジメチルホルムアミド

HATU: 2-(7-アゾベンゾトリアゾール)-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

DIPEA: N,N-ジイソプロピルエチルアミン

LDA: リチウムジイソプロピルアミド

PE: 石油エーテル

EA: 酢酸エチル

THF: テトラヒドロフラン

MeOH: メタノール

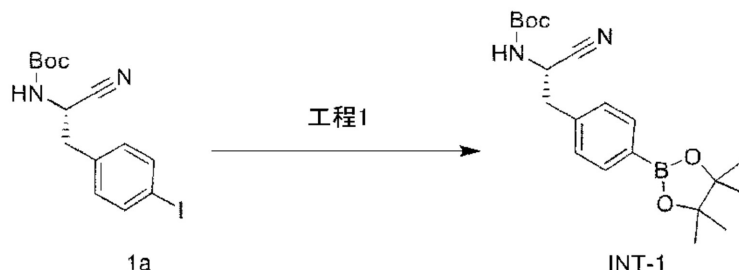
DCM: ジクロロメタン

TMSOTf: トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート

【0088】

中間体

INT-1: tert-ブチル(S)-(1-シアノ-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)カルバメート
【化84】



化合物1a(4.50g、12.1mmol、国際公開第2013041497号パンフレットを参照して調製された)を、1,4-ジオキササン(45ml)に溶解させ、ピナコールボラン(3.12g、24.2mmol)、トリエチルアミン(3.67g、36.3mmol)、及びPd(dppf)Cl₂(877mg、1.2mmol)を加えた。添加の完了後、混合物を、1時間にわたって100℃で、マイクロ波下で反応させた。反応の完了後、反応溶液をろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離剤:PE:EA(v/v)=1:0~10:1)によって分離及び精製して、INT-1を白色の固体(2.1g、収率:46.7%)として得た。LCMS m/z=373.2[M+1]⁺。

¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.81(d,2H)、7.29(d,2H)、4.81(s,1H)、4.72(s,1H)、3.15-3.03(m,2H)、1.44(s,9H)、1.34(s,12H)。

【0089】

INT-2: tert-ブチル(S)-(1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エチル)カルバメート

10

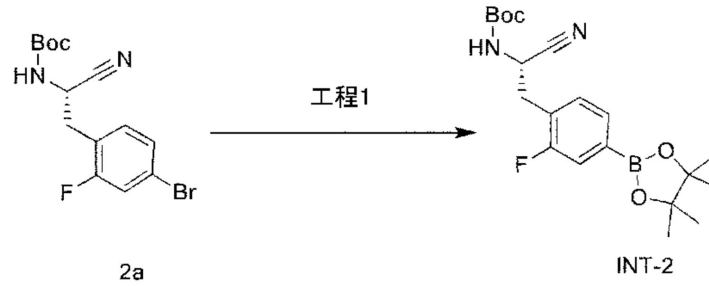
20

30

40

50

【化 8 5】



10

化合物 2 a (2 . 0 g 、 5 . 8 m m o l 、 国際公開第 2 0 1 6 0 1 6 2 4 2 号パンフレットを参照して調製された) を、エチレングリコールジメチルエーテル (4 0 m l) に溶解させ、ビス (ピナコラト) ジボロン (2 . 2 3 g 、 8 . 7 m m o l) 、酢酸カリウム (1 . 7 0 g 、 1 7 . 4 m m o l) 、及び P d (d p p f) C l ₂ (4 2 3 . 1 m g 、 0 . 5 8 m m o l) を加えた。添加の完了後、混合物を 9 0 に温め、3 時間反応させた。反応の完了後、反応溶液をろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤 : P E : E A (v / v) = 1 : 0 ~ 1 0 : 1) によって分離及び精製して、I N T - 2 を白色の固体 (2 . 1 g 、 収率 : 9 2 . 1 %) として得た。L C M S m / z = 3 3 5 . 2 [M + 1 - 5 6] ⁺。

¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 7 . 5 6 (d , 1 H) 、 7 . 5 0 (d , 1 H) 、 7 . 2 9 (d , 1 H) 、 4 . 9 9 (d , 1 H) 、 4 . 8 2 (s , 1 H) 、 3 . 1 8 - 3 . 1 6 (m , 2 H) 、 1 . 4 2 (s , 9 H) 、 1 . 3 4 (s , 1 2 H) 。

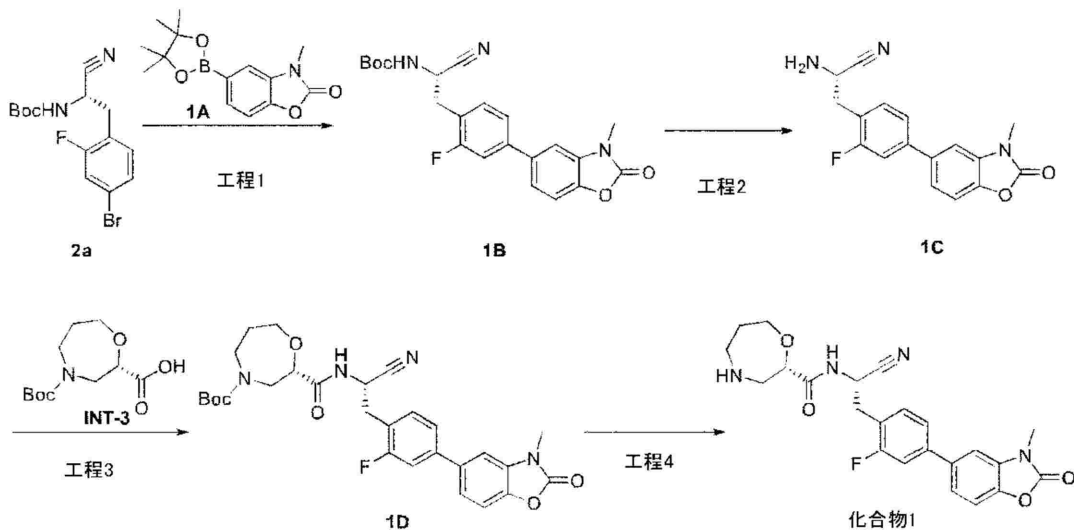
20

【実施例】

【 0 0 9 0 】

実施例 1 : (S) - N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 1)

【化 8 6】



30

40

工程 1 : (S) - t e r t - ブチル (1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバメート (1 B)

1 A (0 . 2 9 g 、 0 . 8 5 m m o l 、 国際公開第 2 0 1 6 0 1 6 2 4 2 A 1 号パンフレットを参照して合成された) を、1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 及び水 (0 . 4 m L) に溶解させ、中間体 2 a (0 . 3 5 g 、 1 . 2 7 m m o l) 、炭酸カリウム (0 . 2

50

4 g、1.70 mmol)、及び[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体(70 mg、0.09 mmol)を加えた。添加の完了後、混合物を90 で3時間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、飽和塩化ナトリウム水溶液(20 mL)を加えた。得られた混合物を酢酸エチル(20 mL x 3)で抽出した。有機相を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA(v/v)=4:1)によって分離及び精製して、表題化合物1B(白色の固体、0.34 g、99.0%)を得た。LC-MS(ESI): m/z = 412.1 [M+H]⁺。

【0091】

工程2: (S)-2-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパンニトリル(1C)

10

1B(0.34 g、0.83 mmol)を、ギ酸(5 mL)に溶解させ、添加の完了後、混合物を室温で一晩反応させた。反応溶液を濃縮乾固させ、酢酸エチル(25 mL)を加えた。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整した。有機層を分離し、残っている水性層を酢酸エチル(25 mL x 3)で抽出した。有機相を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物1Cの粗生成物(淡黄色の固体、0.21 g、69.5%)を得た。LC-MS(ESI): m/z = 312.1 [M+H]⁺。

【0092】

工程3: (S)-tert-ブチル2-(((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)-1, 4-オキサゼパン-4-カルボキシレート(1D)

20

1C(0.21 g、0.60 mmol)を、DMF(10 mL)に溶解させ、DIPEA(0.23 g、1.80 mmol)、HATU(0.34 g、0.90 mmol)、及びINT-3(0.22 g、0.90 mmol、国際公開第2015110826号パンフレットを参照して調製された)を加えた。添加の完了後、混合物を室温で一晩反応させた。反応を、飽和塩化アンモニウム水溶液を滴下して加えることによってクエンチし、飽和塩化ナトリウム水溶液(30 mL)を加えた。得られた混合物を酢酸エチル(25 mL)で抽出し、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液(25 mL x 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物1D(淡黄色の固体、0.32 g、99.0%)を得て、それを次の反応に直接使用した。LC-MS(ESI): m/z = 483.1 [M-57+H]⁺。

30

【0093】

工程4: (S)-N-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(3-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)フェニル)エチル)-1, 4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物1)

1D(0.32 g、0.59 mmol)を、ギ酸(2.5 mL)に溶解させ、添加の完了後、混合物を50 で10分間反応させた。反応溶液を濃縮乾固させ、酢酸エチル(20 mL)を加えた。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整した。有機層を分離し、残っている水性層を酢酸エチル(25 mL x 3)で抽出した。有機相を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール(v/v)=20:1)によって分離及び精製して、表題化合物1(0.15 g、58.0%)を得た。LC-MS(ESI): m/z = 439.1 [M+H]⁺。

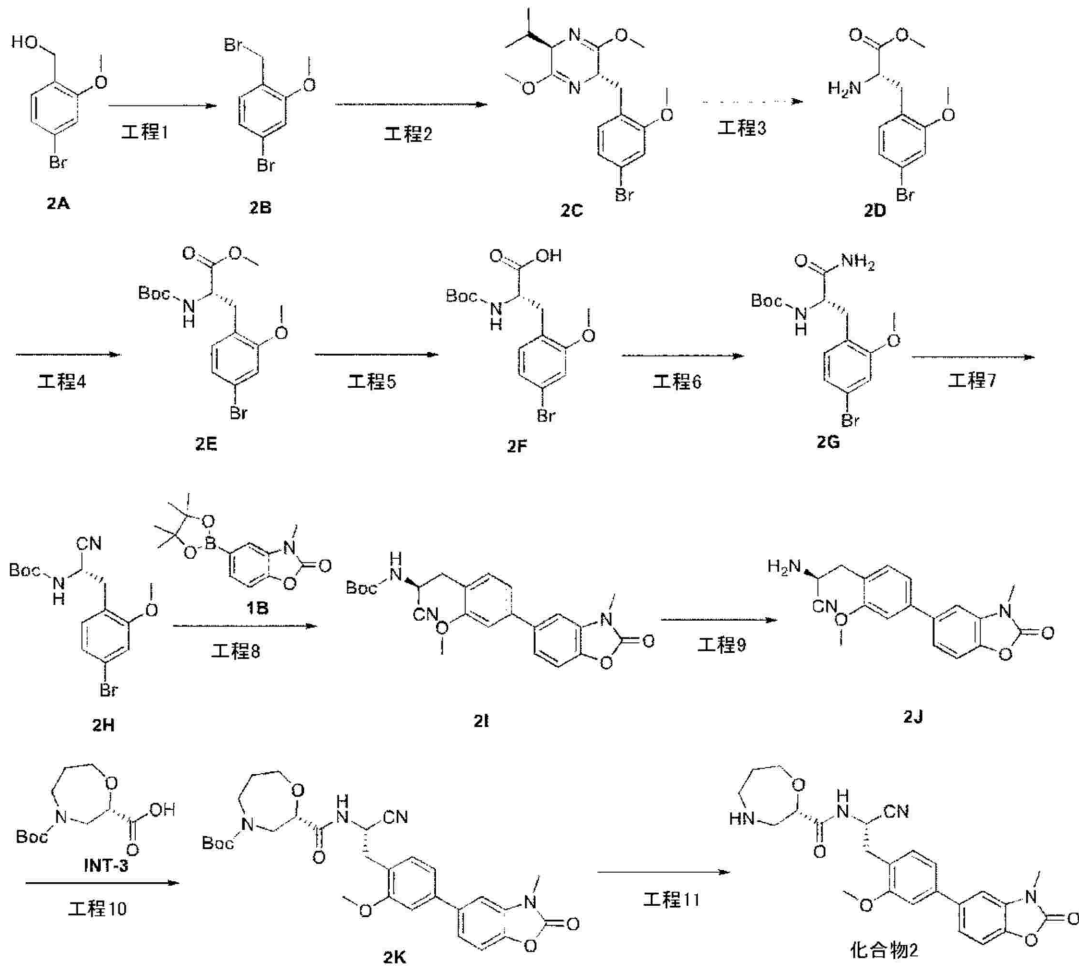
40

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.43-7.22(m, 5H)、7.12(d, 1H)、5.19(dd, 1H)、4.18-4.04(m, 1H)、4.05-3.95(m, 1H)、3.78(m, 1H)、3.46(s, 3H)、3.41-3.17(m, 3H)、3.03-2.87(m, 3H)、1.88(m, 2H)。

50

【 0 0 9 4 】

実施例 2 : N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (2 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 2)
【 化 8 7 】



工程 1 : 4 - ブロモ - 1 - (ブロモメチル) - 2 - メトキシベンゼン (2 B)

(2 A) (4 g , 18 . 43 mmol) を、DCM (60 mL) に溶解させ、 CBr_4 (9 . 09 g , 27 . 64 mmol) を加えた。次に、 PPh_3 (7 . 24 g , 27 . 64 mmol) をゆっくりと加え、混合物を室温で 1 時間反応させた。PE / EA (v / v = 5 : 1 , 12 mL) を反応溶液に加えた。得られた混合物を攪拌し、吸引によりろ過して取り出し、ろ液を濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v / v) = 30 : 1 ~ 20 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 (2 B) を白色の固体 (3 . 9 g , 収率 : 76 %) として得た。

【 0 0 9 5 】

工程 2 : (2 S , 5 R) - 2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシベンジル) - 5 - イソプロピル - 3 , 6 - ジメトキシ - 2 , 5 - ジヒドロピラジン (2 C)

(R) - 2 - イソプロピル - 3 , 6 - ジメトキシ - 2 , 5 - ジヒドロピラジン (1 g , 5 . 43 mmol) を、THF (20 mL) に溶解させた。混合物を窒素置換に供し、 $-78^\circ C$ に冷却し、*n*-ブチルリチウム (6 . 5 mmol , トルエン中 2 . 5 M , 2 . 6 mL) を加えた。得られた混合物を 1 時間反応させ、続いて、THF (8 mL) 中の 2 B (1 . 67 g , 5 . 97 mmol) の溶液を加えた。 $-78^\circ C$ で反応を、2 時間にわたって継続させた。反応を、飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、系を EA (10 mL \times 3) で抽出した。有機相を組み合わせ、飽和塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上

で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラム (EA/PE (v/v) = 0% ~ 6%) に通して、表題化合物 (2C) を無色油 (1.82 g、収率: 87%) として得た。LCMS m/z = 383.3 [M+1]⁺

【0096】

工程3: メチル(S)-2-アミノ-3-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)プロパノエート(2D)

2C (1.82 g、4.75 mmol) を、アセトニトリル (15 mL) に溶解させ、1 M の HCl (5 mL) を加えた。混合物を室温で一晩反応させ、系を回転蒸発に供した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、系を弱塩基性 pH になるように中和し、EA (15 mL × 3) を抽出のために加え、液液分離を行った。有機相を組み合わせ、飽和塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH (v/v) = 20:1 ~ 10:1) によって分離及び精製して、2D (1.34 g、収率: 97%) を得た。LCMS m/z = 288.1 [M+1]⁺

10

【0097】

工程4: メチル(S)-3-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート(2E)

2D (1.34 g、4.69 mmol) を、DCM (20 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (1.3 mL) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (1.23 g、5.63 mmol) を加えた。混合物を室温で3時間反応させた。水を抽出のために系に加え、液液分離を行った。有機相を組み合わせ、飽和塩水 (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH (v/v) = 20:1 ~ 10:1) によって分離及び精製して、2E を無色油 (0.7 g、収率: 31%) として得た。LCMS m/z = 288.1 [M-boc+1]⁺

20

【0098】

工程5: (S)-3-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(2F)

2E (0.7 g、1.87 mmol) を、メタノール (10 mL) 及び水 (6 mL) に溶解させ、次に、NaOH (1.50 g、3.74 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間反応させ、メタノールを回転蒸発によって除去した。希塩酸を加えて、溶液を弱酸性 pH になるように調整した。EA (10 mL × 3) を抽出のために加え、液液分離を行った。有機相を回転蒸発に供して、粗生成物 (2F) (0.65 g) を得た。LCMS m/z = 274.2 [M-boc+1]⁺

30

【0099】

工程6: tert-ブチル(S)-(1-アミノ-3-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(2G)

2F (0.65 g、1.73 mmol)、NH₄Cl (0.74 g)、及び HATU (0.66 g、1.73 mmol) を、DMF (15 mL) に溶解させ、次に、DIPEA (1.15 mL) を加えた。混合物を室温で一晩反応させた。水及び EA を抽出のために加え、液液分離を行い、有機相を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して、粗生成物 (2G) (0.62 g) を得た。LCMS m/z = 273.1 [M-boc+1]⁺

40

【0100】

工程7: tert-ブチル(S)-(2-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)-1-シアノエチル)カルバメート(2H)

2G (0.62 g、1.66 mmol) を、DCM (10 mL) に溶解させ、次に、バージェス試薬 (0.79 g、3.32 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩反応させた。系を濃縮し、回転蒸発に供し、粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA/PE (v/v) = 0% ~ 25%) によって分離及び精製して、2H (0.5 g、収率: 85%) を得た。LCMS m/z = 355.1 [M+1]⁺

【0101】

50

工程 8 : tert - ブチル (S) - (1 - シアノ - 2 - (2 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバメート (2 I)

2 H (0 . 5 g , 1 . 4 1 m m o l) , 1 B (0 . 1 1 g , 1 . 4 1 m m o l) , [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体 (1 1 5 m g , 0 . 1 4 m m o l) , 及び炭酸カリウム (3 9 0 m g , 2 . 8 2 m m o l) を、1 , 4 - ジオキサン (2 0 m L) に溶解させ、系を窒素置換の保護下に置き、混合物を 9 0 で 3 時間反応させた。反応溶液を濃縮し、回転蒸発に供し、次に、DCM に溶解させ、セライトに通して吸引によりろ過して取り出し、ろ液を回転蒸発に供した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (E A / P E (v / v) = 0 % ~ 4 0 %) によって分離して、2 I を淡黄色の固体 (5 5 0 m g , 収率 : 9 2 %) として得た。LCMS $m/z = 424.2 [M+1]^+$

【 0 1 0 2 】

工程 9 : (S) - 2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) フェニル) プロパンニトリル (2 J)

2 I (1 3 5 m g , 0 . 3 2 m m o l) を、ギ酸 (8 m L) に溶解させ、混合物を室温で一晩攪拌した。系を D C M で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、系を弱塩基性 pH になるように調整した。DCM 及び水を用いて液液分離を行い、有機相を乾燥させ、濃縮し、回転蒸発に供して、粗生成物 (2 J) (9 0 m g) を得て、それを次の反応に直接使用した。LCMS $m/z = 324.1 [M+1]^+$

【 0 1 0 3 】

工程 1 0 : tert - ブチル (S) - 2 - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (2 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (2 K)

2 J (9 0 m g , 0 . 2 8 m m o l) 及び INT - 3 (8 2 m g , 0 . 3 4 m m o l) を、DMF (5 m L) に溶解させ、次に、HATU (0 . 1 2 g , 0 . 3 1 m m o l) 及び DIPEA (0 . 2 m L) を加えた。混合物を室温で一晩反応させた。水及び EA を、抽出及び液液分離のために反応系に加え、有機相を乾燥させ、濃縮して、粗生成物を淡黄色の油として得て、それを、クロマトグラフィー (MeOH / DCM (v / v) = 0 ~ 1 0 %) によって精製して、2 K (9 0 m g) を得た。LCMS $m/z = 549.1 [M+1]^+$

【 0 1 0 4 】

工程 1 1 : (S) - N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (2 - メトキシ - 4 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 2)

2 K (9 0 m g , 0 . 1 6 m m o l) を、ギ酸 (5 m L) に溶解させ、混合物を室温で 4 時間反応させた。系を D C M で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、系を弱塩基性 pH になるように調整した。DCM 及び水を用いて液液分離を行い、有機相を乾燥させ、濃縮し、回転蒸発に供して、残渣を得て、それを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH (v / v) = 5 0 : 1 ~ 5 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 2 (1 3 m g , 収率 : 1 8 %) を得た。LC - MS $m/z = 451.2 [M+1]^+$

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 4 9 (d , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 2 8 (m , 2 H) , 7 . 1 4 - 7 . 1 2 (m , 2 H) , 7 . 0 5 (d , 1 H) , 5 . 1 3 - 5 . 0 6 (m , 1 H) , 4 . 1 8 - 4 . 1 4 (m , 1 H) , 4 . 0 7 - 4 . 0 1 (m , 1 H) , 3 . 9 6 (s , 3 H) , 3 . 8 2 - 3 . 7 6 (m , 1 H) , 3 . 4 6 (s , 3 H) , 3 . 4 4 - 3 . 4 1 (m , 1 H) , 3 . 2 7 - 3 . 1 6 (m , 3 H) , 3 . 0 7 - 2 . 9 7 (m , 3 H) , 2 . 9 3 - 2 . 8 7 (q , 1 H) , 1 . 9 8 - 1 . 9 4 (q , 2 H) .

10

20

30

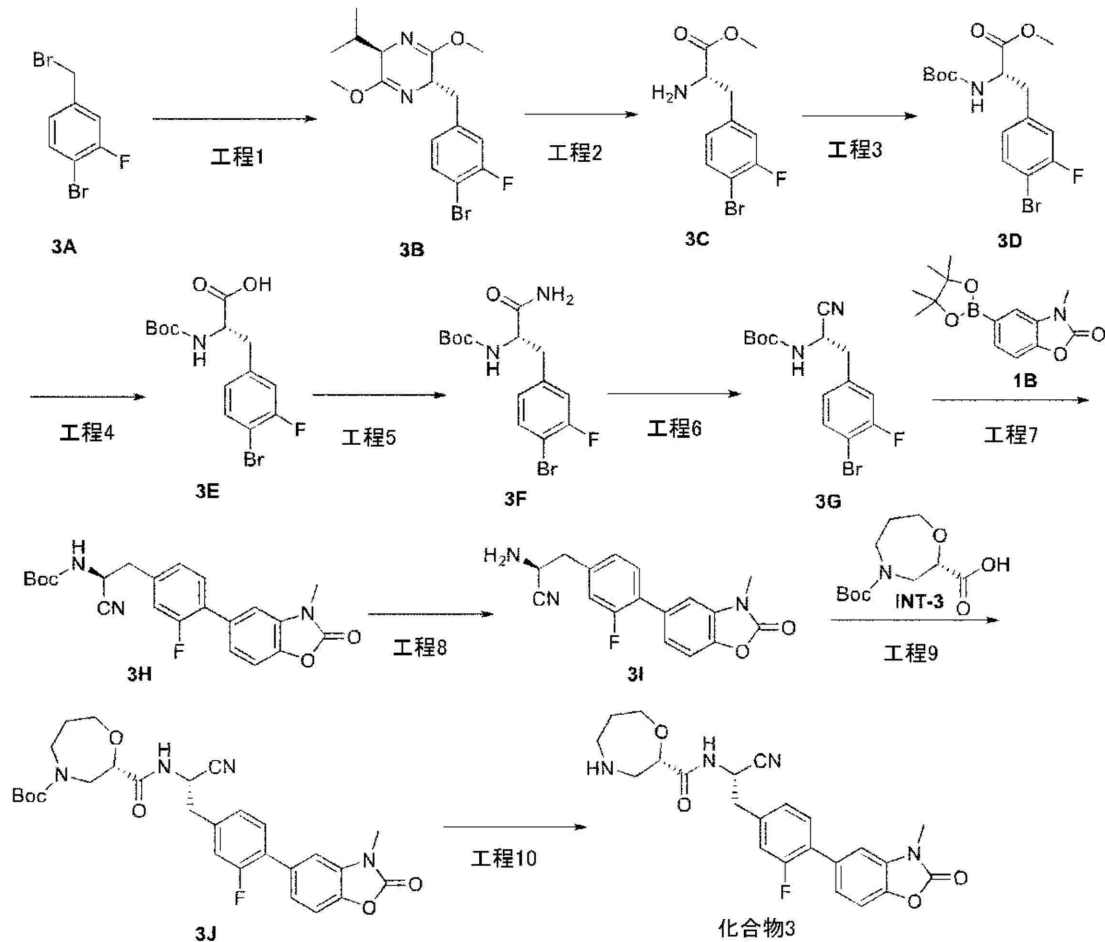
40

50

【0105】

実施例3：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(3-フルオロ-4-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物3)

【化88】



化合物3を、化合物2の調製方法を参照して化合物3Aから調製した。LC-MS $m/z = 439.2 [M+1]^+$

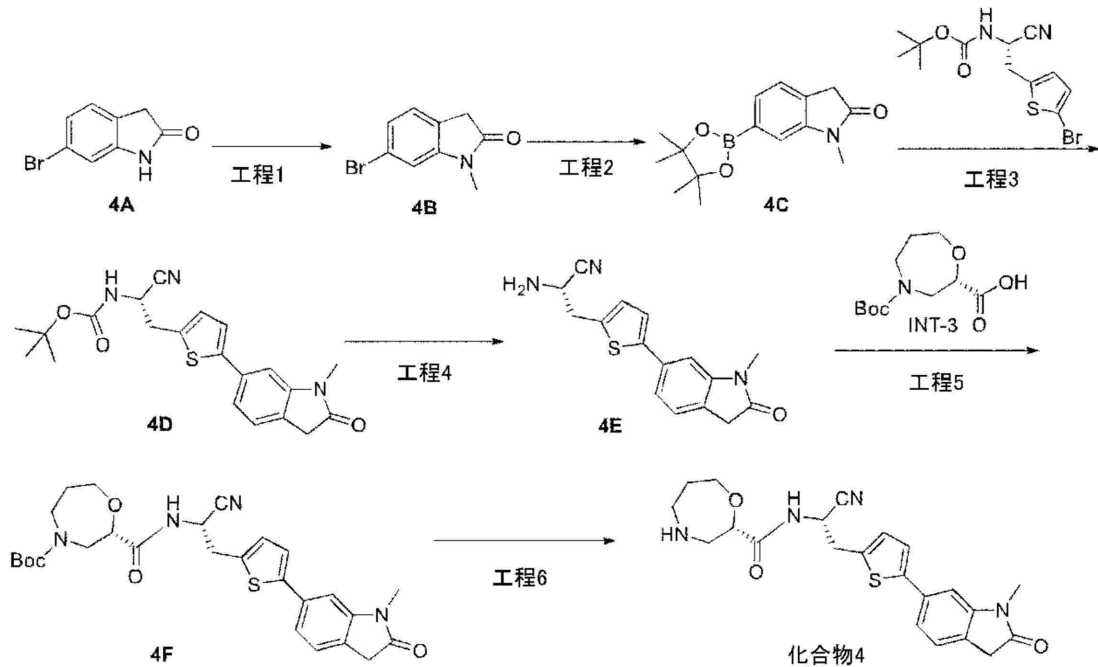
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.43 (t, 1H)、7.31 - 7.27 (m, 2H)、7.21 - 7.17 (m, 2H)、7.14 (d, 1H)、5.21 - 5.15 (m, 1H)、4.30 - 4.27 (m, 1H)、4.08 - 4.02 (m, 1H)、3.84 - 3.77 (m, 1H)、3.53 - 3.49 (m, 1H)、3.44 (s, 3H)、3.23 - 3.04 (m, 5H)、2.04 - 2.00 (m, 3H)、1.26 - 1.22 (m, 1H)。

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) -117.13。

【0106】

実施例4：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(5-(1-メチル-2-オキシインドリン-6-イル)チオフェン-2-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物4)

【化 8 9】



10

20

工程 1 : 6 - プロモ - 1 - メチルインドリン - 2 - オン (4 B)

4 A (5 g、23.5 mmol) を、200 mL のアセトニトリルに溶解させ、次に、炭酸カリウム (23 g、94.32 mmol) 及びヨードメタン (2.96 mL、47.16 mmol) を加えた。混合物を 70 に加熱し、一晩攪拌した。反応溶液を濃縮し、DCM 及び水で抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (PE : EA = 2 : 1 (v / v)) によって分離して、褐色の固体 4 B (1.8 g、34 %) を得た。LC - MS (ESI) : m / z = 226.1 [M + H] ⁺。

【 0 1 0 7 】

工程 2 : 1 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) インドリン - 2 - オン (4 C)

化合物 4 B (1 g、4.42 mmol)、酢酸パラジウム (200 mg、0.88 mmol)、酢酸カリウム (0.87 g、8.84 mmol)、2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2, 4, 6 - トリイソプロピルピフェニル (1.2 g、2.65 mmol)、及びビス (ピナコラト) ジボロン (1.35 g、5.3 mmol) を混合し、50 mL の 1, 4 - ジオキサソランに溶解させ、混合物を、N₂ 保護下で 95 に加熱し、3 時間反応させた。LCMS によって検出される反応の完了の後、反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (PE : EA (v / v) = 1 : 1) によって分離して、淡黄色の固体 4 C (880 mg、73 %) を得た。LC - MS (ESI) : m / z = 274.2 [M + H] ⁺。

【 0 1 0 8 】

工程 3 : tert - ブチル - (S) - (1 - シアノ - 2 - (5 - (1 - メチル - 2 - オキソインドリン - 6 - イル) チオフェン - 2 - イル) エチル) カルバメート (4 D)

Tert - ブチル N - [(1 S) - 2 - (5 - プロモチオフェン - 2 - イル) - 1 - シアノエチル] カルバメート (480 mg、1.45 mmol)、4 C (475 mg、1.74 mmol)、炭酸カリウム (400 mg、2.9 mmol)、及び [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体 (21 mg、0.29 mmol) を混合し、5 mL の 1, 4 - ジオキサソラン及び 0.1 mL の水に溶解させ、混合物を、マイクロ波下で 120 に加熱し、1 時間反応させた。LCMS によって検出される反応の完了の後、反応溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (PE : EA (v / v) = 1 : 1) によって分離して、淡黄色の固体 4 D (175 mg、33 %) を得た。LC - MS (ESI) : m / z = 398.2 [M + H] ⁺。

30

40

50

【0109】

工程4：(S)-2-アミノ-3-(5-(1-メチル-2-オキシインドリン-6-イル)チオフェン-2-イル)プロパンニトリル(4E)

ギ酸(3mL)を、化合物4D(175mg、0.44mmol)に加え、混合物を室温で3時間攪拌した。LCMSによって検出される反応の完了の後、飽和炭酸ナトリウム溶液を反応溶液に加えて、pHを10に調整した。得られた混合物をDCMで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮して、生成物4E(119mg、91%)を得た。LC-MS(ESI)： $m/z = 298.1 [M+H]^+$ 。

【0110】

工程5：tert-ブチル-(S)-2-((S)-1-シアノ-2-(5-(1-メチル-2-オキシインドリン-6-イル)チオフェン-2-イル)エチル)カルバモイル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート(4F)

化合物4E(119mg、0.4mmol)、INT-3(98mg、0.4mmol)、HATU(180mg、0.48mmol)、及びDIEA(0.13mL、0.8mmol)を混合し、DMFに溶解させ、混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSによって検出される反応の完了の後、水及びEAを抽出のために加え、有機相を乾燥させ、濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー(PE：EA(v/v)=1：1)によって分離して、黄色の固体4F(165mg、78%)を得た。LC-MS(ESI)： $m/z = 525.2 [M+H]^+$ 。

【0111】

工程6：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(5-(1-メチル-2-オキシインドリン-6-イル)チオフェン-2-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物4)

化合物4F(145mg、0.28mmol)を、3mLのギ酸溶液に溶解させ、混合物を室温で3時間反応させた。LCMSによって検出される反応の完了の後、反応溶液を飽和炭酸ナトリウム溶液に注いで、pHを10に調整した。得られた混合物をEAで抽出し、有機相を乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：ジクロロメタン(v/v)=1：100~1：10)によって分離及び精製して、化合物4(45mg、38%)を得た。LC-MS(ESI)： $m/z = 425.2 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、DMSO- d_6)：8.67-8.69(m, 1H)、7.40-7.41(d, 1H)、7.18-7.28(m, 3H)、6.99-7.00(m, 1H)、4.94-5.03(m, 1H)、4.01-4.04(m, 1H)、3.71-3.77(m, 1H)、3.55(s, 2H)、3.33-3.46(m, 3H)、3.16(s, 3H)、3.07-3.12(m, 1H)、2.61-2.81(m, 4H)、1.69-1.78(m, 2H)。

【0112】

実施例5：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(5-(3-メチル-2-オキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)チオフェン-2-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物5)

10

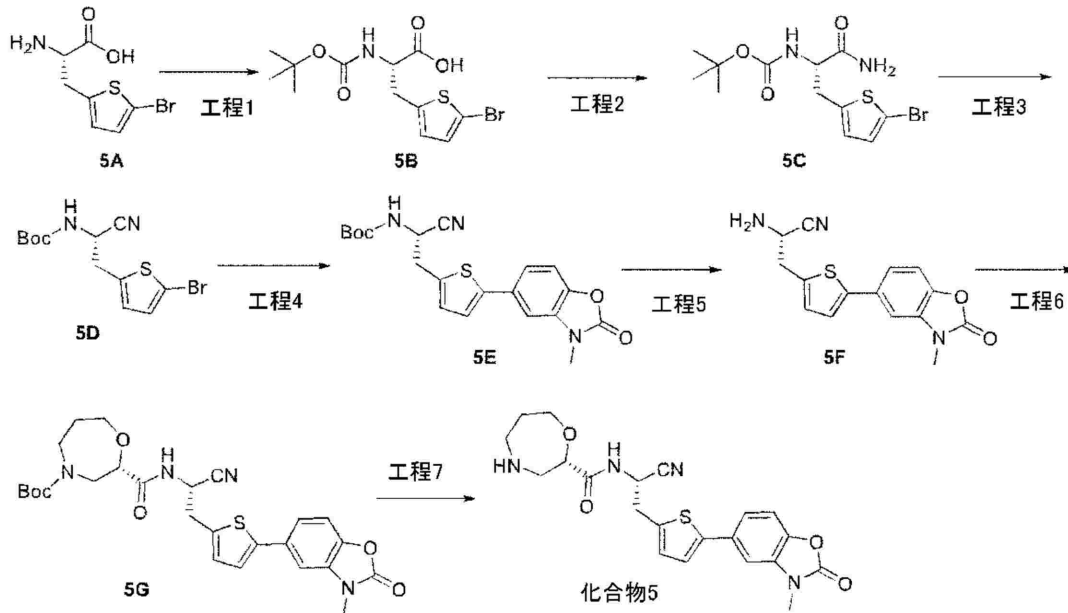
20

30

40

50

【化90】



10

工程1：(S)-3-(5-ブロモチオフエン-2-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(5B)

20

5A(10g、40.3mmol)を、メタノール(200mL)に溶解させ、次に、トリエチルアミン(12.2g、120.9mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(10.5g、48.36mmol)を加えた。混合物を室温で2時間反応させ、次に、濃縮した。次に、pHを、希塩酸(1N)を用いて6~7に調整した。得られた混合物をジクロロメタンで抽出し、次に、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：ジクロロメタン(v/v)=1:100~1:10)によって分離及び精製して、表題化合物(5B)を黄色の固体(14g、収率：99%)として得た。LCMS m/z=350.23[M+1]⁺

【0113】

工程2：tert-ブチル(S)-(1-アミノ-3-(5-ブロモチオフエン-2-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート(5C)

30

5B(4g、11.5mmol)を、DMF(50mL)に溶解させ、次に、塩化アンモニウム(620mg、11.5mmol)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチル尿素テトラフルオロボレート(4.4mg、13.8mmol)、及びDIPEA(2.9g、23.0mmol)を加えた。混合物を室温で一晩反応させた。水(50mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチル(50mL×3)で抽出し、水(50mL×3)で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール：ジクロロメタン(v/v)=1:100~1:10)によって分離及び精製して、表題化合物(5C)を淡黄色の固体(1.8g、収率：45%)として得た。LCMS m/z=349.01[M+1]⁺

40

【0114】

工程3：tert-ブチル(S)-(2-(5-ブロモチオフエン-2-イル)-1-シアノエチル)カルバメート(5D)

5C(1.8g、5.2mmol)を、ジクロロメタン(50mL)に溶解させ、バージェス試薬(1.6g、6.2mmol)を氷浴下で加えた。混合物を室温で2時間反応させた。水(50mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチル(50mL×3)で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE：EA(v/v)=1:10~1:5)によって分離及び精製して、表題化合物(5D)を淡黄色の固体(1.4g、収率：81%)として得た。LCMS m/z

50

= 331.23 [M+1]⁺

【0115】

工程4: tert-ブチル(S)-(1-シアノ-2-(5-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)チオフェン-2-イル)エチル)カルバメート(5E)

5D(700mg、2.1mmol)を、ジオキサン(10mL)に溶解させ、次に、3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサポロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)(825mg、3.0mmol)、炭酸カリウム(869mg、6.3mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(70mg)、及び水(2mL)を加えた。混合物を、12時間にわたってマイクロ波及び窒素保護下で、100℃で反応させ、次に、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA(v/v)=1:5~1:1)によって分離及び精製して、表題化合物(5E)を黄色の固体(290mg、収率:34%)として得た。LCMS m/z=400.13[M+1]⁺

10

【0116】

工程5:(S)-2-アミノ-3-(5-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)チオフェン-2-イル)プロパンニトリル(5F)

5E(290mg、0.73mmol)を、ギ酸(5mL)に溶解させ、混合物を室温で3時間反応させ、飽和炭酸ナトリウム水溶液を用いてpH=7~8に調整し、次に、ジクロロメタン(50mL×3)で抽出した。有機相を組み合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン(v/v)=1:100~1:10)によって分離及び精製して、表題化合物(5F)を黄色の固体(150mg、収率:69%)として得た。LCMS m/z=300.07[M+1]⁺

20

【0117】

工程6:tert-ブチル(S)-2-(((S)-1-シアノ-2-(5-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)チオフェン-2-イル)エチル)カルボモイル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート(5G)

5F(90mg、0.30mmol)を、DMF(10mL)に溶解させ、HATU(152mg、0.4mmol)、DIEA(116mg、0.9mmol)、及び(S)-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1,4-オキサヘプタン-2-カルボン酸(73mg、0.30mmol)を連続して加えた。混合物を室温で12時間反応させた。水(30mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。有機相を組み合わせ、水(30mL×2)、次に、飽和塩水(30mL×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン(v/v)=1:100~1:10)によって分離及び精製して、表題化合物(5G)を黄色の固体(100mg、収率:64%)として得た。LCMS m/z=527.19[M+1]⁺

30

【0118】

工程7:(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(5-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)チオフェン-2-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物5)

5G(100mg、0.19mmol)を、ギ酸(2mL)に溶解させ、混合物を室温で3時間反応させ、飽和炭酸ナトリウム水溶液を用いてpH=7~8に調整し、次に、ジクロロメタン(30mL×3)で抽出した。有機相を組み合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン(v/v)=1:100~1:10)によって分離及び精製して、表題化合物5(25mg、収率:31%)を得た。LCMS M/Z(ESI):m/z=427.14[M+1]⁺

40

50

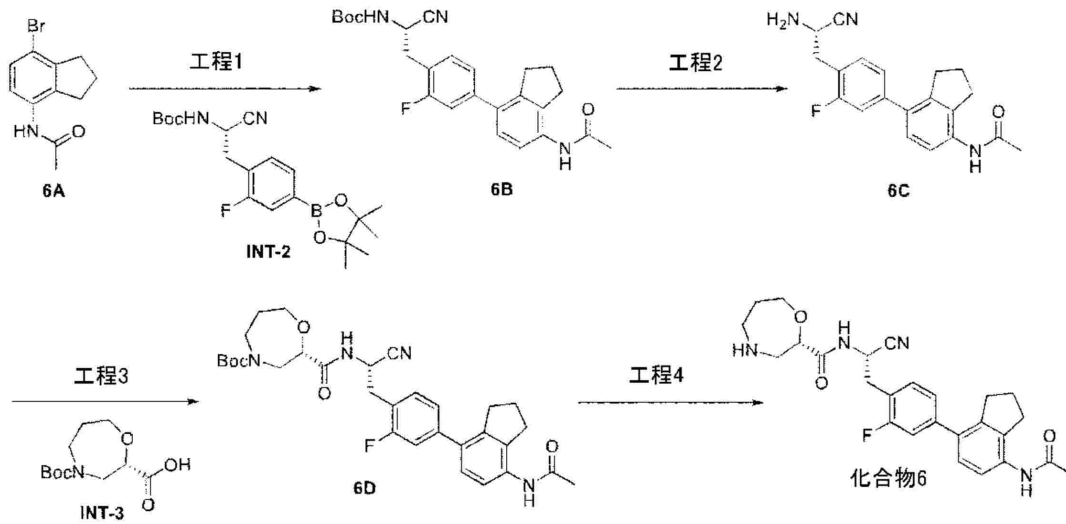
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.72 (d, 1H)、7.52 - 7.44 (m, 1H)、7.40 - 7.29 (m, 3H)、7.01 (d, 1H)、5.04 - 4.88 (m, 1H)、4.11 - 3.98 (m, 1H)、3.98 - 3.84 (m, 1H)、3.81 - 3.68 (m, 1H)、3.47 - 3.38 (m, 2H)、3.38 (s, 3H)、3.36 - 3.32 (m, 1H)、3.24 - 3.12 (m, 1H)、2.94 - 2.62 (m, 3H)、1.90 - 1.69 (m, 2H)。

【0119】

実施例6：(S)-N-((S)-2-(4-(7-アセトアミド-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-フルオロフェニル)-1-シアノエチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物6)

10

【化91】



20

工程1：tert-ブチル(S)-2-(4-(7-アセトアミド-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-フルオロフェニル)-1-シアノエチル)カルバメート(6B)

6A (254.0 mg, 1.00 mmol, Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 58, 878-887を参照して調製された)、INT-2 (470.0 mg, 1.20 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (160.0 mg, 0.20 mmol)、及び炭酸カリウム(280.0 mg, 2.00 mmol)を一口フラスコに加え、次に、1,4-ジオキサン(10 mL)及び水(0.4 mL)を加えた。混合物を、3回、窒素置換に供し、次に、95 で4時間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、次に、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA(v/v)=2:1)によって分離及び精製して、表題化合物6Bを白色の固体(360.0 mg, 82.3%)として得た。LC-MS(ESI): m/z = 381.1 [M-57+H]⁺。

30

【0120】

工程2：(S)-N-(7-(4-(2-アミノ-2-シアノエチル)-3-フルオロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)アセトアミド(6C)

6B (360.0 mg, 0.82 mmol)を、ギ酸(5 mL)に溶解させ、混合物を35 で4時間反応させた。反応系を、飽和炭酸カリウム溶液を用いて塩基性pHに調整し、酢酸エチル(30 mL x 2)で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物6Cを淡黄色の油(270.0 mg, 97.6%)として得て、それを次の反応に直接使用した。LC-MS(ESI): m/z = 338.2 [M+H]⁺。

40

【0121】

工程3：tert-ブチル(S)-2-((S)-2-(4-(7-アセトアミド-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-フルオロフェニル)-1-シアノエ

50

チル)カルバモイル) - 1, 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (6D)

6C (270 mg, 0.80 mmol) を、DMF (5 mL) に溶解させ、次に、INT-3 (235.2 mg, 0.96 mmol)、HATU (364.8 mg, 0.96 mmol)、及びDIPEA (309.6 mg, 2.40 mmol) を加えた。添加の完了後、混合物を室温で一晩反応させた。水 (20 mL) を系に加えた。得られた混合物を酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v/v) = 2 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物6Dを白色の固体 (370.0 mg, 82.0%) として得た。LC-MS (ESI) : m/z = 563.3 [M-H]⁻。

【0122】

工程4 : (S) - N - ((S) - 2 - (4 - (7 - アセトアミド - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - シアノエチル) - 1, 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物6)

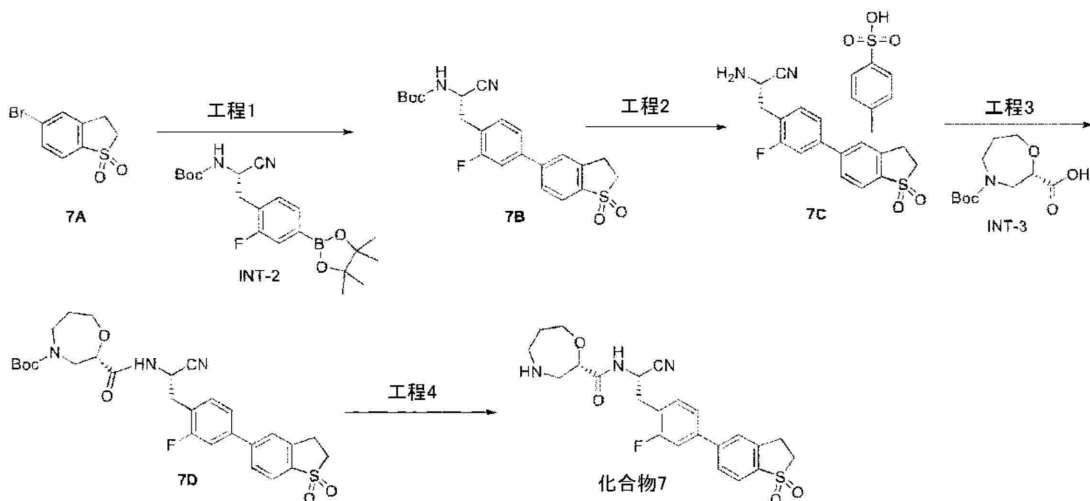
6D (370 mg, 0.66 mmol) を、ギ酸 (5 mL) に溶解させ、混合物を35で4時間反応させた。反応系を、飽和炭酸カリウム溶液を用いて塩基性pHに調整し、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール (v/v) = 30 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物6 (90.0 mg, 30.0%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.85 (d, 1H)、7.34 (t, 1H)、7.19 - 7.13 (m, 3H)、6.98 (s, 1H)、5.21 - 5.15 (m, 1H)、4.09 (q, 1H)、4.03 - 3.97 (m, 1H)、3.79 - 3.73 (m, 1H)、3.29 (dd, 1H)、3.24 - 3.17 (m, 2H)、2.99 (t, 2H)、2.96 - 2.85 (m, 5H)、2.22 (s, 3H)、2.15 - 2.07 (m, 2H)、1.87 - 1.80 (m, 2H)、1.61 - 1.50 (m, 2H)。LC-MS (ESI) : m/z = 465.2 [M+H]⁺。

【0123】

実施例7 : (S) - N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (4 - (1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1, 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物7)

【化92】



工程1 : tert - ブチル (S) - (1 - シアノ - 2 - (4 - (1, 1 - ジオキシド - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) カルバメート (7B)

7A (0.200 g, 0.81 mmol、欧州特許第3342765号明細書を参照し

10

20

30

40

50

て調製された)、INT-2 (0.316 g、0.81 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体 (0.066 g、0.081 mmol)、及び炭酸カリウム (0.33 g、2.43 mmol) を、1,4-ジオキサン (10 mL) に溶解させ、水 (2 mL) を加え、次に、混合物を、3回、窒素置換に供し、4時間にわたって窒素雰囲気下で、90 で反応させた。反応溶液を濃縮乾固させ、ジクロロメタンで溶解させ、混合物をろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA (v/v) = 5:1) によって分離及び精製して、表題化合物7Bを白色の固体 (0.25 g、71.8%) として得た。LC-MS (ESI): m/z = 431.1 [M+H]⁺。

【0124】

工程2: (S)-2-アミノ-3-(4-(1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-フルオロフェニル)プロパンニトリル4-メチルベンゼンスルホネート (7C)

7B (0.25 g、0.58 mmol) を、アセトニトリル (5 mL) に溶解させ、次に、p-トルエンスルホン酸 (0.331 g、1.74 mmol) を加えた。添加の完了後、混合物を室温で16時間反応させ、次に、ろ過した。ろ過ケーキをアセトニトリル (2 mL) で1回すすぎ、回転蒸発に供して、表題化合物7Cを白色の固体 (0.240 g、82.2%) として得て、それを次の反応に直接使用した。

【0125】

工程3: tert-ブチル(S)-2-(((S)-1-シアノ-2-(4-(1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート (7D)

INT-3 (0.161 g、0.66 mmol) を、ジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、次に、トリエチルアミン (0.17 g、1.32 mmol) 及びN,N,N',N'-テトラメチル-0-(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 (0.25 g、0.66 mmol) を加えた。添加の完了後、混合物を、攪拌しながら室温で1時間反応させ、次に、7C (0.24 g、0.477 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩反応させた。反応が完了した後、反応溶液を濃縮して、粗生成物7Dを得て、それを次の反応に直接使用した。LC-MS (ESI): m/z = 556.3 [M-H]⁻。

【0126】

工程4: (S)-N-(((S)-1-シアノ-2-(4-(1,1-ジオキシド-2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド (化合物7)

粗生成物7Dを、アセトニトリル (10 mL) に溶解させ、p-トルエンスルホン酸 (0.331 g、1.74 mmol) を加えた。添加の完了後、混合物を室温で16時間反応させ、次に、濃縮乾固させた。酢酸エチル (25 mL) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整した。有機層を分離し、残っている水性層を酢酸エチル (25 mL x 2) で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール (v/v) = 20:1) によって分離及び精製して、表題化合物7 (110 mg、2工程収率:50.5%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.82 (d, 1H)、7.65 (d, 1H)、7.54 (s, 1H)、7.42 (d, 1H)、7.38 (s, 1H)、7.32 (d, 1H)、7.25 - 7.19 (m, 1H)、5.22 - 5.11 (m, 1H)、4.14 - 4.10 (m, 1H)、4.09 - 4.00 (m, 1H)、3.82 - 3.76 (m, 1H)、3.58 - 3.52 (m, 2H)、3.50 - 3.42 (m, 2H)、3.41 - 3.32 (m, 1H)、3.24 (t, 2H)、3.00 - 2.93 (m, 2H)、1.90 (d, 2H)、1.60 - 1.51 (m, 1H)、1.39 (dd, 1H)。LC-MS (ESI): m/z = 458.1 [M+H]⁺。

10

20

30

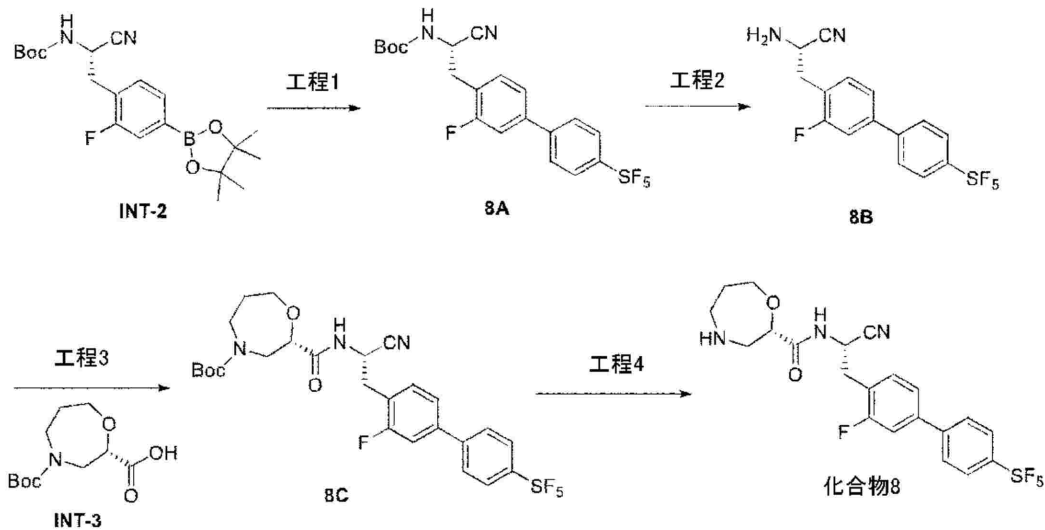
40

50

【0127】

実施例8：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(3-フルオロ-4'-(ペンタフルオロ-16-スルファニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物8)

【化93】



10

工程1：tert-ブチル(S)-1-(2-(3-フルオロ-4'-(ペンタフルオロ-16-スルファニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)カルバメート(8A)

INT-2(0.69g、1.77mmol)を、ジオキサン(30mL)に溶解させ、次に、(4-プロモフェニル)硫黄ペンタフルオリド(0.5g、1.77mmol)、炭酸カリウム(0.24mg、1.77mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(260mg、0.35mmol)及び水(6mL)を加えた。混合物を、4時間にわたって窒素保護下で、100で反応させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA(v/v)=1:10~1:5)によって分離及び精製して、表題化合物8A(600mg、収率:80%)を得た。LCMS m/z=467.11[M+1]⁺

30

【0128】

工程2：(S)-2-アミノ-3-(3-フルオロ-4'-(ペンタフルオロ-16-スルファニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパンニトリル(8B)

8A(0.6g、1.29mmol)を、アセトニトリル(20mL)に溶解させ、p-トルエンスルホン酸(0.67g、3.87mmol)を加えた。混合物を30で2時間反応させた。水(30mL)を加え、得られた混合物を、飽和炭酸ナトリウム水溶液を用いてpH=7~8に調整し、ジクロロメタン(50mL×3)で抽出し、次に、飽和塩水(50mL×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、表題化合物8B(0.4g、収率:84%)を得た。LCMS m/z=367.32[M+1]⁺

40

【0129】

工程3：tert-ブチル(S)-2-((S)-1-シアノ-2-(3-フルオロ-4'-(ペンタフルオロ-16-スルファニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)カルボモイル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート(8C)

8B(200mg、0.55mmol)を、DMF(10mL)に溶解させ、次に、HATU(250mg、0.66mmol)、DIPEA(260mg、2.02mmol)、及びINT-3(130mg、0.55mmol)を連続して加えた。混合物を室温で12時間反応させた。水(30mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。有機相を組み合わせて、水(30mL×2)及び飽和塩水(30mL×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラム

50

クロマトグラフィー（酢酸エチル：ジクロロメタン（ v/v ）= 1 : 10 ~ 1 : 5）によって分離及び精製して、表題化合物 8 C（250 mg、収率：76%）を得た。LCMS $m/z = 594.18 [M+1]^+$

【0130】

工程4：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(3-フルオロ-4'-(ペンタフルオロ-16-スルファニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物8)

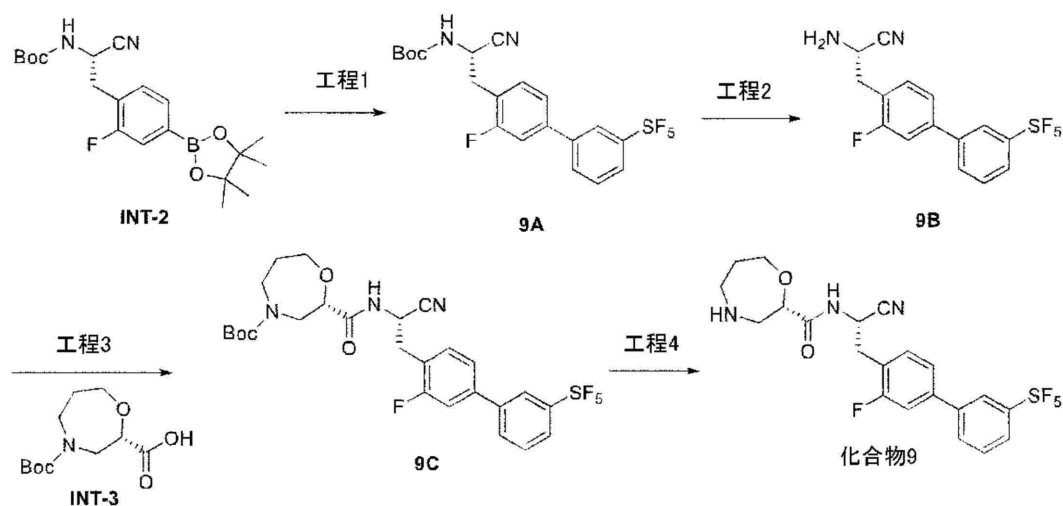
8 C (250 mg、0.42 mmol) を、アセトニトリル (20 mL) に溶解させ、*p*-トルエンスルホン酸 (220 mg、1.26 mmol) を加えた。混合物を 30 で 3 時間反応させ、次に、飽和炭酸ナトリウム水溶液を用いて pH = 7 ~ 8 に調整し、ジクロロメタン (40 mL × 3) で抽出した。有機相を組み合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール（ v/v ）= 0.01 : 1 ~ 0.1 : 1）によって分離及び精製して、表題化合物 8 (80 mg、38%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) 8.70 (d, 1H)、8.12 - 7.87 (m, 4H)、7.67 - 7.57 (m, 2H)、7.54 - 7.47 (m, 1H)、5.15 - 4.85 (m, 1H)、4.03 - 3.97 (m, 1H)、3.90 - 3.80 (m, 1H)、3.76 - 3.69 (m, 1H)、3.35 - 3.28 (m, 2H)、3.26 - 3.19 (m, 1H)、3.12 - 3.01 (m, 1H)、2.88 - 2.72 (m, 1H)、2.67 - 2.52 (m, 2H)、1.81 - 1.62 (m, 2H)。LCMS m/z (ESI) : $m/z = 494.13 [M+1]^+$

【0131】

実施例9：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(3-フルオロ-3'-(ペンタフルオロ-16-スルファニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物9)

【化94】



工程1：tert-ブチル(S)-((1-シアノ-2-(3-フルオロ-3'-(ペンタフルオロ-16-スルファニル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)カルバメート(9A)

INT-2 (0.69 g、1.77 mmol) を、ジオキサン (30 mL) に溶解させ、次に、(3-プロモフェニル)硫黄ペンタフルオリド (0.5 g、1.77 mmol)、炭酸カリウム (0.24 mg、1.77 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (260 mg、0.35 mmol)、及び水 (6 mL) を加えた。混合物を、4 時間にわたって窒素保護下で、100 で反応させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE : EA (v/v) = 1 : 1

0 ~ 1 : 5) によって分離及び精製して、表題化合物 9 A (6 0 0 m g、収率 : 8 0 %)
を得た。LCMS $m/z = 467.11 [M+1]^+$

【0132】

工程 2 : (S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 ' - (ペンタフルオロ - 1 6 - スル
ファニル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) プロパンニトリル (9 B)

9 A (0 . 6 g、1 . 2 9 m m o l) を、アセトニトリル (2 0 m L) に溶解させ、p
- トルエンスルホン酸 (0 . 6 7 g、3 . 8 7 m m o l) を加えた。混合物を 3 0 で 2
時間反応させた。水 (3 0 m L) を加え、得られた混合物を、飽和炭酸ナトリウム水溶液
を用いて pH = 7 ~ 8 に調整し、ジクロロメタン (5 0 m L x 3) で抽出し、次に、飽和
塩水 (5 0 m L x 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、表題化合物
9 B (0 . 4 g、収率 : 8 4 %) を得た。LCMS $m/z = 367.32 [M+1]^+$

10

【0133】

工程 3 : tert - ブチル (S) - 2 - (((S) - 1 - シアノ - 2 - (3 - フルオロ -
3 ' - (ペンタフルオロ - 1 6 - スルファニル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル)
エチル) カルバモイル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (9 C)

9 B (2 0 0 m g、0 . 5 5 m m o l) を、DMF (1 0 m L) に溶解させ、次に、H
ATU (2 5 0 m g、0 . 6 6 m m o l)、DIEA (2 6 0 m g、2 . 0 2 m m o l)
、及び INT - 3 (1 3 0 m g、0 . 5 5 m m o l) を連続して加えた。混合物を室温で
1 2 時間反応させた。水 (3 0 m L) を加え、得られた混合物を酢酸エチル (3 0 m L x
3) で抽出した。有機相を組み合わせて、水 (3 0 m L x 2) 及び飽和塩水 (3 0 m L x
1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (酢酸エチル : ジクロロメタン (v / v) = 1 : 1 0 ~ 1 : 5) によっ
て分離及び精製して、表題化合物 9 C (2 5 0 m g、収率 : 7 6 %) を得た。LCMS
 $m/z = 594.18 [M+1]^+$

20

【0134】

工程 4 : (S) - N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (3 - フルオロ - 3 ' - (ペンタフルオ
ロ - 1 6 - スルファニル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル) - 1 , 4 - オ
キサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 9)

9 C (2 5 0 m g、0 . 4 2 m m o l) を、アセトニトリル (2 0 m L) に溶解させ、
p - トルエンスルホン酸 (2 2 0 m g、1 . 2 6 m m o l) を加えた。混合物を 3 0 で
3 時間反応させ、次に、飽和炭酸ナトリウム水溶液を用いて pH = 7 ~ 8 に調整し、ジク
ロメタン (4 0 m L x 3) で抽出した。有機相を組み合わせて、飽和塩化ナトリウム水
溶液 (5 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール (v / v) = 0 . 0 1 : 1
~ 0 . 1 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 9 (7 8 m g、3 7 %) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z、DMSO - d_6) 8 . 6 9 (d、1 H)、8 . 1 2 (s
、1 H)、8 . 0 1 (d、1 H)、7 . 9 3 (d、1 H)、7 . 7 6 - 7 . 4 4 (m、4
H)、5 . 2 1 - 4 . 9 5 (m、1 H)、4 . 0 5 - 3 . 9 7 (m、1 H)、3 . 9 1 -
3 . 8 0 (m、1 H)、3 . 7 7 - 3 . 6 3 (m、1 H)、3 . 3 2 (d、2 H)、3 .
2 6 - 3 . 1 8 (m、1 H)、3 . 1 0 - 3 . 0 0 (m、1 H)、2 . 8 3 - 2 . 7 3 (m、1 H)、2 . 6 6 - 2 . 5 4 (m、2 H)、1 . 8 1 - 1 . 6 1 (m、2 H)。LC
MS m/z (ESI) : $m/z = 494.13 [M+1]^+$

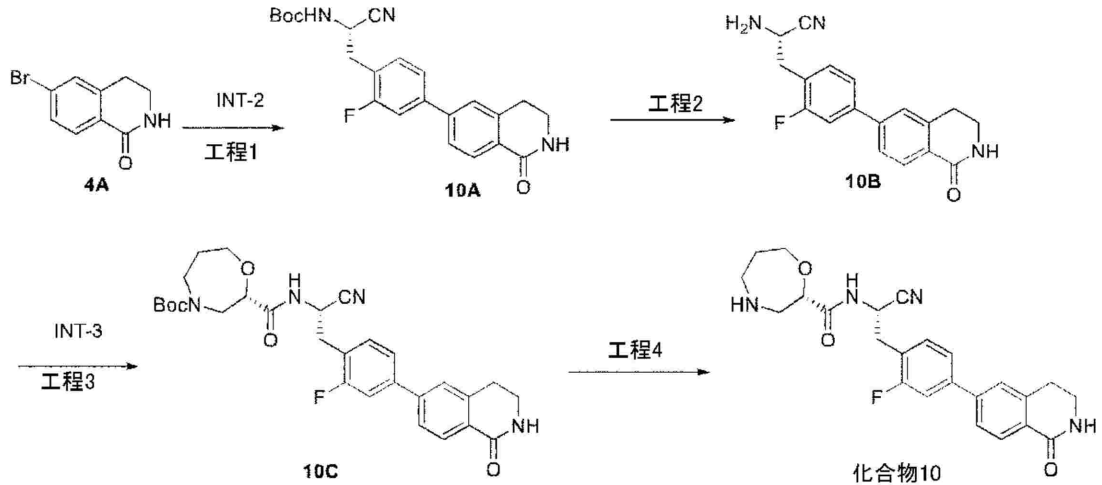
40

【0135】

実施例 1 0 : (S) - N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - オキ
ソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) フェニル) エチル) - 1 ,
4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 0)

50

【化95】



10

工程1：tert-ブチル(S)-(1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)フェニル)エチル)カルバメート(10A)

4A(0.27g、1.2mmol)、INT-2(0.36g、0.92mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(71mg、0.1mmol)、及び炭酸カリウム(0.28g、2.0mmol)を、1,4-ジオキサン(15mL)及び水(3mL)に連続して加え、系を、3回、窒素置換に供し、100で2時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を室温に冷却し、水(50mL)を加え、得られた水性相を酢酸エチル(50mL×2)で抽出した。組み合わされた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=3:1~1:1)によって分離して、10Aを褐色の固体(0.32g、収率:84%)として得た。LCMS m/z=410.2[M+1]⁺。

20

【0136】

工程2：(S)-2-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)フェニル)プロパンニトリル(10B)

10A(0.32g、0.78mmol)を、ギ酸(5.0mL)に溶解させ、添加の完了後、混合物を50で10分間反応させた。反応溶液を濃縮乾固させた。酢酸エチル(60mL)を加え、次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチル(60mL×2)で抽出した。組み合わされた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物10B(0.24g、収率:100%)を得た。LCMS m/z=310.2[M+1]⁺。

30

【0137】

工程3：tert-ブチル(S)-2-(((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)フェニル)エチル)カルボモイル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート(10C)

10B(0.24g、0.78mmol)を、DMF(10mL)に溶解させ、次に、INT-3(0.25g、1.0mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.19g、1.5mmol)、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(0.38g、1mmol)を加えた。添加の完了後、混合物を室温で1時間反応させた。飽和塩化ナトリウム水溶液(30mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチル(60mL×2)で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液(60mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA=2:1

40

50

~ 1 : 2) によって分離して、表題化合物 10 C を淡黄色の固体 (0 . 2 5 g 、 収率 : 6 0 %) として得た。

【 0 1 3 8 】

工程 4 : (S) - N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) フェニル) エチル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 0)

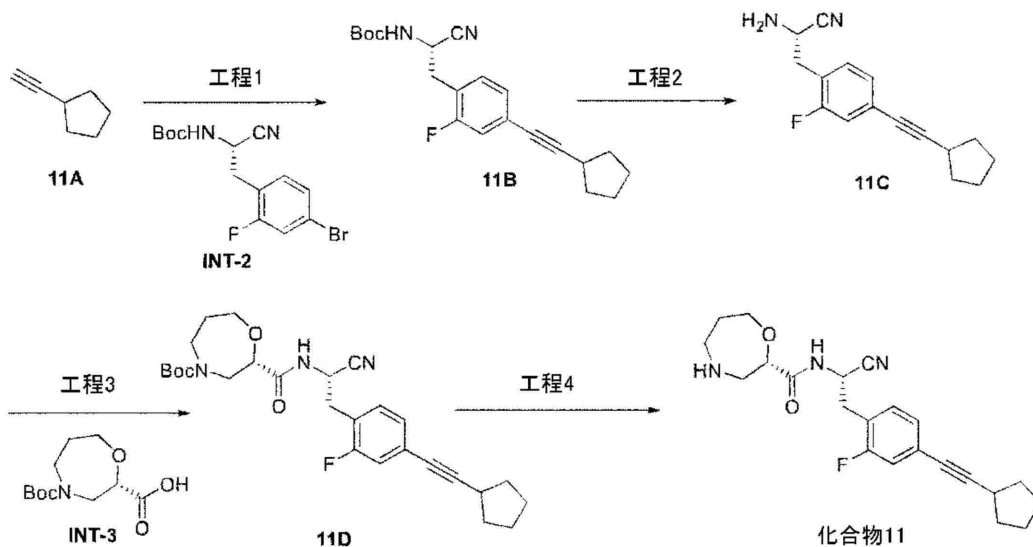
10 C (0 . 2 5 g 、 0 . 4 7 m m o l) を、ギ酸 (5 . 0 m L) に溶解させ、混合物を 5 0 で 1 0 分間反応させた。反応溶液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (6 0 m L) を加えた。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pH を約 8 に調整した。有機層を分離し、残っている水性層を酢酸エチル (6 0 m L × 5) で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール (v / v) = 4 : 1) によって分離及び精製して、化合物 1 0 (0 . 1 2 g 、 収率 : 5 9 %) を得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 7 8 (d , 1 H) 、 7 . 9 6 - 7 . 8 7 (m , 2 H) 、 7 . 7 0 - 7 . 6 4 (m , 2 H) 、 7 . 6 3 - 7 . 5 3 (m , 2 H) 、 7 . 4 7 (t , 1 H) 、 5 . 1 1 - 5 . 0 1 (m , 1 H) 、 4 . 1 3 - 4 . 0 6 (m , 1 H) 、 3 . 9 2 - 3 . 8 2 (m , 1 H) 、 3 . 7 8 - 3 . 7 0 (m , 1 H) 、 3 . 4 3 - 3 . 3 1 (m , 2 H) 、 3 . 2 6 - 3 . 1 0 (m , 2 H) 、 2 . 9 7 (t , 2 H) 、 2 . 9 4 - 2 . 8 4 (m , 1 H) 、 2 . 7 9 - 2 . 6 1 (m , 2 H) 、 2 . 0 4 - 1 . 9 2 (m , 1 H) 、 1 . 8 2 - 1 . 7 3 (m , 2 H) 。 LC - MS m / z = 4 3 7 . 2 [M + 1] ⁺

【 0 1 3 9 】

実施例 1 1 : (S) - N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (4 - (シクロペンチルエチニル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 1 1)

【 化 9 6 】



工程 1 : tert - ブチル (S) - (1 - シアノ - 2 - (4 - (シクロペンチルエチニル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) カルバメート (1 1 B)

11 A (6 6 m g 、 0 . 7 0 m m o l) 、 I N T - 2 (2 0 0 m g 、 0 . 5 8 m m o l) 、 Pd (d p p f) C l ₂ (1 1 5 . 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l) 、 及び炭酸カリウム (1 9 3 . 2 m g 、 1 . 4 m m o l) を一口フラスコに加え、次に、1 , 4 - ジオキサソ (1 0 m L) 及び水 (0 . 4 m L) を加えた。混合物を、3 回、窒素置換に供し、次に、9 5 で 4 時間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、次に、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E : E A (v / v) = 3 : 1) によって分離及び精製し

て、表題化合物 11B を白色の固体 (172.0 mg、83.5%) として得た。LC-MS (ESI): $m/z = 300.1 [M - 57 + H]^+$ 。

【0140】

工程 2: (S)-2-アミノ-3-(4-(シクロペンチルエチニル)-2-フルオロフェニル)プロパニトリル (11C)

11B (172 mg、0.48 mmol) を、ギ酸 (5 mL) に溶解させ、混合物を 35 で 4 時間反応させた。反応系を、飽和炭酸カリウム溶液を用いて塩基性 pH に調整し、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物 11C を淡黄色の油 (130 mg、100.0%) として得て、それを次の反応に直接使用した。LC-MS (ESI): $m/z = 257.1 [M + H]^+$ 。

10

【0141】

工程 3: tert-ブチル (S)-2-(((S)-1-シアノ-2-(4-(シクロペンチルエチニル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート (11D)

11C (130 mg、0.51 mmol) を、DMF (5 mL) に溶解させ、次に、INT-3 (150 mg、0.61 mmol)、HATU (230 mg、0.61 mmol)、及び DIPEA (200 mg、1.53 mmol) を加えた。添加の完了後、混合物を室温で一晩反応させた。水 (20 mL) を系に加えた。得られた混合物を酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA (v/v) = 2:1) によって分離及び精製して、表題化合物 11D を白色の固体 (190.0 mg、77.0%) として得た。LC-MS (ESI): $m/z = 428.3 [M - 57 + H]^+$ 。

20

【0142】

工程 4: (S)-N-(((S)-1-シアノ-2-(4-(シクロペンチルエチニル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド (化合物 11)

11D (190 mg、0.39 mmol) を、ギ酸 (5 mL) に溶解させ、混合物を 35 で 4 時間反応させた。反応系を、飽和炭酸カリウム溶液を用いて塩基性 pH に調整し、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール (v/v) = 30:1) によって分離及び精製して、化合物 11 (50.0 mg、33.0%) を得た。

30

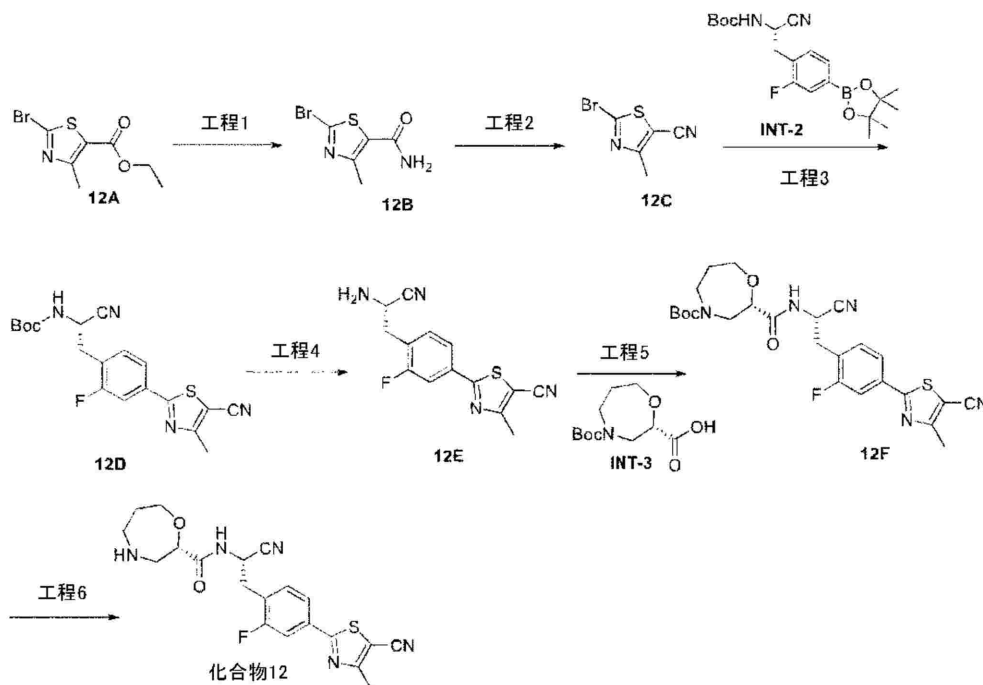
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) 7.20 - 7.17 (m, 2H)、7.07 (dd, 1H)、7.02 (dd, 1H)、5.08 - 5.02 (m, 1H)、4.09 (q, 1H)、3.94 - 3.89 (m, 1H)、3.71 - 3.64 (m, 1H)、3.22 (dd, 1H)、3.13 - 3.03 (m, 2H)、2.87 - 2.80 (m, 3H)、2.78 - 2.70 (m, 1H)、2.02 - 1.88 (m, 3H)、1.82 - 1.67 (m, 4H)、1.66 - 1.50 (m, 4H)。LC-MS (ESI): $m/z = 384.2 [M + H]^+$ 。

【0143】

実施例 12: (S)-N-(((S)-1-シアノ-2-(4-(5-シアノ-4-メチルチアゾール-2-イル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド (化合物 12)

40

【化 9 7】



10

20

工程 1 : 2 - ブロモ - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボキサミド (1 2 B)

1 2 A (1 . 2 0 g , 4 . 8 m m o l) を、3 0 % のアンモニア水 (3 0 m L) に溶解させ、混合物を 3 5 で 2 4 時間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、酢酸エチル (3 0 m L × 3) で抽出した。組み合わされた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物 1 2 B を黄色の固体 (0 . 8 0 g , 7 5 . 4 %) として得た。LC - MS (E S I) : m / z = 2 2 1 . 0 [M + H] ⁺。

【 0 1 4 4 】

工程 2 : 2 - ブロモ - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボニトリル (1 2 C)

1 2 B (0 . 5 5 g , 2 . 4 9 m m o l) を、ジクロロメタン (2 5 m L) に溶解させ、次に、パージェス試薬 (1 . 1 9 g , 4 . 9 8 m m o l) を加えた。添加の完了後、混合物を室温で一晩反応させた。濃縮後、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E : E A (v / v) = 5 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 1 2 C を白色の固体 (0 . 4 0 g , 8 0 . 1 %) として得た。LC - MS (E S I) : m / z = 2 0 3 . 0 [M + H] ⁺。

30

【 0 1 4 5 】

工程 3 : (S) - (1 - シアノ - 2 - (4 - (5 - シアノ - 4 - メチルチアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) エチル) tert - プチルカルバメート (1 2 D)

1 2 C (1 9 9 m g , 0 . 9 8 m m o l)、INT - 2 (4 5 8 . 9 m g , 1 . 1 8 m m o l)、Pd (d p p f) C l ₂ (1 6 0 . 5 m g , 0 . 2 0 m m o l)、及び炭酸カリウム (2 7 0 . 9 m g , 1 . 9 6 m m o l) を一口フラスコに加え、次に、1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 及び水 (0 . 4 m L) を加えた。混合物を、3 回、窒素置換に供し、次に、9 5 で 4 時間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、次に、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E : E A (v / v) = 3 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 1 2 D を黄色の固体 (1 7 2 . 0 m g , 4 5 . 5 %) として得た。LC - MS (E S I) : m / z = 3 3 1 . 0 [M - 5 7 + H] ⁺。

40

【 0 1 4 6 】

工程 4 : (S) - 2 - (4 - (2 - アミノ - 2 - シアノエチル) - 3 - フルオロフェニル) - 4 - メチルチアゾール - 5 - カルボニトリル (1 2 E)

1 2 D (1 7 2 m g , 0 . 4 5 m m o l) を、ギ酸 (5 m L) に溶解させ、混合物を 3

50

5 で4時間反応させた。反応系を、飽和炭酸カリウム溶液を用いて塩基性pHに調整し、酢酸エチル(30 mL × 2)で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物12Eを淡黄色の油(120 mg、96.0%)として得て、それを次の反応に直接使用した。LC-MS(ESI): m/z = 287.1 [M+H]⁺。

【0147】

工程5: tert-ブチル(S)-2-(((S)-1-シアノ-2-(4-(5-シアノ-4-メチルチアゾール-2-イル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバモイル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート(12F)

12E(120 mg、0.42 mmol)を、DMF(5 mL)に溶解させ、次に、INT-3(120 mg、0.50 mmol)、HATU(190 mg、0.50 mmol)、及びDIPEA(160 mg、1.26 mmol)を加えた。添加の完了後、混合物を室温で一晩反応させた。水(20 mL)を系に加えた。得られた混合物を酢酸エチル(30 mL × 2)で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA(v/v) = 2:1)によって分離及び精製して、表題化合物12Fを黄色の固体(160.0 mg、74.2%)として得た。LC-MS(ESI): m/z = 458.1 [M-57+H]⁺。

10

【0148】

工程6: (S)-N-(((S)-1-シアノ-2-(4-(5-シアノ-4-メチルチアゾール-2-イル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物12)

20

12F(160 mg、0.31 mmol)を、ギ酸(5 mL)に溶解させ、混合物を35 で4時間反応させた。反応系を、飽和炭酸カリウム溶液を用いて塩基性pHに調整し、酢酸エチル(30 mL × 2)で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール(v/v) = 30:1)によって分離及び精製して、表題化合物12(50.0 mg、39.0%)を得た。

¹H NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.72(dd, 1H)、7.69(dd, 1H)、7.44(t, 1H)、5.22-5.16(m, 1H)、4.09(q, 1H)、4.05-3.99(m, 1H)、3.80-3.73(m, 1H)、3.30(dd, 1H)、3.26-3.23(m, 2H)、2.97-2.90(m, 3H)、2.67(s, 3H)、1.19-1.82(m, 4H)。LC-MS(ESI): m/z = 414.2 [M+H]⁺。

30

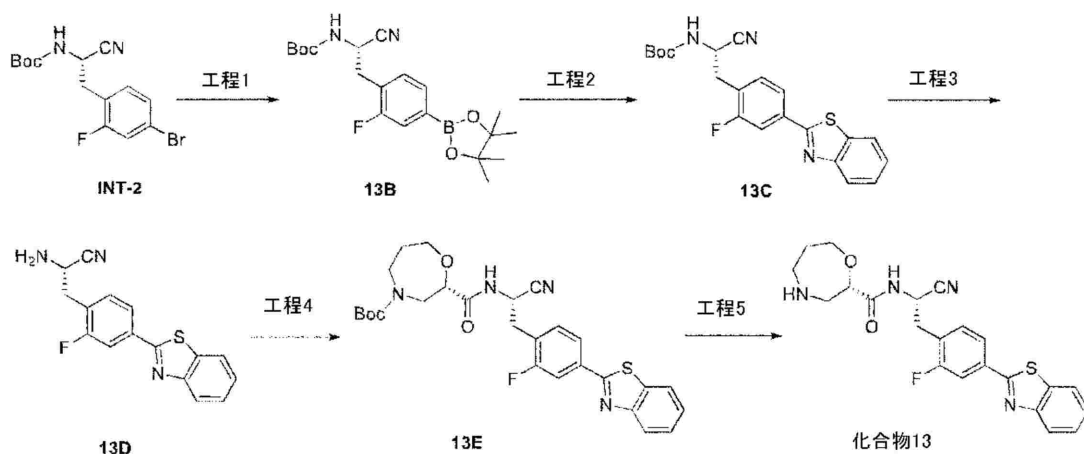
【0149】

実施例13: (S)-N-(((S)-2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロフェニル)-1-シアノエチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物13)

40

50

【化 9 8】



10

工程 1 : tert - ブチル (S) - (1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) エチル) カルバメート (1 3 B)

INT - 2 (5 . 0 0 g 、 1 4 . 5 7 m m o l) を、1 , 4 - ジオキサソラン (1 0 0 m L) に溶解させ、次に、ビス (ピナコラト) ジボロン (4 . 8 1 g 、 1 8 . 9 4 m m o l) 、酢酸カリウム (4 . 2 9 g 、 4 3 . 7 1 m m o l) 、及び [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体 (2 . 3 9 g 、 2 . 9 1 m m o l) を加えた。添加の完了後、混合物を 1 0 0 に加熱し、窒素保護下で 2 時間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E : E A (v / v) = 6 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 1 3 B を無色の液体 (5 . 0 0 g 、 8 7 . 9 3 %) として得た。LC - MS (E S I) : m / z = 3 9 1 . 2 [M + H] ⁺。

20

【 0 1 5 0】

工程 2 : tert - ブチル (S) - (2 - (4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - シアノエチル) カルバメート (1 3 C)

1 3 B (0 . 4 0 g 、 1 . 0 2 m m o l) を、1 , 4 - ジオキサソラン (1 0 m L) 及び水 (0 . 4 m L) に溶解させ、次に、2 - プロモベンゾチアゾール (0 . 2 6 g 、 1 . 2 2 m m o l) 、 [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体 (0 . 1 7 g 、 0 . 2 0 m m o l) 、及び炭酸カリウム (0 . 2 8 g 、 2 . 0 4 m m o l) を加えた。添加の完了後、混合物を 9 0 に加熱し、窒素保護下で 2 時間反応させた。次に、反応溶液を室温で一晩反応させた。得られた反応混合物を濃縮乾固させ、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 0 m L) を加えた。得られた混合物を酢酸エチル (2 0 m L × 3) で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E : E A (v / v) = 4 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 1 3 C を淡黄色の液体 (0 . 2 4 g 、 5 9 . 2 0 %) として得た。LC - MS (E S I) : m / z = 3 9 8 . 1 [M + H] ⁺。

40

【 0 1 5 1】

工程 3 : (S) - 2 - アミノ - 3 - (4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) プロパニトリル (1 3 D)

1 3 C (0 . 3 2 g 、 0 . 8 1 m m o l) を、ギ酸 (5 m L) に溶解させ、添加の完了後、混合物を 3 0 で 3 時間反応させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pH を約 8 に調整し、得られた混合物を酢酸エチル (2 5 m L × 3) で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物 1 3 D を無色の液体 (0 . 2 4 g 、 9 9 . 6 5 %) として得て、それを次の反応に直接使

50

用した。LC-MS (ESI) : $m/z = 298.1 [M+H]^+$ 。

【0152】

工程4 : tert - ブチル (S) - 2 - ((S) - 2 - (4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - シアノエチル) カルバモイル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (13E)

13D (0.24 g, 0.81 mmol) を、ジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、次に、INT-1 (0.26 g, 1.05 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.31 g, 2.43 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 (0.46 g, 1.22 mmol) を加えた。添加の完了後、混合物を室温で一晩反応させた。飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、次に、得られた混合物を酢酸エチル (25 mL) で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液 (25 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v/v) = 4 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 13E を淡黄色の固体 (0.25 g, 58.83%) として得た。LC-MS (ESI) : $m/z = 469.2 [M-57+H]^+$ 。

10

【0153】

工程5 : (S) - N - ((S) - 2 - (4 - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - シアノエチル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 13)

13E (0.32 g, 0.59 mmol) を、ギ酸 (2.0 mL) に溶解させ、添加の完了後、混合物を 35 °C で 4 時間反応させた。反応溶液を濃縮乾固させ、酢酸エチル (25 mL) を加えた。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pH を約 8 に調整した。有機層を分離し、残っている水性層を酢酸エチル (25 mL × 3) で抽出した。組み合わされた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール (v/v) = 20 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 13 (30 mg, 14.72%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) 8.08 (d, 1H)、7.94 - 7.78 (m, 3H)、7.47 (m, 3H)、5.21 (dd, 1H)、4.15 - 3.92 (m, 2H)、3.76 (m, 1H)、3.38 - 3.19 (m, 3H)、2.95 (d t, 3H)、1.87 (d, 2H)。LC-MS (ESI) : $m/z = 425.1 [M+H]^+$ 。

30

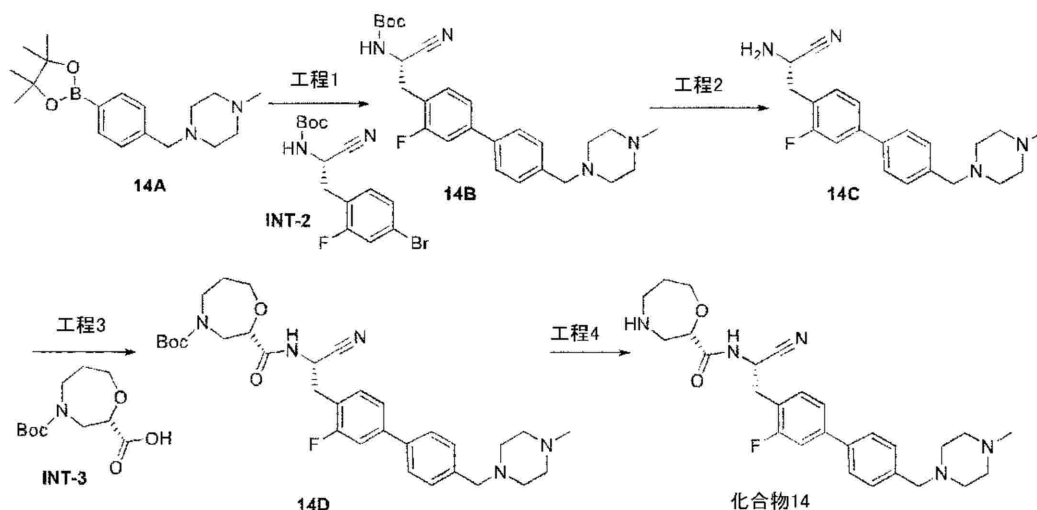
【0154】

実施例 14 : (S) - N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (3 - フルオロ - 4' - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 14)

40

50

【化 9 9】



10

工程 1 : tert - ブチル - (S) - (1 - シアノ - 2 - (3 - フルオロ - 4 ' - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル) カルバメート (1 4 B)

20

1 4 A (2 . 5 4 g , 8 . 0 4 m m o l) 、 I N T - 2 (2 . 3 g , 6 . 7 0 m m o l) 、 炭酸カリウム (1 . 8 5 g , 1 3 . 4 m m o l) 、 及び [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリド (0 . 9 8 g , 1 . 3 4 m m o l) を、 1 , 4 - ジオキサン (1 0 0 m l) 及び水 (1 0 m l) に溶解させた。系を、 3 回、窒素置換に供し、 9 5 に温め、 3 時間にわたって還流させ、ろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル (1 0 0 m l) で洗浄し、ろ液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : ジクロロメタン (v / v) = 0 % ~ 1 5 %) によって分離及び精製して、表題化合物 1 4 B を暗褐色の固体 (3 . 0 0 g , 9 9 . 0 %) として得た。LC - MS (E S I) : m / z = 4 5 3 . 3 [M + H] ⁺。

30

【 0 1 5 5 】

工程 2 : (S) - 2 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 ' - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) プロパンニトリル (1 4 C)

1 4 B (3 . 2 6 g , 7 . 2 m m o l) を、ギ酸 (4 0 m l) に溶解させ、混合物を室温で一晩攪拌した。水 (4 0 m l) 及びジクロロメタン (8 0 m l) を加えた。得られた混合物を、炭酸水素ナトリウムを用いて塩基性 pH になるように調整し、有機相を分離し、水性相をジクロロメタン (8 0 m l × 2) でさらに抽出した。有機相を組み合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール : ジクロロメタン (v / v) = 0 % ~ 1 0 %) によって分離及び精製して、表題化合物 1 4 C を暗褐色の油 (2 . 3 2 g , 9 1 . 3 %) として得た。LC - MS (E S I) : m / z = 3 5 3 . 3 [M + H] ⁺。

40

【 0 1 5 6 】

工程 3 : tert - ブチル - (S) - 2 - (((S) - 1 - シアノ - 2 - (3 - フルオロ - 4 ' - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル) カルボモイル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (1 4 D)

1 4 C (5 0 0 m g , 1 . 4 2 m m o l) 、 I N T - 3 (3 4 8 m g , 1 . 4 2 m m o l) 、 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 (6 4 8 m g , 1 . 7 0 m m o l) 、 及び D I P E A (3 6 6 m g , 2 . 8 4 m m o l) を、ジクロロメタン (1 5 m l) に溶解させ、

50

混合物を室温で4時間撹拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10 ml × 3)で洗浄し、有機相を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン(v/v) = 0% ~ 10%)によって分離及び精製して、表題化合物14Dを黄色の固体(400 mg、48.6%)として得た。LC-MS(ESI): m/z = 580.3 [M+H]⁺。

【0157】

工程4: (S)-N-((S)-1-シアノ-2-(3-フルオロ-4'-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物14)

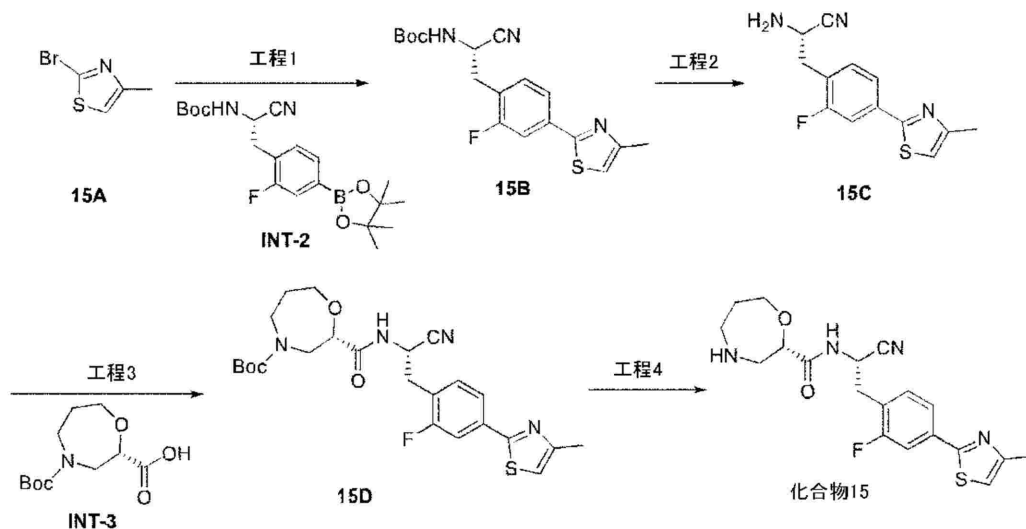
14D(400 mg、0.69 mmol)及び2,6-ジメチルピリジン(74 mg、0.69 mmol)を、ジクロロメタン(20 ml)に溶解させ、混合物を氷水浴下で撹拌した。Tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(550 mg、2.07 mmol)を、反応フラスコに滴下して加えた。滴下添加の完了後、氷水浴を除去し、混合物を撹拌し、室温で2時間反応させた。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(20 ml × 2)で洗浄し、有機相を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:ジクロロメタン(v/v) = 0% ~ 15%)によって分離及び精製して、表題化合物14(57 mg、17.2%)を得た。LC-MS(ESI): m/z = 480.3 [M+H]⁺。

¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.69(d, 1H)、7.64(d, 2H)、7.54-7.46(m, 2H)、7.43(t, 1H)、7.37(d, 2H)、5.04(dd, 1H)、4.01(dd, 1H)、3.90-3.82(m, 1H)、3.73(ddd, 1H)、3.48(s, 2H)、3.19(dd, 1H)、3.06(dd, 1H)、2.83-2.74(m, 1H)、2.68-2.61(m, 1H)、2.58(dd, 1H)、2.35(d, 8H)、2.15(s, 3H)、1.74(ddd, 2H)。

【0158】

実施例15: (S)-N-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物15)

【化100】



工程1: tert-ブチル(S)-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(4-メチルチアゾール-2-イル)フェニル)エチル)カルバメート(15B)

15A(0.233 g、1.28 mmol)、INT-2(0.50 g、1.28 mmol)、[1,1'-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(94 mg、0.13 mmol)、及び炭酸カリウム(0.53 g、3.84 mmol)を、ジオ

キサン (27 mL) 及び水 (3 mL) の混合溶媒に溶解させ、混合物を、5 時間にわたって窒素保護下で、90 ° で反応させた。反応溶液を室温に冷却し、50 mL の水を加えた。得られた混合物を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム (20 mL) 及び飽和塩水 (20 mL) で連続して洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v/v) = 2 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 15 B (0.25 g、53%) を得た。LC-MS (ESI) : m/z = 362.1 [M+H]⁺。

【0159】

工程 2 : (S) - 2 - アミノ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) フェニル) プロパンニトリル (15 C)

10

15 B (0.25 mg、0.68 mmol) を、無水ギ酸 (4 mL) に溶解させ、混合物を 50 ° で 20 分間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、濃縮して、溶媒の大部分を除去した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) を残渣に加え、得られた混合物を酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール (v/v) = 97 : 3) によって分離及び精製して、表題化合物 15 C (0.17 g、96%) を得た。LC-MS (ESI) : m/z = 262.2 [M+H]⁺。

【0160】

工程 3 : tert - ブチル (S) - 2 - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) - 1, 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (15 D)

20

INT - 3 (0.18 g、0.73 mmol) を、DMF (5 mL) に溶解させ、次に、HATU (0.42 g、1.09 mmol) 及び DIPEA (0.28 g、2.19 mmol) を窒素保護下で加えた。混合物を室温で 20 分間攪拌した後、15 C (0.19 g、0.73 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間反応させた。反応溶液に、30 mL の水を加えた。得られた混合物を酢酸エチル (15 mL × 5) で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール (v/v) = 97 : 3) によって分離及び精製して、表題化合物 15 D (0.26 g、73%) を得た。LC-MS (ESI) : m/z = 489.1 [M+H]⁺。

30

【0161】

工程 4 : (S) - N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 2 - イル) フェニル) エチル) - 1, 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 15)

15 D (0.26 g、0.53 mmol) を、ギ酸 (4.0 mL) に溶解させ、添加の完了後、混合物を 50 ° で 30 分間反応させた。反応溶液を濃縮乾固させ、酢酸エチル (25 mL) を加えた。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pH を約 8 に調整した。有機層を分離し、残っている水性層を酢酸エチル (25 mL × 2) で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v/v) = 1 : 2) によって分離及び精製して、表題化合物 15 (80 mg、39%) を得た。

40

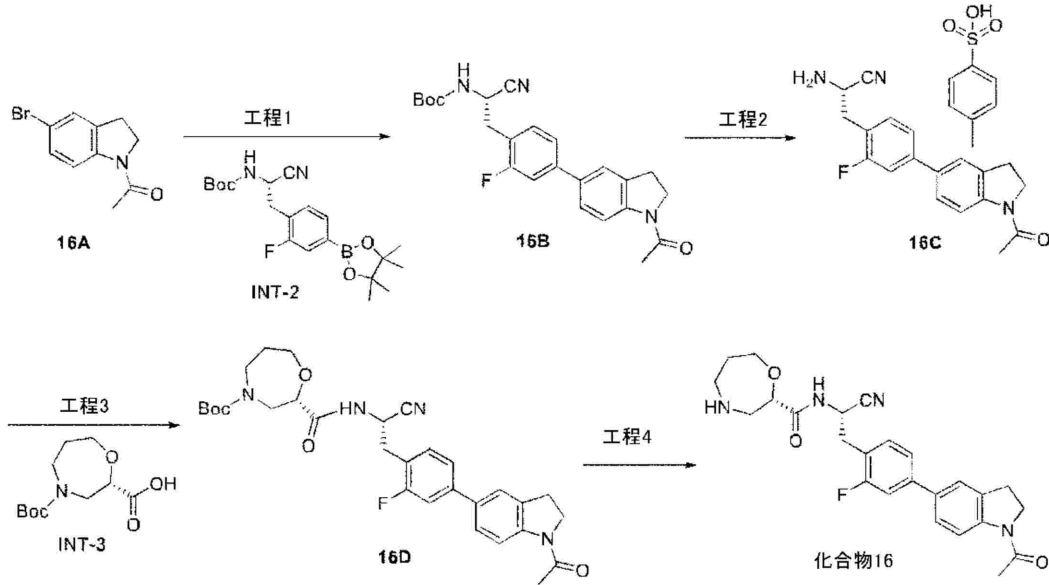
¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.97 (d, J = 8.4 Hz、1H)、7.74 - 7.66 (m, 2H)、7.48 (t, J = 7.8 Hz、1H)、7.39 (s, 1H)、5.05 (m, 1H)、4.31 (d, J = 9.4 Hz、1H)、3.90 (m, 1H)、3.76 (m, 1H)、3.36 - 3.32 (m, 1H)、3.21 (m, 1H)、3.15 - 3.07 (m, 1H)、2.97 (m, 1H)、2.82 (dd, J = 14.0、9.4 Hz、1H)、2.43 (s, 3H)、1.92 (p, J = 5.6 Hz、2H)、1.29 - 1.21 (m, 1H)。LC-MS (ESI) : m/z = 389.1 [M+H]⁺。

【0162】

50

実施例 16 : (S) - N - ((S) - 2 - (4 - (1 - アセチルインドリン - 5 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - シアノエチル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 16)

【化 101】



10

20

工程 1 : tert - ブチル (S) - (2 - (4 - (1 - アセチルインドリン - 5 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - シアノエチル) カルバメート (16 B)

16 A (0 . 200 g、0 . 83 mmol)、INT - 2 (0 . 323 g、0 . 83 mmol)、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体 (0 . 067 g、0 . 083 mmol)、及び炭酸カリウム (0 . 343 g、2 . 49 mmol) を、1 , 4 - ジオキサソ (10 mL) に溶解させ、水 (2 mL) を加え、次に、混合物を、3 回、窒素置換に供し、4 時間にわたって窒素雰囲気下で、90 で反応させた。反応溶液を濃縮乾固させ、ジクロロメタンで溶解させ、混合物をろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v / v) = 5 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 16 B を白色の固体 (0 . 100 g、28 . 4 %) として得た。LC - MS (ESI) : m / z = 424 . 1 [M + H] ⁺。

30

【 0163】

工程 2 : (S) - 3 - (4 - (1 - アセチルインドリン - 5 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - アミノプロパニトリル 4 - メチルベンゼンスルホネート (16 C)

16 B (0 . 100 g、0 . 24 mmol) を、アセトニトリル (2 mL) に溶解させ、次に、p - トルエンスルホン酸一水和物 (0 . 134 g、0 . 71 mmol) を加えた。添加の完了後、混合物を室温で 16 時間反応させ、次に、ろ過した。ろ過ケーキをアセトニトリル (1 mL) で 1 回すすぎ、回転蒸発に供して、表題化合物 16 C を白色の固体 (0 . 100 g、85 . 5 %) として得て、それを次の反応に直接使用した。

40

【 0164】

工程 3 : tert - ブチル (S) - 2 - (((S) - 2 - (4 - (1 - アセチルインドリン - 5 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - シアノエチル) カルボモイル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (16 D)

INT - 3 (0 . 074 g、0 . 303 mmol) を、ジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、次に、トリエチルアミン (0 . 061 g、0 . 606 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 (0 . 115 g、0 . 303 mmol) を加えた。添加の完了後、混合物を、攪拌しながら室温で 1 時間反応させ、次に、16 C (0 . 100 g、0 . 202 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩反応させた。反応が完了した後、反

50

応溶液を濃縮して、粗生成物 16D を得て、それを次の反応に直接使用した。LC-MS (ESI): $m/z = 549.2 [M-H]^-$ 。

【0165】

工程4: (S)-N-((S)-2-(4-(1-アセチルインドリン-5-イル)-2-フルオロフェニル)-1-シアノエチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド (化合物16)

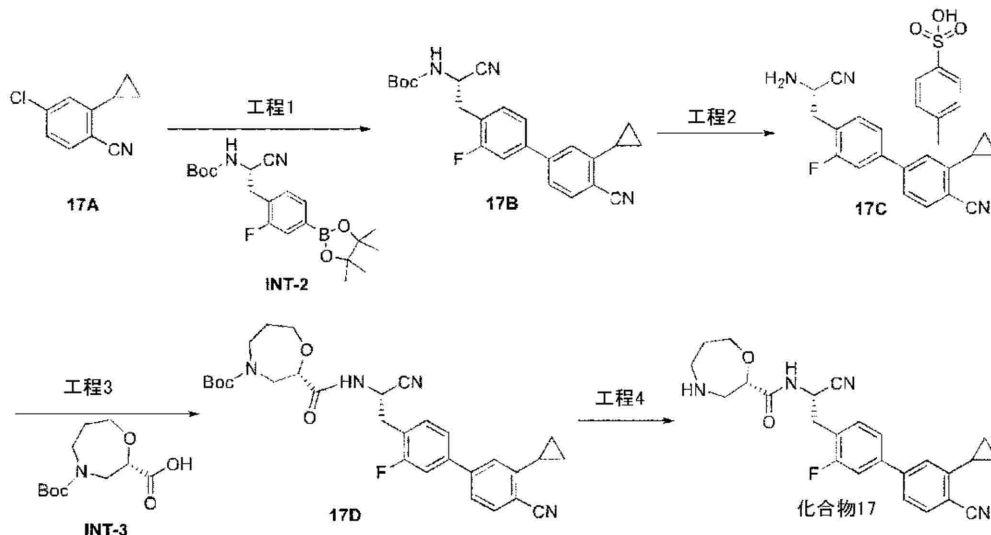
粗生成物 16D を、アセトニトリル (10 mL) に溶解させ、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.134 g, 0.71 mmol) を加えた。添加の完了後、混合物を室温で 16 時間反応させ、次に、濃縮乾固させた。酢酸エチル (25 mL) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pH を約 8 に調整した。有機層を分離し、残っている水性層を酢酸エチル (25 mL × 2) で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール (v/v) = 20:1) によって分離及び精製して、表題化合物 16 (27 mg, 2 工程収率: 29.7%) を得た。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 8.15 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47-7.28 (m, 4H), 5.14 (dd, 1H), 4.23-4.09 (m, 3H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.30-3.17 (m, 5H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.97-1.83 (m, 2H)。LC-MS (ESI): $m/z = 451.2 [M+H]^+$ 。

【0166】

実施例 17: (S)-N-((S)-1-シアノ-2-(4'-シアノ-3'-シクロプロピル-3-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド (化合物 17)

【化 102】



工程1: tert-ブチル(S)-(1-シアノ-2-(4'-シアノ-3'-シクロプロピル-3-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)カルバメート (17B)

17A (0.300 g, 1.67 mmol)、INT-2 (0.646 g, 1.67 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体 (0.134 g, 0.167 mmol)、及び炭酸カリウム (0.686 g, 4.98 mmol) を、1,4-ジオキサン (15 mL) に溶解させ、水 (3 mL) を加え、次に、混合物を、3 回、窒素置換に供し、16 時間にわたって窒素雰囲気下で、100 °C で反応させた。反応溶液を濃縮乾固させ、ジクロロメタンで溶解させ、混合

10

20

30

40

50

物をろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：EA（ v/v ）＝5：1）によって分離及び精製して、表題化合物17Bを白色の固体（0.380 g、55.4%）として得た。LC-MS（ESI）： m/z ＝406.1[M+H]⁺。

【0167】

工程2：（S）-4'-（2-アミノ-2-シアノエチル）-3-シクロプロピル-3'-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-4-カルボニトリル4-メチルベンゼンスルホネート（17C）

17B（0.380 g、0.94 mmol）を、アセトニトリル（5 mL）に溶解させ、次に、p-トルエンスルホン酸一水和物（534 g、2.81 mmol）を加えた。添加の完了後、混合物を室温で16時間反応させ、次に、ろ過した。ろ過ケーキをアセトニトリル（2 mL）で1回すすぎ、回転蒸発に供して、表題化合物17Cを白色の固体（0.360 g、80.5%）として得て、それを次の反応に直接使用した。

【0168】

工程3：tert-ブチル（S）-2-（（（S）-1-シアノ-2-（4'-シアノ-3'-シクロプロピル-3-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル）エチル）カルバモイル）-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート（17D）

INT-3（0.123 g、0.503 mmol）を、ジクロロメタン（5 mL）に溶解させ、次に、トリエチルアミン（0.101 g、1.00 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（0.193 g、0.503 mmol）を加えた。添加の完了後、混合物を室温で1時間攪拌し、次に、17C（0.160 g、0.335 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で一晩反応させた。反応が完了した後、反応溶液を濃縮して、粗生成物17Dを得て、それを次の反応に直接使用した。LC-MS（ESI）： m/z ＝531.2[M-H]⁻。

【0169】

工程4：（S）-N-（（（S）-1-シアノ-2-（4'-シアノ-3'-シクロプロピル-3-フルオロ-[1,1'-ピフェニル]-4-イル）エチル）-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド（化合物17）

粗生成物17Dを、アセトニトリル（10 mL）に溶解させ、p-トルエンスルホン酸一水和物（0.190 g、1.00 mmol）を加えた。添加の完了後、混合物を室温で16時間反応させ、次に、濃縮乾固させた。酢酸エチル（25 mL）を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整した。有機層を分離し、残っている水性層を酢酸エチル（25 mL×2）で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール（ v/v ）＝20：1）によって分離及び精製して、表題化合物17（60 mg、2工程収率：41.4%）を得た。

¹H NMR（400 MHz、CDCl₃） 7.66（d, 1H）、7.44-7.37（m, 2H）、7.33（dd, 1H）、7.28（d, 2H）、7.10（s, 1H）、5.15（dt, 1H）、4.22（dt, 1H）、4.12-3.99（m, 1H）、3.85-3.73（m, 1H）、3.57-3.41（m, 1H）、3.30-3.17（m, 2H）、3.13-2.97（m, 3H）、2.34（ddd, 1H）、2.07-1.94（m, 2H）、1.24-1.15（m, 2H）、0.92-0.83（m, 2H）。LC-MS（ESI）： m/z ＝433.2[M+H]⁺。

【0170】

実施例18：（S）-N-（（（S）-1-シアノ-2-（3-フルオロ-4'-（メチルカルバモイル）-[1,1'-ピフェニル]-4-イル）エチル）-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド（化合物18）

10

20

30

40

50

【0173】

工程4：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(3-フルオロ-4'-(メチルカルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物18)

18D(0.31g, 0.59mmol)を、ギ酸(4.0mL)に溶解させ、添加の完了後、混合物を50℃で30分間反応させた。反応溶液を濃縮乾固させ、酢酸エチル(25mL)を加えた。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整した。有機層を分離し、残っている水性層を酢酸エチル(25mL×2)で抽出した。組み合わされた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA(v/v)=1:2)によって分離及び精製して、表題化合物18(50mg, 20%)を得た。

10

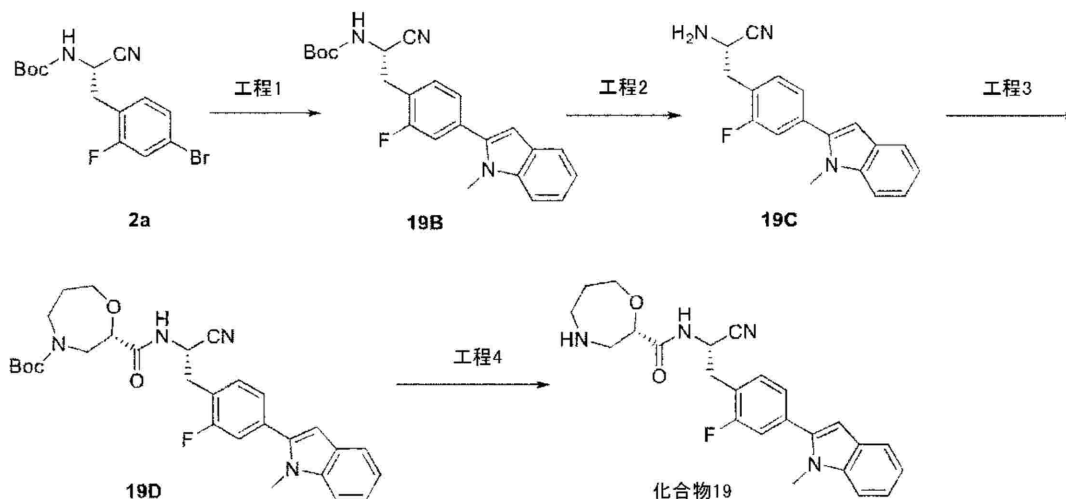
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) 8.98(d, 1H)、8.49(d, 1H)、7.93(d, 2H)、7.81(d, 2H)、7.64-7.57(m, 2H)、7.47(t, 1H)、5.06(m, 1H)、4.35-4.29(m, 1H)、3.91(m, 1H)、3.77(m, 1H)、3.38(m, 1H)、3.18(m, 1H)、2.98(m, 2H)、2.87(m, 1H)、2.80(d, 3H)、1.92(m, 2H)、1.23(m, 1H)。LC-MS(ESI): $m/z = 425.2$ [M+H] $^+$ 。

【0174】

実施例19：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物19)

20

【化104】



30

工程1：tert-ブチル(S)-((1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)フェニル)エチル)カルバメート(19B)

2a(0.40g, 1.17mmol)を、1,4-ジオキサン(10mL)及び水(0.4mL)に溶解させ、次に、1-メチル-2-インドールボロン酸ピナコールエステル(0.39g, 1.52mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体(0.19g, 0.23mmol)、及び炭酸カリウム(0.32g, 2.34mmol)を加えた。添加の完了後、混合物を90℃に加熱し、窒素保護下で2時間反応させた。次に、反応溶液を室温で一晩反応させた。得られた反応混合物を濃縮乾固させ、飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加えた。得られた混合物を酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。組み合わされた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA(v/v)=10:1, 4:1)によって分離及び精製して、表題化合物19Bを白色の固体(0.25g, 54.31%)として得た。LC-MS(E

40

50

SI) : $m/z = 394.2 [M + H]^+$ 。

【0175】

工程2 : (S) - 2 - アミノ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル)フェニル)プロパンニトリル(19C)

19B(0.37g, 0.94mmol)を、アセトニトリル(30mL)に溶解させ、p - トルエンスルホン酸一水和物(0.54g, 2.82mmol)を加えた。添加の完了後、混合物を室温で4時間反応させた。反応溶液を濃縮乾固させ、酢酸エチル(25mL)を加えた。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整した。有機層を分離し、残っている水性層を酢酸エチル(25mL × 3)で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE : EA (v/v) = 1 : 1)によって分離及び精製して、表題化合物19Cを淡黄色の固体(0.25g, 90.67%)として得た。LC - MS (ESI) : $m/z = 294.3 [M + H]^+$ 。

10

【0176】

工程3 : tert - ブチル(S) - 2 - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル)フェニル)エチル)カルバモイル) - 1, 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート(19D)

19C(0.25g, 0.85mmol)を、ジクロロメタン(10mL)に溶解させ、次に、INT - 3(0.21g, 0.85mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.55g, 4.25mmol)、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(0.32g, 0.85mmol)を加えた。添加の完了後、混合物を室温で一晩反応させた。飽和塩化ナトリウム水溶液(30mL)を加え、次に、得られた混合物を酢酸エチル(25mL)で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液(25mL × 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE : EA (v/v) = 2 : 1)によって分離及び精製して、表題化合物19Dを白色の固体(0.40g, 90.39%)として得た。LC - MS (ESI) : $m/z = 485.1 [M - 57 + H]^+$ 。

20

【0177】

工程4 : (S) - N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル)フェニル)エチル) - 1, 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド(化合物19)

30

19D(0.40g, 0.77mmol)を、アセトニトリル(30mL)に溶解させ、p - トルエンスルホン酸一水和物(0.44g, 2.31mmol)を加えた。添加の完了後、混合物を室温で4時間反応させた。反応溶液を濃縮乾固させ、酢酸エチル(25mL)を加えた。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整した。有機層を分離し、残っている水性層を酢酸エチル(25mL × 3)で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン : メタノール(v/v) = 20 : 1)によって分離及び精製して、表題化合物19を淡黄色の固体(0.15g, 46.33%)として得た。

40

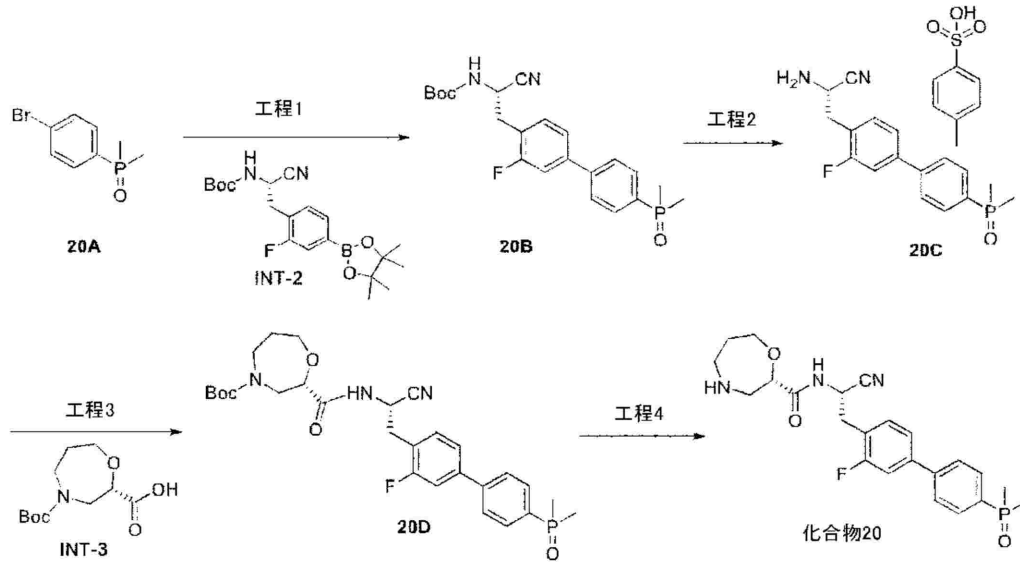
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 7.64 (d, 1H)、7.46 - 7.03 (m, 6H)、6.59 (s, 1H)、5.25 - 5.09 (m, 1H)、4.15 (dd, 1H)、4.07 - 3.90 (m, 1H)、3.82 - 3.61 (m, 4H)、3.37 (dd, 1H)、3.25 (t, 2H)、3.12 - 2.86 (m, 3H)、1.93 - 1.75 (m, 2H)。LC - MS (ESI) : $m/z = 421.2 [M + H]^+$ 。

【0178】

実施例20 : (S) - N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (4' - (ジメチルホスホリル) - 3 - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)エチル) - 1, 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド(化合物20)

50

【化105】



10

工程1: tert-ブチル(S)-2-(4-(4-(ジメチルホスホリル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)カルバメート(20B) 20A(0.200g、1.29mmol)、INT-2(0.502g、1.29mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体(0.105g、0.129mmol)、及び炭酸カリウム(0.534g、3.87mmol)を、1,4-ジオキサン(15mL)に溶解させ、水(3mL)を加え、次に、混合物を、3回、窒素置換に供し、4時間にわたって窒素雰囲気下で、90で反応させた。反応溶液を濃縮乾固させ、ジクロロメタンで溶解させ、混合物をろ過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA(v/v)=5:1)によって分離及び精製して、表題化合物20Bを白色の固体(0.420g、78.5%)として得た。LC-MS(ESI):m/z=417.2[M+H]⁺。

20

【0179】

工程2:(S)-2-アミノ-3-(4-(ジメチルホスホリル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパンニトリル4-メチルベンゼンスルホネート(20C)

20B(0.420g、1.01mmol)を、アセトニトリル(8mL)に溶解させ、次に、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.575g、3.03mmol)を加えた。添加の完了後、混合物を室温で16時間反応させ、次に、ろ過した。ろ過ケーキをアセトニトリル(2mL)で1回すすぎ、回転蒸発に供して、表題化合物20Cを白色の固体(0.500g、99.9%)として得て、それを次の反応に直接使用した。

30

【0180】

工程3:tert-ブチル(S)-2-(((S)-1-シアノ-2-(4-(ジメチルホスホリル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)カルバモイル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート(20D)

INT-3(0.148g、0.605mmol)を、ジクロロメタン(10mL)に溶解させ、次に、トリエチルアミン(0.124g、1.23mmol)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(0.230g、0.605mmol)を加えた。添加の完了後、混合物を、攪拌しながら室温で1時間反応させ、次に、20C(0.200g、0.41mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩反応させた。反応が完了した後、反応溶液を濃縮して、粗生成物20Dを得て、それを次の反応に直接使用した。LC-MS(ESI):m/z=542.2[M-H]⁻。

40

50

【0181】

工程4：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(4'-(ジメチルホスホリル)-3-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物20)

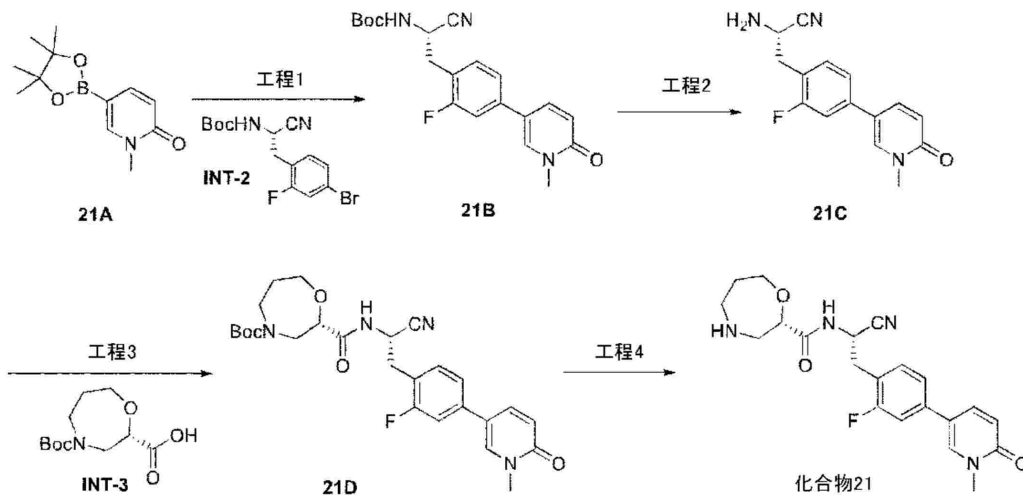
粗生成物20Dを、アセトニトリル(10mL)に溶解させ、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.234g、1.23mmol)を加えた。添加の完了後、混合物を室温で16時間反応させ、次に、濃縮乾固させた。酢酸エチル(25mL)を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整した。有機層を分離し、残っている水性層を酢酸エチル(25mL×2)で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール(v/v)=20:1)によって分離及び精製して、表題化合物20(60mg、2工程収率：33.1%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 7.83(d, 1H)、7.81(d, 1H)、7.69(dd, 2H)、7.41(d, 2H)、7.38-7.30(m, 2H)、5.18(dd, 1H)、4.20(dd, 1H)、4.09-3.98(m, 1H)、3.84-3.74(m, 1H)、3.41(dd, 1H)、3.31-3.17(m, 2H)、3.06-2.91(m, 3H)、1.96(s, 1H)、1.78(d, 6H)、1.38(dd, 1H)、1.22(dd, 1H)。LC-MS(ESI): $m/z = 444.3$ [M+H]⁺。

【0182】

実施例21：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物21)

【化106】



工程1：tert-ブチル(S)-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)カルバメート(21B)

反応剤21A(0.47g、2.0mmol)及びINT-2(0.69g、2.0mmol)を、1,4-ジオキサン(50mL)に溶解させ、次に、炭酸カリウム(0.83g、6.0mmol)及びPd(dppf)Cl₂(0.15g、0.2mmol)を加えた。混合物を窒素置換の保護下に置き、100℃で反応させた。TLC及びLC-MSは、少量の出発材料がまだ存在していたことを示した。反応溶液を濃縮し、回転蒸発に供し、次に、DCMに溶解させ、セライトに通して吸引によりろ過して取り出し、ろ液を回転蒸発に供し、カラム(EA/PE=0%~40%)に通して、表題化合物21Bを淡黄色の固体(0.50g、67.3%)として得た。LC-MS(ESI): $m/z = 3$

72.3 [M + H]⁺。

【0183】

工程2：(S)-2-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)プロパンニトリル(21C)

21B(0.5g, 1.35mmol)を、無水ギ酸(10ml)に溶解させた。混合物を50℃で0.5時間反応させた後、TLC検出は、基材の完全な反応を示した。ギ酸を、低温で回転蒸発によって除去し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、pHを8~10に調整した。得られた混合物をDCM(20ml×2)で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転蒸発に供し、カラム(DCM:CH₃OH=10:1)に通して、表題化合物21Cを淡黄色の液体(0.35g, 95.6%)として得た。LC-MS(ESI):m/z=272.3[M+H]⁺。

10

【0184】

工程3：tert-ブチル(S)-2-(((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート(21D)

INT-3(0.32g, 1.29mmol)、HATU(0.59g, 1.55mmol)、及びDIPEA(0.5ml)を、室温でジクロロメタン(30ml)に溶解させた。混合物を室温で10分間攪拌した後、21C(0.35g, 1.29mmol)を加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。TLC検出は、反応が完了したことを示した。水(10ml)を加えて、反応をクエンチし、反応溶液をジクロロメタン(15ml×2)で抽出した。有機相を組み合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー(PE:EA=1:1)によって精製して、表題化合物21D(0.4g, 62%)を得た。LC-MS(ESI):m/z=443.1[M-56+H]⁺。

20

【0185】

工程4：(S)-N-(((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物21)

21D(0.4g, 0.8mmol)を、無水ギ酸(10ml)に溶解させた。混合物を50℃で0.5時間攪拌した後、TLC検出は、基材の完全な反応を示した。ギ酸を、低温で回転蒸発によって除去し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、pHを8~10に調整した。得られた混合物をジクロロメタン(20ml×2)で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転蒸発に供し、カラム(DCM:CH₃OH=10:1)に通して、化合物21(0.2g, 62.7%)を得た。LC-MS(ESI):m/z=399.1[M+H]⁺。

30

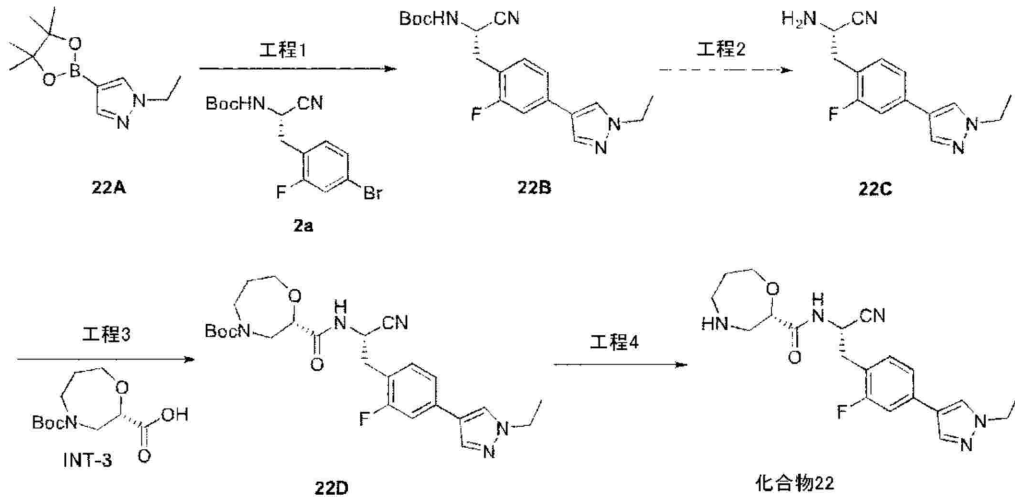
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.71-8.69(m, 1H)、8.22(s, 1H)、7.87-7.84(m, 1H)、7.48-7.37(m, 3H)、6.48-6.46(m, 1H)、5.03-4.99(m, 1H)、4.05-4.02(m, 1H)、3.90-3.84(m, 1H)、3.76-3.70(m, 1H)、3.50(s, 3H)、3.25-3.09(m, 4H)、2.86-2.80(m, 1H)、2.70-2.58(m, 2H)、1.80-1.71(m, 2H)。

40

【0186】

実施例22：(S)-N-(((S)-1-シアノ-2-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物22)

【化107】



10

工程1：(S)-tert-ブチル(1-シアノ-2-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルバメート(22B)

2a(0.32g、1.46mmol)を、DMF(10mL)に溶解させ、中間体1(0.5g、1.46mmol)、炭酸カリウム(0.61g、4.38mmol)、及び1,1'-ビスジフェニルホスフィノフェロセンパラジウムジクロリド(0.11g、0.15mmol)を加えた。添加の完了後、混合物を100で3時間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、飽和塩化ナトリウム水溶液(20mL)を加えた。得られた混合物をジクロロメタン(20mL×3)で抽出した。組み合わされた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA(v/v)=2:1)によって分離及び精製して、表題化合物22Bを無色の液体(0.44g、84.1%)として得た。LC-MS(ESI):m/z=359.1[M+H]⁺。

20

【0187】

工程2：(S)-2-アミノ-3-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル)プロパニトリル(22C)

22B(0.40g、1.12mmol)を、ギ酸(10mL)に溶解させ、添加の完了後、混合物を50で2時間反応させた。反応溶液を濃縮乾固させ、酢酸エチル(25mL)を加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整し、有機層を分離した。残っている水性層を酢酸エチル(25mL×2)で抽出した。組み合わされた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物22Cを無色の液体(0.29g、100%)として得て、それを次の反応に直接使用した。

30

【0188】

工程3：(S)-tert-ブチル2-(((S)-1-シアノ-2-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル)エチル)カルボモイル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート(22D)

22C(0.30g、1.16mmol)を、DMF(10mL)に溶解させ、次に、INT-3(0.28g、1.16mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.45g、3.48mmol)、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(0.66g、1.74mmol)を加えた。添加の完了後、混合物を室温で一晩反応させた。飽和塩化ナトリウム水溶液(30mL)を加えた。得られた混合物を酢酸エチル(25mL)で抽出し、有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液(25mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物22Dを淡黄色の固体(0.30g、53.3%)として得て、それを次の反応に直接使用した。LC-MS(ESI):m/z=430.1[M-57+H]⁺。

40

50

【0189】

工程4：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(4-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロフェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物22)

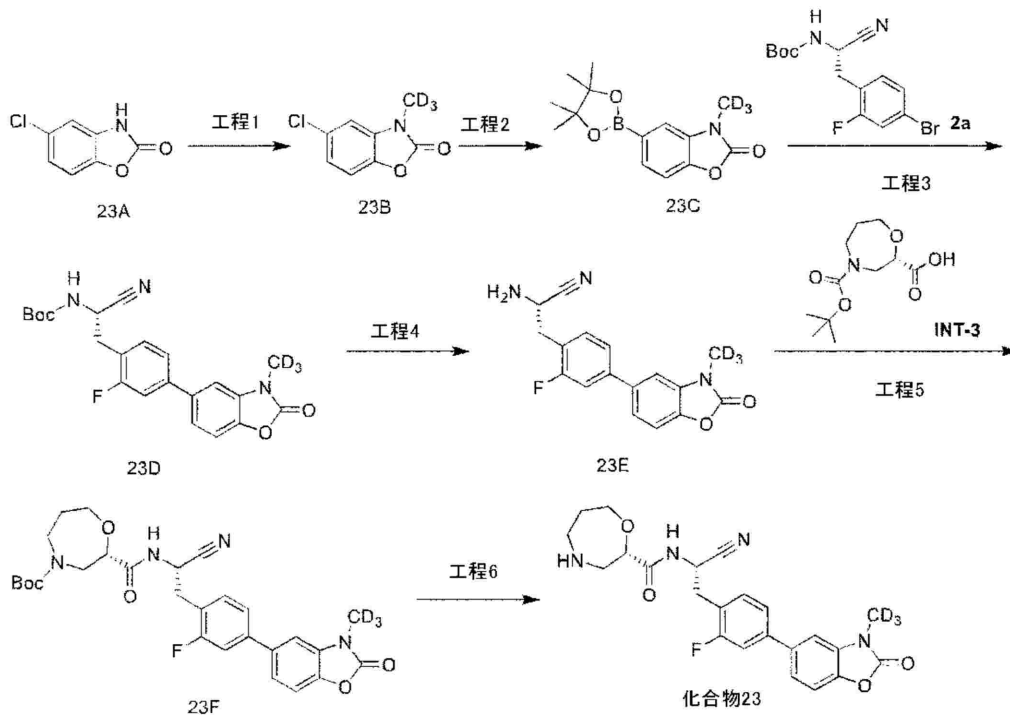
22D(0.15g、0.31mmol)を、ギ酸(2.0mL)に溶解させ、添加の完了後、混合物を35℃で4時間反応させた。反応溶液を濃縮乾固させ、酢酸エチル(25mL)を加えた。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整した。有機層を分離し、残っている水性層を酢酸エチル(25mL×2)で抽出した。組み合わされた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA(v/v)=1:2)によって分離及び精製して、表題化合物22(80mg、66.9%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) 9.43(s, 1H)、9.10-9.08(m, 1H)、8.27(s, 1H)、7.92(s, 1H)、7.44-7.31(m, 3H)、5.03-4.96(m, 1H)、4.51-4.48(m, 1H)、4.17-4.11(m, 2H)、3.96-3.90(m, 1H)、5.82-4.76(m, 1H)、3.47-3.43(m, 1H)、3.29-3.21(m, 2H)、3.16-3.07(m, 2H)、2.98-2.92(m, 1H)、2.12-1.96(m, 2H)、1.42-1.38(m, 3H)。LC-MS(ESI): m/z = 386.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0190】

実施例23：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(3-(メチル-d3)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物23)

【化108】



工程1：5-クロロ-3-(メチル-d3)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(23B)

23A(5g、29.49mmol)を、DMF(25mL)に溶解させ、次に、炭酸セシウム(10.57g、32.44mmol)及び重水素化ヨードメタン(4.28g、29.52mmol)を加えた。混合物を25℃で4時間反応させた。反応の完了後、反応溶液を水(60mL)に注ぎ、ろ過し、ろ過ケーキを収集し、ジクロロメタンで溶解

させ、飽和塩水で洗浄した。有機相を収集し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を濃縮して、化合物 23B を褐色の固体 (5.4 g、収率: 98.1%) として得た。LCMS $m/z = 187.0 [M+1]^+$

【0191】

工程 2: 3 - (メチル - d3) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3H) - オン (23C)

化合物 23B (5.4 g、28.94 mmol) を、1, 4 - ジオキサン (54 ml) に溶解させ、次に、ピナコールボラン (12.49 g、49.20 mmol)、酢酸カリウム (8.52 g、86.82 mmol)、酢酸パラジウム (652 mg、2.89 mmol)、及び X - Phos (2.73 g、5.79 mmol) を加えた。添加の完了後、混合物を 100 に温め、3 時間反応させた。反応の完了後、反応溶液をろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤: PE: EA (v/v) = 1:0 ~ 10:1) によって分離及び精製して、23C を白色の固体 (7.2 g、収率: 89.8%) として得た。LC-MS $m/z = 279.2 [M+1]^+$

【0192】

工程 3: tert - ブチル (S) - (1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (メチル - d3) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバメート (23D)

化合物 23C (2.0 g、7.19 mmol) を、1, 4 - ジオキサン (20 ml) 及び水 (4 ml) の混合溶媒に溶解させ、次に、2a (2.47 mg、7.19 mmol) を加えた。続いて、炭酸カリウム (2.98 g、21.57 mmol)、酢酸パラジウム (161 mg、0.72 mmol)、及び X - Phos (686 mg、1.44 mmol) を連続して加えた。添加の完了後、混合物を、3 回、窒素置換に供し、100 に温め、5 時間反応させた。反応の完了後、反応溶液を直接濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離剤: PE: EA (v/v) = 1:0 ~ 5:1) によって分離及び精製して、化合物 23D を白色の固体 (2.57 g、86.2%) として得た。LCMS $m/z = 415.3 [M+1]^+$

【0193】

工程 4: (S) - 2 - アミノ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (メチル - d3) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) フェニル) プロパンニトリル (23E)

化合物 23D (1 g、2.41 mmol) を、無水ギ酸 (10 ml) に溶解させ、混合物を 25 で 5 時間攪拌した。反応の完了後、反応溶液を、7 ~ 8 の pH になるまで、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100 ml) にゆっくりと注いだ。次に、得られた混合物をジクロロメタン (50 mL x 3) で抽出した。有機相を組み合わせ、飽和塩水 (30 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を濃縮して、化合物 23E を淡黄色の固体 (710 mg、93.5%) として得た。LCMS $m/z = 315.2 [M+1]^+$

【0194】

工程 5: tert - ブチル (S) - 2 - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (メチル - d3) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルボモイル) - 1, 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (23F)

窒素保護下で、化合物 23E (656 mg、2.07 mmol) を、DMF (7 ml) に溶解させ、次に、INT - 3 (510 mg、2.07 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (1.34 g、10.35 mmol)、及び 2 - (7 - アザベンゾトリアゾール) - 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 (1.18 g、3.10 mmol) を加えた。添加の完了後、混合物を 25 に温め、3 時間反応させた。反応の完了後、反応溶液を水 (20 ml) に注ぎ、次に、酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した。有機相を組み合わせ、飽和塩水 (40 mL x 3) で洗浄し、無水硫酸

10

20

30

40

50

ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を濃縮し、得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離剤：PE：EA（v/v）= 1：0～1：1）によって分離及び精製して、化合物23Fを黄色の固体（837mg、74.7%）として得た。LCMS $m/z = 486.3 [M - tBu + 1]^+$

【0195】

工程6：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(3-(メチル-d3)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド（化合物23）

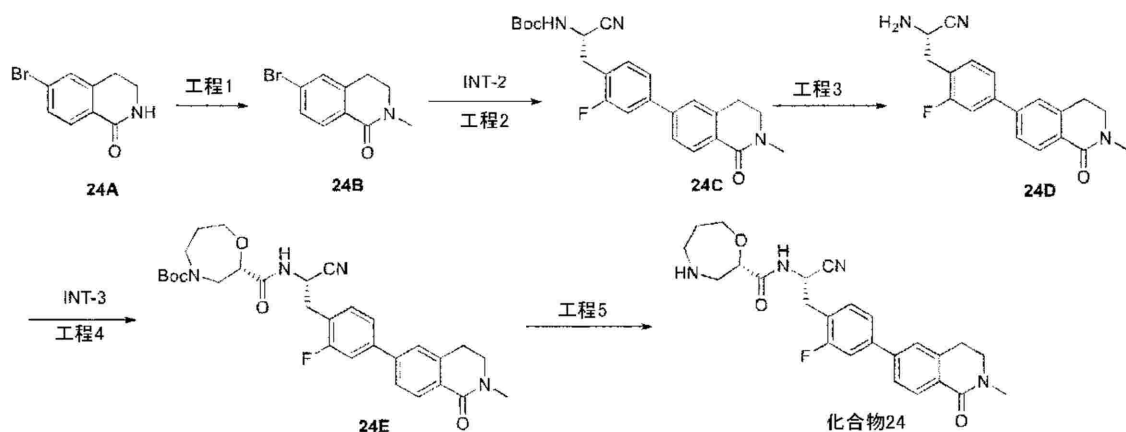
化合物23F（837mg、1.55mmol）を、無水ギ酸（3ml）に溶解させ、混合物を25で3時間撈拌した。反応の完了後、反応溶液を、7～8のpHになるまで飽和炭酸水素ナトリウム溶液（30ml）にゆっくりと注いだ。次に、得られた混合物をジクロロメタン（50ml×3）で抽出した。有機相を組み合わせ、飽和塩水（30ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を濃縮し、残渣を、分取液体クロマトグラフィーカラム（分取液体クロマトグラフィーのための条件：C18逆相分取カラム、移動相：0.1%のトリフルオロ酢酸を含有する脱イオン水（A）及び0.1%のトリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル（B）、グラジエント溶離、移動相B含量=5%～50%、溶離時間：15分、流量：12ml/分、及びカラム温度：30；及び保持時間：3.7分）によって分離及び精製して、化合物23（300mg、収率：43.8%）を得た。

1H NMR（400MHz、DMSO-d₆） 8.76（d, 1H）、7.65（d, J=1.8, 1H）、7.62-7.50（m, 2H）、7.49-7.42（m, 2H）、7.38（m, 1H）、5.05（m, 1H）、4.13（m, 1H）、3.99-3.82（m, 1H）、3.74（m, 1H）、3.65-3.52（m, 1H）、3.30（m, 2H）、3.16（m, 2H）、3.00-2.80（m, 1H）、2.74-2.58（m, 1H）、1.88-1.68（m, 2H）。LCMS $m/z = 442.1 [M + 1]^+$

【0196】

実施例24：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド（化合物24）

【化109】



工程1：6-プロモ-2-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン（24B）

24A（0.57g、2.5mmol）を、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド（20ml）に溶解させ、混合物を、窒素保護下で0に冷却した。水素化ナトリウム（0.12g、3.0mmol、60%wt）を少しずつ加えた。添加の後、得られた混合物を、20分間にわたってこのような条件下で反応させ、次に、ヨードメタン（0.51g、

3.6 mmol) を系に滴下して加えた。添加の後、混合物を室温で30分間反応させた。水(100 mL)を加えて、反応をクエンチし、得られた混合物を酢酸エチル(100 mL × 2)で抽出した。有機相を組み合わせ、飽和塩水(100 mL × 1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 6:1)によって分離して、目標化合物、すなわち、6-ブロモ-2-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オン(24B)を黄色の固体(0.48 g、収率:79%)として得た。

【0197】

工程2: tert-ブチル(S)-(1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)フェニル)エチル)カルバメート(24C)

10

24B(0.29 g、1.2 mmol)、INT-2(0.39 g、1.0 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(71 mg、0.1 mmol)、及び炭酸カリウム(0.28 g、2.0 mmol)を、1,4-ジオキサン(15 mL)及び水(3 mL)に連続して加え、系を、3回、窒素置換に供し、100 で2時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を室温に冷却し、水(50 mL)を加え、得られた水性相を酢酸エチル(50 mL × 2)で抽出した。組み合わせられた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 3:1~2:1)によって分離して、24Cを褐色の固体(0.35 g、収率:83%)として得た。LCMS m/z = 424.2 [M+1]⁺。

20

【0198】

工程3: (S)-2-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)フェニル)プロパンニトリル(24D)

24C(0.35 g、0.83 mmol)を、ギ酸(6.0 mL)に溶解させ、添加の完了後、混合物を50 で10分間反応させた。反応溶液を濃縮乾固させた。酢酸エチル(60 mL)を加え、次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチル(60 mL × 2)で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物24D(0.24 g、収率:89%)を得た。

30

【0199】

工程4: tert-ブチル(S)-2-(((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)フェニル)エチル)カルボモイル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート(24E)

24D(0.24 g、0.74 mmol)を、DMF(10 mL)に溶解させ、次に、INT-3(0.25 g、1.0 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.19 g、1.5 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(0.38 g、1 mmol)を加えた。添加の完了後、混合物を室温で1時間反応させた。水(30 mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチル(60 mL × 2)で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液(60 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 2:1~1:2)によって分離して、表題化合物24Eを淡黄色の固体(0.28 g、収率:69%)として得た。

40

【0200】

工程5: (S)-N-(((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(2-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物24)

24E(0.28 g、0.51 mmol)を、ギ酸(6.0 mL)に溶解させ、混合物

50

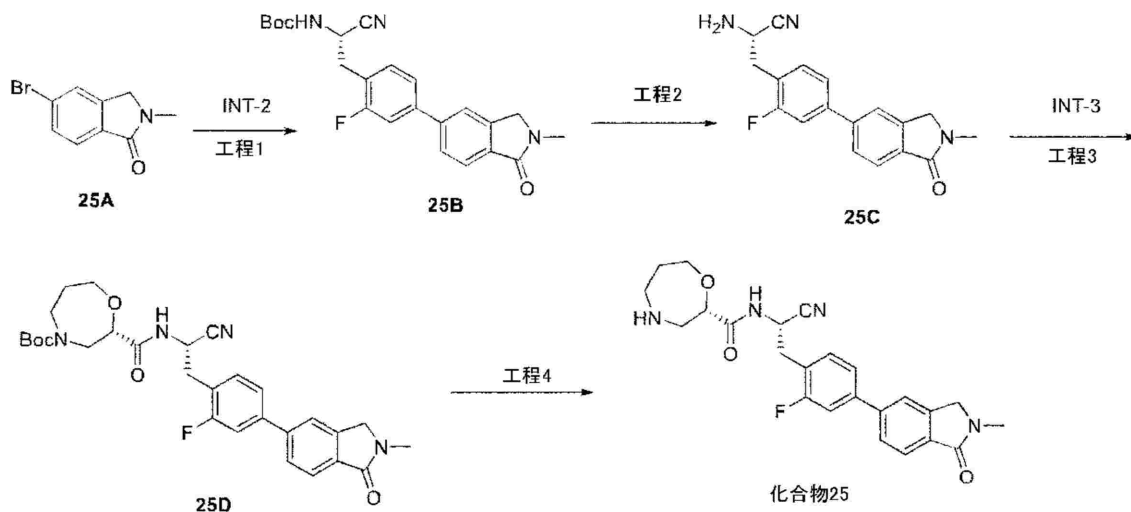
を50 で10分間反応させた。反応溶液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル(60 mL)を加えた。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整した。有機層を分離し、残っている水性層を酢酸エチル(60 mL × 5)で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール(v/v) = 10:1)によって分離及び精製して、化合物24(0.18 g、収率:78%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) 8.82 (d, 1H)、7.93 (d, 1H)、7.71 - 7.63 (m, 2H)、7.63 - 7.53 (m, 2H)、7.47 (t, 1H)、5.11 - 5.01 (m, 1H)、4.15 (dd, 1H)、3.94 - 3.84 (m, 1H)、3.80 - 3.70 (m, 1H)、3.58 (t, 2H)、3.37 - 3.16 (m, 4H)、3.08 - 3.01 (m, 4H)、3.00 - 2.90 (m, 1H)、2.89 - 2.65 (m, 2H)、1.88 - 1.74 (m, 2H)。LC-MS (ESI): $m/z = 451.3 [M+H]^+$ 。

【0201】

実施例25: (S)-N-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(2-メチル-1-オキソインドリン-5-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物25)

【化110】



工程1: tert-ブチル(S)-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(2-メチル-1-オキソインドリン-5-イル)フェニル)エチル)カルバメート(25B)
25A(0.27 g、1.2 mmol)、INT-2(0.36 g、0.92 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(71 mg、0.1 mmol)、及び炭酸カリウム(0.28 g、2.0 mmol)を、1,4-ジオキサン(15 mL)及び水(3 mL)に連続して加え、系を、3回、窒素置換に供し、100 で2時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を室温に冷却し、水(50 mL)を加え、得られた水性相を酢酸エチル(50 mL × 2)で抽出した。組み合わせられた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 3:1~2:1)によって分離して、25Bを褐色の固体(0.36 g、収率:95%)として得た。LCMS $m/z = 410.1 [M+1]^+$ 。

【0202】

工程2: (S)-2-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(2-メチル-1-オキソインドリン-5-イル)フェニル)プロパニトリル(25C)

25B(0.36 g、0.88 mmol)を、ギ酸(6.0 mL)に溶解させ、添加の完了後、混合物を50 で10分間反応させた。反応溶液を濃縮乾固させた。酢酸エチル

(60 mL)を加え、次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチル(60 mL × 2)で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物25C(0.28 g、収率：100%)を得た。LCMS $m/z = 310.1 [M+1]^+$

【0203】

工程3：tert-ブチル(S)-2-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(2-メチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート(25D)

25C(0.28 g、0.88 mmol)を、DMF(10 mL)に溶解させ、次に、INT-3(0.25 g、1.0 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.19 g、1.5 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(0.38 g、1 mmol)を加えた。添加の完了後、混合物を室温で1時間反応させた。飽和塩化ナトリウム水溶液(30 mL)を加え、得られた混合物を酢酸エチル(60 mL × 2)で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液(60 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA = 2:1 ~ 1:2)によって分離して、表題化合物25Dを淡黄色の固体(0.29 g、収率：60%)として得た。

【0204】

工程4：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(2-メチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物25)

25D(0.29 g、0.55 mmol)を、ギ酸(6.0 mL)に溶解させ、混合物を50 °Cで10分間反応させた。反応溶液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル(60 mL)を加えた。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整した。有機層を分離し、残っている水性層を酢酸エチル(60 mL × 5)で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール(v/v) = 10:1)によって分離及び精製して、化合物25(0.15 g、収率：64%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO- d_6) δ 8.84 (d, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.80 (dd, 1H)、7.73 (d, 1H)、7.64 - 7.55 (m, 2H)、7.48 (t, 1H)、5.07 (q, 1H)、4.51 (s, 2H)、4.16 (dd, 1H)、3.94 - 3.84 (m, 1H)、3.80 - 3.70 (m, 1H)、3.45 - 3.13 (m, 3H)、3.10 (s, 3H)、3.02 - 2.91 (m, 1H)、2.86 - 2.67 (m, 2H)、1.90 - 1.74 (m, 2H)。LC-MS $m/z = 437.2 [M+1]^+$

【0205】

実施例26：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物26)

10

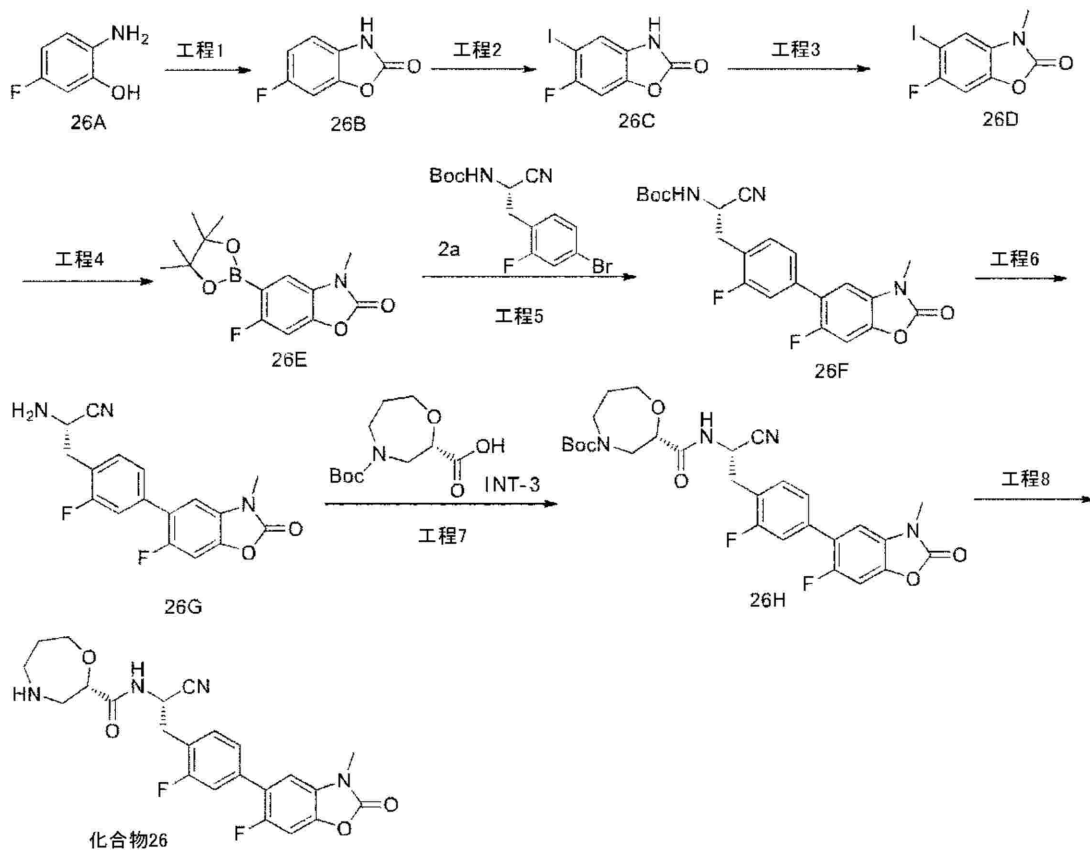
20

30

40

50

【化 1 1 1】



10

20

工程 1 : 6 - フルオロベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン (2 6 B)

26A (10 g、78.67 mmol) を、無水 DMF (130 mL) に溶解させ、DMF (100 mL) 中の N, N' - カルボニルジイミダゾール (15.31 g、94.40 mmol) の溶液を、氷浴下で滴下して加え、添加の後、混合物を 60 で 4 時間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、600 mL の水を加えた。得られた混合物を EA (100 mL × 4) で抽出した。有機層を組み合わせ、飽和塩水でバックフラッシュし、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v / v) = 3 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 26B (11 g、91%) を得た。LC - MS (ESI) : m / z = 154.1 [M + H]⁺。

30

【 0 2 0 6 】

工程 2 : 6 - フルオロ - 5 - ヨードベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン (2 6 C)

26B (3 g、19.59 mmol) を、硫酸 (40 mL) に溶解させ、N - ヨードスクシンイミド (5.29 g、23.51 mmol) を少しずつ加えた。混合物を 40 で一晩反応させた。反応溶液を室温に冷却し、500 mL の水に注ぎ、EA (50 mL × 5) で抽出した。有機層を組み合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200 mL) でバックフラッシュし、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v / v) = 4 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 26C (1.1 g、20%) を得た。LC - MS (ESI) : m / z = 280.0 [M + H]⁺。

40

【 0 2 0 7 】

工程 3 : 6 - フルオロ - 5 - ヨード - 3 - メチルベンゾ [d] オキサゾール - 2 (3 H) - オン (2 6 D)

26C (1 g、3.58 mmol) を、アセトニトリル (40 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (0.59 g、4.30 mmol) を加えた。混合物を 40 で 30 分間攪拌し

50

、室温にした。ヨードメタン (1.02 g、7.16 mmol) を滴下して加え、得られた混合物を室温で一晩反応させた。不溶物をろ過によって除去した。得られた混合物を EA (50 mL × 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、飽和塩水でバックフラッシュし、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v/v) = 5 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 26D (0.92 g、88%) を得た。LC-MS (ESI) : m/z = 294.0 [M+H]⁺。

【0208】

工程4 : 6-フルオロ-3-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(26E) 26D (0.92 g、3.14 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.96 g、3.77 mmol)、[1,1'-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.23 g、0.31 mmol)、及び酢酸カリウム (0.92 g、9.42 mmol) を、ジオキサソ (40 mL) に溶解させ、混合物を、5時間にわたって窒素保護下で、100 °C で反応させた。反応溶液を室温に冷却し、120 mL の水を加えた。得られた混合物を EA (30 mL × 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、飽和塩水でバックフラッシュし、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v/v) = 5 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 26E (0.52 g、56%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.25 (d, J = 4.5 Hz, 1H)、6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、3.41 (s, 3H)、1.37 (s, 12H)。

LC-MS (ESI) : m/z = 294.1 [M+H]⁺。

【0209】

工程5 : tert-ブチル(S)-(1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバメート(26F)

2a (0.62 g、1.81 mmol)、26E (0.53 g、1.81 mmol)、[1,1'-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.13 g、0.18 mmol)、及び炭酸カリウム (0.75 g、5.43 mmol) を、ジオキサソ (27 mL) 及び水 (3 mL) の混合溶媒に溶解させ、混合物を、5時間にわたって窒素保護下で、90 °C で反応させた。反応溶液を室温に冷却し、50 mL の水を加えた。得られた混合物を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム (20 mL) 及び飽和塩水 (20 mL) で連続して洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v/v) = 2 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 26F (0.6 g、77%) を得た。LC-MS (ESI) : m/z = 430.1 [M+H]⁺。

【0210】

工程6 : (S)-2-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)フェニル)プロパノンニトリル(26G)

26F (0.6 g、1.40 mmol) を、無水ギ酸 (3 mL) に溶解させ、混合物を 50 °C で 20 分間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、濃縮して、溶媒の大部分を除去した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) を残渣に加え、得られた混合物を EA (10 mL × 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール (v/v) = 97 : 3) によって分離及び精製して、表題化合物 26G (0.36 g、78%) を得た。LC-MS (ESI) : m/z = 330.0 [M+H]⁺。

【0211】

工程7 : tert-ブチル(S)-2-(((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)-1,4-オキサゼパン-4-カル

ボキシレート（化合物 26 H）

INT-3（0.26 g、1.06 mmol）を、DMF（5 mL）に溶解させ、次に、HATU（0.6 g、1.59 mmol）及びDIPEA（0.41 g、3.18 mmol）を窒素保護下で加えた。混合物を室温で20分間攪拌した後、26 G（0.35 g、1.06 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で1時間反応させた。反応溶液に、30 mLの水を加えた。得られた混合物をEA（15 mL × 5）で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール（v/v）= 97:3）によって分離及び精製して、表題化合物 26 H（0.33 g、56%）を得た。LC-MS（ESI）：m/z = 501.1 [M+H]⁺。

10

【0212】

工程 8：（S）-N-（（S）-1-シアノ-2-（2-フルオロ-4-（6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル）フェニル）エチル）-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド（化合物 26）

26 H（0.33 g、0.59 mmol）を、無水ギ酸（3 mL）に溶解させ、混合物を50 で1時間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、濃縮して、溶媒の大部分を除去した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液（25 mL）を残渣に加え、得られた混合物を、水性層中に生成物がほとんど残らなくなるまでEAで複数回抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール（v/v）= 10:1）によって分離及び精製して、化合物 26（120 mg、44%）を得た。

20

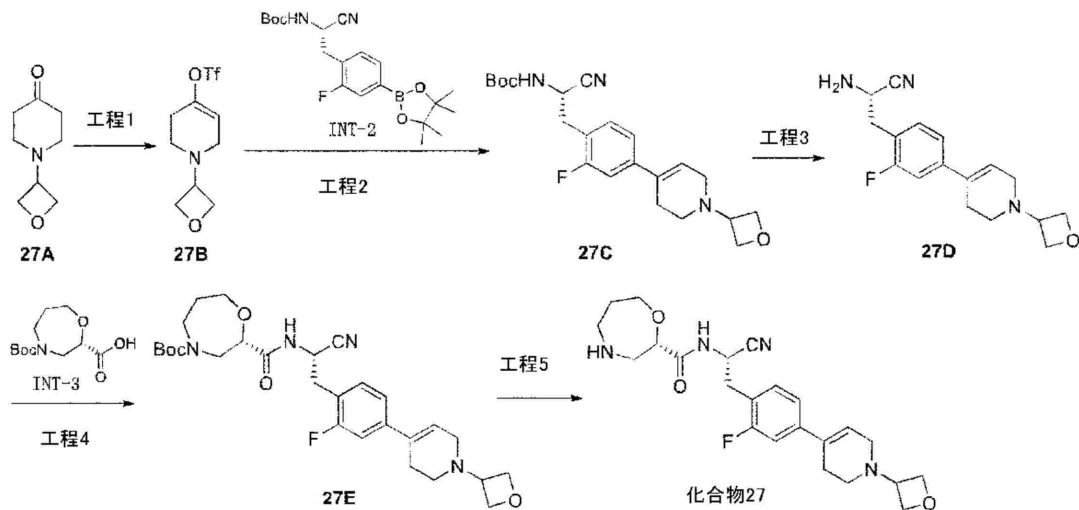
¹H NMR（400 MHz、CD₃OD） 7.47 - 7.22（m, 5H）、5.17（dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H）、4.13（dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H）、4.02 - 3.95（m, 1H）、3.79（m, 1H）、3.43（s, 3H）、3.38 - 3.34（m, 1H）、3.27 - 3.18（m, 2H）、2.99 - 2.91（m, 1H）、2.87 - 2.78（m, 1H）、2.67（dd, J = 14.4, 8.6 Hz, 1H）、2.22 - 2.15（m, 1H）、2.03（m, 1H）。LC-MS（ESI）：m/z = 457.1 [M+H]⁺。

【0213】

実施例 27：（S）-N-（（S）-1-シアノ-2-（2-フルオロ-4-（1-（オキサタン-3-イル）-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル）フェニル）エチル）-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド

30

【化112】



40

工程 1：1-（オキサタン-3-イル）-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート（27 B）

50

- 78 で、窒素保護下で、LDA (2.6 mL、5.2 mmol) を、THF (4.0 mL) 中の 27A (400 mg、2.6 mmol、国際公開第 2016/172496 A1 号パンフレットを参照して調製された) にゆっくりと滴下して加えた。攪拌を、この温度で 30 分間にわたって続け、次に、THF (2.0 mL) 中の N, N - ビス(トリフルオロメチルスルホニル)アニリン (1.40 g、3.9 mmol) の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を自然に室温に温め、1 時間反応させた。水 (5 mL) を加えて、反応をクエンチし、反応溶液を酢酸エチル (5 mL x 3) で抽出した。有機相を組み合わせ、水 (5 mL x 1) 及び飽和塩化ナトリウム (5 mL x 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 50 : 1 ~ 20 : 1) に供して、27B を淡黄色の液体 (240 mg、32.4%) として得た。LC-MS (ESI) : m/z = 288.1 [M+H]⁺。

10

【0214】

工程 2 : tert - ブチル - (S) - (1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) エチル) カルバメート (27C)

INT - 2 (200 mg、0.6 mmol)、27B (200 mg、0.7 mmol)、及び Pd(dppf)Cl₂ (44 mg、0.06 mmol)、及び炭酸ナトリウム (190 mg、1.8 mmol) を、室温で 1, 4 - ジオキサン (5 mL) 及び水 (1 mL) の混合溶媒に加え、混合物を、3 回、窒素置換に供し、60 に温め、2 時間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、回転蒸発に供し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 50 : 1 ~ 20 : 1) によって直接精製して、表題化合物 27C を黄色の固体 (180 mg、64%) として得た。LC-MS (ESI) : m/z = 402.2 [M+H]⁺。

20

【0215】

工程 3 : (S) - 2 - アミノ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) プロパンニトリル (27D)

27C (180 mg、0.4 mmol) を、室温で無水ギ酸 (3.0 mL) に加え、混合物を 50 に温め、20 分間反応させた。ギ酸の大部分を減圧下で除去し、飽和炭酸水素ナトリウムを加えて、溶液を塩基性 pH になるように中和した。得られた溶液をジクロロメタン (10 mL x 4) で抽出し、飽和塩化ナトリウム (5 mL x 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、化合物 27D の粗生成物を黄色の粘性の物質 (200 mg) として得た。LC-MS (ESI) : m/z = 302.2 [M+H]⁺。

30

【0216】

工程 4 : tert - ブチル - (S) - 2 - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) エチル) カルボモイル) - 1, 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (27E)

27D (200 mg) の粗生成物、INT - 3 (170 mg、0.7 mmol)、及び DIPEA (180 mg、1.4 mmol) を、室温でジクロロメタンに加え、次に、HATU (270 mg、0.7 mmol) を加え、攪拌を、室温で 1 時間にわたって続けた。反応溶液を回転蒸発に供し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 50 : 1 ~ 20 : 1) によって直接精製して、27E を黄色の固体 (200 mg、2 工程収率 : 94%) として得た。LC-MS (ESI) : m/z = 529.3 [M+H]⁺。

40

【0217】

工程 5 : (S) - N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (1 - (オキセタン - 3 - イル) - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) フェニル) エチル) - 1, 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 27)

27E (150 mg、0.3 mmol) を、室温で無水ギ酸 (3.0 mL) に加え、混

50

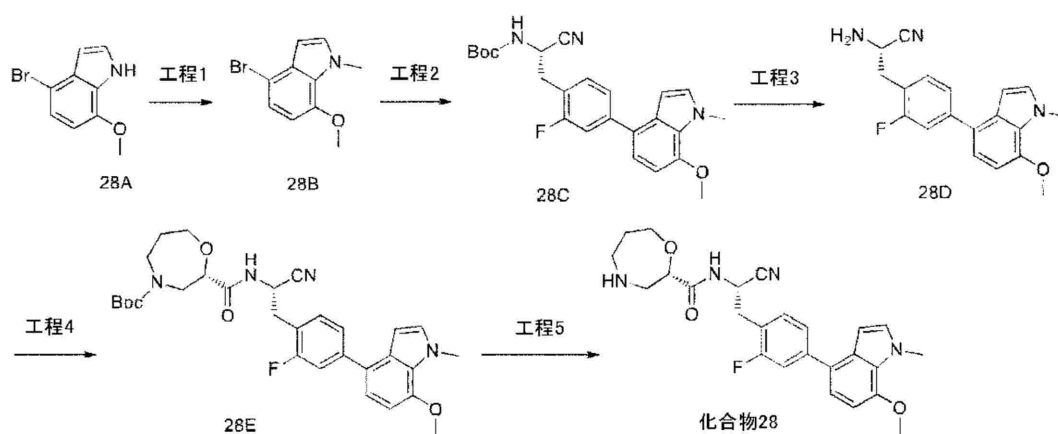
化合物を50 に温め、30分間反応させた。ギ酸の大部分を減圧下で除去し、飽和炭酸水素ナトリウムを加えて、溶液を塩基性pHになるように中和した。得られた溶液をジクロロメタン(10mL×4)で抽出し、飽和塩化ナトリウム(5mL×1)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、化合物27(40mg、33%)を得た。LC-MS(ESI): $m/z = 429.3 [M+H]^+$ 。

1H NMR(400MHz、 $CDCl_3$) 7.27-7.21(m, 2H)、7.18-7.15(m, 1H)、7.12-7.08(m, 1H)、6.12-6.10(m, 1H)、5.16-5.10(m, 1H)、4.74-4.68(m, 4H)、4.18-4.15(m, 1H)、4.05-3.99(m, 1H)、3.81-3.75(m, 1H)、3.68-3.63(m, 1H)、3.42-3.37(m, 1H)、3.22-3.14(m, 2H)、3.09-3.07(m, 2H)、3.01-2.92(m, 3H)、2.61-2.56(m, 4H)、1.95-1.92(m, 3H)。

【0218】

実施例28: (S)-N-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(7-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-4-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物28)

【化113】



工程1: 4-ブromo-7-メトキシ-1-メチル-1H-インドール(28B)

28A(0.50g、2.21mmol)を、アセトニトリル(5mL)に溶解させ、炭酸セシウム(1.44g、4.22mmol)及びヨードメタン(0.47g、3.31mmol)を加え、添加の完了後、混合物を室温で一晩反応させた。水(25mL)を加えた。得られた混合物を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA(v/v)=4:1)によって分離及び精製して、表題化合物28Bを白色の固体(0.50g、94.23%)として得た。LC-MS(ESI): $m/z = 240.1 [M+H]^+$ 。

【0219】

工程2: tert-ブチル(S)-((S)-2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロフェニル)-1-シアノエチル)カルバメート(28C)

28B(0.40g、1.02mmol)を、1,4-ジオキサン(10mL)及び水(0.4mL)に溶解させ、次に、INT-2(0.26g、1.22mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリドジクロロメタン錯体(0.17g、0.20mmol)、及び炭酸カリウム(0.28g、2.04mmol)を加えた。添加の完了後、混合物を90 に加熱し、窒素保護下で2時間反応させた。次に、反応溶液を室温で一晩反応させた。得られた反応混合物を濃縮乾固させ、飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加えた。得られた混合物を酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、

濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：EA（v/v）=4：1）によって分離及び精製して、表題化合物28Cを淡黄色の液体（0.24g、59.20%）として得た。LC-MS（ESI）：m/z = 398.1 [M+H]⁺。

【0220】

工程3：(S)-2-アミノ-3-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロフェニル)プロパンニトリル(28D)

28C（0.32g、0.81mmol）を、ギ酸（5mL）に溶解させ、添加の完了後、混合物を30℃で3時間反応させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整し、得られた混合物を酢酸エチル（25mL×3）で抽出した。組み合わされた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物28Dを無色の液体（0.24g、99.65%）として得て、それを次の反応に直接使用した。LC-MS（ESI）：m/z = 298.1 [M+H]⁺。

10

【0221】

工程4：tert-ブチル(S)-2-(((S)-2-(4-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-フルオロフェニル)-1-シアノエチル)カルバモイル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート(28E)

28D（0.24g、0.81mmol）を、ジクロロメタン（10mL）に溶解させ、次に、INT-3（0.26g、1.05mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（0.31g、2.43mmol）、及びN,N,N',N'-テトラメチル-0-(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（0.46g、1.22mmol）を加えた。添加の完了後、混合物を室温で一晩反応させた。飽和塩化ナトリウム水溶液（30mL）を加え、次に、得られた混合物を酢酸エチル（25mL）で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液（25mL×3）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（PE：EA（v/v）=4：1）によって分離及び精製して、表題化合物28Eを淡黄色の固体（0.25g、58.83%）として得た。LC-MS（ESI）：m/z = 469.2 [M-57+H]⁺。

20

【0222】

工程5：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(7-メトキシ-1-メチル-1H-インドール-4-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物28)

28E（0.32g、0.59mmol）を、ギ酸（2.0mL）に溶解させ、添加の完了後、混合物を35℃で4時間反応させた。反応溶液を濃縮乾固させ、酢酸エチル（25mL）を加えた。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pHを約8に調整した。有機層を分離し、残っている水性層を酢酸エチル（25mL×3）で抽出した。組み合わされた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール（v/v）=20：1）によって分離及び精製して、表題化合物28（30mg、14.72%）を得た。¹H NMR（400MHz、CDCl₃） 7.49-7.28（m, 3H）、7.04-6.88（m, 2H）、6.67（d, 1H）、6.54（d, 1H）、5.32-5.04（m, 1H）、4.12-4.05（m, 4H）、4.01-3.89（m, 4H）、3.75（m, 1H）、3.26（qd, 3H）、2.97-2.82（m, 3H）、1.90-1.68（m, 2H）。LC-MS（ESI）：m/z = 451.2 [M+H]⁺。

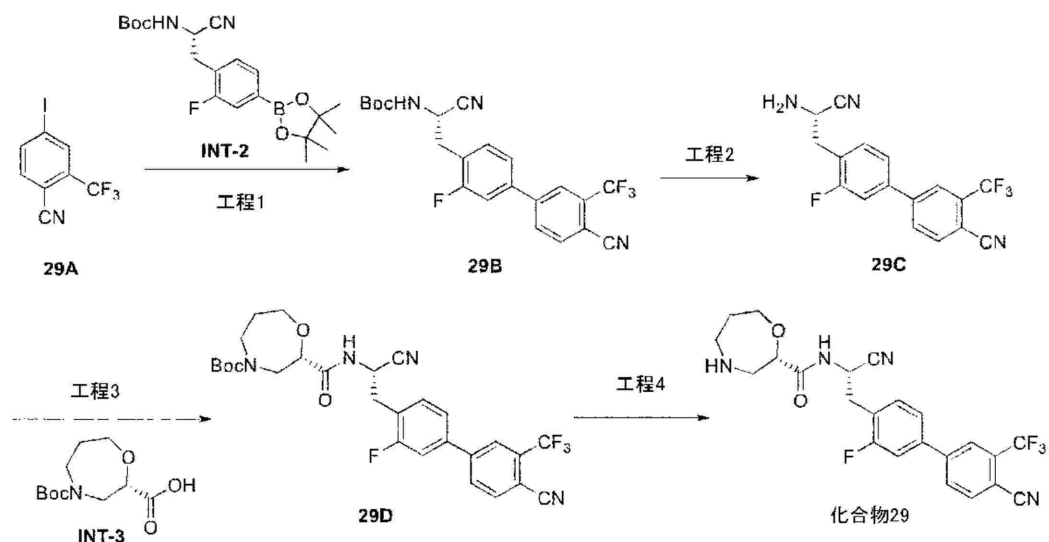
40

【0223】

実施例29：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(4'-シアノ-3-フルオロ-3'-トリフルオロメチル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物29)

50

【化 1 1 4】



10

工程 1 : tert - ブチル (S) - (1 - シアノ - 2 - (4 ' - シアノ - 3 - フルオロ - 3 ' - (トリフルオロメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル) カルバメート (2 9 B)

20

2 9 A (3 0 0 . 0 m g 、 1 . 0 0 m m o l) 、 I N T - 2 (4 7 0 . 0 m g 、 1 . 2 0 m m o l) 、 P d (d p p f) C l ₂ (1 6 0 . 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) 、 及び炭酸カリウム (2 8 0 . 0 m g 、 2 . 0 0 m m o l) を一口フラスコに加え、次に、1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 及び水 (0 . 4 m L) を加えた。混合物を、3 回、窒素置換に供し、次に、9 5 ° で 4 時間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、次に、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E : E A (v / v) = 2 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 2 9 B を白色の固体 (2 3 0 . 0 m g 、 5 3 . 1 %) として得た。L C - M S (E S I) : m / z = 3 7 7 . 1 [M - 5 7 + H] ⁺。

【 0 2 2 4】

工程 2 : (S) - 4 ' - (2 - アミノ - 2 - シアノエチル) - 3 ' - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル (2 9 C)

30

2 9 B (2 3 0 . 0 m g 、 0 . 5 3 m m o l) を、ギ酸 (5 m L) に溶解させ、混合物を 3 5 ° で 4 時間反応させた。反応系を、飽和炭酸カリウム溶液を用いて塩基性 pH に調整し、酢酸エチル (3 0 m L × 2) で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物 2 9 C を淡黄色の油 (1 8 0 . 0 m g 、 1 0 0 %) として得て、それを次の反応に直接使用した。L C - M S (E S I) : m / z = 3 3 4 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 2 2 5】

工程 3 : tert - ブチル (S) - 2 - (((S) - 1 - シアノ - 2 - (4 ' - シアノ - 3 - フルオロ - 3 ' - (トリフルオロメチル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル) カルバモイル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (2 9 D)

40

2 9 C (1 8 0 m g 、 0 . 5 4 m m o l) を、DMF (5 m L) に溶解させ、次に、I N T - 3 (1 6 0 m g 、 0 . 6 5 m m o l) 、 H A T U (2 5 0 m g 、 0 . 6 5 m m o l) 、 及び D I P E A (2 1 0 m g 、 1 . 6 2 m m o l) を加えた。添加の完了後、混合物を室温で一晩反応させた。水 (2 0 m L) を系に加えた。得られた混合物を酢酸エチル (3 0 m L × 2) で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E : E A (v / v) = 2 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 2 9 D を白色の固体 (2 8 0 m g 、 9 2 . 5 %) として得た。L C - M S (E S I) : m / z = 5 0 5 . 2 [M - 5 7 + H] ⁺。

【 0 2 2 6】

50

工程4：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(4'-シアノ-3-フルオロ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物29)

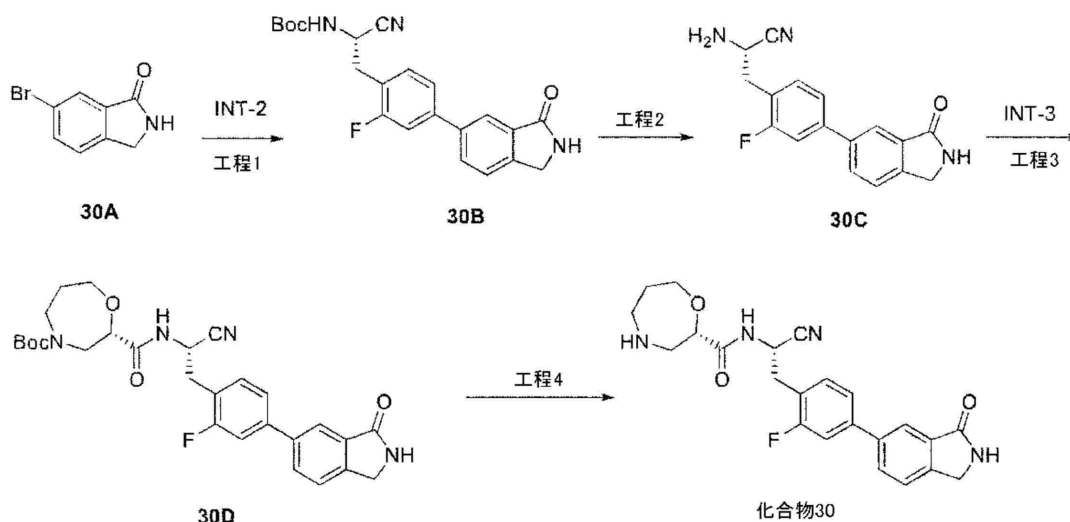
29D(280mg、0.50mmol)を、ギ酸(5mL)に溶解させ、混合物を35で4時間反応させた。反応系を、飽和炭酸カリウム溶液を用いて塩基性pHに調整し、酢酸エチル(30mL×2)で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール(v/v)=30:1)によって分離及び精製して、表題化合物29(100.0mg、43.4%)を得た。

¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 7.96-7.92(m, 2H)、7.85(dd, 1H)、7.49(t, 1H)、7.40(dd, 1H)、7.35(dd, 1H)、5.23-5.17(m, 1H)、4.09(q, 1H)、4.05-4.00(m, 1H)、3.80-3.74(m, 1H)、3.30(dd, 1H)、3.29-3.20(m, 2H)、2.98-2.86(m, 3H)、1.93-1.80(m, 2H)、1.61-1.50(m, 2H)。LC-MS(ESI): m/z = 461.2[M+H]⁺。

【0227】

実施例30：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(3-オキソイソインドリン-5-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物30)

【化115】



工程1：tert-ブチル(S)-((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(3-オキソイソインドリン-5-イル)フェニル)エチル)カルバメート(30B)

30A(0.20g、0.95mmol)、INT-2(0.31g、0.79mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.12g、0.16mmol)、及び炭酸カリウム(0.22g、1.58mmol)を、1,4-ジオキサン(20mL)及び水(4mL)に連続して加え、系を、3回、窒素置換に供し、100で2.5時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を室温に冷却し、水(40mL)を加え、得られた水性相を酢酸エチル(60mL×3)で抽出した。組み合わせられた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA(v/v)=3:1~2:1)によって分離して、30B(0.26g、収率：83%)を得た。LCMS m/z = 396.1[M+H]⁺。

【0228】

工程2：(S)-2-アミノ-3-(2-フルオロ-4-(3-オキソイソインドリン-

5 - イル) フェニル) プロパンニトリル (30C)

30B (0.26 g, 0.66 mmol) を、ギ酸 (5.0 mL) に溶解させ、添加の完了後、混合物を 50 で 10 分間反応させた。反応溶液を濃縮乾固させた。酢酸エチル (60 mL) を加え、次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pH を約 8 に調整した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチル (60 mL × 3) で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物 30C (0.15 g、収率：77%) を得た。LCMS $m/z = 296.1 [M+H]^+$ 。

【0229】

工程 3: tert-ブチル(S)-2-(((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(3-オキソイソインドリン-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート (30D)

10

30C (0.15 g, 0.51 mmol) を、N, N'-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解させ、次に、INT-3 (0.13 g, 0.51 mmol)、トリエチルアミン (0.1 g, 1 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 (0.23 g, 0.61 mmol) を加えた。添加の完了後、混合物を室温で 1 時間反応させた。飽和塩化ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチル (60 mL × 3) で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液 (60 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA (v/v) = 2:1 ~ 1:5) によって分離して、表題化合物 30D (0.14 g、収率：53%) を得た。

20

【0230】

工程 4: (S)-N-(((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(3-オキソイソインドリン-5-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド (化合物 30)

30D (0.14 g, 0.27 mmol) を、ギ酸 (6.0 mL) に溶解させ、混合物を 50 で 10 分間反応させた。反応溶液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (60 mL) を加えた。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pH を約 8 に調整した。有機層を分離し、残っている水性層をジクロロメタン (60 mL × 5) で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール (v/v) = 4:1) によって分離及び精製して、化合物 30 (48 mg、収率：42%) を得た。

30

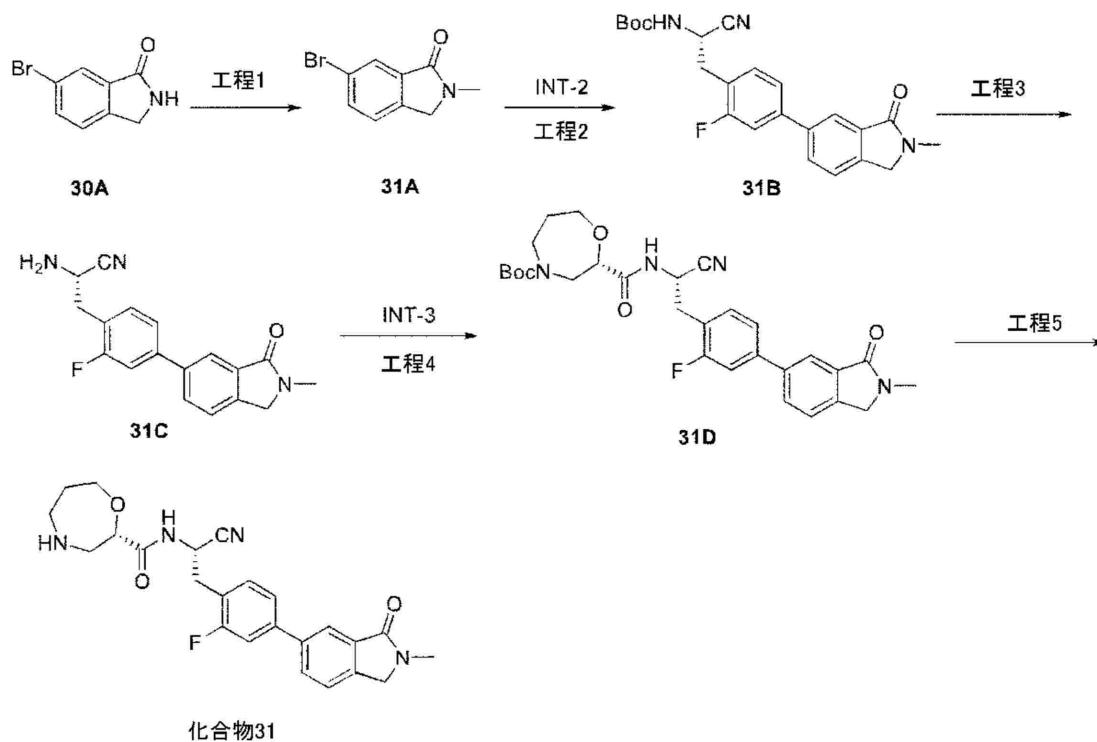
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) 8.93 (d, 1H)、8.62 (s, 1H)、7.98 - 7.92 (m, 2H)、7.71 - 7.55 (m, 3H)、7.47 (t, 1H)、5.06 (q, 1H)、4.42 (s, 2H)、4.27 (dd, 1H)、3.95 - 3.90 (m, 1H)、3.80 - 3.72 (m, 1H)、3.28 - 3.15 (m, 3H)、3.12 - 3.02 (m, 1H)、2.95 - 2.87 (m, 1H)、2.81 (dd, 1H)、1.94 - 1.84 (m, 2H)。LC-MS $m/z = 423.2 [M+H]^+$ 。

【0231】

40

実施例 31: (S)-N-(((S)-1-シアノ-2-(2-フルオロ-4-(2-メチル-3-オキソイソインドリン-5-イル)フェニル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド (化合物 31)

【化 1 1 6】



10

20

工程 1 : 6 - ブロモ - 2 - メチルイソインドリン - 1 - オン (3 1 A)

30A (0.49 g, 2.3 mmol) を、乾燥 N,N - ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解させ、混合物を、窒素保護下で 0 に冷却した。水素化ナトリウム (0.14 g, 3.45 mmol, 60% wt) を少しずつ加えた。添加の後、得られた混合物を、20 分間にわたってこのような条件下で反応させ、次に、ヨードメタン (0.49 g, 3.45 mmol) を系に滴下して加えた。添加の後、混合物を室温で 30 分間反応させた。水 (100 mL) を加えて、反応をクエンチし、得られた混合物を酢酸エチル (100 mL × 2) で抽出した。有機相を組み合わせ、飽和塩水 (100 mL × 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA = 6 : 1) によって分離して、目標化合物 31A (0.37 g、収率 : 71%) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (d, 1H)、7.64 (dd, 1H)、7.31 (d, 1H)、4.33 (s, 2H)、3.20 (s, 3H)。

【 0 2 3 2 】

工程 2 : tert - ブチル (S) - (1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - メチル - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバメート (3 1 B)

31A (0.18 g, 0.8 mmol)、INT-2 (0.29 g, 0.74 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.11 g, 0.15 mmol)、及び炭酸カリウム (0.2 g, 1.48 mmol) を、1,4 - ジオキサン (20 mL) 及び水 (4 mL) に連続して加え、系を、3 回、窒素置換に供し、100 で 2 時間反応させた。反応が完了した後、反応溶液を室温に冷却し、水 (40 mL) を加え、得られた水性相を酢酸エチル (60 mL × 3) で抽出した。組み合わせられた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v/v) = 3 : 1 ~ 1 : 1) によって分離して、31B (0.27 g、収率 : 89%) を得た。LCMS m/z = 432.1 [M + Na]⁺。

40

【 0 2 3 3 】

工程 3 : (S) - 2 - アミノ - 3 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - メチル - 3 - オキソイソ

50

インドリン - 5 - イル) フェニル) プロパンニトリル (3 1 C)

3 1 B (0 . 2 7 g 、 0 . 6 6 m m o l) を、ギ酸 (6 . 0 m L) に溶解させ、添加の完了後、混合物を 5 0 で 1 0 分間反応させた。反応溶液を濃縮乾固させた。酢酸エチル (6 0 m L) を加え、次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pH を約 8 に調整した。有機層を分離し、水性相を酢酸エチル (6 0 m L × 3) で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、表題化合物 3 1 C (0 . 1 6 g 、 収率 : 7 8 %) を得た。LCMS $m/z = 310.2 [M+H]^+$ 。

【 0 2 3 4 】

工程 4 : tert - ブチル (S) - 2 - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - メチル - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (3 1 D)

10

3 1 C (0 . 1 6 g 、 0 . 5 2 m m o l) を、N , N ' - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) に溶解させ、次に、INT - 3 (0 . 1 3 g 、 0 . 5 2 m m o l) 、トリエチルアミン (0 . 1 g 、 1 m m o l) 、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 (0 . 2 4 g 、 0 . 6 2 m m o l) を加えた。添加の完了後、混合物を室温で 1 時間反応させた。飽和塩化ナトリウム水溶液 (3 0 m L) を加え、得られた混合物を酢酸エチル (6 0 m L × 3) で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液 (6 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v / v) = 2 : 1 ~ 1 : 3) によって分離して、表題化合物 3 1 D (0 . 2 1 g 、 収率 : 7 5 %) を得た。LCMS $m/z = 559.2 [M+Na]^+$ 。

20

【 0 2 3 5 】

工程 5 : (S) - N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - メチル - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) フェニル) エチル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 3 1)

3 1 D (0 . 2 1 g 、 0 . 3 9 m m o l) を、ギ酸 (6 . 0 m L) に溶解させ、混合物を 5 0 で 1 0 分間反応させた。反応溶液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (6 0 m L) を加えた。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を滴下して加えて、pH を約 8 に調整した。有機層を分離し、残っている水性層をジクロロメタン (6 0 m L × 5) で抽出した。組み合わせられた有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール (v / v) = 1 0 : 1) によって分離及び精製して、化合物 3 1 (1 0 0 m g 、 収率 : 5 9 %) を得た。

30

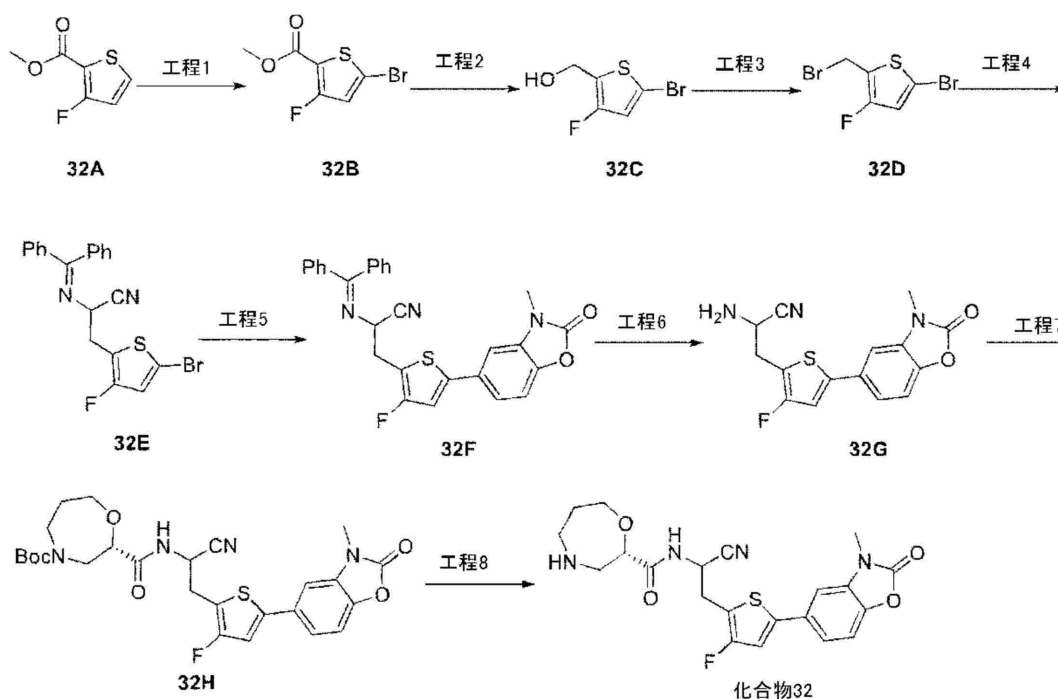
1H NMR (4 0 0 M H z 、 DMSO - d_6) 8 . 8 5 (d , 1 H) 、 7 . 9 4 - 7 . 9 0 (m , 2 H) 、 7 . 6 8 (d , 1 H) 、 7 . 6 5 - 7 . 5 6 (m , 2 H) 、 7 . 4 6 (t , 1 H) 、 5 . 1 1 - 5 . 0 1 (m , 1 H) 、 4 . 5 1 (s , 2 H) 、 4 . 1 8 (dd , 1 H) 、 3 . 9 4 - 3 . 8 4 (m , 1 H) 、 3 . 7 9 - 3 . 7 0 (m , 1 H) 、 3 . 2 6 - 3 . 1 4 (m , 3 H) 、 3 . 1 0 (s , 3 H) 、 3 . 0 2 - 2 . 9 2 (m , 1 H) 、 2 . 8 7 - 2 . 6 9 (m , 2 H) 、 1 . 9 0 - 1 . 7 7 (m , 2 H) 。 LC - MS $m/z = 437.2 [M+H]^+$ 。

【 0 2 3 6 】

40

実施例 3 2 : (2 S) - N - (1 - シアノ - 2 - (3 - フルオロ - 5 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル) エチル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 3 2)

【化 1 1 7】



10

20

工程 1 : メチル 5 - ブロモ - 3 - フルオロチオフェン - 2 - カルボキシレート (3 2 B)
 室温で、3 2 A (1 5 g、9 3 . 7 m m o l) を、クロロホルム (2 0 0 m L) に溶解させ、臭素 (1 2 0 g、7 5 0 m m o l) を加え、混合物を 8 0 に加熱し、3 時間反応させた。反応溶液を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液 (5 0 0 m L) に注ぎ、有機相を濃縮乾固させ、残渣を、分取クロマトグラフィーによって分離及び精製して、表題化合物 3 2 B (1 0 g、収率 : 4 5 %) を得た。

【 0 2 3 7】

工程 2 : (5 - ブロモ - 3 - フルオロチオフェン - 2 - イル) メタノール (3 2 C)
 室温で、3 2 B (5 g、2 0 . 9 m m o l) を、ジクロロメタン (1 2 0 m L) に溶解させ、次に、水素化ジイソブチルアルミニウム (4 2 m L、6 2 . 8 m m o l) を滴下して加えた。混合物を室温で 3 時間反応させ、水 (1 0 0 m L) を加えた。得られた混合物をろ過し、有機相を濃縮乾固させて、表題化合物 3 2 C (4 g、収率 : 9 0 %) を得た。

30

【 0 2 3 8】

工程 3 : 5 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) - 3 - フルオロチオフェン (3 2 D)
 室温で、3 2 C (4 g、1 9 . 0 m m o l) を、ジクロロメタン (6 0 m L) に溶解させ、四臭化炭素 (7 . 5 g、2 2 . 7 m m o l) 及びトリフェニルホスフィン (7 . 5 g、2 8 . 4 m m o l) を加えた。混合物を室温で 2 時間反応させ、反応溶液を濃縮乾固させ、残渣を、カラムクロマトグラフィー (P E : E A (v : v) = 2 0 : 1 ~ 1 0 : 1) によって直接精製して、表題化合物 3 2 D (4 g、収率 : 7 7 %) を得た。

40

【 0 2 3 9】

工程 4 : 3 - (5 - ブロモ - 3 - フルオロチオフェン - 2 - イル) - 2 - ((ジフェニルメチレン) アミノ) プロパンニトリル (3 2 E)
 室温で、3 2 D (2 g、7 . 3 m m o l) を、ジクロロメタン (4 0 m L) 及び水 (4 m L) に溶解させ、水酸化ナトリウム (0 . 5 g、1 3 . 1 m m o l) 及びベンジルトリメチルアンモニウムクロリド (1 4 0 m g、0 . 7 3 m m o l) を加え、混合物を室温で 1 6 時間反応させた。反応溶液を水 (5 0 m L x 1) で洗浄し、有機相を濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (P E : E A (v : v) = 2 0 : 1 ~ 1 0 : 1) によって直接精製して、表題化合物 3 2 E (1 . 2 g、収率 : 4 0 %) を得た。LC - MS (ESI) : m / z = 4 1 3 . 1 [M + H] ⁺。

50

【0240】

工程5：2 - ((ジフェニルメチレン) アミノ) - 3 - (3 - フルオロ - 5 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル) プロパンニトリル (3 2 F)

室温で、3 2 E (1 . 2 g、2 . 9 mmol) を、ジオキサン (3 0 mL) 及び水 (3 mL) に溶解させ、1 A (1 g、3 . 5 mmol)、炭酸カリウム (1 g、7 . 3 mmol)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルピフェニル (0 . 2 8 g、0 . 6 mmol)、及び酢酸パラジウム (0 . 0 6 5 g、0 . 2 9 mmol) を連続して加えた。混合物を 1 0 0 で 3 時間反応させ、反応溶液を、カラムクロマトグラフィー (PE : EA (v : v) = 5 : 1 ~ 1 : 1) による精製のためにシリカゲルとともに直接攪拌して、表題化合物 3 2 F (1 . 4 g、収率 : 7 0 %) を得た。LC - MS (ESI) : m / z = 4 8 2 . 1 [M + H] ⁺。

10

【0241】

工程6：2 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 5 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル) プロパンニトリル (3 2 G)

室温で、3 2 F (1 . 4 g、2 . 9 mmol) を、テトラヒドロフラン (2 0 mL) に溶解させ、1 N の塩酸 (4 0 mL) を加え、混合物を室温で 1 時間反応させた。反応溶液を酢酸エチル (5 0 mL × 1) で抽出して、不純物を除去し、次に、水性相を、炭酸カリウムを用いて 8 ~ 9 の pH に調整し、生成物のために酢酸エチル (5 0 mL × 2) で抽出した。有機相を濃縮して、表題化合物 3 2 G (0 . 4 5 g、収率 : 4 9 %) を得た。LC - MS (ESI) : m / z = 3 1 8 . 1 [M + H] ⁺。

20

【0242】

工程7：(2 S) - tert - ブチル - 2 - ((1 - シアノ - 2 - (3 - フルオロ - 5 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル) エチル) カルバモイル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (3 2 H)

室温で、3 2 G (0 . 4 5 g、1 . 4 mmol) を、N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 mL) に溶解させ、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 . 6 g、1 . 6 mmol)、INT - 3 (0 . 4 g、1 . 7 mmol)、及びジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 g、3 . 6 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間反応させた。反応溶液を水 (2 0 0 mL) に注ぎ、次に、酢酸エチル (1 0 0 mL × 2) で抽出した。有機相を濃縮乾固させて、表題化合物 3 2 H (0 . 4 g、収率 : 5 2 %) を得た。LC - MS (ESI) : m / z = 5 4 5 . 2 [M + H] ⁺

30

【0243】

工程8：(2 S) - N - (1 - シアノ - 2 - (3 - フルオロ - 5 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) チオフェン - 2 - イル) エチル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 3 2)

室温で、化合物 3 2 G (0 . 4 g、0 . 7 3 mmol) を、アセトニトリル (2 0 mL) に溶解させ、p - トルエンスルホン酸 (0 . 5 g、3 . 0 mmol) を加えた。混合物を 5 0 で 1 時間反応させ、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 0 0 mL) に注ぎ、次に、酢酸エチル (1 0 0 mL × 2) で抽出した。有機相を濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH (v : v) = 5 0 : 1 ~ 2 0 : 1) によって精製して、化合物 3 2 (0 . 2 4 g、7 0 %) を得た。

40

¹H NMR (4 0 0 MHz、CDCl₃) 7 . 3 3 - 7 . 2 9 (s , 1 H)、7 . 2 1 - 7 . 1 9 (m , 1 H)、7 . 0 7 - 7 . 0 3 (m , 1 H)、7 . 0 0 (s , 1 H)、5 . 1 8 - 5 . 1 3 (m , 1 H)、4 . 1 4 - 4 . 0 0 (m , 2 H)、3 . 8 1 - 3 . 7 1 (m , 1 H)、3 . 4 1 (s , 3 H)、3 . 3 6 - 3 . 2 3 (m , 3 H)、3 . 0 4 - 2 . 9 0 (m , 3 H)、1 . 9 1 - 1 . 8 1 (m , 2 H)。LC - MS (ESI) : m / z

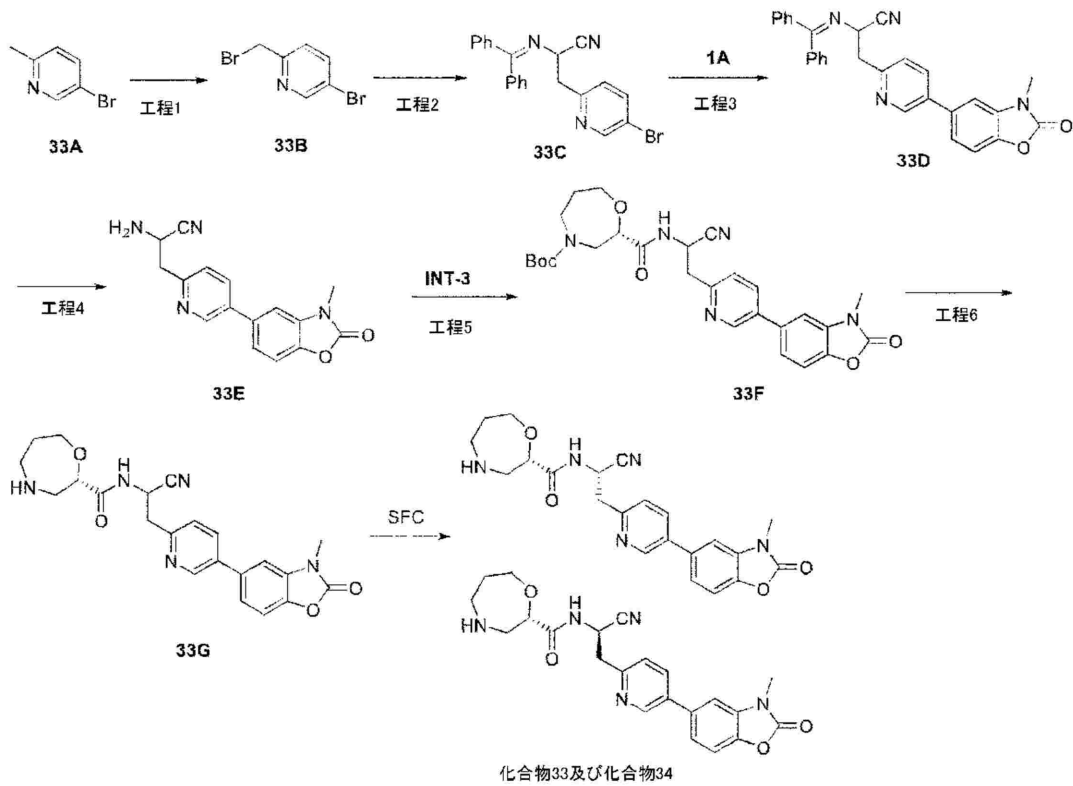
50

= 445.1 [M + H]⁺.

【0244】

実施例33及び実施例34：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(5-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド及び(S)-N-((R)-1-シアノ-2-(5-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物33及び化合物34)

【化118】



10

20

30

工程1：5-ブロモ-2-(ブロモメチル)ピリジン(33B)

2-メチル-5-ブロモピリジン33A(5g、29.07mmol)を、四塩化炭素(50mL)に溶解させ、N-ブロモスクシンイミド(5.43g、30.52mmol)及びアゾジイソブチロニトリル(1.19g、7.27mmol)を加え、混合物を90℃で2.5時間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA(v/v)=10:1)によって分離及び精製して、表題化合物33B(4.42g、61%)を得た。LC-MS(ESI):m/z=251.9[M+H]⁺。

【0245】

工程2：3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-2-((ジフェニルメチレン)アミノ)プロパニトリル(33C)

33B(4.42g、17.54mmol)及びN-(ジフェニルメチレン)アミノアセトニトリル(3.86g、17.54mmol)を、ジクロロメタン(50mL)に溶解させ、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド(0.33g、1.75mmol)を加えた。水酸化ナトリウム(1.40g、35.08mmol)の水溶液(5mL)を激しく攪拌しながら加え、混合物を室温で一晩反応させた。水(100mL)を加えた。得られた混合物をジクロロメタン(30mL×3)で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA(v/v)=10:1)によって分離及び精製して、表題化合物33C(

40

50

5.20 g、76%)を得た。LC-MS (ESI): $m/z = 390.0 [M+H]^+$ 。
【0246】

工程3: 2-(ジフェニルメチレン)アミノ)-3-(5-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)プロパンニトリル(33D)

33C(1.73 g、4.43 mmol)、1A(1.34 g、4.87 mmol)、[1,1'-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド(0.33 g、0.44 mmol)、及び炭酸カリウム(1.22 g、8.86 mmol)を、ジオキサソ(50 mL)及び水(5 mL)の混合溶媒に溶解させ、混合物を、5時間にわたって窒素保護下で、90°Cで反応させた。反応溶液を室温に冷却し、200 mLの水を加えた。得られた混合物を酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。有機層を組み合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム(50 mL)及び飽和塩水(50 mL)で連続して洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EA(v/v)=3:1)によって分離及び精製して、表題化合物33D(2.03 g、68.92%)を得た。LC-MS (ESI): $m/z = 459.1 [M+H]^+$ 。

10

【0247】

工程4: 2-アミノ-3-(5-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)プロパンニトリル(33E)

33D(1.02 g、2.19 mmol)を、テトラヒドロフラン(50 mL)及び水(5 mL)に溶解させ、2.5 mLの1 MのHCl水溶液を滴下して加え、添加の後、混合物を室温で5時間反応させた。反応溶液をエーテル(15 mL×3)で抽出し、得られた有機層を廃棄した。水性層を、2 MのNaOH水溶液を用いて約12のpHに調整し、次に、DCM(20 mL×3)で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、表題化合物33E(粗生成物、580 mg)を得て、それを、さらに精製せずに次の反応に直接使用した。LC-MS (ESI): $m/z = 295.0 [M+H]^+$ 。

20

【0248】

工程5: tert-ブチル(2S)-2-((1-シアノ-2-(5-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)エチル)カルバモイル)-1,4-オキサゼパン-4-カルボキシレート(33F)

33E(0.4 g、1.36 mmol)を、ジクロロメタン(10 mL)に溶解させ、DIPEA(0.34 mg、2.64 mmol)、HATU(0.55 mg、1.45 mmol)、及び中間体INT-3(0.36 g、1.5 mmol)を連続して加え、混合物を室温で1時間反応させた。TLC検出が、完全な反応を示した後、水(20 mL)を、層形成のために反応溶液に注いだ。有機相を、水(20 mL)及び飽和塩水で連続して洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色の油状の粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH(v/v)=96:4)によって精製して、33Fを白色の固体(0.4 g、収率:56.4%)として得た。LC-MS (ESI): $m/z = 522.2 [M+H]^+$ 。

30

【0249】

工程6: (2S)-N-(1-シアノ-2-(5-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(33G)

化合物33F(0.3 g、0.58 mmol)を、ジクロロメタン(10 mL)に溶解させ、TMSOTf(0.19 g、0.87 mmol)を加えた。氷浴下で、2,6-ルチジン(0.12 g、1.16 mmol)を滴下して加え、滴下添加の後、混合物を室温に温め、1時間反応させた。反応溶液を30 mLの飽和塩化アンモニウム溶液に注ぎ、得られた混合物をジクロロメタン(20 mL×3)で抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、淡黄色の油状の粗生成物を得て、それを、フラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH=95:5、v/v

40

50

v) によって精製及び分離して、化合物 33G (0.14 g) を得た。

【0250】

化合物 33G を、SFC キラル分取分離に供して、ピーク 1 (40 mg、 $ee\% = 100\%$ 、収率：16.5%、保持時間：2.728 分、化合物 33 であるように設定された) 及びピーク 2 (50 mg、 $ee\% = 98.5\%$ 、収率：20.6%、保持時間：3.987 分、化合物 34 であるように設定された) を得た。

【0251】

精製条件は、以下のとおりであった：(機器名：MGI 分取 SFC (SFC-14)；クロマトグラフィーカラム：Chiral Pak AD、250 × 30 mm の内径 (I.D.)、10 μm；移動相：相 A：CO₂；相 B：イソプロパノール (0.1% の NH₃・H₂O)；流量：70 mL/分；カラム圧力：100 バール；カラム温度：35；吸収波長：220 nm；及びサイクル時間：約 7 分)。

ピーク 1：LC-MS (ESI)： $m/z = 422.2 [M+H]^+$ ；

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.79 - 8.78 (m, 1H)、8.50 - 8.48 (m, 1H)、7.88 - 7.85 (m, 1H)、7.37 - 7.31 (m, 3H)、7.14 (s, 1H)、5.37 - 5.35 (m, 1H)、4.28 - 4.25 (m, 1H)、4.12 - 4.08 (m, 1H)、3.85 - 3.69 (m, 1H)、3.52 - 3.51 (m, 1H)、3.47 (s, 3H)、3.37 - 3.35 (m, 2H)、3.13 - 3.05 (m, 2H)、2.02 - 2.01 (m, 2H)、1.26 - 1.20 (m, 2H)。

ピーク 2：LC-MS (ESI)： $m/z = 422.2 [M+H]^+$ ；

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.79 - 8.78 (m, 1H)、8.50 - 8.48 (m, 1H)、7.88 - 7.85 (m, 1H)、7.37 - 7.31 (m, 3H)、7.14 (s, 1H)、5.39 - 5.34 (m, 1H)、4.28 - 4.25 (m, 1H)、4.15 - 4.09 (m, 1H)、3.85 - 3.71 (m, 1H)、3.52 - 3.51 (m, 1H)、3.47 (s, 3H)、3.37 - 3.34 (m, 2H)、3.14 - 3.04 (m, 2H)、2.02 - 2.01 (m, 2H)、1.26 - 1.20 (m, 2H)。

【0252】

実施例 35 及び実施例 36：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(4-フルオロ-6-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド及び(S)-N-((R)-1-シアノ-2-(4-フルオロ-6-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド (化合物 35 及び化合物 36)

10

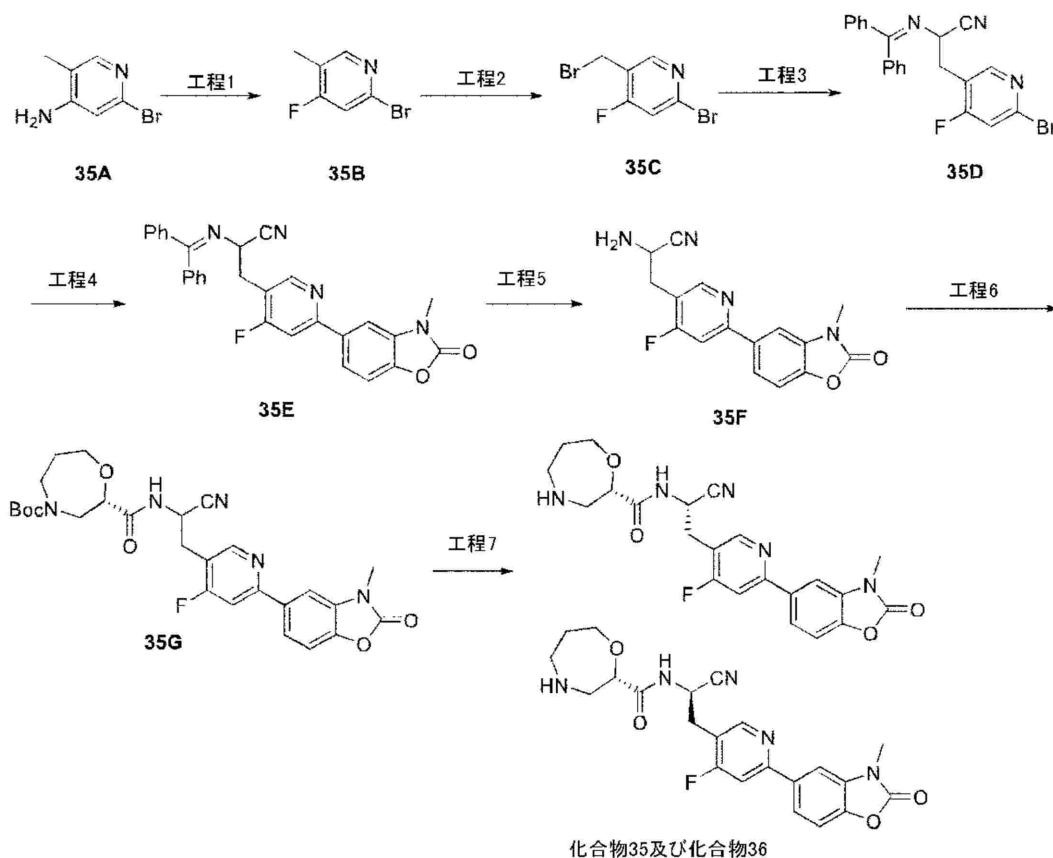
20

30

40

50

【化 1 1 9】



工程 1 : 2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - メチルピリジン (3 5 B)

化合物 3 5 A、すなわち、2 - ブロモ - 4 - アミノ - 5 - メチルピリジン (1 . 8 7 g、1 0 m m o l) を、フッ化水素ピリジン (2 0 m L) に溶解させ、亜硝酸ナトリウム (0 . 8 3 g、1 2 m m o l) を、 -10°C で少しずつ加えた。添加の後、混合物を自然に室温に温め、一晚反応させた。反応が完了した後、水 (1 0 0 m L) を加え、pH を、飽和炭酸水素ナトリウムを用いて 8 に調整した。得られた混合物を酢酸エチル (1 0 0 m L \times 2) で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E : E A = 1 0 : 1、v / v) によって分離して、目標化合物 3 5 B (1 . 2 1 g、収率 : 6 3 . 4 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z、C D C l $_3$) 8 . 2 0 (d、1 H)、7 . 1 9 (d、1 H)、2 . 2 3 (s、3 H)。LC - MS $m/z = 190.0 / 192.0 [M + 1]^+$
【 0 2 5 3 】

工程 2 : 2 - ブロモ - 5 - (ブロモメチル) - 4 - フルオロピリジン (3 5 C)

3 5 B (2 . 8 4 g、1 5 . 0 m m o l) を、四塩化炭素 (5 0 m L) に溶解させ、N - ブロモスクシンイミド (2 . 9 3 g、1 6 . 5 m m o l) 及びアゾジイソブチロニトリル (0 . 4 9 g、3 . 0 m m o l) を加え、混合物を 90°C で 4 時間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル (v / v) = 1 0 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 3 5 C (2 . 4 5 g、6 1 %) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z、C D C l $_3$) 8 . 4 0 (d、1 H)、7 . 2 8 (d、1 H)、4 . 4 3 (s、2 H)。

【 0 2 5 4 】

工程 3 : 3 - (6 - ブロモ - 4 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - ((ジフェニルメチレン) アミノ) プロパンニトリル (3 5 D)

3 5 C (2 . 4 g、8 . 9 m m o l) 及び N - (ジフェニルメチレン) アミノアセトニ

トリル (1.96 g, 8.9 mmol) を、ジクロロメタン (40 mL) に溶解させ、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド (0.17 g, 0.89 mmol) を加えた。水酸化ナトリウム (1.07 g, 26.8 mmol) の水溶液 (4 mL) を激しく攪拌しながら加え、混合物を室温で一晩反応させた。水 (100 mL) を加えた。得られた混合物をジクロロメタン (60 mL × 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v/v) = 10 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 35 D (2.23 g, 61%) を得た。LC-MS (ESI) : m/z = 408.1 [M+H]⁺。

【0255】

工程 4 : 2 - ((ジフェニルメチレン)アミノ) - 3 - (4 - フルオロ - 6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - イル)プロパンニトリル (35 E)

35 D (1.3 g, 3.18 mmol)、1A (0.87 g, 3.18 mmol)、[1, 1' - (ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド (0.35 g, 0.48 mmol)、及び炭酸カリウム (0.88 g, 6.36 mmol) を、ジオキサン (30 mL) 及び水 (5 mL) の混合溶媒に溶解させ、混合物を、5 時間にわたって窒素保護下で、90 °C で反応させた。反応溶液を室温に冷却し、80 mL の水を加えた。得られた混合物を酢酸エチル (60 mL × 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム (50 mL) 及び飽和塩水 (50 mL) で連続して洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v/v) = 3 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 35 E (1.02 g, 67%) を得た。LC-MS (ESI) : m/z = 477.2 [M+H]⁺。

【0256】

工程 5 : 2 - アミノ - 3 - (4 - フルオロ - 6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - イル)プロパンニトリル (35 F)

35 E (1.02 g, 2.14 mmol) を、テトラヒドロフラン (25 mL) 及び水 (5 mL) に溶解させ、5 mL の 1 M の HCl 水溶液を滴下して加え、添加の後、混合物を室温で 5 時間反応させた。反応溶液をエーテル (40 mL) で抽出し、得られた有機層を廃棄した。水性層を、2 M の NaOH 水溶液を用いて約 12 の pH に調整し、次に、DCM (50 mL × 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、表題化合物 35 F (粗生成物、0.64 g) を得て、それを、さらに精製せずに次の反応に直接使用した。LC-MS (ESI) : m/z = 313.1 [M+H]⁺。

【0257】

工程 6 : (2S) - N - (1 - シアノ - 2 - (4 - フルオロ - 6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - イル)エチル) - 1, 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (35 G)

35 F (0.64 g, 2.05 mmol) を、ジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、中間体 INT-3 (0.5 g, 2.05 mmol)、DIPEA (0.53 mg, 4.1 mmol)、及び HATU (0.94 mg, 2.46 mmol) を連続して加え、混合物を室温で 1 時間反応させた。TLC 検出が、完全な反応を示した後、水 (20 mL) を、層形成のために反応溶液に注いだ。有機相を、水 (20 mL) 及び飽和塩水で連続して洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色の油状の粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH (v/v) = 20 : 1) によって精製して、35 G (0.98 g, 収率 : 88.6%) を得た。LC-MS (ESI) : m/z = 540.2 [M+H]⁺。

【0258】

工程 7 : (S) - N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (4 - フルオロ - 6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル)ピリジン - 3 - イ

ル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド及び(S)-N-(R)-1-シアノ-2-(4-フルオロ-6-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物35及び化合物36)

化合物35G(0.98g、1.82mmol)を、ギ酸(10mL)に溶解させ、混合物を50で10分間反応させた。反応溶液を減圧下で濃縮した。ジクロロメタン(40mL)及び飽和炭酸水素ナトリウム(40mL)を加え、混合物を液液分離に供した。水性相をジクロロメタン(50mL×4)で抽出し、有機相を組み合わせ、飽和塩化ナトリウム(40mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、目標化合物(0.76g、収率:95%)を得た。目標化合物を、分取SFCに供して、2つの異性体:ピーク1(保持時間:2.47分、化合物35であるように設定された)及びピーク2(保持時間:3.69分、化合物36であるように設定された)を得た。

10

【0259】

調製条件:機器:MG II分取SFC(SFC-14)。カラム:Chiral Pak AD、250×30mmの内径(I.D.)、10µm。移動相:A:CO₂及びB:メタノール(0.1%のNH₃H₂O)。勾配:B 40%。流量:80mL/分。背圧:100バール。カラム温度:38。波長:220nm。サイクル時間:約10分。試料調製:試料を、15mlのメタノール/ジクロロメタンに溶解させた。注入:3.5ml/注入。

ピーク1:LC-MS m/z=440.1[M+1]⁺。

20

¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.60(d,1H)、7.72(d,1H)、7.67(dd,1H)、7.47(d,1H)、7.32-7.26(m,2H)、5.28-5.17(m,1H)、4.12-3.99(m,2H)、3.81-3.73(m,1H)、3.48(s,3H)、3.34-3.16(m,3H)、3.01-2.80(m,3H)、1.97-1.75(m,2H)。

ピーク2:LC-MS m/z=440.1[M+1]⁺。

¹H NMR(400MHz、CDCl₃) 8.58(d,1H)、7.73(d,1H)、7.67(dd,1H)、7.48(d,1H)、7.32(d,1H)、7.28(d,1H)、5.17(dt,1H)、4.13-4.01(m,2H)、3.83-3.75(m,1H)、3.48(s,3H)、3.38(dd,1H)、3.33-3.19(m,2H)、3.07(dd,1H)、3.02-2.87(m,2H)、2.06-1.78(m,2H)。

30

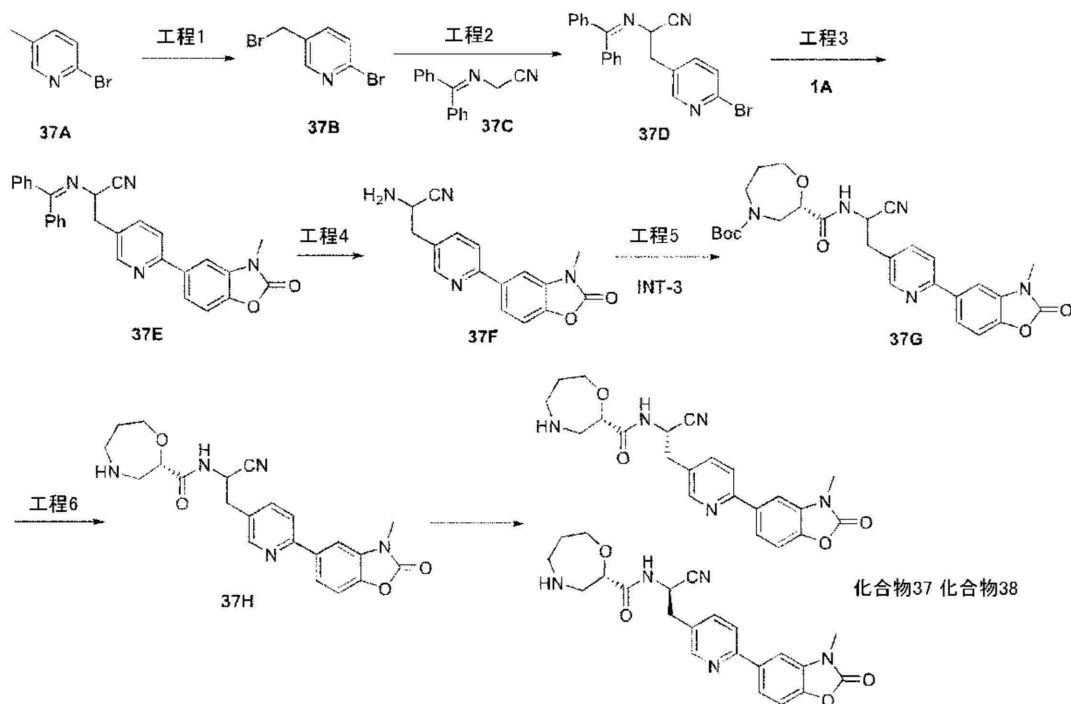
【0260】

実施例37及び実施例38:(S)-N-(S)-1-シアノ-2-(6-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド及び(S)-N-(R)-1-シアノ-2-(6-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物37及び化合物38)

40

50

【化 1 2 0】



10

20

工程 1 : 2 - ブロモ - 5 - (ブロモメチル) ピリジン (3 7 B)

37A (5 g、29.07 mmol) を、四塩化炭素 (50 mL) に溶解させ、N - ブロモスクシンイミド (5.43 g、30.52 mmol) 及びアゾジイソプロチロニトリル (1.19 g、7.27 mmol) を加え、混合物を 90 で 2.5 時間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v/v) = 10 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 37B (4.42 g、61%) を得た。LC - MS (ESI) : m/z = 251.9 [M + H]⁺。

【 0 2 6 1】

工程 2 : 3 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 2 - ((ジフェニルメチレン) アミノ) プロパンニトリル (3 7 D)

37B (4.42 g、17.54 mmol) 及び 37C (3.86 g、17.54 mmol) を、ジクロロメタン (50 mL) に溶解させ、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド (0.33 g、1.75 mmol) を加えた。水酸化ナトリウム (1.40 g、35.08 mmol) の水溶液 (5 mL) を激しく攪拌しながら加え、混合物を室温で一晩反応させた。水 (100 mL) を加えた。得られた混合物をジクロロメタン (30 mL × 3) で抽出した。有機層を組み合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v/v) = 10 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 37D (5.20 g、76%) を得た。

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.16 (s, 1H)、7.64 - 7.57 (m, 2H)、7.50 - 7.32 (m, 8H)、6.96 (q, J = 2.4 Hz、2H)、4.40 (t, J = 6.5 Hz、1H)、3.17 (d, J = 6.5 Hz、2H)。LC - MS (ESI) : m/z = 390.0 [M + H]⁺。

40

【 0 2 6 2】

工程 3 : 2 - ((ジフェニルメチレン) アミノ) - 3 - (6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) プロパンニトリル (3 7 E)

37D (1.5 g、3.84 mmol)、1A (1.06 g、3.84 mmol)、[1, 1' - (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリド (0.28 g、0.38 mmol)、及び炭酸カリウム (1.59 g、11.52 mmol) を、ジオキサ

50

ン (5 0 m L) 及び水 (5 m L) の混合溶媒に溶解させ、混合物を、5 時間にわたって窒素保護下で、9 0 ° で反応させた。反応溶液を室温に冷却し、2 0 0 m L の水を加えた。得られた混合物を酢酸エチル (5 0 m L × 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム (5 0 m L) 及び飽和塩水 (5 0 m L) で連続して洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E : E A (v / v) = 3 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物 3 7 E (1 . 0 2 g 、 5 7 %) を得た。L C - M S (E S I) : m / z = 4 5 9 . 1 [M + H] ⁺。

¹H NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 8 . 4 8 (s , 1 H) 、 7 . 7 4 (s , 1 H) 、 7 . 6 9 - 7 . 6 1 (m , 5 H) 、 7 . 4 9 - 7 . 4 2 (m , 4 H) 、 7 . 3 6 (t , J = 7 . 5 H z 、 2 H) 、 7 . 2 8 - 7 . 2 4 (m , 1 H) 、 6 . 9 8 (d , J = 7 . 7 H z 、 2 H) 、 4 . 5 0 - 4 . 4 2 (m , 1 H) 、 3 . 4 7 (s , 3 H) 、 3 . 2 9 - 3 . 2 4 (m , 2 H) 。

【 0 2 6 3 】

工程 4 : 2 - アミノ - 3 - (6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) プロパンニトリル (化合物 3 7 F) 3 7 E (1 . 0 2 g 、 2 . 1 9 m m o l) を、テトラヒドロフラン (5 0 m L) 及び水 (5 m L) に溶解させ、2 . 5 m L の 1 M の H C l 水溶液を滴下して加え、添加の後、混合物を室温で 5 時間反応させた。反応溶液をエーテル (1 5 m L × 3) で抽出し、得られた有機層を廃棄した。水性層を、2 M の N a O H 水溶液を用いて約 1 2 の p H に調整し、次に、D C M (2 0 m L × 3) で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して、表題化合物 3 7 F (粗生成物、5 8 0 m g) を得て、それを、さらに精製せずに次の反応に直接使用した。L C - M S (E S I) : m / z = 2 9 5 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 2 6 4 】

工程 5 : t e r t - ブチル (2 S) - 2 - ((1 - シアノ - 2 - (6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチル) カルバモイル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (化合物 3 7 G)

I N T - 3 (0 . 3 6 g 、 1 . 2 2 m m o l) を、D M F (5 m L) に溶解させ、次に、H A T U (0 . 6 g 、 1 . 5 9 m m o l) 及び N , N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 4 7 g 、 3 . 6 6 m m o l) を窒素保護下に加えた。混合物を室温で 2 0 分間撹拌した後、3 7 F (0 . 3 g 、 1 . 2 2 m m o l) を加えた。得られた混合物を室温で 3 時間反応させた。反応溶液に、3 0 m L の水を加えた。得られた混合物を E A (1 5 m L × 5) で抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M : M e O H (v / v) = 9 7 : 3) によって分離及び精製して、表題化合物 3 7 G (0 . 3 2 g 、 5 1 %) を得た。L C - M S (E S I) : m / z = 5 2 2 . 2 [M + H] ⁺。

【 0 2 6 5 】

工程 6 : (S) - N - (1 - シアノ - 2 - (6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 3 7 H)

3 7 G (0 . 3 2 g 、 0 . 6 1 m m o l) を、無水ギ酸 (3 m L) に溶解させ、混合物を 5 0 ° で 1 時間反応させた。反応溶液を室温に冷却し、濃縮して、溶媒の大部分を除去した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2 5 m L) を残渣に加え、得られた混合物を、水性層中に生成物がほとんど残らなくなるまで E A で複数回抽出した。有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (D C M : M e O H (v / v) = 1 0 : 1) によって分離及び精製して、化合物 3 7 H (1 4 0 m g 、 5 5 %) を得た。

【 0 2 6 6 】

化合物 3 7 H を、S F C キラル分取分離に供して、ピーク 1 (6 3 m g 、 e e % = 9 8

10

20

30

40

50

. 22%、収率：24.8%、保持時間：2.120分、化合物37であるように設定された)及びピーク2(73mg、ee%=100%、収率：28.7%、保持時間：2.689分、化合物38であるように設定された)を得た。

【0267】

精製条件は、以下のとおりであった：(機器名：MG II分取SFC(SFC-14)；クロマトグラフィーカラム：ChiralPak AD、250×30mmの内径(I.D.)、10µm；移動相：相A：CO₂；相B：メタノール(0.1%のNH₃・H₂O)；流量：80mL/分；カラム圧力：100バール；カラム温度：35；吸収波長：220nm；及びサイクル時間：約16.9分)。

ピーク1：LC-MS(ESI)：m/z=422.3[M+H]⁺。

¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.55(s, 1H)、7.90-7.82(m, 2H)、7.79(m, 2H)、7.37-7.31(m, 1H)、5.17(dd, J=9.0、6.8Hz, 1H)、4.11(dd, J=8.6、3.6Hz, 1H)、4.03-3.95(m, 1H)、3.78(m, 1H)、3.47(s, 3H)、3.34(m, 1H)、3.27-3.14(m, 2H)、2.90(m, 1H)、2.78(m, 1H)、2.62(dd, J=14.4、8.6Hz, 1H)、1.96-1.78(m, 2H)。ピーク2：LC-MS(ESI)：m/z=422.3[M+H]⁺。

¹H NMR(400MHz、CD₃OD) 8.55(s, 1H)、7.90-7.82(m, 2H)、7.81-7.76(m, 2H)、7.36-7.31(m, 1H)、5.12(dd, J=8.6、6.8Hz, 1H)、4.11(dd, J=8.6、3.6Hz, 1H)、4.05(m, 1H)、3.79(m, 1H)、3.47(s, 3H)、3.40-3.33(m, 1H)、3.29-3.20(m, 2H)、3.06-2.89(m, 3H)、2.02-1.83(m, 2H)。

【0268】

実施例39及び実施例40：(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(2-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピリミジン-5-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド及び(R)-1-シアノ-2-(2-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピリミジン-5-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物39及び化合物40)

10

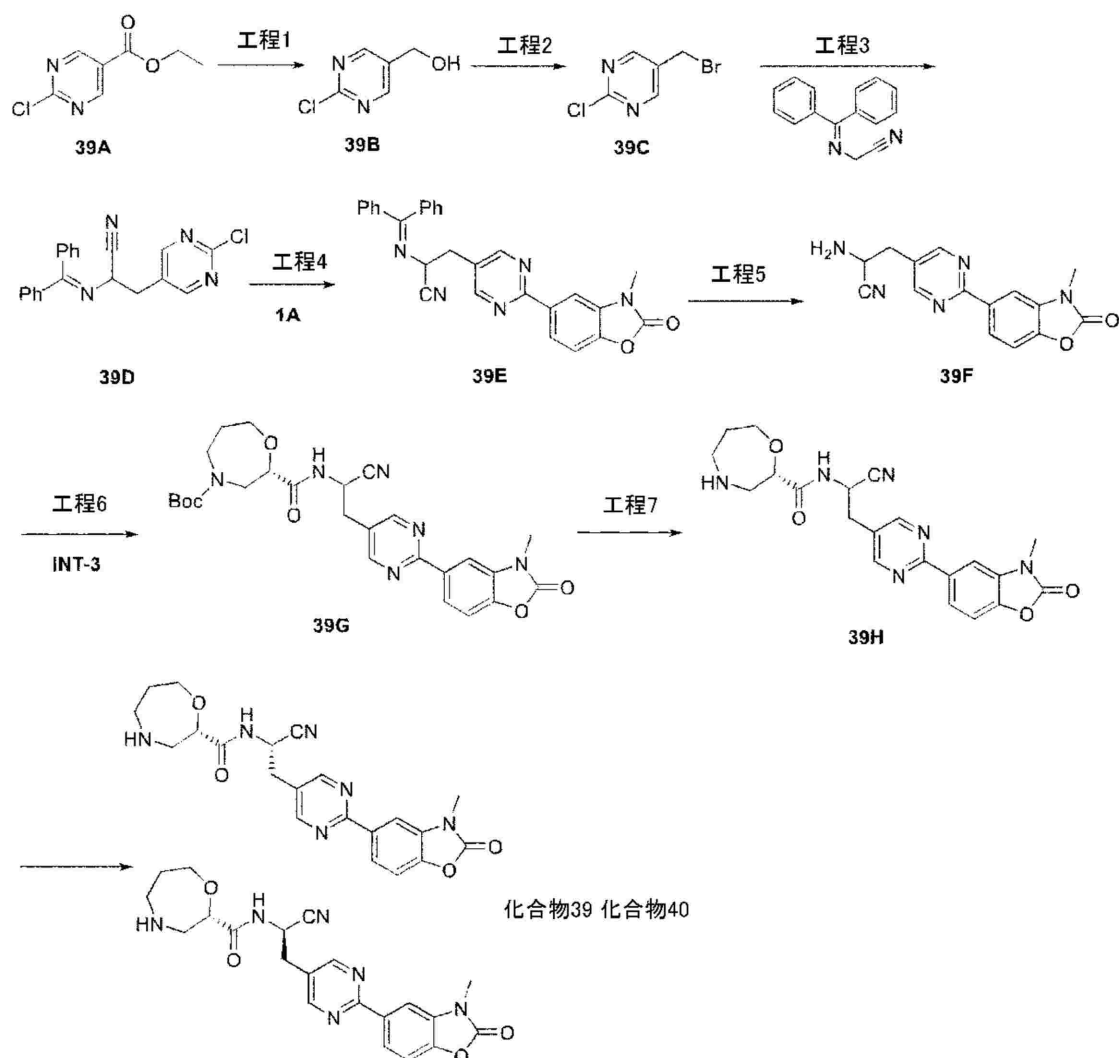
20

30

40

50

【化 1 2 1】



工程 1 : (2 - クロロピリミジン - 5 - イル) メタノール (3 9 B)

3 9 A (2 g 、 1 0 . 7 2 m m o l) を、無水 T H F (2 0 m l) に溶解させ、次に、混合物を、窒素保護下で 0 に冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム (2 1 . 5 m l) を、反応溶液にゆっくりと滴下して加えた。得られた混合物を、0 . 5 時間にわたって氷浴下で撹拌した。T L C 検出は、出発材料の完全な反応を示した。飽和塩化アンモニウム (1 0 m l) を加えて、反応をクエンチし、反応溶液を酢酸エチル (3 × 2 0 m l) で抽出した。有機相を組み合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。残渣をカラム (P E : E A = 1 : 1) に通して、生成物 3 9 B (1 . 2 g 、 7 7 . 4 %) を得た。L C - M S (E S I) : m / z = 1 4 5 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 2 6 9 】

工程 2 : 5 - (プロモメチル) - 2 - クロロピリミジン (3 9 C)

3 9 B (1 g 、 6 . 9 2 m m o l) を、室温で D C M (2 0 m l) に溶解させ、反応溶液を、窒素保護下で 0 に冷却し、トリフェニルホスフィン (1 . 8 2 g 6 . 9 2 m m o l) 及び四臭化炭素 (2 . 2 9 g 、 6 . 9 2 m m o l) をこの温度で加えた。混合物を 0 で 0 . 5 時間撹拌した後、反応溶液を室温に温め、撹拌を 1 . 5 時間にわたって続けた。T L C 検出は、少量の基材がまだ存在していたことを示した。反応溶液を回転蒸発に供し、カラム (P E : E A = 5 : 1) に通して、3 9 C (1 g 、 7 0 %) を得た。L C - M S (E S I) : m / z = 2 0 7 . 1 [M + H] ⁺。

【 0 2 7 0 】

工程 3 : 3 - (2 - クロロピリミジン - 5 - イル) - 2 - ((ジフェニルメチレン) アミ

10

20

30

40

50

ノ) プロパンニトリル (39D)

39C (1 g, 4.82 mmol)、ジフェニルメチレンアミノアセトニトリル (1.06 g, 4.82 mmol)、及びベンジルトリメチルアンモニウムクロリド (0.18 g, 0.96 mmol) を、室温でDCM (30 ml) に溶解させた。NaOH (0.8 ml, 19 mol/L) を反応溶液にゆっくりと加え、反応溶液を室温で一晩攪拌した。水 (20 ml) を加えて、反応をクエンチした。得られた混合物をDCM (20 ml × 3) で抽出し、有機相を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転蒸発に供し、カラム (PE : EA = 3 : 1) に通して、生成物39D (1.1 g, 65.8%) を得た。LC-MS (ESI) : m/z = 347.1 [M + H]⁺。

【0271】

工程4 : 2 - ((ジフェニルメチレン) アミノ) - 3 - (2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 5 - イル) プロパンニトリル (39E)

反応剤39D (1.1 g, 3.17 mmol) 及び1A (0.96 g, 3.49 mmol) を、1, 4 - ジオキサン (100 ml) に溶解させ、次に、炭酸カリウム (1.31 g, 9.51 mmol) 及びPd (dppf) Cl₂ (0.23 g, 0.32 mmol) を加えた。混合物を窒素置換の保護下に置き、100 °C で反応させた。TLC及びLC-MSは、少量の出発材料がまだ存在していたことを示した。反応溶液を濃縮し、回転蒸発に供し、次に、DCMに溶解させ、セライトに通して吸引によりろ過して取り出し、ろ液を回転蒸発に供し、カラム (EA / PE = 0% ~ 40%) に通して、淡黄色の固体39E (1.1 g, 75.5%) を得た。LC-MS (ESI) : m/z = 460.2 [M + H]⁺。

【0272】

工程5 : 2 - アミノ - 3 - (2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 5 - イル) プロパンニトリル (39F)

基材39E (1.1 g, 2.39 mmol) を、DCM (30 ml) に溶解させ、1 M のHCl (7.2 ml) を加え、混合物を室温で3時間攪拌した。TLC検出は、出発材料の完全な反応を示した。溶液を8 ~ 10のpHに調整し、次に、EA (20 ml × 2) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転蒸発に供して、生成物39F (0.6 g, 85%) を得た。LC-MS (ESI) : m/z = 296.1 [M + H]⁺。

【0273】

工程6 : (2S) - tert - ブチル 2 - (1 - シアノ - 2 - (2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチルカルバモイル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (39G)

INT-3 (0.5 g, 2.03 mmol)、HATU (0.85 g, 2.23 mmol)、及びDIPEA (0.7 ml) を、室温でDCM (30 ml) に溶解させた。混合物を室温で10分間攪拌した後、39F (0.6 g, 2.03 mmol) を加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。TLC検出は、反応が完了したことを示した。水 (10 ml) を加えて、反応をクエンチし、反応溶液をジクロロメタン (15 ml × 2) で抽出した。有機相を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 1) によって精製して、生成物39G (0.6 g, 56%) を得た。LC-MS (ESI) : m/z = 523.2 [M + H]⁺。

【0274】

工程7 : (2S) - N - (1 - シアノ - 2 - (2 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチル) - 1 , 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (39H)

39G (0.6 g, 1.15 mmol) を、無水ギ酸 (20 ml) に溶解させ、混合物を室温で2時間攪拌した後、TLC検出は、基材の完全な反応を示した。ギ酸を、低温で回転蒸発によって除去し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、pHを8 ~ 10に調整

10

20

30

40

50

した。得られた混合物をDCM(20ml×2)で抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、回転蒸発に供し、カラム(DCM:CH₃OH=10:1)に通して、化合物39H(0.15g、31%)を得た。化合物39HをSFCキラル分取分離に供して、ピーク1(保持時間:1.528分、化合物39Hであるように設定された)及びピーク2(保持時間:2.387分、化合物40であるように設定された)を得た。

【0275】

溶解方法は、以下のとおりであった:(機器名:MG II分取SFC(SFC-14);クロマトグラフィーカラム:ChiralPak AD、250×30mmの内径(I.D.)、10µm;移動相:相A:CO₂;相B:イソプロパノール(0.1%のNH₃・H₂O);流量:80mL/3分;カラム圧力:100バール;カラム温度:35;吸収波長:220nm;及びサイクル時間:3分)。

10

ピーク1:¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.79-8.78(m, 1H)、8.38-8.35(m, 1H)、7.43-7.38(m, 3H)、6.48-6.46(m, 1H)、5.03-4.99(m, 1H)、4.05-4.02(m, 1H)、3.90-3.84(m, 1H)、3.76-3.70(m, 1H)、3.50(s, 3H)、3.25-3.09(m, 4H)、2.86-2.80(m, 1H)、2.70-2.58(m, 2H)、1.80-1.71(m, 2H)。

ピーク2:¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.79-8.78(m, 1H)、8.38-8.35(m, 1H)、7.43-7.38(m, 3H)、6.48-6.46(m, 1H)、5.03-4.99(m, 1H)、4.05-4.02(m, 1H)、3.90-3.84(m, 1H)、3.76-3.70(m, 1H)、3.50(s, 3H)、3.25-3.09(m, 4H)、2.86-2.80(m, 1H)、2.70-2.58(m, 2H)、1.80-1.71(m, 2H)。

20

【0276】

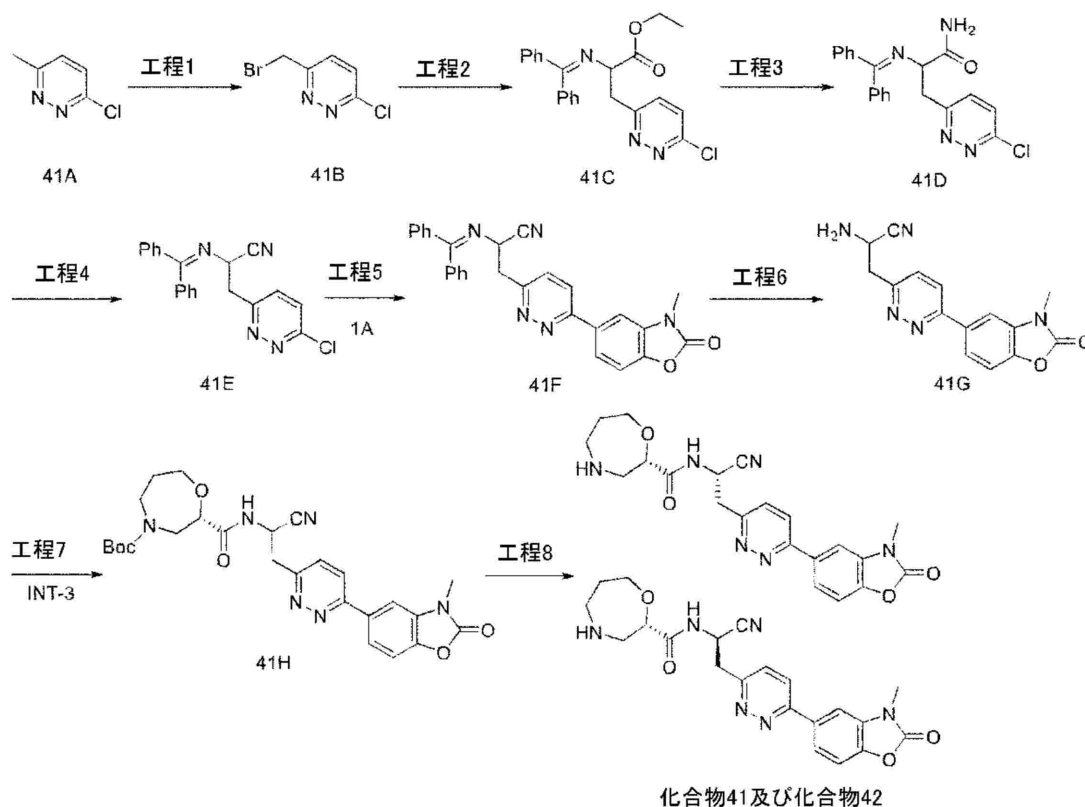
実施例41及び42:(S)-N-((S)-1-シアノ-2-(6-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド及び(S)-N-((R)-1-シアノ-2-(6-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)ピリダジン-3-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物41及び化合物42)

30

40

50

【化 1 2 2】



工程 1 : 3 - (プロモメチル) - 6 - クロロピリダジン (4 1 B)

3 - (メチル) - 6 - クロロピリダジン (12 . 8 g、100 mmol) を、四塩化炭素 (300 mL) に溶解させ、N - プロモスクシンイミド (17 . 8 g、100 mmol) 及びアゾジイソプロチロニトリル (3 . 4 g、20 mmol) を加え、混合物を 70 °C で一晩反応させ、ろ過した。ろ液を濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v / v) = 1 : 10 ~ 1 : 5) によって分離及び精製して、表題化合物 4 1 B (4 g、収率 : 20 %) を得た。LCMS $m/z = 207 . 46 [M + 1] ^ +$

【 0 2 7 7 】

工程 2 : エチル 3 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 2 - ((ジフェニルメチレン) アミノ) プロパノエート (4 1 C)

エチル 2 - ((ジフェニルメチレン) アミノ) アセテート (6 . 18 g、23 . 14 mmol)、テトラブチルアンモニウムブロミド (9 . 32 g、28 . 92 mmol)、及び水酸化カリウム (3 . 25 g、2 . 24 mmol) を、トルエン (100 mL) 及び水 (20 mL) の混合溶媒に溶解させた。4 1 B (4 . 0 g、19 . 28 mmol) を氷浴下に加え、混合物を自然に室温に温め、2 時間反応させた。水 (50 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。有機相を、水 (50 mL × 3) で 3 回洗浄し、次に、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v / v) = 1 : 10 ~ 1 : 5) によって分離及び精製して、表題化合物 4 1 C (3 . 4 g、収率 : 45 %) を得た。LCMS $m/z = 394 . 12 [M + 1] ^ +$

【 0 2 7 8 】

工程 3 : 3 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 2 - ((ジフェニルメチレン) アミノ) プロパンアミド (4 1 D)

4 1 C (3 . 4 g、8 . 7 mmol) を、アンモニアメタノール溶液 (7 N、50 mL) に溶解させ、混合物を、密閉管 (120 mL) 中で一晩、80 °C で反応させた。濃縮後、反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH : DCM (v / v) = 1 : 10) によって分離及び精製して、表題化合物 4 1 D (1 . 8 g、収率 : 56 %) を

得た。LCMS $m/z = 365.11 [M+1]^+$

【0279】

工程4：3 - (6 - クロロピリダジン - 3 - イル) - 2 - ((ジフェニルメチレン) アミノ) プロパンニトリル (41E)

41D (1.8 g, 4.93 mmol) を、ジクロロメタン (30 mL) に溶解させ、バージェス試薬 (2.35 g, 9.86 mmol) を加え、混合物を室温で2時間反応させた。濃縮後、反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v/v) = 1 : 5 ~ 5 : 5) によって分離及び精製して、表題化合物41E (1.4 g、収率 : 82%) を得た。LCMS $m/z = 347.13 [M+1]^+$

【0280】

工程5：2 - ((ジフェニルメチレン) アミノ) - 3 - (6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) ピリダジン - 3 - イル) プロパンニトリル (41F)

41E (1.4 g, 4.04 mmol) を、ジオキサン (30 mL) に溶解させ、1A (2.22 g, 8.08 mmol)、炭酸カリウム (1.67 g, 12.12 mmol)、[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウムジクロリド (590 mg, 0.81 mmol) 及び次に水 (6 mL) を加えた。混合物を、2時間にわたって窒素保護下で、120 °C で、マイクロ波反応器中で反応させた。濃縮後、反応混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EA (v/v) = 1 : 5 ~ 1 : 1) によって分離及び精製して、表題化合物41F (800 mg、収率 : 43%) を得た。LCMS $m/z = 460.17 [M+1]^+$

【0281】

工程6：2 - アミノ - 3 - (6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) ピリダジン - 3 - イル) プロパンニトリル (41G)

41F (800 mg, 1.74 mmol) を、ジオキサン (20 mL) に溶解させ、塩酸溶液 (0.5 N, 8 mL) を加え、混合物を、室温で0.5時間反応させた。pHを、飽和炭酸ナトリウム水溶液を用いて7 ~ 8に調整した。得られた混合物をジクロロメタン (30 mL x 3) で抽出し、有機相を組み合わせ、飽和塩水 (30 mL x 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH : DCM (v/v) = 1 : 100 ~ 1 : 10) によって分離及び精製して、表題化合物41G (300 mg、収率 : 58%) を得た。LCMS $m/z = 296.11 [M+1]^+$

【0282】

工程7：tert - ブチル (2S) - 2 - ((1 - シアノ - 2 - (6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) ピリダジン - 3 - イル) エチル) カルバモイル) - 1, 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (41H)

41G (300 mg, 1.02 mmol) を、DMF (20 mL) に溶解させ、次に、HATU (390 mg, 1.02 mmol)、DIPEA (260 mg, 2.02 mmol)、及びINT - 3 (250 mg, 1.02 mmol) を連続して加えた。混合物を室温で12時間反応させた。水 (30 mL) を加え、得られた混合物を酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出した。有機相を組み合わせ、水 (30 mL x 2) 及び飽和塩水 (30 mL x 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH : DCM (v/v) = 1 : 100 ~ 1 : 10) によって分離及び精製して、表題化合物41H (300 mg、収率 : 56%) を得た。LCMS $m/z = 523.22 [M+1]^+$

【0283】

工程8：(S) - N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) ピリダジン - 3 - イル) エチル) - 1, 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド及び (S) - N - ((R) - 1 - シアノ - 2 - (6 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾール - 5

10

20

30

40

50

-イル)ピリダジン-3-イル)エチル)-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド
(化合物41及び化合物42)

41H(300mg、0.57mmol)を、アセトニトリル(20mL)に溶解させ、p-トルエンスルホン酸(332mg、1.71mmol)を加えた。混合物を30で3時間反応させ、次に、飽和炭酸ナトリウム水溶液を用いてpH=7~8に調整し、ジクロロメタン(40mL×3)で抽出した。有機相を組み合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM:MeOH(v/v)=0.01:1~0.1:1)によって分離及び精製して、粗化合物を得た。

【0284】

150mgの粗化合物を取り、キラル分取分離に供して、2つの光学異性体を得た：ピーク1(保持時間：2.088分、30mg、ee=99%、化合物41であるように設定された)及びピーク2(保持時間：2.955分、30mg、ee=99%、化合物42であるように設定された)。溶解条件：機器：MG II分取SFC(SFC-14)；カラム：ChiralPak AD、250×30mmの内径(I.D.)；移動相：A：CO₂、及びB：エタノール(0.05%のNH₃H₂O)；勾配：B 40%；流量：70mL/分；背圧：100バール；カラム温度：38；波長：220nm；サイクル：13分；試料調製：化合物1を、メタノールに溶解させて、15mg/mLの濃度を得た；及び注入：1.0mL/注入。

ピーク1：MS M/Z(ESI)：m/z=423.17[M+1]⁺。

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.73(d, 1H)、8.27(d, 1H)、8.08(d, 1H)、8.00-7.90(m, 1H)、7.78(d, 1H)、7.50(d, 1H)、5.41-5.32(m, 1H)、4.02-3.84(m, 2H)、3.78-3.49(m, 3H)、3.44(s, 3H)、3.18-3.07(m, 1H)、2.90-2.53(m, 4H)、1.82-1.63(m, 2H)。

ピーク2：MS M/Z(ESI)：m/z=423.17[M+1]⁺。

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.75(d, 1H)、8.27(d, 1H)、8.07(d, 1H)、7.98-7.86(m, 1H)、7.78(d, 1H)、7.50(d, 1H)、5.62-5.19(m, 1H)、4.05-3.97(m, 1H)、3.92-3.82(m, 1H)、3.77-3.66(m, 1H)、3.66-3.51(m, 2H)、3.43(s, 3H)、3.09-3.00(m, 1H)、2.86-2.70(m, 1H)、2.69-2.51(m, 3H)、1.80-1.63(m, 2H)。

【0285】

実施例43：N-((S)-1-シアノ-2-(3-フルオロ-4'-(ペンタフルオロ-16-スルファニル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)エチル)-6-メトキシ-1,4-オキサゼパン-2-カルボキサミド(化合物43)

10

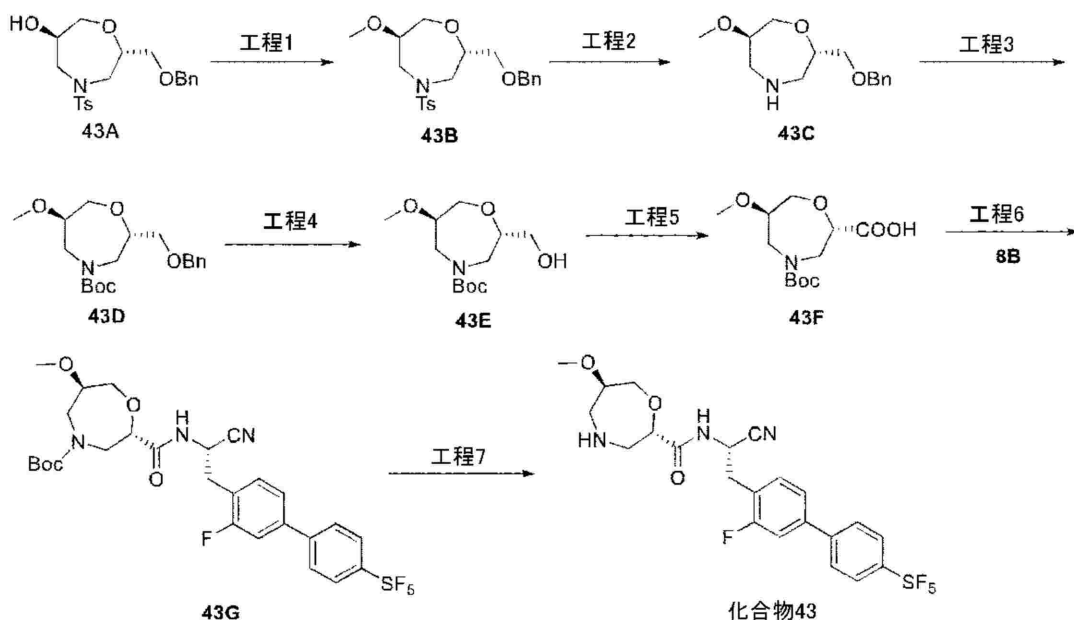
20

30

40

50

【化 1 2 3】



10

工程 1 : (2 S , 6 R) - 2 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 6 - メトキシ - 4 - トシル - 1 , 4 - オキサゼパン (4 3 B)

20

4 3 A (0 . 5 g , 1 . 2 8 m m o l 、 文 献 : E u r . J . O r g . C h e m . 2 0 0 7 , 2 1 0 7 ~ 2 1 1 3 (D O I : 1 0 . 1 0 0 2 / e j o c . 2 0 0 7 0 0 0 1 1 を 参 照 して 調 製 さ れ た) を 、 テ トラ ヒ ド ロ フ ラ ン (2 0 m L) に 溶 解 さ せ 、 水 素 化 ナ ト リ ウ ム (0 . 2 6 g , 6 . 4 m m o l) を 0 で 加 え 、 混 合 物 を 3 0 分 間 攪 拌 し た 後 、 ヨ ー ド メ タ ン (0 . 9 1 g , 6 . 4 m m o l) を 加 え た 。 得 ら れ た 混 合 物 を 室 温 で 3 時 間 反 応 さ せ た 後 、 水 (3 0 m L) を 0 で 加 え た 。 次 に 、 混 合 物 を E A (2 0 m L × 3) で 抽 出 し 、 飽 和 塩 水 で 洗 浄 し 、 無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム 上 で 乾 燥 さ せ 、 濃 縮 し て 、 無 色 油 4 3 B (0 . 4 g 、 収 率 : 7 7 %) を 得 た 。

【 0 2 8 6 】

30

工程 2 : (2 S , 6 R) - 2 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 6 - メトキシ - 1 , 4 - オキサゼパン (4 3 C)

4 3 B (0 . 3 g , 0 . 7 4 m m o l) を 、 メ タ ノ ー ル (1 0 m L) に 溶 解 さ せ 、 削 り 屑 状 マ グ ネ シ ウ ム (2 . 3 6 g , 9 7 . 0 8 m m o l) を 加 え 、 混 合 物 を 、 2 時 間 に わ た っ て 5 0 で 超 音 波 処 理 に 供 し た 後 、 混 合 物 を 室 温 で 1 6 時 間 反 応 さ せ 、 次 に 、 ろ 過 し 、 濃 縮 し て 、 白 色 の 油 4 3 C (0 . 1 8 g 、 収 率 : 9 6 %) を 得 て 、 そ れ を 次 の 工 程 に 直 接 使 用 し た 。 L C - M S (E S I) : m / z = 2 5 2 . 3 [M + 1] +

【 0 2 8 7 】

工程 3 : (2 S , 6 R) - tert - ブチル 2 - ((ベンジルオキシ) メチル) - 6 - メトキシ - 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (4 3 D)

40

4 3 C (0 . 1 8 g , 0 . 7 2 m m o l) を 、 D C M (1 0 m L) に 溶 解 さ せ 、 ト リ エ チ ル ア ミ ン (0 . 0 8 7 g , 0 . 8 5 m m o l) 及 び T B S C l (0 . 3 7 g , 1 . 7 1 m m o l) を 連 続 して 加 え 、 混 合 物 を 、 2 時 間 に わ た っ て 窒 素 保 護 下 で 、 室 温 で 反 応 さ せ た 後 、 反 応 混 合 物 を 濃 縮 乾 固 さ せ 、 残 渣 を 、 カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー (P E : E A = 1 0 : 1 ~ 4 : 1) に よ っ て 精 製 し て 、 無 色 油 4 3 D (0 . 1 2 g 、 収 率 : 4 7 %) を 得 た 。

【 0 2 8 8 】

工程 4 : (2 S , 6 R) - tert - ブチル 2 - (ヒ ド ロ キ シ メ チ ル) - 6 - メ ト キ シ - 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (4 3 E) 4 3 D (0 . 1 2 g , 0 . 3 4 m m o l) を 、 メ タ ノ ー ル (1 0 m L) に 溶 解 さ せ 、 パ ラ ジ ウ ム 炭 素 (0 . 1 g , 1 0 %) を 加 え 、 混 合 物 を 、 2 4 時 間 に わ た っ て 水 素 雰 囲 気 下 で 反 応 さ せ た 後 、 反 応 混 合 物 を ろ

50

過し、次に、濃縮乾固させて、無色油 43E (0.08 g、収率：86%) を得た。

【0289】

工程5：(2S, 6R) - 4 - (tert - ブトキシカルボニル) - 6 - メトキシ - 1, 4 - オキサゼパン - 2 - カルボン酸 (43F) 43E (0.095 g、0.3 mmol) を、アセトン (7 mL) に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム (3 mL)、臭化ナトリウム (0.025 g、0.24 mmol)、及びTEMPO (0.004 g、0.024 mmol) を加えた。次に、トリクロロイソシアヌル酸 (0.25 g、1.06 mmol) を0 で加えた。混合物を16時間反応させた。希塩酸を加えて、pHを5~6に調整し、水 (30 mL) を加えた。得られた混合物をジクロロメタン (20 mL x 3) で抽出し、有機相を、水 (30 mL) 及び飽和塩化ナトリウム (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮乾固させて、黄色の油 43F (0.046 g、収率：44%) を得た。

10

【0290】

工程6：tert - ブチル - 2 - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (3 - フルオロ - 4' - (ペンタフルオロ - 16 - スルファニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル) カルバモイル) - 6 - メトキシ - 1, 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート (43G) 化合物 8B (400 mg、1.1 mmol)、43F (300 mg、1.1 mmol)、HATU (458 mg、1.65 mmol)、及びDIEA (0.54 mL、3.3 mmol) を混合し、DMFに溶解させ、混合物を室温で一晩攪拌した。LCMSによって検出される反応の完了の後、水及びEAを抽出のために加え、有機相を乾燥させ、濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) によって分離して、表題化合物 43G (512 mg、75%) を得た。LC - MS (ESI) : m/z = 624.2 [M + H]⁺。

20

【0291】

工程7：N - ((S) - 1 - シアノ - 2 - (3 - フルオロ - 4' - (ペンタフルオロ - 16 - スルファニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル) - 6 - メトキシ - 1, 4 - オキサゼパン - 2 - カルボキサミド (化合物 43)

化合物 43 (512 mg、0.82 mmol) を、40 mL のアセトニトリルに溶解させ、p - トルエンスルホン酸 (706 mg、2.46 mmol) を加え、混合物を40に加熱し、2時間反応させた。LCMSによって検出される反応の完了の後、反応溶液を濃縮し、EA及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を抽出のために加え、液液分離を行った。有機相を乾燥させ、濃縮し、残渣を、カラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 10 : 1) によって分離して、表題化合物 43 (75 mg、17%) を得た。LC - MS (ESI) : m/z = 524.2 [M + H]⁺。

30

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : 8.74 (d, 1H)、7.92 - 8.00 (m, 4H)、7.48 - 7.66 (m, 3H)、5.03 - 5.09 (m, 1H)、3.97 - 4.01 (m, 2H)、3.56 - 3.59 (m, 1H)、3.28 - 3.30 (m, 1H)、3.24 - 3.25 (m, 6H)、2.78 - 2.89 (m, 3H)、1.91 (s, 1H)。

【0292】

生物学的試験

1. インビトロDPP1酵素活性アッセイ

100 μg/mL の最終濃度の組み換えヒトDPP1酵素 (R&D Systems、Cat. No. 1071 - CY) を、20 μg/mL の最終濃度の組み換えヒトカテプシンL (R&D Systems、Cat. No. 952 - CY) と混合し、室温で1時間インキュベートして、DPP1酵素を活性化した。活性化されたDPP1酵素を、100倍希釈し、様々な濃度の5 μL の化合物及び5 μL の希釈されたDPP1酵素を、384ウェルプレートに加え、室温で30分間インキュベートした。20 μM の濃度の10 μL の基質Gly - Arg - AMC (bachem、Cat. No. I - 1215) を加えた後、インキュベーションを、室温で60分間続け、蛍光強度を、マイクロプレートリーダー

40

50

－（励起 = 380 nm 及び発光 = 460 nm）を用いて検出した。IC₅₀ 値を、Origin 2019 ソフトウェアの D o s R e s p 機能を用いて計算した。

【0293】

試験結果：本発明の化合物は、DPP1 受容体に対する阻害活性を示した。DPP1 受容体に対する例の化合物の IC₅₀ 値は、100 nM 未満の範囲内であった。いくつかの例の試験結果を、表 1 に示した。

【0294】

【表 1】

表 1 DPP1 阻害活性

化合物番号	IC ₅₀ /nM
化合物 1	1.6
化合物 10	6.7
化合物 11	239
化合物 12	21
化合物 13	71
化合物 14	12.9
化合物 15	33
化合物 17	7.4
化合物 23	0.5
化合物 29	4.9
化合物 35	4.0
化合物 43	0.3

10

20

30

【0295】

結論：本発明の化合物は、DPP1 受容体に対する比較的高い阻害活性を示した。

【0296】

2. ラットにおける薬物動態実験

1.1 試験動物：雄SDラット、約220g、6～8週齢の、6匹のラット/化合物。ラットを、CHENGDU DOSSY EXPERIMENTAL ANIMALS CO., LTD から購入した。

【0297】

1.2 試験設計：実験当日、6匹のSDラットを、体重に応じてランダムにグループに分けた。ラットを絶食させたが、投与の1日前に12～14時間水を与え、投与の4時間後に給餌した。

40

【0298】

50

【表 2】

表 2 投与情報

群	ラットの 数	投与情報					
	雄	試験化合物	投与の用量 (mg/kg)	投与濃度 (mg/mL)	投与体積 (mL/kg)	採取される 試料	投与の 形態
G1	3	INS1007	1	0.2	5	血漿	静脈内
G2	3	化合物 1	1	0.2	5	血漿	
G3	3	INS1007	3	0.3	10	血漿	胃内
G4	3	化合物 1	3	0.3	10	血漿	

10

【0299】

静脈内投与用のビヒクル：5%のDMA + 5%のSoluto1 + 90%の生理食塩水；胃内投与用のビヒクル：0.5%のMC；及び対照化合物INS1007、すなわち、特許国際公開第2015110826 A1号パンフレット中の化合物2を、この特許の方法を参照して調製した。

20

【0300】

投与の前及び後に、0.1mLの血液を、イソフルラン麻酔下でラットの眼窩から採取し、EDTA K2遠心分離管に入れた。血液を、10分間にわたって5000rpm及び4で遠心分離して、血漿を収集した。静脈内投与群の血液採取時点：0、5、15、30分、1、2、4、6、8、及び24時間；並びに胃内投与群の血液採取時点：0、5、15、30分、1、2、4、6、8、及び24時間。分析及び検出の前に、全ての試料を-80で貯蔵した。

【0301】

【表 3】

30

表 3 ラットの血漿中の試験化合物の薬物動態パラメータ

試験化合物	投与の形態	CL (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	AUC _{0-t} (hr ^o ng/mL)	F (%)
INS1007	静脈内 (1 mg/kg)	2.08	0.738	8396	-
化合物 1		1.66	0.753	9503	-
INS1007	胃内 (3 mg/kg)	-	-	22201	88.1
化合物 1		-	-	31159	> 100

40

【0302】

結論：本発明の化合物は、比較的良好なバイオアベイラビリティ及び薬物動態特性を有する。

【0303】

3.14日の反復経口投与後のラットにおける毒性試験

体重に応じて、SDラットを、ランダムに以下の群に分けた：ビヒクル対照群（0.5%のMC）、INS1007（30、100、及び300mg/kg）群、及び化合物（30、100、及び300mg/kg）群。投与群では、16匹のラットが、各群に含ま

50

れ、ビヒクル対照群では、10匹のラットが含まれ、群のそれぞれに同数の雄及び雌ラットを含んでいた。ラットに、14日間連続で毎日、対応する濃度の薬物又はビヒクルを強制経口投与し、7日間の回復期を設けた。投与期間中、全身症状を観察し、体重及び食物摂取を、各群について測定した。投与期間の最後及び回復期の最後に、血液学的検査、血清生化学検査及び肉眼的解剖学的検査を、各群のラットにおいて別々に行った。

【0304】

結論：本発明の化合物は、INS1007より毒性が低く、したがって同じ用量でより安全である。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

		F I		
A 6 1 K	31/675 (2006.01)	A 6 1 K	31/675	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
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	43/00	1 0 5
C 0 7 F	9/6527(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
		C 0 7 F	9/6527	

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 202110167731.5

(32)優先日 令和3年2月7日(2021.2.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

前置審査

中華人民共和国 6 1 1 1 3 0 スーチョアン、 チェンドウ、 ウェンジャン ディストリクト、 アクロス ザ タイワン ストレート テクノロジー インダストリー デベロップメント パーク、 ビバリー ロード ナンバー . 1 3 6

(72)発明者

シ、 チョンジュン

中華人民共和国 6 1 1 1 3 0 スーチョアン、 チェンドウ、 ウェンジャン ディストリクト、 アクロス ザ タイワン ストレート テクノロジー インダストリー デベロップメント パーク、 ビバリー ロード ナンバー . 1 3 6

(72)発明者

チャン、 グオビャオ

中華人民共和国 6 1 1 1 3 0 スーチョアン、 チェンドウ、 ウェンジャン ディストリクト、 アクロス ザ タイワン ストレート テクノロジー インダストリー デベロップメント パーク、 ビバリー ロード ナンバー . 1 3 6

(72)発明者

チェン、 レイ

中華人民共和国 6 1 1 1 3 0 スーチョアン、 チェンドウ、 ウェンジャン ディストリクト、 アクロス ザ タイワン ストレート テクノロジー インダストリー デベロップメント パーク、 ビバリー ロード ナンバー . 1 3 6

(72)発明者

ワン、 ウェンジン

中華人民共和国 6 1 1 1 3 0 スーチョアン、 チェンドウ、 ウェンジャン ディストリクト、 アクロス ザ タイワン ストレート テクノロジー インダストリー デベロップメント パーク、 ビバリー ロード ナンバー . 1 3 6

(72)発明者

チャン、 シャオボ

中華人民共和国 6 1 1 1 3 0 スーチョアン、 チェンドウ、 ウェンジャン ディストリクト、 アクロス ザ タイワン ストレート テクノロジー インダストリー デベロップメント パーク、 ビバリー ロード ナンバー . 1 3 6

(72)発明者

ジェン、 ディンギユ

中華人民共和国 6 1 1 1 3 0 スーチョアン、 チェンドウ、 ウェンジャン ディストリクト、 アクロス ザ タイワン ストレート テクノロジー インダストリー デベロップメント パーク、 ビバリー ロード ナンバー . 1 3 6

(72)発明者

スー、 ボ

中華人民共和国 6 1 1 1 3 0 スーチョアン、 チェンドウ、 ウェンジャン ディストリクト、 アクロス ザ タイワン ストレート テクノロジー インダストリー デベロップメント パーク、 ビバリー ロード ナンバー . 1 3 6

(72)発明者

リウ、 シン

中華人民共和国 6 1 1 1 3 0 スーチョアン、 チェンドウ、 ウェンジャン ディストリクト、 アクロス ザ タイワン ストレート テクノロジー インダストリー デベロップメント パーク、 ビバリー ロード ナンバー . 1 3 6

(72)発明者

ワン、 ヤジュン

- 中華人民共和国 611130 スーチョアン、チェンドウ、ウエンジャン ディストリクト、ア
クロス ザ タイワン ストレート テクノロジー インダストリー デベロップメント パーク、ピ
バリー ロード ナンバー . 136
- (72)発明者 イエ、フェイ
- 中華人民共和国 611130 スーチョアン、チェンドウ、ウエンジャン ディストリクト、ア
クロス ザ タイワン ストレート テクノロジー インダストリー デベロップメント パーク、ピ
バリー ロード ナンバー . 136
- (72)発明者 タン、ピングミン
- 中華人民共和国 611130 スーチョアン、チェンドウ、ウエンジャン ディストリクト、ア
クロス ザ タイワン ストレート テクノロジー インダストリー デベロップメント パーク、ピ
バリー ロード ナンバー . 136
- (72)発明者 ニ、ジャ
- 中華人民共和国 611130 スーチョアン、チェンドウ、ウエンジャン ディストリクト、ア
クロス ザ タイワン ストレート テクノロジー インダストリー デベロップメント パーク、ピ
バリー ロード ナンバー . 136
- (72)発明者 チャン、チェン
- 中華人民共和国 611130 スーチョアン、チェンドウ、ウエンジャン ディストリクト、ア
クロス ザ タイワン ストレート テクノロジー インダストリー デベロップメント パーク、ピ
バリー ロード ナンバー . 136
- (72)発明者 ヤン、パンケ
- 中華人民共和国 611130 スーチョアン、チェンドウ、ウエンジャン ディストリクト、ア
クロス ザ タイワン ストレート テクノロジー インダストリー デベロップメント パーク、ピ
バリー ロード ナンバー . 136
- 審査官 奥谷 暢子
- (56)参考文献 特表2011-506421 (JP, A)
特表2016-510784 (JP, A)
特表2012-526093 (JP, A)
Doyle, Kevin et al. , Discovery of Second Generation Reversible Covalent DPP1 Inhibitors Le
ading to an Oxazepane Amidoacetonitrile Based Clinical Candidate (AZD7986) , Journal of
Medicinal Chemistry , 2016年 , (2016), 59(20), 9457-9472
Huang, Lei-Lei et al. , 3D-QSAR, molecular docking and molecular dynamics simulations of
oxazepane amidoacetonitrile derivatives as novel DPPI inhibitors , Journal of Molecular Str
ucture , 2018年 , (2018), 1168, 223-233
Kaeck, Helena et al. , DPP1 Inhibitors: Exploring the Role of Water in the S2 Pocket of DPP1
with Substituted Pyrrolidines , ACS Medicinal Chemistry Letters , 2019年 , (2019), 10(8),
1222-1227
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D
A 6 1 K
A 6 1 P
C 0 7 F
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)